НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ
лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 3006-0818
ISSN 2310-6115
(online)

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#5 ОКТЯБРЬ 2026 Г.

ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ
PHARMACY OF KAZAKHSTAN

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Главный редактор

ДиханбаевДауренМуратович-ГенеральныйдиректорРГПнаПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, доктор философии (PhD), магистр общественного здравоохранения (MPH).

Выпускающий редактор: Тян Марина Александровна - Внештатный сотрудник РГП на ПХВ «НЦЭЛС и МИ» КМ и ФК МЗ РК в г. Алматы

Члены редакционной коллегии:

Алдиярова Нургуль Тлеубаевна - Вице-президент Общественного объединения «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», консул Европейской ассоциации клинической фармакологии и терапии от РК.

Гуляев Александр Евгеньевич - Назарбаев Университет - ведущий научный сотрудник лаборатории открытия и разработки лекарственных средств (Laboratory of Drug Discovery and Development) в центре National Laboratory Astana.

Дерябин Павел Николаевич - Член комиссии по иммунобиологическим препаратам Фармакопеи ЕАЭС.

Дурманова Марина Ивановна - Президент Ассоциации поддержки и развития фармацевтической деятельности Республики Казахстан.

Кабденова Акмарал Талаповна - Руководитель Испытательного центра с лабораториями РГП на ПХВ «НЦЭЛС и МИ» КМ и ФК МЗ РК.

Сатыбалдиева Жаннат Абеновна - Эксперт I категории ДСЭМИ РГП на ПХВ «НЦЭЛС и МИ» КМ и ФК МЗ РК.

Сакипова Зуриядда Бектемировна - Декан факультета фармации и технологии фармацевтического производства КазНМУ им. С. Асфендиярова.

Степкина Елена Леонидовна - Директор Департамента стратегии, качества и международного сотрудничества АО «Научно- исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».

Тулегенова Ардак Урынбасаровна - Председатель Фармакопейного комитета ЕАЭС.

Редакционный совет (Казахстан)

Беркинбаев Салим Фахатович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии КазНМУ, Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, член Президиума Европейского общества кардиологов.

Датхаев Убайдулла Маханбетович - председатель Локального профсоюза работников, директор Институт фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Есиркепов Марлен Махмудович - руководитель Центра наук о жизни Национальной академии наук РК при Президенте РК.

Жакипбеков Кайрат Сапарханович - д.PhD, асс.профессор, Заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендияров».

Исенова Сауле Шайкеновна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии КазНМУ.

Испаева Жанат Бахитовна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии, председатель Сената КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный детский аллерголог в МЗ РК.

Калиева Шолпан Сабатаевна - к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды».

Калмаханов Сундет Беркінұлы - к.м.н., ассоциированный профессор, декан факультета медицины и здравоохранения Казахского Национального университета имени аль-Фараби (Алматы, Казахстан).

Камалиев Максут Адильханович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой менеджмента здравоохранения Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ».

Кодасбаев Алмат Турысбекович - к.м.н., директор Городского кардиологического центра города Алматы, ассоциированный профессор РАМ.

Кулмагамбетов Ильяс Райханович — д.м.н., профессор. академик НАНРК. Лауреат международной премии Сократа за вклад в интеллектуальное развитие современного общества.

Кусаинов Абай Зкриевич - к.м.н., Председатель правления АО «Национальный центр педиатрии и детской хирургии».

Локшин Вячеслав Нотанович - д.м.н., профессор, руководитель Международного центра клинической репродуктологии «PERSONA» г. Алматы Президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, ректор Международной академии репродуктологии, президент Ассоциации международных фармацевтических производителей.

Негай Николай Анатольевич - к.м.н., высшая квалификационная категория по специальностям: «Социальная гигиена и организация здравоохранения», «Психиатрия».

Нерсесов Александр Витальевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, Председатель Казахской Ассоциации по изучению печени, член Европейской, Американской, Азиато-Тихоокеанской Ассоциации по изучению печени, Японского общества гепатологов.

Нургожин Талгат Сейтжанович - д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РК, Вице-президент НАН РК, Председатель отделения медико-биологических наук.

Нургужаев Еркын Смагулович - д.м.н., профессор кафедры нервных болезней КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, председатель ОО «Ассоциация неврологов».

Ракишева Анар Садвакасовна - д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Рамазанов Манас Ембергенович - д.м.н., профессор, главный врач Городской клинической больницы №7 г. Алматы.

Рамазанова Бахыт Аманулловна - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, действительный член Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID), Действительный член межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Член международной ассоциации по биобезопасности.

Тезекбаев Канат Марденович - к.м.н, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии КазНМУ, Вице-президент КАТО (Казахстанская, Ассоциация травматологов ортопедов), Главный травматолог УЗ г. Алматы, Председатель Алматинского филиала КАТО.

Фахрадиев Ильдар Рафисович - Доктор PhD, Проректор по научному блоку в КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Член президиума Совета молодых ученых некоммерческого акционерного общества «Национальная академия наук Республики Казахстан» при Президенте Республики Казахстан.

Международный редакционный совет

Daryono Hadi - Профессор, Фармацевтическая школа (Школа фармации) Бандунгского технологического института (Индонезия).

Анна Малм - д.ф.н., Кафедра фармацевтической микробиологии, Люблинский медицинский университет, Заместитель декана факультета фармации (Польша).

Гризодуб Александр Иванович - д.х.н., директор государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (Украина).

Гринько Дмитрий Владимирович - директор Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Вышестоящее учреждение: Министерство здравоохранения Республики Беларусь (Беларусь).

Егорова Светлана Николаевна - д.фарм.н., профессор, заместитель директора Института фармации по образовательной деятельности, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Российская Федерация) (Россия).

Илкай Эрдоган Орхан - магистр наук (M.Sc.), PhD., декан фармацевтического факультета Lokman Hekim University (Анкара, Турция) (Турция).

Ирина Евгеньевна Каухова - д.ф.н, профессор, профессор кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Россия).

Катаев Валерий Алексеевич - д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармации, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, Российская Федерация) (Россия).

Коновалов Михаил Егорович - д.м.н., профессор, ведущий врач-офтальмохирург, врач высшей категории (Россия).

Кудашкина Наталья Владимировна - д.м.н., профессор, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Россия).

Кульджанов Джолдас Мурадович - д.м.н., профессор, руководитель департамента ортопедии университетской клиники города Сент-Луис, штата Миссури, член Американской ассоциации хирургов-ортопедов и ASAMI (США).

Мамедов Мурад Киясоглы - д.м.н., профессор, Заместитель генерального директора Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, главный редактор научных журналов «Биомедицина» (Азербайджан).

Павел Мучай - Доктор фармации, профессор кафедры фармакогнозии и ботаники, Коменский университет, Братислава, Словакия (Словакия).

Рождественский Дмитрий Анатольевич - к.м.н., Начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии (Россия).

Сычёв Дмитрий Алексеевич - д.м.н, профессор, академик НАН РК, Ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Россия).

Адрес редакции:
050004, РК, г. Алматы,
пр. Абылай хана, 63, оф. 305,
тел.: +7 (727) 273 11 45,
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
веб-ресурс: www.pharmkaz.kz.

Журнал зарегистрирован Министерством культуры, информации и общественного согласия Республики Казахстан.

Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж от 19.03.2003 г.

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности (приказ Комитета от 10.07.12 г., №1082), индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки elibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

№5 октябрь 2026 г. Издается с 2001 г.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
CLINICAL PHARMACOLOGY

ИММАМЫРЗАЕВ У.Е., ТУЛЕБАЕВА И.К., РАКИШЕВ Б.А., КАЗАНТАЕВ К.Е., ПАЗИЛОВ С.Б., ШУЛГАУБАЕВ А.К. Фармакогенетическое сопровождение терапии варфарином: современные международные персонализированные подходы и перспективы внедрения в Республике Казахстан.....7

ДЖУМАБАЕВА А.А., АБУОВА Г.Н. Клинико-фармакологические перспективы адъювантной пробиотической терапии при Acne Vulgaris: результаты пилотного культурального исследования кишечной микрофлоры.....21

АСИЛЬБАЕВА Д.А, АХЕЛОВА Ш.Л., КАМАНОВА А.А., ЕРМҰХАМЕТ Е.Ф., МАХАНОВА Ж.А., ӘСКЕРБАЙ Н.Б. Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар мен гастропротекторлардың комбинирленген терапиясы: қабынуға қарсы терапияның қауіпсіздігін жақсартудың заманауи тәсілдері.....31

ҚАЙБАҒАРОВА И.Б., СМАҒҰЛОВА Г.А., САРТАЕВА А.Ш., МАВЛЮДОВА Н.М., ЖАМАЛИЕВА Л.М., ОВСЯННИКОВА А.К. 2 типті қант диабеті кезіндегі емдеу сызбасының күрделілігі, клиникалық жауап және дәрілік заттарға тікелей шығындар: Қазақстандағы алғашқы медициналық-санитариялық көмектегі нақты клиникалық тәжірибенің ретроспективті когорттық зерттеуі.....46

VIKTORIA LI, SVETLANA KIM, IRINA KIM, ANNA BAZAROVA, GULMIRA ZHARMAKHANOVA. Time-dependent changes in cardiometabolic markers during a 24-week structured lifestyle intervention in adults with type 2 diabetes.....62

U.M. DATKHAYEV, Y.B. TOKTARKHAN, K.T. RAGANINA, DOSMAKHANBET S.M. Pharmacological and pharmaceutical aspects of the management of arterial hypertension and hypertensive crisis: analysis of current trends and pharmacoeconomic aspects.....74

КОВЗЕЛЬ Е.Ф., ТУСУПБЕКОВА Г.М., ХАЙРУЛЛИНА З.С., АРТЫГАЛИЕВА Д.Н., ВОЛОДЧЕНКО С.А. Применение препаратов аллерген-специфической иммунотерапии производства inmunotek s.l. в Республике Казахстан: результаты анализа реальной клинической практики.....93

ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНДІРІС ТЕХНОЛОГИЯСЫ
PHARMACEUTICAL MANUFACTURING TECHNOLOGY

АХМЕТСАДЫКОВ Н.Н., ЗИКИБАЕВА К.Б., НУРМУХАМБЕТОВА А.Б., ИМАНБЕКОВА Т.А., ШАНБАЕВ Б.У., АБЕКОВА А.О., СВАНБАЕВ А.А., НУРОЛДА Е., РАХИМ М.А., ЖАПАРКУЛОВА К.А., ҚОСЫЛҒАНОВА А.Е., АТАКАНОВА А.А., МУХИТДЕНОВА А.М., ЧЕРВЯКОВА О.В. Разработка технологии промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека.....110

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРИКБАЕВА Э.А., ЖАКИПБЕКОВ К.С., МУКАНОВА А.Б., УМУРЗАХОВА Г.Ж., СЫРМАНОВА Г.Б. Современные подходы к оптимизации процессов смешивания и технологической обработки фармацевтических порошковых смесей на основе концепции quality by design.....**135**

УТЕГЕНОВ Ш.П., КОЖАНОВА К.К., ТЛЕУБАЕВА М.И., САТМБЕКОВА Д.К., ХАМИТОВА А.Е., НОКЕРБЕК Ш. Современные пластырные системы: технологии разработки, фармацевтические характеристики и анализ зарегистрированного ассортимента в Республике Казахстан.....**157**

ТАГАНОВ Ж.И., СҮЙІН Е.М., ДЖУМАГАЗИЕВА А.Б., КАРЖАУБАЕВА Р.А., ЖАКИПБЕКОВ К.С., АЗАМАТОВА Ә.Қ., ШЕПИЛОВ Д.А., ЖАНТУРИЕВ Б.М., АЗЕМБАЕВ А.А. Валидационная оценка системы водоподготовки при производстве фармацевтической субстанции с потенцирующим антимикробным действием.....**178**

ФАРМАКОГНОЗИЯ
ФАРМАКОГНОЗИЯ
PHARMACOGNOSY

ШЕРХАН А.М., ОРЫНБАСАРОВА К.К., ТУРСУБЕКОВА Б.И., РАХМАНОВА Г.С. Түркістан облысында өсетін Galium Spurium L. шөбіндегі гиперозид пен жалпы флавоноидтарды сандық анықтау.....**194**

СЕРИКБАЕВА Э.А., ЖАКИПБЕКОВ К.С., БАҚЫТЖАНОВА А.Б., PAVEL MUCAJI, АШИРОВ М.З., РАХЫМБАЕВ Н.А. Cirsium Arvense (L.) SCOP.: қолда бар ғылыми дәлелдерді сыни бағалау және фармацевтикалық стандарттау перспективалары.....**206**

МЕРХАНОВА Б.Н., ОРЫНБАСАРОВА К.К., РАХМАНОВА Г.С., ТУРСУБЕКОВА Б.И. Түркістан облысында өсетін масақша дендростеллера (Dendrostellera Ammodendron) шөбінің физика-химиялық сапа көрсеткіштерін эксперименттік бағалау.....**225**

МҰХИДИН Ж.Н., ОРЫНБАСАРОВА К.К., РАХМАНОВА Г.С., ТУРСУБЕКОВА Б.И. Шығыстық текесақал (Dodartia Orientalis) шөбіндегі флавонидтарды анықтау.....**235**

ТАЛАСБАЙ Қ.С., УСТЕНОВА Г.О., САТМБЕКОВА Д.К., САРСЕНОВА Л.К. Получение пептидов из лекарственных растений и перспективы их применения в фармацевтической косметологии (нарративный обзор).....**248**

SULEYMANOV T.A., BALAEVA E.Z., FARAJOVA J.A. Development of a method for the quality control of Althaea Officinalis L. root extract.....**261**

ЧАПАЙ Н.К., ОРЫНБАСАРОВА К.К., ТУРСУБЕКОВА Б.И., РАХМАНОВА Г.С. Маршалл ақбасқурайы шөбіндегі флаваноидтарды ультра күлгін спектроскопия және жұқа қабатты хроматография әдістерімен зерттеу.....**271**

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦИЯ
PHARMACY

АЛДИЯРОВА Н.Т., МАКАЛКИНА Л.Г., КАЛИЕВА Ш.С. Регистрационный статус антибиотиков в Казахстане: анализ и приоритетные направления.....**282**

АНДАСОВА А.Ғ., ТЛЕУБАЕВА М.И., ЕШЕНКУЛОВА Г.И. Қазақстан Республикасында тіркелген құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың құрылымы және шекті бөлшек сауда бағаларын талдау: мемлекеттік тізілімнің сипаттамалық зерттеуі.....**299**

БЕКМУХАН Д.С., АБЕКОВА А.О., АМИРХАНОВА А.Ш., УСТЕНОВА Г.О., АХМЕТСАДЫКОВ Н.Н. Современное состояние и перспектива развития рынка иммунобиологических препаратов в Республике Казахстан.....**313**

БЕРИЛЛО Д.А., ХАМИТОВА А.Е. Синтез и In Silico прогнозирование биологической активности, токсичности и adme-параметров 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(n-морфолил) пропановой кислоты.....**329**

КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
CLINICAL PHARMACOLOGY

Получено: 20 июля 2026 г.
Принято: 13 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 616-08-039.73
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.1

Тип статьи: *Обзорная статья*

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

У.Е. Иммамырзаев[1], И.К. Тулебаева[1], Б.А. Ракишев[2], К.Е. Казантаев[2], С.Б. Пазилов[3], А.К. Шулгаубаев[4]

[1] Казахстанский Медицинский Университет "ВШОЗ", Алматы, Казахстан
[2] АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Казахстан
[3] ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №10», Алматы, Казахстан
[4] «Центральная районная больница», Саркан, Казахстан

Резюме

Варфарин сохраняет важное значение в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений, особенно у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Выраженная межиндивидуальная вариабельность дозы, обусловленная генетическими, клиническими и средовыми факторами, затрудняет достижение стабильной антикоагуляции.

Целью исследования является анализ международных и отечественных исследований фармакогенетических факторов ответа на варфарин, оценка доказательной базы генотип-ориентированного дозирования и определение перспектив внедрения персонализированных алгоритмов в Республике Казахстан.

Материалы и методы

Проведён аналитический обзор оригинальных молекулярно-генетических исследований, рандомизированных контролируемых испытаний, систематических обзоров, метаанализов и международных рекомендаций. Отдельно рассмотрены отечественные популяционно-генетические исследования и результаты проекта AP19677439.

Результаты

Ведущими генетическими детерминантами индивидуальной потребности в варфарине являются CYP2C9 и VKORC1; дополнительное значение имеет CYP4F2. Международные алгоритмы улучшают прогнозирование поддерживающей дозы, однако результаты рандомизированных исследований в отношении контроля МНО и клинических исходов неоднородны. В Казахстане сформирована научная база популяционной фармакогенетики и реализован специализированный проект по изучению генетических факторов осложнений терапии варфарином у кардиохирургических пациентов.

Заключение

Перспективным направлением является независимая клиническая валидация отечественной клинико-генетической модели с оценкой стабильности антикоагуляции, безопасности терапии и фармакоэкономической эффективности.

Ключевые слова: варфарин, фармакогенетика, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, CYP2C19, GGCX, персонализированная медицина, Казахстан.

ВАРФАРИНМЕН ЕМДЕУДІ ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ СҮЙЕМЕЛДЕУ: ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ЗАМАНАУИ ДЕРБЕСТЕНДІРІЛГЕН ТӘСІЛДЕР ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ЕНГІЗУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

У.Е. Иммамырзаев[1], И.К. Тулебаева[1], Б.А. Ракишев[2], К.Е. Казантаев[2], С.Б. Пазилов[3], А.К. Шулгаубаев[4]

[1] Қазақстан медицина университеті «ЖҚДСМ», Алматы қ., Қазақстан Республикасы
[2] «А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
[3] «№10 қалалық емхана» ШЖҚ МКК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
[4] «Сарқан аудандық орталық ауруханасы» ШЖҚ КМК, Сарқан қ., Қазақстан Республикасы

Түйін
Варфарин тромбоэмболиялық асқынулардың алдын алу мен емдеуде, әсіресе жүрек қақпақшаларының механикалық протездері бар пациенттерде, маңызды рөл атқарады. Генетикалық, клиникалық және қоршаған орта факторларына байланысты варфарин дозасына қажеттіліктің айқын жекеаралық өзгергіштігі тұрақты антикоагуляцияға қол жеткізуді қиындатады.
Зерттеудің мақсаты варфаринге жауапқа әсер ететін фармакогенетикалық факторлар жөніндегі халықаралық және отандық зерттеулерді талдау, генотипке негізделген дозалаудың дәлелдемелік базасын бағалау және Қазақстан Республикасында дербестендірілген дозалау алгоритмдерін енгізу перспективаларын анықтау.
Материалдар мен әдістер
Бастапқы молекулалық-генетикалық зерттеулерге, рандомизацияланған бақыланатын клиникалық сынақтарға, жүйелі шолуларға, мета-талдауларға және халықаралық ұсынымдарға аналитикалық шолу жүргізілді. Қазақстанда орындалған популяциялық-генетикалық зерттеулер мен AP19677439 ғылыми жобасының нәтижелері жеке қарастырылды.
Нәтижелер
Варфариннің жеке дозасына қажеттілікті анықтайтын негізгі генетикалық факторлар CYP2C9 және VKORC1 гендері болып табылады, ал CYP4F2 генінің қосымша маңызы бар. Халықаралық фармакогенетикалық алгоритмдер демеуші дозаны болжау дәлдігін арттырады, алайда халықаралық қалыптасқан қатынасты (ХҚҚ, INR) бақылау және клиникалық нәтижелер бойынша рандомизацияланған зерттеулердің қорытындылары біркелкі емес. Қазақстанда популяциялық фармакогенетиканың ғылыми негізі қалыптасып, кардиохирургиялық пациенттерде варфаринмен емдеу кезіндегі асқынуларға байланысты генетикалық факторларды зерттеуге бағытталған мамандандырылған ғылыми жоба іске асырылды.
Қорытынды
Антикоагуляция тұрақтылығын, емдеу қауіпсіздігін және фармакоэкономикалық тиімділікті бағалай отырып, отандық клиникалық-фармакогенетикалық модельге тәуелсіз клиникалық валидация жүргізу перспективалы ғылыми бағыт болып табылады.
Түйінді сөздер: варфарин, фармакогенетика, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, CYP2C19, GGCX, дербестендірілген медицина, Қазақстан.

WARFARIN PHARMACOGENETICS: MODERN INTERNATIONAL PERSONALIZED APPROACHES AND PROSPECTS FOR THEIR IMPLEMENTATION IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

U.E. Imammyrzayev[1], I.K. Tulebayeva[1], B.A. Rakishev[2], K.E. Kazantayev[2], S.B. Pazilov[3], A.K. Shulgabayev[4]

[1] Kazakhstan Medical University "KSPH", Almaty, Republic of Kazakhstan
[2] A.N. Syzganov National Scientific Center of Surgery JSC, Almaty, Republic of Kazakhstan
[3] City Polyclinic No. 10, Almaty, Republic of Kazakhstan
[4] Sarkan Central District Hospital, Sarkan, Republic of Kazakhstan

Abstract
Warfarin remains an important anticoagulant for the prevention and treatment of thromboembolic complications, particularly in patients with mechanical heart valve prostheses. Substantial interindividual variability in warfarin dose requirements, influenced by genetic, clinical, and environmental factors, complicates the achievement of stable anticoagulation.
The aim of this review was to analyze international and Kazakhstani studies on pharmacogenetic factors influencing the response to warfarin, evaluate the evidence supporting genotype-guided dosing, and identify prospects for implementing personalized dosing algorithms in the Republic of Kazakhstan.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Materials and Methods
An analytical review was conducted of original molecular genetic studies, randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines. Particular attention was given to population genetic studies conducted in Kazakhstan and the findings of research project AP19677439.
Results
CYP2C9 and VKORC1 are the principal genetic determinants of individual warfarin dose requirements, while CYP4F2 has an additional influence. International pharmacogenetic algorithms improve the prediction of maintenance doses; however, randomized controlled trials have yielded inconsistent results regarding international normalized ratio (INR) control and clinical outcomes. Kazakhstan has established a scientific foundation for population pharmacogenetics and implemented a specialized research project investigating genetic factors associated with complications of warfarin therapy in cardiac surgery patients.
Conclusion
Independent clinical validation of a domestic clinical-pharmacogenetic model represents a promising direction for further research, with particular emphasis on anticoagulation stability, treatment safety, and pharmacoeconomic effectiveness.
Keywords: warfarin, pharmacogenetics, CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, CYP2C19, GGCX, personalized medicine, Kazakhstan.

Введение

Антикоагулянтная терапия является важнейшим компонентом профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на развитие прямых оральных антикоагулянтов, варфарин сохраняет особое значение у пациентов с механическими протезами клапанов сердца и в других клинических ситуациях, требующих применения антагонистов витамина K [1, 2].

Основной проблемой терапии варфарином является значительная межиндивидуальная вариабельность поддерживающей дозы, обусловленная взаимодействием генетических, клинических и средовых факторов. Недостаточная антикоагуляция повышает вероятность тромбоэмболических осложнений, тогда как чрезмерная антикоагуляция сопровождается увеличением риска кровотечений [3, 4].

Развитие фармакогенетики позволило установить существенное влияние полиморфизмов CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 на индивидуальную потребность в варфарине. Исследования молекулярных механизмов действия препарата показали, что генетические варианты способны изменять как скорость его метаболизма, так и чувствительность молекулярной мишени [5-8].

На основании полученных данных были разработаны международные клинико-генетические алгоритмы прогнозирования дозы. Одним из наиболее известных стал алгоритм International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC), объединивший генетические и клинические характеристики пациентов [9, 10]. Рекомендации Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) определяют возможности применения результатов генетического тестирования при подборе дозы варфарина [4].

Однако результаты клинических исследований оказались неоднородными. В исследованиях COAG и EU-PACT получены различающиеся результаты эффективности генотип-ориентированного дозирования, что обусловило необходимость дальнейшей оценки клинической полезности фармакогенетических алгоритмов [11-13].

Дополнительную значимость имеют популяционные различия распространённости генетических вариантов. Исследования среди афроамериканских и других популяций продемонстрировали необходимость учитывать генетическую структуру исследуемых групп при разработке и переносе алгоритмов дозирования [14-16].

В Республике Казахстан сформирована собственная научная база фармакогенетических исследований. Изучены особенности распространённости генетических вариантов, связанных с метаболизмом лекарственных препаратов, и развивается направление персонализированной антикоагулянтной терапии [17-19].

Цель исследования: систематизировать современные международные и отечественные научные данные о фармакогенетических факторах индивидуального ответа на варфарин, критически оценить клиническую эффективность генотип-ориентированных алгоритмов и определить перспективы их внедрения в Республике Казахстан.

Материалы и методы

Проведён аналитический обзор научных публикаций, посвящённых фармакогенетике варфарина, генетическим детерминантам индивидуальной чувствительности, международным алгоритмам дозирования и вопросам клинического внедрения персонализированной антикоагулянтной терапии.

В обзор включены оригинальные молекулярно-генетические исследования, рандомизированные контролируемые клинические испытания, систематические обзоры, метаанализы, международные клинические рекомендации и отечественные научные публикации, непосредственно относящиеся к рассматриваемой проблеме.

Основными направлениями анализа являлись генетические детерминанты индивидуальной потребности в варфарине, эффективность генотип-ориентированных алгоритмов дозирования, популяционные различия распространённости функционально значимых аллелей, клинические конечные точки и фармакоэкономические аспекты.

Особое внимание уделено генам CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2, результатам международных исследований COAG, EU-PACT, GIFT и CoumaGen-II, а также отечественным исследованиям фармакогенетических полиморфизмов среди представителей казахской популяции и материалам научного проекта AP19677439.

При сравнении клинических исследований учитывались характеристики пациентов, применяемые алгоритмы дозирования, контрольные стратегии, продолжительность наблюдения, время нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне (TTR), частота чрезмерной антикоагуляции, геморрагических и тромбоэмболических осложнений.

Работа выполнена в формате аналитического обзора литературы и не позиционируется как систематический обзор или метаанализ.

Результаты

Молекулярно-генетические механизмы индивидуального ответа на варфарин

Варфарин представляет собой непрямой антикоагулянт, ингибирующий витамин-К-эпоксидредуктазный комплекс. Подавление восстановления витамина К приводит к снижению образования функционально активных витамин-К-зависимых факторов свёртывания крови.

Фармакологическое действие варфарина определяется сочетанием особенностей метаболизма препарата и чувствительности его молекулярной мишени. Наиболее изученными генетическими факторами индивидуальной потребности в варфарине являются CYP2C9 и VKORC1 [3-6].

Ген CYP2C9 кодирует фермент цитохрома Р450, участвующий в метаболизме преимущественно более активного S-энантиомера варфарина. Снижение функциональной активности фермента при наличии определённых генетических вариантов может сопровождаться замедлением элиминации препарата, уменьшением необходимой поддерживающей дозы и повышением риска чрезмерной антикоагуляции при стандартном дозировании [3, 4, 6].

Ген VKORC1 кодирует субъединицу витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса, являющегося фармакологической мишенью варфарина. Rieder и соавт. продемонстрировали связь гаплотипов VKORC1 с транскрипционной регуляцией гена и индивидуальной потребностью в препарате [5].

Sconce и соавт. показали, что совместный учёт полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 с клиническими характеристиками пациентов позволяет точнее прогнозировать поддерживающую дозу варфарина [6].

Дополнительное значение имеет ген CYP4F2, участвующий в метаболизме витамина K. Caldwell и соавт. установили ассоциацию генетического варианта

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

CYP4F2 с потребностью в варфарине, а полногеномное исследование Takeuchi и соавт. подтвердило ведущую роль CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 в формировании межиндивидуальной вариабельности дозы [7, 8].

Помимо указанных генов, изучается значение GGCX, кодирующего гамма-глутамилкарбоксилазу, необходимую для посттрансляционной активации витамин-К-зависимых белков. Wadelius и соавт. исследовали ассоциации полиморфизмов VKORC1 и GGCX с индивидуальной дозой варфарина [20].

При оценке генетических факторов необходимо разграничивать полиморфизмы, влияющие на поддерживающую дозу, и варианты, потенциально связанные с риском осложнений антикоагулянтной терапии. Генетические ассоциации с геморрагическими осложнениями изучались, в частности, Limdi и соавт., а ранний ответ на антикоагулянтную терапию исследовался Schwarz и соавт. [21, 22].

Таким образом, фармакогенетическая вариабельность ответа на варфарин является многофакторным явлением, в котором ведущую роль играют CYP2C9 и VKORC1, тогда как дополнительные генетические и клинические характеристики уточняют индивидуальный прогноз.

Международные клинико-генетические алгоритмы дозирования

Разработка алгоритмов индивидуального дозирования варфарина стала одним из практических результатов изучения фармакогенетических детерминант чувствительности к препарату.

Gage и соавт. предложили клинико-генетический алгоритм, объединяющий данные о CYP2C9, VKORC1 и клинических характеристиках пациентов [10]. Международный консорциум IWPC разработал модель прогнозирования поддерживающей дозы варфарина с использованием генетических и клинических данных, продемонстрировав преимущества комплексного подхода по сравнению с эмпирическим дозированием у определённых категорий пациентов [9].

Последующие исследования были направлены на совершенствование алгоритмов с использованием дополнительных клинических показателей и результатов определения МНО. Lenzini и соавт. предложили интегрировать генетическую информацию, клинические характеристики и динамические показатели МНО для уточнения дозы [29].

Avery и соавт. представили подход к индивидуализации начальной дозы варфарина на основании фармакогенетических характеристик пациента [30].

Рекомендации CPIC систематизируют данные о клиническом значении генетических вариантов и определяют порядок использования результатов генотипирования при назначении варфарина. При этом фармакогенетические рекомендации не заменяют клинического наблюдения, оценки лекарственных взаимодействий и регулярного контроля МНО [4].

Несмотря на повышение точности прогнозирования поддерживающей дозы, клиническая эффективность генотип-ориентированных алгоритмов должна оцениваться не только по расчётной точности, но и по показателям достижения терапевтического диапазона, частоте чрезмерной антикоагуляции и развитию клинически значимых осложнений.

В исследовании COAG (Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics) с участием 1015 пациентов сравнивались фармакогенетический и клинический алгоритмы начального дозирования варфарина. Среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне за период наблюдения составило 45,2% в группе генотип-ориентированного дозирования и 45,4% в группе клинического алгоритма. Различие не достигло статистической значимости (p=0,91), что свидетельствует об отсутствии дополнительного преимущества генетического тестирования в условиях данного исследования [11].

В европейском исследовании EU-PACT, включавшем 455 пациентов, генотип-

ориентированное дозирование обеспечило статистически значимое улучшение антикоагуляционного контроля по сравнению со стандартной стратегией. Среднее значение TTR за первые 12 недель составило 67,4% против 60,3% соответственно (p<0,001). Медиана времени достижения терапевтического МНО составила 21 день в основной группе и 29 дней в контрольной (p<0,001) [12].

Различия между результатами COAG и EU-PACT могут объясняться особенностями контрольных стратегий, популяционным составом участников, характеристиками пациентов и организацией начального дозирования. В COAG генетический алгоритм сравнивался с клиническим алгоритмом, учитывающим индивидуальные характеристики пациента, тогда как в EU-PACT контрольная группа получала стандартное дозирование [13].

В исследовании CoumaGen-II оценивались фармакогенетические алгоритмы индивидуального подбора дозы варфарина в сравнении со стандартной клинической практикой. Результаты исследования дополнили доказательную базу применения комбинированных клинико-генетических моделей, однако их интерпретация требует учёта особенностей исследуемой выборки и стратегии сравнения [23].

В рандомизированном исследовании GIFT (Genetics Informatics Trial), включавшем 1597 пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, частота комбинированной конечной точки составила 10,8% при генотип-ориентированном дозировании и 14,7% при клиническом алгоритме (p=0,02). Комбинированная конечная точка включала большие кровотечения, МНО ≥4, венозные тромбоэмболические осложнения и смерть. Частота больших кровотечений составила 0,2% и 1,0% соответственно (p=0,06), что не достигло статистической значимости при отдельном анализе данного компонента [24]. Методологические предпосылки и дизайн GIFT представлены в отдельной публикации [25].

Дополнительные рандомизированные исследования изучали эффективность генотип-ориентированного назначения варфарина при различных стратегиях начального дозирования. В частности, Anderson и соавт., Caraco и соавт., а также Burmester и соавт. оценивали возможность использования генетической информации для индивидуализации антикоагулянтной терапии [26-28].

В исследовании Verhoef и соавт. генотип-ориентированное дозирование изучалось применительно к другим антагонистам витамина K - аценокумаролу и фенпрокумону. Поэтому его результаты представляют дополнительный интерес, но не должны непосредственно отождествляться с результатами исследований варфарина [31].

Систематические обзоры и метаанализы рандомизированных исследований показали неоднородность результатов генотип-ориентированного дозирования в отношении времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, скорости достижения стабильной антикоагуляции и частоты клинических осложнений [32-35].

В систематическом обзоре Asiimwe и соавт. обобщены существующие алгоритмы дозирования варфарина, их генетические и клинические компоненты, а также особенности разработки и применения [36]. Более ранний обзор Kangelaris и соавт. рассматривал доказательную базу генетического тестирования перед началом антикоагулянтной терапии [37].

Таким образом, результаты международных рандомизированных исследований свидетельствуют о потенциальной эффективности генотип-ориентированного дозирования варфарина, однако величина клинической пользы зависит от условий применения. Улучшение показателей TTR не следует автоматически приравнивать к доказанному снижению частоты всех геморрагических и тромбоэмболических осложнений.

Важным направлением развития отечественной фармакогенетики является научный проект AP19677439 «Фармакогенетика антикоагулянтов непрямого действия у пациентов с оперированным сердцем», связанный с исследованиями Национального научного

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

центра хирургии имени А.Н. Сызганова [19].

Научная направленность проекта заключается в изучении генетических факторов, потенциально ассоциированных с индивидуальными особенностями антикоагулянтной терапии и риском осложнений у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

В отличие от классических международных фармакогенетических алгоритмов, преимущественно направленных на прогнозирование поддерживающей дозы варфарина, данное направление отечественных исследований предусматривает изучение генетических факторов, связанных с безопасностью антикоагулянтной терапии.

Прогнозирование индивидуальной поддерживающей дозы и прогнозирование риска геморрагических осложнений представляют собой взаимосвязанные, но методологически различные задачи.

Для оценки клинической применимости подобных моделей необходимо учитывать их дискриминационную способность, калибровку, чувствительность, специфичность и прогностическую ценность в независимых клинических выборках.

Наличие установленных генетических ассоциаций или разработанного диагностического подхода само по себе не подтверждает снижение частоты кровотечений и других клинически значимых осложнений.

Таким образом, проект AP19677439 представляет научный интерес как одно из направлений развития отечественной персонализированной антикоагулянтной терапии. Дальнейшее применение разработанных подходов требует независимой клинической валидации и проспективной оценки эффективности.

В исследовании Zholdybayeva и соавт. представлены направления развития фармакогенетических исследований в Казахстане, включая изучение генетических вариантов, связанных с индивидуальными особенностями метаболизма лекарственных препаратов [17].

Iskakova и соавт. изучали полиморфизмы генов, участвующих в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарственных препаратов среди представителей казахской популяции [18].

Полученные результаты продемонстрировали популяционные особенности распространённости фармакогенетически значимых генетических вариантов, в том числе потенциально связанных с индивидуальной чувствительностью к варфарину.

При интерпретации результатов необходимо разграничивать понятия «казахская популяция» и «население Республики Казахстан». Последнее характеризуется этническим и генетическим разнообразием, поэтому результаты исследований отдельных популяционных групп не могут автоматически распространяться на всё население страны.

Международные клинико-генетические алгоритмы, разработанные преимущественно на выборках определённого популяционного состава, также требуют оценки прогностической точности перед применением в других популяциях. Исследования Perera, Hernandez и Limdi продемонстрировали значимость популяционных особенностей генетических вариантов для прогнозирования индивидуальной потребности в варфарине [14-16].

Таким образом, отечественные популяционно-генетические исследования формируют научную основу для разработки адаптированных алгоритмов персонализированного дозирования варфарина.

На современном этапе более корректно использовать понятие «отечественная клинико-генетическая модель». Создание национальной модели, применимой к различным группам населения Республики Казахстан, следует рассматривать как перспективную цель, требующую независимой многоцентровой клинической валидации.

Экономическая эффективность фармакогенетического тестирования является самостоятельным критерием

принятия решений о внедрении персонализированного дозирования варфарина в клиническую практику.

В исследовании Eckman и соавт. проведена оценка экономической целесообразности использования фармакогенетической информации при дозировании варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [38]. Аналогичные вопросы экономической целесообразности генотип-ориентированного дозирования рассматривались Patrick и соавт. [39].

Результаты ранних фармакоэкономических исследований показали зависимость экономической эффективности генотипирования от стоимости молекулярно-генетического тестирования, ожидаемого улучшения антикоагуляционного контроля и исходного риска осложнений [38, 39].

В рекомендациях Kearon и соавт. рассмотрены подходы к антитромботической терапии тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии, включая применение антагонистов витамина К. Выбор антикоагулянта определяется клиническими характеристиками пациента, риском кровотечений и другими факторами [40].

В фармакоэкономическом исследовании 2024 года, проведённом в Иране среди пациентов с механическими протезами клапанов сердца, затраты при фармакогенетически ориентированном дозировании составили 246 долларов США против 69 долларов при стандартной терапии. Инкрементальный коэффициент затраты-эффективность составил 2474 доллара США на один дополнительный год жизни с поправкой на качество (QALY). При установленном в исследовании пороге готовности платить данный подход не был признан экономически эффективным. Вместе с тем анализ чувствительности показал, что снижение стоимости генетического тестирования может существенно улучшить экономическую привлекательность метода [41].

В другом рандомизированном исследовании 2024 года, проведённом в Индии, фармакогенетически ориентированное дозирование сопровождалось улучшением показателей антикоагуляционного контроля и продемонстрировало потенциальную экономическую целесообразность в условиях исследуемой системы здравоохранения [42].

Различия результатов фармакоэкономических исследований указывают на невозможность прямого переноса экономических выводов между странами без учёта национальных тарифов, стоимости диагностики, организации лабораторной службы и доступности мониторинга МНО.

Для Республики Казахстан необходима самостоятельная фармакоэкономическая оценка, включающая стоимость генотипирования, лабораторную инфраструктуру, сроки получения результатов, расходы на динамический контроль МНО, лечение геморрагических и тромбоэмболических осложнений, а также показатели качества жизни пациентов.

В рассмотренной литературе не выявлена опубликованная национальная оценка экономической эффективности фармакогенетически ориентированного дозирования варфарина для системы здравоохранения Республики Казахстан. Поэтому проведение подобного исследования следует рассматривать как необходимый этап перед широким клиническим внедрением отечественной клинико-генетической модели.

Настоящая работа представляет собой аналитический обзор литературы и не является систематическим обзором или метаанализом. Отбор и анализ публикаций проводились с целью критического обобщения международных и отечественных данных о фармакогенетическом сопровождении терапии варфарином.

Рассмотренные рандомизированные клинические исследования различались по характеристикам пациентов, генетическим панелям, контрольным стратегиям, продолжительности наблюдения и клиническим конечным точкам.

Отечественные популяционно-генетические исследования преимущественно характеризуют отдельные группы, включая представителей казахской популяции, и не

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

обеспечивают достаточных оснований для распространения полученных результатов на всё население Республики Казахстан.

Результаты проекта AP19677439 следует рассматривать в контексте развития отечественных исследований, а не как доказательство клинического превосходства разработанных подходов над стандартной антикоагулянтной терапией.

Дополнительным ограничением является отсутствие выявленной опубликованной национальной фармакоэкономической оценки внедрения фармакогенетического дозирования варфарина в систему здравоохранения Республики Казахстан.

Указанные ограничения определяют необходимость дальнейшей независимой клинической валидации отечественных алгоритмов.

Обсуждение

Современные достижения фармакогенетики варфарина подтверждают, что индивидуальная потребность в препарате формируется под влиянием взаимодействующих генетических, клинических и средовых факторов. Наибольшее значение имеют CYP2C9 и VKORC1, дополнительный вклад вносит CYP4F2 [5-8].

Международные клинико-генетические алгоритмы позволяют повысить точность прогнозирования поддерживающей дозы варфарина, однако улучшение расчётной точности не всегда сопровождается статистически значимым улучшением клинических исходов [9, 10].

Различия результатов COAG и EU-PACT подчёркивают необходимость учитывать особенности контрольной стратегии, генетический состав исследуемой популяции, качество стандартного клинического дозирования и доступность мониторинга МНО [11-13].

Результаты GIFT свидетельствуют о возможности снижения частоты комбинированной конечной точки при генотип-ориентированном дозировании в отдельных клинических условиях, однако не позволяют автоматически распространять полученные выводы на все категории пациентов, получающих варфарин [24].

Систематические обзоры и метаанализы подтверждают неоднородность доказательной базы и необходимость дифференцированной оценки эффективности фармакогенетического тестирования в зависимости от клинической ситуации [32-37].

Для Республики Казахстан особую значимость имеет формирование собственной научной базы, включающей популяционно-генетические исследования и изучение генетических факторов индивидуального ответа на антикоагулянтную терапию у кардиохирургических пациентов [17-19].

При этом результаты, полученные среди представителей казахской популяции, не могут автоматически распространяться на всё население Республики Казахстан. Разработка отечественной клинико-генетической модели должна предусматривать независимую валидацию в различных этнических и клинических группах.

Перспективным направлением является создание комплексной модели, учитывающей генетические варианты, возраст, антропометрические характеристики, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, особенности питания, исходные показатели МНО и другие клинические факторы.

Отдельное значение имеет оценка генетических факторов риска геморрагических осложнений. Прогнозирование поддерживающей дозы и прогнозирование безопасности терапии следует рассматривать как самостоятельные, но взаимодополняющие направления персонализированной антикоагуляции [21, 22].

Широкое внедрение фармакогенетического тестирования требует не только подтверждения аналитической и клинической валидности генетических маркеров, но и доказательства клинической полезности алгоритмов в реальных условиях здравоохранения.

Существенное значение имеют сроки получения результатов генотипирования,

стоимость исследования, доступность лабораторной инфраструктуры и организация динамического контроля МНО. Фармакоэкономические исследования показывают, что экономическая целесообразность генотип-ориентированного дозирования может существенно различаться между системами здравоохранения [38, 39, 41, 42].

Для Казахстана необходимы проспективные многоцентровые исследования, позволяющие одновременно оценить точность прогнозирования дозы, показатели антикоагуляционного контроля, частоту осложнений, качество жизни пациентов и экономические последствия внедрения фармакогенетического подхода.

Таким образом, научно обоснованное внедрение персонализированной терапии варфарином должно предусматривать последовательный переход от популяционно-генетических исследований к разработке отечественной клинико-генетической модели, её независимой клинической валидации и последующей оценке эффективности в реальной клинической практике.

Выводы

1. Индивидуальная чувствительность к варфарину определяется взаимодействием генетических, клинических и средовых факторов. Наибольшее значение имеют CYP2C9 и VKORC1, дополнительный вклад вносит CYP4F2.
2. Международные фармакогенетические алгоритмы позволяют повышать точность прогнозирования поддерживающей дозы варфарина, однако их клиническая эффективность зависит от характеристик пациентов, популяционного состава и используемой стратегии сравнения.
3. Результаты рандомизированных исследований COAG, EU-PACT и GIFT демонстрируют неоднородность эффективности генотип-ориентированного дозирования. Улучшение показателей антикоагуляционного контроля не во всех исследованиях сопровождается доказанным снижением частоты клинически значимых осложнений.
4. Отечественные популяционно-генетические исследования формируют научную основу для разработки адаптированных клинико-генетических алгоритмов. При этом результаты, полученные среди представителей казахской популяции, не могут автоматически распространяться на всё население Республики Казахстан.
5. Проект AP19677439 представляет перспективное направление развития отечественной фармакогенетики антикоагулянтной терапии. Клиническая применимость разрабатываемых подходов требует независимой проспективной валидации.
6. Создание отечественной клинико-генетической модели должно предусматривать комплексный учёт генетических и клинических факторов, динамический контроль МНО, оценку безопасности и фармакоэкономической эффективности. Разработка национальной модели является перспективной целью последующих многоцентровых исследований.

Заключение

Фармакогенетическое сопровождение терапии варфарином представляет перспективное направление персонализированной медицины, основанное на учёте генетических факторов индивидуальной чувствительности к препарату.

Международные исследования подтверждают значимость CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 для прогнозирования поддерживающей дозы варфарина. Вместе с тем результаты рандомизированных клинических испытаний свидетельствуют о необходимости дифференцированной оценки преимуществ генотип-ориентированного дозирования в зависимости от клинических и популяционных характеристик пациентов.

Отечественные популяционно-генетические исследования и научный проект AP19677439 формируют основу для дальнейшего развития персонализированной антикоагулянтной терапии в Республике Казахстан.

Приоритетными направлениями являются разработка и независимая клиническая валидация отечественной клинико-

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

генетической модели, оценка её клинической полезности и экономической прогностической точности, безопасности, эффективности.

Вклад авторов.
У.Е. Иммамырзаев - концепция статьи, поиск и анализ литературы, подготовка рукописи; И.К. Тулебаева - поиск литературы, анализ международных рекомендаций; Б.А. Ракишев - методологическое сопровождение и критический пересмотр; К.Е. Казантаев - анализ и систематизация данных, научное редактирование; С.Б. Пазилов - оценка клинической значимости и перспектив внедрения в Республике Казахстан; А.К. Шулгаубаев - анализ данных и окончательное редактирование рукописи.
Конфликт интересов: не заявлен. Финансирование: отсутствовало. Материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других изданиях. Автор для корреспонденции: Иммамырзаев Уалихан Есмаханович, traumagkb4@mail.ru.
Авторлардың үлесі.
У.Е.Иммамырзаев - мақаланың тұжырымдамасы, әдебиеттерді іздеу және талдау, қолжазбаны дайындау; И.К. Тулебаева - әдебиеттерді іздеу, халықаралық ұсынымдарды талдау; Б.А. Ракишев - әдістемелік сүйемелдеу және сыни тұрғыдан қайта қарау; К.Е. Казантаев - деректерді талдау және жүйелеу, ғылыми редакциялау; С.Б. Пазилов - клиникалық маңыздылығын және Қазақстан Республикасында енгізу перспективаларын бағалау; А.К. Шулгаубаев - деректерді талдау және қолжазбаны қорытынды редакциялау.
Мүдделер қақтығысы: мәлімделген жоқ. Қаржыландыру: жүргізілген жоқ. Материал бұрын жарияланбаған және басқа басылымдарда қарастырылып жатқан жоқ. Корреспонденцияға жауапты автор: Иммамырзаев Уалихан Есмаханович, traumagkb4@mail.ru.
Authors' Contributions.
U.E. Imammyrzayev - study concept, literature search and analysis, manuscript preparation; I.K. Tulebayeva - literature search and analysis of international recommendations; B.A. Rakishev - methodological support and critical review; K.E. Kazantayev - data analysis and systematization, scientific editing; S.B. Pazilov - assessment of clinical significance and prospects for implementation in the Republic of Kazakhstan; A.K. Shulgaubayev - data analysis and final editing of the manuscript.
Conflict of Interest: none declared. Funding: none. The manuscript has not been previously published and is not under consideration by any other journal. Corresponding author: Ualikhan E. Imammyrzayev, traumagkb4@mail.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2024;45(36):3314-3414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation. 2021;143(5):e72-e227. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923.
3. Wadelius M., Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. The Pharmacogenomics Journal. 2007;7(2):99-111. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500417.
4. Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017;102(3):397-404. DOI: 10.1002/cpt.668.
5. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. New England Journal of Medicine. 2005;352(22):2285-2293. DOI: 10.1056/NEJMoa044503.
6. Sconce E.A., Khan T.I., Wynne H.A., et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. Blood. 2005;106(7):2329-2333. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1108.
7. Caldwell M.D., Awad T., Johnson J.A., et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. Blood. 2008;111(8):4106-4112. DOI: 10.1182/blood-2007-11-122010.
8. Takeuchi F., McGinnis R., Bourgeois S., et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. PLoS Genetics. 2009;5(3):e1000433. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000433.
9. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. New England Journal of Medicine. 2009;360(8):753-764. DOI: 10.1056/NEJMoa0809329.
10. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;84(3):326-331. DOI: 10.1038/clpt.2008.10.
11. Kimmel S.E., French B., Kasner S.E., et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. New England Journal of Medicine. 2013;369(24):2283-2293. DOI: 10.1056/NEJMoa1310669.
12. Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N., et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. New England Journal of Medicine. 2013;369(24):2294-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386.

13. Baranova E.V., Asselbergs F.W., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H. The COAG and EU-PACT trials: what is the clinical benefit of pharmacogenetic-guided coumarin dosing during therapy initiation? Current Molecular Medicine. 2014;14(7):841-848. DOI: 10.2174/1566524014666140811114906.
14. Perera M.A., Cavallari L.H., Limdi N.A., et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. The Lancet. 2013;382(9894):790-796. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60681-9.
15. Hernandez W., Gamazon E.R., Aquino-Michaels K., et al. Ethnicity-specific pharmacogenetics: the case of warfarin in African Americans. The Pharmacogenomics Journal. 2014;14(3):223-228. DOI: 10.1038/tpj.2013.34.
16. Limdi N.A., Wadelius M., Cavallari L., et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. Blood. 2010;115(18):3827-3834. DOI: 10.1182/blood-2009-12-255992.
17. Zholdybayeva E., Iskakova A., Romanova A., Ramanculov E., Momynaliev K. Pharmacogenetic research in Kazakhstan. Central Asian Journal of Global Health. 2013;2(Suppl):87. DOI: 10.5195/cajgh.2013.87.
18. Iskakova A.N., Romanova A.A., Aitkulova A.M., et al. Polymorphisms in genes involved in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs in the Kazakhs of Kazakhstan. BMC Genetics. 2016;17:23. DOI: 10.1186/s12863-016-0329-x
19. Святова Г.С. Фармакогенетика антикоагулянтов непрямого действия у пациентов с оперированным сердцем: краткие сведения о результатах научного проекта AP19677439 [Электронный ресурс]. 2024. Национальный центр государственной научно-технической экспертизы Республики Казахстан. Регистрационный №0123РК01103. Инвентарный №0324РК00287. URL: https://is.ncste.kz/icard/view/15525 (дата обращения: 12.10.2026).
20. Wadelius M., Chen L.Y., Downes K., et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. The Pharmacogenomics Journal. 2005;5(4):262-270. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500313.
21. Limdi N.A., McGwin G., Goldstein J.A., et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;83(2):312-321. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100290.
22. Schwarz U.I., Ritchie M.D., Bradford Y., et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. New England Journal of Medicine. 2008;358(10):999-1008. DOI: 10.1056/NEJMoa0708078.
23. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M., et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). Circulation. 2012;125(16):1997-2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070920.
24. Gage B.F., Bass A.R., Lin H., et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(12):1115-1124. DOI: 10.1001/jama.2017.11469.
25. Do E.J., Lenzini P., Eby C.S., et al. Genetics informatics trial (GIFT) of warfarin to prevent deep vein thrombosis (DVT): rationale and study design. The Pharmacogenomics Journal. 2012;12(5):417-424. DOI: 10.1038/tpj.2011.18.
26. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M., et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation. 2007;116(22):2563-2570. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737312.
27. Caraco Y., Blotnick S., Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;83(3):460-470. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100316.
28. Burmester J.K., Berg R.L., Yale S.H., et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation. Genetics in Medicine. 2011;13(6):509-518. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad77d.
29. Lenzini P., Wadelius M., Kimmel S., et al. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2010;87(5):572-578. DOI: 10.1038/clpt.2010.13.
30. Avery P.J., Jorgensen A., Hamberg A.K., et al. A proposal for an individualized pharmacogenetics-based warfarin initiation dose regimen for patients commencing anticoagulation therapy. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011;90(5):701-706. DOI: 10.1038/clpt.2011.186.
31. Verhoef T.I., Ragia G., de Boer A., et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. New England Journal of Medicine. 2013;369(24):2304-2312. DOI: 10.1056/NEJMoa1311388.
32. Tse G., Gong M., Li G., et al. Genotype-guided warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Clinical Pharmacology. 2018;84:1868-1882.
33. Stergiopoulos K., Brown D.L. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Internal Medicine. 2014;174(8):1330-1338. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.2368.
34. Dahal K., Sharma S.P., Fung E., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of genotype-guided vs standard dosing of warfarin. Chest. 2015;148(3):701-710. DOI: 10.1378/chest.14-2947.
35. Wang X., Tang B., Zhou M., et al. Efficacy and safety of genotype-guided warfarin dosing versus non-genotype-guided warfarin dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled trials. Thrombosis Research. 2022;210:42-52. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.12.023.
36. Asiimwe I.G., Zhang E.J., Osanlou R., Jorgensen A.L., Pirmohamed M. Warfarin dosing algorithms: a systematic review. British Journal of Clinical Pharmacology. 2021;87(4):1717-1729. DOI: 10.1111/bcp.14608.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

37. Kangelaris K.N., Bent S., Nussbaum R.L., Garcia D.A., Tice J.A. Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin. Journal of General Internal Medicine. 2009;24(5):656-664. DOI: 10.1007/s11606-009-0949-1.
38. Eckman M.H., Rosand J., Greenberg S.M., Gage B.F. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. Annals of Internal Medicine. 2009;150(2):73-83. DOI: 10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00005.
39. Patrick A.R., Avorn J., Choudhry N.K. Cost-effectiveness of genotype-guided warfarin dosing for patients with atrial fibrillation. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2009;2(5):429-436. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.808592.
40. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
41. Hemati H., Nosrati M., Hasanzad M., et al. Cost-Effectiveness Analysis of Pharmacogenomics-Guided Versus Standard Dosing of Warfarin in Patients with Mechanical Prosthetic Heart Valve. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2024;23(1):e143898. DOI: 10.5812/ijpr-143898.
42. Anand A., Hegde N.C., Chhabra P., et al. Pharmacogenetic guided versus standard warfarin dosing for routine clinical care with its pharmacoeconomic impact: a randomized controlled clinical trial. Annals of Hematology. 2024;103(6):2133-2144. DOI: 10.1007/s00277-024-05757-1.

Сведения об авторах

1. Иммамырзаев Уалихан Есмаханович - докторант, Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан.
E-mail: traumagkb4@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7586-6381.
2. Тулебаева Индира Казбековна - доктор философии (PhD), проректор по академической и научной деятельности, Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан.
E-mail: info@ksph.kz
ORCID: 0000-0001-6781-8200.
3.Ракишев Бауржан Алдабергенович - врач-кардиохирург, заведующий отделением, АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан. E-mail: info@nnch.kz
ORCID: 0009-0001-2380-5480.
4. Казантаев Кымбат Ерікұлы - врач-хирург, АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан. E-mail: kimbasx@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3566-8719.
5.Пазилов Сабит Бексеитович - директор, ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №10», Алматы, Республика Казахстан.
E-mail: info@gp10almaty.kz
ORCID: 0000-0002-2677-3445.
6. Шулгаубаев Алтай Камиевич - директор, ГКП на ПХВ «Сарканская центральная районная больница» Управления здравоохранения области Жетісу, г. Саркан, Республика Казахстан.
E-mail: sarkand_crb@mail.ru
ORCID: 0009-0003-6646-7690.

Авторлар туралы мәліметтер

1. Иммамырзаев Уалихан Есмаханович - докторант, Қазақстан медициналық университеті «ҚДСЖМ», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
E-mail: traumagkb4@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7586-6381.
2. Тулебаева Индира Казбековна - философия докторы (PhD), академиялық және ғылыми қызмет жөніндегі проректор, Қазақстан медициналық университеті «ҚДСЖМ», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
E-mail: info@ksph.kz
ORCID: 0000-0001-6781-8200.
3. Ракишев Бауржан Алдабергенович - кардиохирург дәрігер, бөлімше меңгерушісі, «А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
E-mail: info@nnch.kz
ORCID: 0009-0001-2380-5480.
4. Казантаев Кымбат Ерікұлы - хирург дәрігер, «А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
E-mail: kimbasx@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3566-8719.
5. Пазилов Сабит Бексеитович - директор, «№10 қалалық емхана» ШЖҚ МКК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
E-mail: info@gp10almaty.kz
ORCID: 0000-0002-2677-3445.

6. Шулгаубаев Алтай Камиевич - директор, Жетісу облысы денсаулық сақтау басқармасының «Сарқан орталық аудандық ауруханасы» ШЖҚ МКК, Сарқан қ., Қазақстан Республикасы.
E-mail: sarkand_crb@mail.ru
ORCID: 0009-0003-6646-7690.

Information about the Authors

1.Ualikhan E. Imammyrzayev - Doctoral Student, Kazakhstan Medical University “KSPH”, Almaty, Republic of Kazakhstan.
E-mail: traumagkb4@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7586-6381.
2. Indira K. Tulebayeva - Doctor of Philosophy (PhD), Vice-Rector for Academic and Scientific Affairs, Kazakhstan Medical University “KSPH”, Almaty, Republic of Kazakhstan.
E-mail: info@ksph.kz
ORCID: 0000-0001-6781-8200.
3. Baurzhan A. Rakishev - Cardiovascular Surgeon, Head of Department, A.N. Syzganov National Scientific Center for Surgery JSC, Almaty, Republic of Kazakhstan. E-mail: info@nnch.kz ORCID: 0009-0001-2380-5480.
4. Kymbat E. Kazantayev - Surgeon, A.N. Syzganov National Scientific Center for Surgery JSC, Almaty, Republic of Kazakhstan.
E-mail: kimbasx@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3566-8719.
5. Sabit B. Pazilov - Director, City Polyclinic No. 10, Almaty, Republic of Kazakhstan.
E-mail: info@gp10almaty.kz
ORCID: 0000-0002-2677-3445.
6. Altai K. Shulgaubayev - Director, Sarkan Central District Hospital of the Healthcare Department of Zhetysu Region, Sarkan, Republic of Kazakhstan.
E-mail: sarkand_crb@mail.ru
ORCID: 0009-0003-6646-7690.
Автор для корреспонденции: Иммамырзаев Уалихан Есмаханович,
E-mail: traumagkb4@mail.ru
Тел: 87001360076

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Получено: 28 сентября 2026 г.
Принято: 19 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 616.53-002.25:615.03:579.61
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.2

Тип статьи: *оригинальное исследование (пилотное одномоментное клинико-микробиологическое исследование)*

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ АДЪЮВАНТНОЙ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ACNE VULGARIS: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО КУЛЬТУРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Джумабаева А.А.[1], Абуова Г.Н.[1]
[1] АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Казахстан

Введение. Возможности адъювантного применения пробиотиков при acne vulgaris обсуждаются в контексте безопасности системной фармакотерапии и потенциального взаимодействия кишечной микробиоты с воспалением кожи. Для оценки клинико-фармакологических перспектив таких вмешательств необходимо охарактеризовать микробиологические особенности пациентов. Однако культуральное исследование само по себе не позволяет определить эффективность и безопасность пробиотического препарата.
Цель. Охарактеризовать отклонения культивируемой кишечной микрофлоры у пациентов с acne vulgaris и оценить значение этих наблюдений для постановки дальнейших исследований адъювантной пробиотической фармакотерапии.
Материалы и методы
Проведено одномоментное клинико-микробиологическое исследование 14 пациентов с acne vulgaris (возраст 24-45 лет, медиана - 30,5 года; 12 женщин, 2 мужчин), обследованных в Шымкенте в январе-марте 2026 года. Выполнено количественное бактериологическое исследование кала с идентификацией индигенных (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Enterococcus spp., типичная Escherichia coli) и условно-патогенных микроорганизмов. Применены методы описательной статистики.
Результаты
Снижение титров Lactobacillus spp. выявлено у всех пациентов - 14 (100,0%), Bifidobacterium spp. - у 11 (78,6%), Enterococcus spp. - у 9 (64,3%), типичной E. coli - у 8 (57,1%). Сочетанный дефицит ≥2 индигенных таксонов зафиксирован в 100% наблюдений. Избыточный рост условно-патогенной флоры зарегистрирован у 6 (42,9%) пациентов (Clostridium spp. - 21,4%; Staphylococcus aureus, Candida glabrata, Proteus mirabilis - по 7,1%). Дефицитный микробиологический профиль установлен у 8 (57,1%), смешанный - у 6 (42,9%) обследованных.
Обсуждение. Выявленные культуральные профили представляют интерес для клинической фармакологии как исходные характеристики пациентов при планировании исследований адъювантных пробиотиков. При этом в настоящей работе не оценивали воздействие лекарственных средств, клиническую эффективность, безопасность или антибиотик-сберегающий эффект. Ограничениями являются малая выборка, отсутствие группы сравнения и возможности культурального метода.
Заключение
В исследованной группе пациентов с acne vulgaris часто выявлялось снижение титров культивируемых Lactobacillus spp. и Bifidobacterium spp. Полученные сведения могут быть использованы при разработке гипотез и дизайна контролируемых клинико-фармакологических исследований адъювантной пробиотической терапии; сами по себе они не обосновывают назначение определенных штаммов, доз или лекарственных форм.
Ключевые слова: acne vulgaris; фармакотерапия; пробиотические препараты; фармабиотики; ось «кишечник-кожа»; Lactobacillus; Bifidobacterium; антибиотикорезистентность.

ACNE VULGARIS КЕЗІНДЕ АДЪЮВАНТТЫ ПРОБИОТИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫ ҚОЛДАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ: ІШЕК МИКРОФЛОРАСЫН КУЛЬТУРАЛЫҚ ЗЕРТТЕУДІҢ ПИЛОТТЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІ

Джумабаева А.А.[1], Абуова Г.Н.[1]

[1] «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан

Кіріспе. Acne vulgaris кезінде пробиотиктерді қосымша қолдану мүмкіндігі жүйелі фармакотерапияның қауіпсіздігі және ішек микробиотасы мен терідегі қабынудың ықтимал байланысы тұрғысынан қарастырылады. Мұндай емнің клиникалық-фармакологиялық перспективаларын бағалау үшін пациенттердің микробиологиялық сипаттамаларын анықтау маңызды. Алайда культуралық зерттеу пробиотикалық препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігін өздігінен дәлелдемейді.

Мақсаты. Acne vulgaris бар пациенттердің өсірілетін ішек микрофлорасындағы өзгерістерді сипаттау және олардың адъювантты пробиотикалық фармакотерапия жөніндегі кейінгі зерттеулерді жоспарлаудағы маңызын бағалау.

Материалдар мен әдістер. 2026 жылғы қаңтар-наурыз айларында Шымкент қаласында тексерілген acne vulgaris бар 14 пациентке (жасы 24-45 жас, медианасы - 30,5 жас; 12 әйел, 2 ер адам) бірмезеттік клиникалық-микробиологиялық зерттеу жүргізілді. Индигенді (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Enterococcus spp., типтік Escherichia coli) және шартты-патогенді микроорганизмдерді сандық бағалаумен нәжістің бактериологиялық зерттеуі орындалды. Сипаттамалық статистика әдістері қолданылды.

Нәтижелер. Lactobacillus spp. мөлшерінің төмендеуі барлық 14 пациентте (100,0%), Bifidobacterium spp. - 11 (78,6%), Enterococcus spp. - 9 (64,3%), типтік E. coli - 8 (57,1%) пациентте анықталды. Кемінде екі индигенді таксонның қатар тапшылығы 100% жағдайда тіркелді. Шартты-патогенді флораның шамадан тыс өсуі 6 (42,9%) қатысушыда байқалды (Clostridium spp. - 21,4%; Staphylococcus aureus, Candida glabrata, Proteus mirabilis - әрқайсысы 7,1%). Тапшылық профиль 8 (57,1%), аралас профиль 6 (42,9%) пациентте анықталды.

Талқылау. Анықталған культуралық профильдер қосымша пробиотикалық емге арналған болашақ клиникалық-фармакологиялық зерттеулерде пациенттердің бастапқы сипаттамалары ретінде маңызды болуы мүмкін. Бұл жұмыста препараттардың әсері, тиімділігі, қауіпсіздігі немесе антибиотиктерді қолдануды азайту мүмкіндігі бағаланған жоқ. Негізгі шектеулер — шағын іріктеме, салыстыру тобының болмауы және культуралық әдістің мүмкіндіктері.

Қорытынды. Зерттелген топта өсірілетін Lactobacillus spp. және Bifidobacterium spp. титрлерінің төмендеуі жиі байқалды. Деректер адъювантты пробиотикалық терапия бойынша бақыланатын клиникалық-фармакологиялық зерттеулердің гипотезасы мен дизайнын қалыптастыру үшін пайдалы; алайда нақты штаммдарды, дозаларды немесе дәрілік түрлерді тағайындауды дәлелдемейді.

Түйінді сөздер: acne vulgaris; фармакотерапия; пробиотикалық дәрілік заттар; фармабиотиктер; «ішек-тері» осі; Lactobacillus; Bifidobacterium; антибиотикке төзімділік.

CLINICAL PHARMACOLOGICAL PERSPECTIVES OF ADJUVANT PROBIOTIC THERAPY IN ACNE VULGARIS: RESULTS OF A PILOT CULTURE-BASED STUDY OF THE INTESTINAL MICROBIOTA

Dzhumabayeva A.A.[1], Abuova G.N.[1]

[1] South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, Kazakhstan

Introduction. Adjunctive probiotics in acne vulgaris are being considered in relation to the safety of systemic pharmacotherapy and the potential gut–skin interaction. Characterising the intestinal microbial profile may inform the design of future clinical pharmacology studies. However, culture-based observations alone cannot establish the efficacy or safety of a probiotic product.

Objective. To characterise alterations in cultivable intestinal microflora among patients with acne vulgaris and assess their relevance to the design of future studies of adjunctive probiotic pharmacotherapy.

Materials and Methods. A cross-sectional clinical and microbiological study enrolled 14 patients with acne vulgaris (aged 24-45 years; median age, 30.5 years; 12 females, 2 males) evaluated in Shymkent between January and March 2026. Quantitative stool bacteriological culture was performed to assess indigenous taxa (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Enterococcus spp., typical Escherichia coli) and opportunistic pathogens. Descriptive statistical analyses were applied.

Results. A reduction in Lactobacillus spp. was identified in all 14 patients (100.0%), Bifidobacterium spp. in 11 (78.6%), Enterococcus spp. in 9 (64.3%), and typical E. coli in 8 (57.1%). Concurrent deficiency of ≥2 indigenous groups was detected across 100% of participants. Overgrowth of opportunistic microorganisms was documented in 6 (42.9%) patients

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

(Clostridium spp., 21.4%; Staphylococcus aureus, Candida glabrata, and Proteus mirabilis, 7.1% each). A deficiency profile was established in 8 (57.1%) and a mixed profile in 6 (42.9%) individuals.
Discussion. The observed culture-based profiles may inform baseline characterisation in future clinical pharmacology studies of adjunctive probiotics. This study did not assess drug exposure, clinical efficacy, safety or antibiotic-sparing effects. The small sample, absence of a comparator group and limitations of culture-based testing restrict interpretation.
Conclusion. Reduced levels of cultivable Lactobacillus spp. and Bifidobacterium spp. were common in this patient group. These findings may support hypothesis generation and the design of controlled clinical pharmacology studies, but do not establish an indication for specific probiotic strains, doses or formulations.
Keywords: acne vulgaris; pharmacotherapy; probiotic preparations; pharmabiotics; gut-skin axis; Lactobacillus; Bifidobacterium; antimicrobial resistance.

Введение

Acne vulgaris представляет собой хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание пилосебационного комплекса, поражающее до 85% подростков и сохраняющее высокую распространенность среди лиц трудоспособного возраста (до 40-50% взрослых женщин) [1, 2]. Базисная фармакотерапия воспалительных форм угревой болезни средней и тяжелой степени традиционно основывается на многонедельных (до 12–16 недель) курсах системных антибактериальных препаратов (преимущественно группы тетрациклинов: доксициклин, лимециклин, миноциклин; реже - макролидов) и системных ретиноидов (изотретиноин) [1, 3].

Однако длительная элиминационная антибиотикотерапия ассоциирована с нарастанием глобальной антибиотикорезистентности Cutibacterium acnes, а также с выраженным повреждающим действием на коменсальную микробиоту пищеварительного тракта [1, 3]. Ятрогенное подавление индигенных симбионтов приводит к дестабилизации колонизационной резистентности слизистых оболочек, вторичному синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) и транслокации бактериальных эндотоксинов в сосудистое русло [3, 4]. В свою очередь, системная фармакотерапия изотретиноином способна индуцировать дозозависимый ксероз кожи и транзиторную несостоятельность слизистых барьеров [2].

В современной клинической фармакологии все большее признание получает концепция фармабиотиков - пробиотических лекарственных средств и синбиотиков с доказанной фармакодинамической активностью, направленной на ось «кишечник-кожа» (gut–skin axis) [3, 4]. Фармабиотики выступают не просто вспомогательными средствами коррекции моторики ЖКТ, а полноценными метаболическими и иммуномодулирующими агентами [3, 4]. Они способны модулировать активность цитокинового каскада, синтезировать регуляторные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), укреплять эпителиальные плотные контакты и интерферировать с рецепторным аппаратом себоцитов [4, 5].

Тем не менее, эмпирическое назначение пробиотических препаратов без учета региональных микроэкологических паттернов и характера дисбиоза демонстрирует вариабельную клиническую эффективность. Для рационального конструирования рецептур и персонализированного выбора фармабиотических лекарственных средств необходим объективный скрининг микробного профиля ЖКТ у пациентов дерматологического профиля [5, 6]. В Республике Казахстан, в частности в Южно-Казахстанском регионе, клинико-микробиологические характеристики интестинальной микрофлоры при acne vulgaris остаются малоизученными.

Цель исследования - описать частоту и характер изменений культивируемой кишечной микрофлоры у пациентов с acne vulgaris и определить значение этих данных для планирования исследований эффективности и безопасности адъювантной пробиотической фармакотерапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования и этические нормы. Проведено одномоментное описательное

клинико-микробиологическое исследование 14 пациентов с верифицированным диагнозом acne vulgaris, проживающих в г. Шымкент и обследованных в период с января по март 2026 года. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен Локальной этической комиссией АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (Протокол № 8 от 03.12.2025 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие.

Критерии включения и исключения.

Критерии включения: установленный диагноз acne vulgaris папуло-пустулезной формы средней и тяжелой степени; возраст от 18 до 45 лет; наличие полного лабораторного протокола микробиологического исследования кала.

Критерии исключения: прием системных или топических антибактериальных препаратов, системных ретиноидов, глюкокортикостероидов, пробиотических средств или пребиотиков в течение предшествующих 4 недель; острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта; онкопатология; декомпенсированная соматическая патология; беременность и период лактации; неполные или дублированные лабораторные протоколы.

Методы бактериологического исследования. Количественную оценку кишечной микрофлоры проводили методом секторного бактериологического посева нативного биоматериала (кала) на стандартный дифференциально-диагностический набор плотных питательных сред (агар Блаурокка, среда МРС, кровяной агар, среда Эндо, среда Сабуро, желточно-солевой агар, среда Вильсон-Блера) в аэробных и анаэробных условиях культивирования. Идентифицировали и количественно оценивали содержание облигатных симбионтов (Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., Enterococcus spp., Escherichia coli с типичными биохимическими свойствами), а также условно-патогенных изолятов (Clostridium spp., лактозонегативные и гемолитические варианты E. coli, Staphylococcus aureus, дрожжеподобные грибы рода Candida, Proteus spp., неферментирующие грамотрицательные бактерии). Титр микроорганизмов выражали в десятичных логарифмах колониеобразующих единиц на грамм биоматериала (\lg КОЕ/г) с сопоставлением с валидированными популяционными референсными интервалами.

Определение микробиологических профилей:

Дефицитный профиль: изолированное статистически значимое снижение титров не менее двух представителей индигенной флоры (Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterococcus, типичная E. coli) при сохранении нормативных значений условно-патогенных микроорганизмов.

Смешанный профиль: сочетание дефицита индигенной нормофлоры с избыточной пролиферацией условно-патогенных бактерий или грибов (Clostridium spp., S. aureus, C. glabrata, P. mirabilis) выше допустимых референсных значений.

Статистический анализ. Анализ первичных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 26.0. Качественные бинарные и номинальные показатели представлены в виде абсолютного числа случаев (n) и процентной доли (%). Количественные параметры (возраст) охарактеризованы медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q1; Q3].

Результаты

В группу клинико-лабораторного скрининга вошли 14 пациентов в возрасте от 24 до 45 лет. Медиана возраста составила 30,5 года (межквартильный диапазон - 26,0-36,0 лет). По гендерному составу преобладали лица женского пола - 12 пациенток (85,7%), мужчин было 2 (14,3%), что отражает структуру обращаемости взрослого контингента с торпидными папуло-пустулезными формами акне за дерматокосметологической помощью.

Бактериологическое профилирование кала выявило изменения культивируемой

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

фракции симбиотической микрофлоры ЖКТ у всех обследованных пациентов. Наиболее выраженным и наиболее частым лабораторным признаком явилась снижение титров молочнокислых бактерий: сниженные титры Lactobacillus spp. (ниже 10^6–10^7 КОЕ/г) зарегистрированы у 14 из 14 обследованных (100,0%). Угнетение популяции анаэробных бифидобактерий (Bifidobacterium spp. < 10^8–10^9 КОЕ/г) верифицировано у 11 пациентов (78,6%). Дефицит факультативных анаэробов - Enterococcus spp. и типичной ферментирующей E. coli - составил 64,3% (n=9) и 57,1% (n=8) соответственно.

Примечательно, что изолированного дефицита одного микробного таксона не наблюдалось ни в одном случае: мультикомпонентная супрессия нормофлоры (дефицит 2 и более видов индигенных бактерий) определялась у 100% пациентов. Структура и частота выявленных микробиологических отклонений систематизированы в Таблице 1.

Таблица 1 - Частота и характер нарушений культивируемой кишечной микрофлоры у пациентов с acne vulgaris (n=14)

Показатель	**Характер отклонения**	**n**	**%**
Lactobacillus spp.	Снижение	14	100,0
Bifidobacterium spp.	Снижение	11	78,6
Enterococcus spp.	Снижение	9	64,3
E. coli с типичными свойствами	Снижение	8	57,1
Clostridium spp.	Избыточный рост	3	21,4
Staphylococcus aureus	Выделение выше референса	1	7,1
Candida glabrata	Выделение 10^6 КОЕ/г	1	7,1
Proteus mirabilis	Выделение 10^5 КОЕ/г	1	7,1

Анализ условно-патогенного звена микробиоценоза показал, что избыточный рост оппортунистических микроорганизмов наблюдался у 6 пациентов (42,9%). Доминирующим патогеном в этой подгруппе выступали анаэробные спорообразующие палочки Clostridium spp. - 21,4% случаев (n=3). Гноеродная кокковая флора (Staphylococcus aureus) и грамотрицательные энтеробактерии с протеолитической активностью (Proteus mirabilis) верифицированы по 1 разу (по 7,1%). Дрожжеподобный гриб Candida glabrata был выделен в высоком титре (10^6 КОЕ/г) у 1 пациентки (7,1%). Гемолитические штаммы E. coli, сальмонеллы, шигеллы и синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa) в исследованных образцах отсутствовали.

В соответствии с классификацией микробиологических вариантов, дефицитный профиль (чистая гипоплазия нормобиоты без колонизации условно-патогенными микроорганизмами) установлен у 8 пациентов (57,1%). Смешанный профиль (глубокий дефицит индигенных бактерий в ассоциации с оппортунистической экспансией) зарегистрирован у 6 пациентов (42,9%).

Обсуждение

Ведущим результатом исследования явилось обнаружение выраженного изменения пула физиологической микрофлоры толстого кишечника: снижение титров у всех обследованных (100%) культивируемых лактобацилл и дефицит бифидобактерий почти у 80% обследованных пациентов. Полученные

данные согласуются с метагеномными исследованиями зарубежных авторов (Deng Y. et al., Sanchez-Pellicer P. et al.) [1, 5], указывающими на снижение видового богатства (alpha-diversity) и обеднение семейств Lactobacillaceae и Bifidobacteriaceae при дерматозах сальных желез.

Однако для клинической фармации и дерматологии наибольшее значение имеет понимание патогенетической связи между выявленным микробным дисбалансом и воспалительным процессом в коже, а также трансформация этих знаний в обоснованную стратегию фармакотерапии [3, 4].

1. Молекулярно-фармакологические механизмы оси «кишечник–кожа»

Дефицит симбиотической нормофлоры, зарегистрированный в нашей выборке, затрагивает три критических фармакодинамических контура:

Дефицит короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и дисрегуляция эпигенетического контроля:

Bifidobacterium spp. и Lactobacillus spp. являются первичными продуцентами КЦЖК (бутирата, пропионата, ацетата) в процессе ферментации резистентных полисахаридов. Бутират и пропионат выполняют функцию эндогенных лигандов рецепторов, сопряженных с G-белком (GPR41, GPR43, GPR109A), и являются естественными ингибиторами гистондеацетилаз (HDAC) [3, 4]. Блокада HDAC в эффекторных иммунных клетках обеспечивает подавление ядерного фактора транскрипции NF-κB, ингибирует экспрессию интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и индуцирует пулы $Foxp3^+$ регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [4]. Снижение пула лакто- и бифидобактерий может сопровождаться изменением продукции короткоцепочечных жирных кислот, что теоретически может способствовать провоспалительным иммунным изменениям в системном кровотоке и дерме [3, 4].

Интестинальная проницаемость и блокада системной эндотоксинемии:

Снижение титра нормофлоры в сочетании с вегетированием условно-патогенных изолятов (Clostridium spp., Proteus mirabilis) у 42,9% пациентов потенциально связано с изменением барьерного гомеостаза слизистой оболочки кишечника («leaky gut syndrome»). Лактобациллы и бифидобактерии физиологически стимулируют экспрессию трансмембранных белков плотных межклеточных контактов энтероцитов (zonula occludens-1 [ZO-1], окклюдин, клаудины) [4]. При их дефиците повышается трансмуральная проницаемость для липополисахарида (LPS) - бактериального эндотоксина клеточной стенки грамотрицательной флоры. Попадая в системное русло, LPS взаимодействует с рецепторами TLR-4 (Toll-like receptor 4) на моноцитах и дермальных макрофагах, что индуцирует системный оксидативный стресс, повышает чувствительность себоцитов к андрогенам и индуцирует пустулообразование в фолликулах [3, 4, 7].

Модуляция метаболического сигнального пути IGF-1 / FoxO1 / mTORC1:

Современная молекулярная дерматология рассматривает гиперсигнализацию комплекса mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) как главный пусковой двигатель акне, регулирующий пролиферацию себоцитов, липогенез и фолликулярный гиперкератоз под влиянием диеты и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [7, 8]. Экспериментально доказано, что фармакотерапевтическое введение штаммов Lacticaseibacillus rhamnosus (в частности, штамма SP1) приводит к эпигенетической активации фактора транскрипции FoxO1 и снижению экспрессии IGF-1 в дерме на 32%, способствуя себорегуляции и нормализации состава липидов кожного сала [8].

2. Адъювантная фармакотерапия: синергизм и антибиотик-сберегающий потенциал

Установленный высокий процент смешанных и глубоких дефицитных дисбиозов требует дальнейшего изучения влияния антибиотикотерапии на кишечную микробиоту, способной усугубить имеющиеся нарушения микробиоценоза.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Синергизм с системными антибиотиками: В клинических рандомизированных исследованиях комбинация перорального пробиотика (L. acidophilus, B. bifidum) с миноциклином или доксициклином показала достоверно более выраженную редукцию папуло-пустулезных элементов (на 67% против 44% при антибактериальной монотерапии к 12-й неделе), предотвращая при этом вагинальный и интестинальный кандидоз и снижая частоту диспептических явлений [9, 10].

Поддержка барьера при системной терапии изотретиноином: Назначение пробиотических средств уменьшает интенсивность мукокутанных побочных эффектов изотретиноина за счет оптимизации барьерных белков и снижения перекисного окисления липидов, стабилизируя показатели печеночных трансаминаз и липидограммы [10].

3. Биофармацевтические требования к готовым лекарственным формам

На основании полученных микробиологических данных формулируются четкие критерии выбора пробиотических препаратов для дерматологической практики:

Штаммовый состав: Приоритетны двух- и поликомпонентные синбиотики и пробиотики, сочетающие штаммы родов Lactobacillus (L. rhamnosus, L. acidophilus, L. plantarum) и Bifidobacterium (B. longum, B. bifidum, B. lactis), доказавшие противовоспалительную активность в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [7, 10].

Адекватный титр действующего начала: Суммарное количество жизнеспособных бактериальных клеток должно составлять не менее 10^9–10^{10} КОЕ в разовой дозе для обеспечения транзиторной колонизации толстой кишки.

Технологическая защита субстанции (гастрорезистентность): Учитывая гидролитическое разрушение лакто- и бифидобактерий соляной кислотой и желчью, фармабиотические препараты должны быть заключены в кишечнорастворимые капсулы (кишечнорастворимое полимерное покрытие) или матричные микрокапсулы, высвобождающие субстанцию при pH > 6,8 в дистальных отделах ЖКТ.

Научная новизна и практическое значение. В пилотной группе пациентов с acne vulgaris из Шымкента описаны частота и сочетания отклонений культивируемых таксонов кишечной микрофлоры. Работа предоставляет предварительные локальные данные для планирования контролируемых исследований связи микробного профиля, клинической тяжести акне и результатов адъювантной пробиотической терапии.

Ограничения исследования. Настоящая работа носит пилотный характер, ограничена объемом выборки (n=14) и отсутствием группы здорового контроля. Культуральный метод охватывает исключительно жизнеспособную культивируемую фракцию. Следующим этапом запланировано расширенное проспективное исследование с применением метагеномного секвенирования (16S рРНК) и клинической оценкой эффективности адъювантной фармакотерапии пробиотиками в дизайне рандомизированного плацебо-контролируемого испытания. Кроме того, не исследовались метаболиты, состояние кишечного барьера, маркеры эндотоксемии, тяжесть акне в динамике и клинические исходы после назначения пробиотиков; поэтому причинные и фармакотерапевтические выводы остаются гипотезами. Критерии отклонения лабораторных показателей зависят от примененных референсных интервалов и особенностей культивирования.

Выводы

У пациентов с acne vulgaris в 100% случаев регистрируется поликомпонентный дефицит культивируемой индигенной микрофлоры толстого кишечника. Доминирующим признаком выступает тотальная супрессия Lactobacillus spp. (100,0%) и выраженное угнетение Bifidobacterium spp. (78,6%).

В 42,9% случаев дефицит нормобиоты ассоциирован с колонизацией условно-патогенными штаммами (Clostridium spp., Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis,

Candida glabrata), формируя смешанный профиль дисбиоза и что требует отдельной оценки состояния кишечного барьера и маркеров эндотоксемии.

Выявленный глубокий дефицит лакто- и бифидофлоры создает предпосылки для дальнейшего исследования возможности включения в комплексное ведение пациентов с acne vulgaris адъювантной фармакотерапии комбинированными пробиотическими лекарственными препаратами (фармабиотиками) в терапевтической дозе не менее 10^9 КОЕ/сут.

Рациональными технологическими требованиями к пробиотическим лекарственным формам являются использование штаммов с доказанной активностью (L. rhamnosus, B. longum, B. bifidum) и применение гастрорезистентных систем доставки для преодоления кислотно-пептического барьера желудка.

Адъювантная фармабиотерапия изучается как потенциальная адъювантная стратегия при акне, направленную на подавление системного воспаления по оси «кишечник–кожа» и профилактику осложнений базисной фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, microbiome, and probiotics: the gut-skin axis. Microorganisms. 2022;10(7):1303. doi:10.3390/microorganisms10071303.

2 Niedźwiedzka A, Micallef MP, Biazzo M, Podrini C. The role of the skin microbiome in acne: challenges and future therapeutic opportunities. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11422. doi:10.3390/ijms252111422.

3 Jimenez-Sanchez M, Celiberto LS, Yang H, Sham HP, Vallance BA. The gut-skin axis: a bi-directional, microbiota-driven relationship with therapeutic potential. Gut Microbes. 2025;17(1):2473524. doi:10.1080/19490976.2025.2473524.

4 Zhao Y, Yu C, Zhang J, Yao Q, Zhu X, Zhou X. The gut-skin axis: emerging insights in understanding and treating skin diseases through gut microbiome modulation. Int J Mol Med. 2025;56(6):210. doi:10.3892/ijmm.2025.5651.

5 Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. Acta Derm Venereol. 2018;98(8):783-790. doi:10.2340/00015555-2968.

6 Podwojniak A, Tan IJ, Sauer J, et al. Acne and the cutaneous microbiome: a systematic review of mechanisms and implications for treatments. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39(4):793-805. doi:10.1111/jdv.20332.

7 Navarro-López V, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Sánchez-Pellicer P, Agüera-Santos J, Navarro-Moratalla L. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of an oral probiotic mixture in patients with acne vulgaris. Acta Derm Venereol. 2024;104:adv33206. doi:10.2340/actadv.v104.33206.

8 Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. Benef Microbes. 2016;7(5):625-630. doi:10.3920/BM2016.0004.

9 Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J Cutan Med Surg. 2013;17(2):114-122. doi:10.2310/7750.2012.12026.

10 Rahmayani T, Putra IB, Jusuf NK. Oral probiotics in acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Cosmet Dermatol. 2025;24(2):e16281. doi:10.1111/jocd.16281.

11 Melnik BC. Linking diet to acne vulgaris: proliferation and sebaceous lipogenesis via mTORC1 signaling. Exp Dermatol. 2023;32(7):988-1002. doi:10.1111/exd.14818.

12 Goodarzi A, Mozafarpoor S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating acne vulgaris, investigating the cost-effectiveness and pharmacological perspectives. Dermatol Ther. 2020;33(3):e13279. doi:10.1111/dth.13279.

REFERENCES

1 Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, microbiome, and probiotics: the gut-skin axis. Microorganisms. 2022;10(7):1303. doi:10.3390/microorganisms10071303.

2 Niedźwiedzka A, Micallef MP, Biazzo M, Podrini C. The role of the skin microbiome in acne: challenges and future therapeutic opportunities. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11422. doi:10.3390/ijms252111422.

3 Jimenez-Sanchez M, Celiberto LS, Yang H, Sham HP, Vallance BA. The gut-skin axis: a bi-directional, microbiota-driven relationship with therapeutic potential. Gut Microbes. 2025;17(1):2473524. doi:10.1080/19490976.2025.2473524.

4 Zhao Y, Yu C, Zhang J, Yao Q, Zhu X, Zhou X. The gut-skin axis: emerging insights in understanding and treating skin diseases through gut microbiome modulation. Int J Mol Med. 2025;56(6):210. doi:10.3892/ijmm.2025.5651.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

5 Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. Acta Derm Venereol. 2018;98(8):783-790. doi:10.2340/00015555-2968.
6 Podwojniak A, Tan IJ, Sauer J, et al. Acne and the cutaneous microbiome: a systematic review of mechanisms and implications for treatments. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39(4):793-805. doi:10.1111/jdv.20332.
7 Navarro-López V, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Sánchez-Pellicer P, Agüera-Santos J, Navarro-Moratalla L. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of an oral probiotic mixture in patients with acne vulgaris. Acta Derm Venereol. 2024;104:adv33206. doi:10.2340/actadv.v104.33206.
8 Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. Benef Microbes. 2016;7(5):625-630. doi:10.3920/BM2016.0004.
9 Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J Cutan Med Surg. 2013;17(2):114-122. doi:10.2310/7750.2012.12026.
10 Rahmayani T, Putra IB, Jusuf NK. Oral probiotics in acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Cosmet Dermatol. 2025;24(2):e16281. doi:10.1111/jocd.16281.
11 Melnik BC. Linking diet to acne vulgaris: proliferation and sebaceous lipogenesis via mTORC1 signaling. Exp Dermatol. 2023;32(7):988-1002. doi:10.1111/exd.14818.
12 Goodarzi A, Mozafarpoor S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating acne vulgaris, investigating the cost-effectiveness and pharmacological perspectives. Dermatol Ther. 2020;33(3):e13279. doi:10.1111/dth.13279.

Вклад авторов. Джумабаева А.А.: методология, исследование, сбор и систематизация данных, формальный анализ, подготовка первоначального текста. Абуова Г.Н.: концептуализация, научное руководство, интерпретация результатов, рецензирование и редактирование рукописи.
Финансирование. Исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской программы АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», без внешнего целевого финансирования.
Конфликт интересов. По заявлению авторов, конфликт интересов отсутствует.
Этика и согласие. Исследование одобрено Локальной этической комиссией АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (протокол № 8 от 03.12.2025). Получено письменное информированное согласие участников.
Оригинальность. Подтверждение отсутствия предшествующей публикации и параллельного рассмотрения представляется авторами при подаче рукописи.
Сведения об авторах.
Джумабаева Акмарал Амангельдиевна - врач-дерматовенеролог, соискатель/магистрант кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Казахстан; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5272-9154; e-mail для переписки: akwinner@mail.ru.
Абуова Гульжан Наркеновна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Казахстан; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1210-2018.

Авторлардың үлесі. Жұмабаева А.А.: әдіснама, зерттеу жүргізу, деректерді жинау және жүйелеу, формалды талдау, қолжазбаның бастапқы нұсқасын дайындау. Әбуова Г.Н.: зерттеу тұжырымдамасы, ғылыми жетекшілік, нәтижелерді түсіндіру, қолжазбаны сын тұрғысынан қарап шығу және редакциялау.
Қаржыландыру. Зерттеу «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ бастамашылық ғылыми-зерттеу бағдарламасы шеңберінде сыртқы нысаналы қаржыландырусыз жүргізілді.
Мүдделер қақтығысы. Авторлардың мәлімдеуінше, мүдделер қақтығысы жоқ.
Этика және келісім. Зерттеу «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ жергілікті этикалық комиссиясымен мақұлданды (03.12.2025 ж. № 8 хаттама). Қатысушылар жазбаша ақпараттандырылған келісім берді.
Жарияланымның түпнұсқалығы. Бұрын жарияланбағаны және басқа басылымда қаралмайтыны жөніндегі растауды авторлар қолжазбаны ұсынғанда береді.
Авторлар туралы мәліметтер.
Жұмабаева Ақмарал Амангелдіқызы - дерматовенеролог дәрігер, инфекциялық аурулар және дерматовенерология кафедрасының ізденушісі/магистранты, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5272-9154; e-mail: akwinner@mail.ru.
Әбуова Гүлжан Наркенқызы - медицина ғылымдарының докторы, профессор, инфекциялық аурулар және дерматовенерология кафедрасының меңгерушісі, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1210-2018.

Author contributions. A.A. Dzhumabaeva: methodology, investigation, data collection and curation, formal analysis, writing – original draft. G.N. Abuova: conceptualization, supervision, interpretation, writing – review and editing.

Funding. The study was conducted as an investigator-initiated research project at South Kazakhstan Medical Academy without external targeted funding.
Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Ethical approval and consent. The local ethics committee of South Kazakhstan Medical Academy approved the protocol (No. 8, 3 December 2025). Written informed consent was obtained.
Originality. The authors should confirm that the manuscript has not been published or submitted elsewhere at the time of submission.
Author information.
Akmaral Amangeldievna Dzhumabaeva - dermatovenereologist, postgraduate researcher/master's student, Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5272-9154; corresponding email: akwinner@mail.ru.
Gulzhan Narkenovna Abuova - Doctor of Medical Sciences, Professor and Head, Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1210-2018.

Автор для корреспонденции: Джумабаева Акмарал Амангельдиевна - врач-дерматовенеролог, соискатель/магистрант кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Казахстан; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5272-9154; e-mail akwinner@mail.ru.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Получено: 28 мая 2026 г.
Принято: 09 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.212:615.243
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.3

Тип статьи: *обзорная научная статья*

СТЕРОИДТЫ ЕМЕС ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР МЕН ГАСТРОПРОТЕКТОРЛАРДЫҢ КОМБИНИРЛЕНГЕН ТЕРАПИЯСЫ: ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ТЕРАПИЯНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЖАҚСАРТУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

Асильбаева Д.А [1], Ахелова Ш.Л. [1], Каманова А.А. [1]*,
Ермұхамет Е.Ф.[1], Маханова Ж.А.[1], Әскербай Н.Б.[1]
[1] «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Мақаланың мақсаты - ҚҚСП-ды гастропротекторлармен біріктірілген қолдану мүмкіндіктері туралы заманауи әдеби деректерді талдау және олардың қабынуға қарсы терапияның қауіпсіздігін арттыру әлеуетін бағалау.
Зерттеудің әдістері мен материалдары. PubMed, Scopus, Web of Science және Google Scholar мәліметтер базаларында ҚҚСП-ң жанама әсер ету механизмдеріне, гастропротекторлар фармакологиясына және бекітілген комбинирленген дәрілік қалыптарға арналған отандық және шетелдік басылымдарға шолу жүргізілді.
Нәтижелер. Талдау көрсеткендей, ҚҚСП-ды, әсіресе бақыланатын босап шығу жүйесімен, гастропротекторлармен бекітілген комбинацияларда қолдану қабынуға қарсы терапияның тиімділігін сақтай отырып, гастроинтестинальды асқынуларды азайтуға мүмкіндік береді.
Талқылау. Мақалада гастропротекторларды қолдану арқылы қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен терапияның қауіпсіздігін арттырудың заманауи тәсілдеріне аналитикалық шолу ұсынылған. Қабынуға қарсы стероидты емес препараттардың гастротоксикалық механизмдері, гастропротекторлардың әртүрлі топтарының рөлі, сондай-ақ компоненттері ретімен босап шығатын бекітілген дәрілік қалыптарды қоса алғанда, оларды комбинирлеп қолдану стратегиялары қарастырылған. Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар мен гастропротекторлар комбинациясының клиникалық және технологиялық тиімділігі туралы мәліметтер келтірілген, бұл гастроинтестинальды асқынулар қаупінің төмендеуін және пациенттер компаленттілігінің артқанын көрсетеді.
Түйінді сөздер: қабынуға қарсы стероидты емес препараттар, қабынуға қарсы терапия, гастроуыттылық, гастропротекторлар, бекітілген комбинирленген дәрілік препарат.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ГАСТРОПРОТЕКТОРОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Асильбаева Д.А.[1], Ахелова Ш.Л. [1], Каманова А.А.[1]*,
Ермұхамет Е.Ф.[1], Маханова Ж.А.[1], Әскербай Н.Б.[1]
[1] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

Введение. Целью исследования является анализ современных литературных данных о комбинированном применении НПВП с гастропротекторами и оценить их потенциал в повышении безопасности противовоспалительной терапии.
Материалы и методы. Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций в базах PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar, посвящённых механизмам побочного действия НПВП, фармакологии гастропротекторов и фиксированных комбинированных лекарственных форм.
Результаты. Анализ показал, что применение гастропротекторов в составе фиксированных комбинаций с НПВП, особенно с контролируемым высвобождением, позволяет снизить гастроинтестинальные осложнения, сохраняя эффективность противовоспалительной терапии.
Обсуждение. В статье представлен аналитический обзор современных подходов к повышению безопасности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) за счёт использования гастропротекторов. Рассмотрены механизмы гастротоксичности нестероидных противовоспалительных препаратов, роль различных групп гастропротекторов, а также стратегии их комбинированного применения, включая фиксированные лекарственные формы с последовательным высвобождением компонентов. Приведены данные о клинической и технологической эффективности комбинации нестероидных противовоспалительных

препаратов и гастропротекторов, демонстрирующие снижение риска гастроинтестинальных осложнений и улучшение комплаентности пациентов.
Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, противовоспалительная терапия, гастротоксичность, гастропротекторы, фиксированный комбинированный лекарственный препарат.

COMBINED THERAPY OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND GASTROPROTECTORS: MODERN APPROACHES TO ENHANCING THE SAFETY OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

Assilbayeva J.A. [1], Ahelova Sh. L. [1], Kamanova A.A.[1]*, Ermukhamet E.F.[1], Makhanova Zh.A.[1], Askerbay N.B.[1]
[1] NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan

Introduction. The objective of the article is to analyze contemporary literature data regarding the possibilities of combined administration of NSAIDs with gastroprotectors and to evaluate their potential to enhancing the safety of anti-inflammatory therapy.
Material and methods. A review of domestic and international publications was cinducted using the PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar databases. The study focused on the mechanisms of NSAID-induced adverse effects, the pharmacology of gastroprotectors and fixed-dosage combined forms.
Results. The analysis demonstrated that the use of gastroprotectors in fixed-dose combinations with NSAIDs, particularly with controlled release, reduces gastrointestinal complications while maintaining the efficacy of anti-inflammatory therapy.
Discussion. The article presents an analytical review of modern approaches to improving the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy through the use gastroprotectors. It examines the mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastrotoxicity, the role of various groups of gastroprotectors, as well as strategies for their combined administration, including fixed-dosage forms with the sequential release of components. Data on the clinical and technological effectiveness of a combination nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotectors are provided, demonstrating a reduction in the risk of gastrointestinal complications and an improvement in patient compliance.
Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anti-inflammatory therapy, gastrotoxicity, gastroprotectors, fixed-dose combined drug.

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств благодаря их анальгетическому, противовоспалительному и антипиретическому действию. Их фармакологический эффект реализуется преимущественно через ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) и снижение синтеза простагландинов, что определяет их широкое применение при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, воспалительных и болевых синдромов [1-3].

Несмотря на клиническую эффективность, применение НПВП, особенно при длительной терапии, ассоциировано с риском развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая гастрит, эрозивно-язвенные поражения и желудочно-кишечные кровотечения [4, 5, 18], являющиеся одной из ведущих причин лекарственно-индуцированных осложнений и госпитализаций в клинической практике. Ключевым патогенетическим механизмом этих осложнений является ингибирование ЦОГ-1, сопровождающееся снижением синтеза гастропротективных простагландинов, обеспечивающих поддержание целостности слизистой оболочки желудка .

В последние годы представления о гастротоксичности НПВП существенно расширились. Помимо подавления синтеза простагландинов, важную роль играют дополнительные механизмы, включая активацию провоспалительных цитокинов, усиление оксидативного стресса и нарушение клеточного метаболизма. Это подтверждает мультифакторный характер повреждения слизистой оболочки и обосновывает необходимость комплексного подхода к профилактике осложнений [6, 8, 18].

Современные стратегии повышения безопасности НПВП-терапии включают использование гастропротекторов, таких

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

как ингибиторы протонной помпы (ИПП), аналоги простагландинов и препараты, усиливающие защитные свойства слизистой [8, 23, 27]. Особый интерес в последние годы представляют фиксированные комбинированные лекарственные формы, в том числе с контролируемым высвобождением, рассматриваемые как одно из ключевых направлений повышения безопасности НПВП-терапии, позволяющие одновременно обеспечивать противовоспалительный эффект и защиту слизистой оболочки ЖКТ, а также повышать приверженность пациентов лечению [55, 56].

Таким образом, актуальной задачей современной фармакотерапии является оптимизация противовоспалительного лечения за счёт разработки и внедрения эффективных и безопасных комбинированных подходов, обеспечивающих оптимальный баланс эффективности и риска терапии [50].

Цель исследования - проанализировать современные литературные данные о комбинированном применении НПВП с гастропротекторов и оценить их потенциал в повышении безопасности противовоспалительной терапии.

Материалы и методы: данное исследование было выполнено в формате обзорного исследования. Поиск и анализ научной литературы проводился в период январь – май 2026 года. Были использованы международные библиографические базы данных: PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. В анализ включены публикации в период 2012 – 2025, что позволяет оценить достижения и развитие комбинированных лекарственных препаратов, содержащие НПВС и гастропротекторы в одной лекарственной форме. Для анализа и обзора исследования были использованы 67 публикации.

Результаты.

армакологическое действие НПВП и механизмы токсичности

Фармакологическое действие НПВП реализуется преимущественно через ингибирование изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что приводит к снижению синтеза простагландинов. Однако их эффект не ограничивается данным механизмом и включает регуляцию цитокиновой сети, модуляцию активности транскрипционного фактора NF-kB и влияние на оксидативные процессы, что определяет широкий спектр биологических эффектов препаратов [6, 7]. Подавление ЦОГ-2 сопровождается снижением экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-1β и фактор некроза опухоли-α, а также уменьшением активности металлопротеиназ, участвующих в деградации соединительной ткани, что имеет клиническое значение при остеоартрозе [7].

Наряду с противовоспалительным действием, НПВП оказывают влияние на оксидативный стресс. Показано, что неселективные НПВП способны усиливать процессы перекисного окисления липидов и изменять активность антиоксидантных ферментов, тогда как селективные ингибиторы ЦОГ-2 демонстрируют менее выраженное воздействие на окислительные процессы [8]. Эти различия отражают особенности профиля безопасности препаратов и подчеркивают значимость учета их селективности при выборе терапии.

НПВП представляют собой гетерогенную группу соединений, различающихся по химической структуре, фармакокинетическим характеристикам и степени селективности к изоформам ЦОГ. Это определяет вариабельность их клинической эффективности и профиля безопасности. Так, ибупрофен и напроксен характеризуются относительно благоприятным гастроинтестинальным профилем при краткосрочном применении, тогда как диклофенак обладает высокой анальгезирующей активностью, но ассоциирован с более высоким риском гастротоксичности [9].

Данные клинических исследований и сетевых мета-анализов свидетельствуют о различиях в эффективности НПВП при остеоартрите: диклофенак, напроксен и некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2 обеспечивают более выраженное уменьшение боли и улучшение функции по

сравнению с плацебо, однако их профиль безопасности существенно варьирует [10, 15]. Ибупрофен, в свою очередь, демонстрирует хорошую переносимость и широко применяется при различных болевых синдромах, при этом фармаконадзорные данные указывают на возрастные особенности его нежелательных эффектов [11, 13, 14]. Высокая эффективность диклофенака подтверждена систематическими обзорами, однако его применение требует учета гастроинтестинальных рисков, особенно при длительной терапии [12].

Гастротоксическое действие НПВП обусловлено сочетанием системных и местных механизмов. Ключевым звеном является ингибирование ЦОГ-1, сопровождающееся снижением синтеза простагландинов, обеспечивающих секрецию слизи и бикарбонатов, поддержание микроциркуляции и регенерацию эпителия слизистой оболочки желудка. Угнетение этих защитных механизмов повышает уязвимость слизистой к действию агрессивных факторов, включая соляную кислоту и пепсин, что приводит к развитию эрозий и язв.

Помимо поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, НПВП способны вызывать повреждение тонкой кишки, включая эрозивно-язвенные изменения и кровотечения, особенно при длительном применении [16]. Экспериментальные исследования показывают, что повреждение эпителия связано также с нарушением митохондриальной функции, активацией AMP-киназы и изменениями регуляции клеточного метаболизма [17]. Кроме того, системная токсичность НПВП может затрагивать почки, сердечно-сосудистую систему и печень, что требует индивидуализации терапии и мониторинга пациентов [18].

К факторам риска развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ относятся пожилой возраст, язвенный анамнез, инфицирование *Helicobacter pylori*, применение высоких доз НПВП или начало терапии, а также их сочетание с антикоагулянтами и глюкокортикостероидами [19 – 21].

Применение неселективных НПВП, ацетилсалициловой кислоты и селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с повышенным риском язвенных кровотечений из верхних отделов ЖКТ, особенно при их комбинированном использовании. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются более низким гастроинтестинальным риском по сравнению с неселективными препаратами, однако он сохраняется, особенно при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты, что требует оценки баланса гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых рисков [22, 23].

Таким образом, многофакторный характер гастротоксичности НПВП, включающий системные, локальные и метаболические механизмы, а также наличие клинически значимых факторов риска обосновывают необходимость применения гастропротективных стратегий. Это позволяет снизить вероятность развития эрозивно-язвенных поражений и повысить безопасность противовоспалительной терапии [4, 24, 25].

2. Гастропротекторы: группы, механизмы действия и клинические аспекты

Понимание механизмов НПВП-индуцированной гастротоксичности определяет необходимость целенаправленной фармакологической защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В современной клинической практике для этих целей применяются несколько фармакологических групп гастропротекторов, различающихся по механизму действия и уровню доказательной базы.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основой профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений верхних отделов ЖКТ. Их действие основано на необратимом ингибировании H^+/K^+-АТФазы париетальных клеток, что приводит к выраженному и длительному

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

подавлению секреции соляной кислоты и снижению кислотной агрессии в желудке.

Данные систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют, что ИПП достоверно уменьшают риск развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне терапии НПВП как при краткосрочном, так и при длительном применении [26, 27]. Их использование особенно обосновано у пациентов высокого гастроинтестинального риска, включая пожилых пациентов и больных, нуждающихся в длительной анальгетической терапии [28].

Важно подчеркнуть, что ИПП не влияют на первичные механизмы НПВП-индуцированного повреждения слизистой, связанные с дефицитом простагландинов, а реализуют защитный эффект преимущественно через подавление кислотной агрессии [29].

Экспериментальные данные подтверждают ключевую роль кислотного фактора: в моделях НПВП-индуцированного повреждения омепразол существенно уменьшает выраженность поражений слизистой даже при интермиттирующем применении [30].

Клинические исследования также демонстрируют выраженный профилактический эффект ИПП при совместном применении с НПВП. Так, при комбинации диклофенака с омепразолом частота язвенных осложнений снижается до 0–1,2% по сравнению с контрольными значениями до 5,8%. Метаанализы подтверждают значимое снижение частоты эндоскопически верифицированных язв и диспепсических симптомов, особенно у пациентов группы риска [28, 31].

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов

Блокаторы H_2-рецепторов представляют более ранний класс антисекреторных средств, механизм действия которых связан с конкурентным ингибированием H_2-рецепторов париетальных клеток, что приводит к снижению базальной и ночной секреции соляной кислоты. Несмотря на определённую эффективность, их гастропротективный потенциал ограничен. Стандартные дозы обеспечивают преимущественно защиту от дуоденальных язв, тогда как эффективность в отношении желудочных язв существенно ниже [32]. Даже при использовании высоких доз H_2-блокаторы уступают по эффективности ИПП и мизопростолу, что ограничивает их применение у пациентов высокого риска[33].

Дополнительным ограничением является развитие тахифилаксии при длительном применении, что снижает их клиническую значимость при хронической профилактике НПВП-ассоциированных осложнений[34]. В отдельных схемах возможно усиление кислотосупрессии при комбинировании с ИПП и индивидуализации терапии с учетом генетических особенностей метаболизма (CYP2C19) [33-34].

Простагландиновые аналоги (мизопростол)

Мизопростол является синтетическим аналогом простагландина E_1 и относится к препаратам с доказанным гастропротективным действием. Его эффект связан с восстановлением дефицита эндогенных простагландинов, стимуляцией секреции слизи и бикарбонатов, улучшением микроциркуляции и усилением репарации слизистой оболочки.

Клинические исследования показывают, что мизопростол снижает риск эндоскопически подтвержденных язв и тяжелых осложнений НПВП-терапии, включая кровотечения и перфорации, особенно при дозе 800 мкг/сут. При этом эффект носит дозозависимый характер, а снижение дозировки улучшает переносимость, но уменьшает эффективность [34].

Ограничением клинического применения является частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ (диарея, абдоминальный дискомфорт, тошнота). В связи с этим мизопростол не рассматривается как препарат первой линии и используется преимущественно при невозможности назначения ИПП или их недостаточной эффективности [23].

Цитопротекторы: ребамипид

Ребамипид представляет собой цитопротектор с мультимодальным механизмом действия, включающим стимуляцию синтеза слизи и бикарбонатов,

улучшение микроциркуляции, антиоксидантное и противовоспалительное действие, а также активацию процессов регенерации эпителия.

Экспериментальные исследования демонстрируют его способность снижать НПВП-индуцированный оксидативный стресс за счет повышения экспрессии MnSOD [35]. Метаанализы подтверждают эффективность ребамипида в снижении частоты эрозивно-язвенных поражений у пациентов, принимающих НПВП, при хорошем профиле безопасности [36].

Клинические данные, включая многоцентровые исследования, показывают сопоставимую с мизопростолом эффективность при лучшей переносимости [37, 41]. Дополнительным преимуществом является отсутствие влияния на кислотопродукцию, что позволяет рассматривать его как дополнение к ИПП, а не альтернативу [40].

Особый интерес представляет влияние ребамипида на НПВП-индуцированную энтеропатию и микробиоту кишечника, что расширяет его гастроэнтеропротективный потенциал [38]. В ряде исследований также отмечена его хорошая переносимость при длительном применении [39].

Барьерные и вспомогательные средства

К барьерным гастропротекторам относятся антациды, препараты висмута и сукральфат, которые формируют защитную пленку на поверхности слизистой оболочки, снижая контакт с агрессивными факторами (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты) [42].

Клинические исследования подтверждают, что препараты висмута (например, коллоидный субцитрат висмута) уменьшают выраженность эрозивно-язвенных поражений и диспепсических симптомов у пациентов, принимающих НПВП [42]. Сукральфат также способствует заживлению поверхностных повреждений слизистой и обладает удовлетворительным профилем безопасности.

Однако систематические обзоры показывают, что влияние данной группы препаратов на профилактику серьезных НПВП-ассоциированных осложнений ограничено, и их основная роль заключается в симптоматической терапии диспепсии.

3. Современные подходы к снижению гастротоксичности НПВП

Современная клиническая литература подчёркивает необходимость многоуровневого подхода к снижению гастротоксичности НПВП, включающего как традиционные стратегии гастропротекции, так и разработку новых лекарственных форм, фиксированных комбинаций и молекулярно модифицированных производных препаратов [43].

Комбинированная терапия НПВП и гастропротекторов

Наиболее доказанной и широко применяемой стратегией является сочетанное назначение НПВП с гастропротекторами. В клинической практике наибольшее значение имеет комбинация НПВП с ингибиторами протонной помпы (ИПП), что подтверждается данными клинических и эпидемиологических исследований, демонстрирующих снижение частоты эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений при длительной терапии, особенно у пациентов с высокой приверженностью лечению [44].

Систематические обзоры, включая Кокрановские данные, подтверждают, что ИПП являются эффективным инструментом профилактики НПВП-ассоциированных осложнений, достоверно снижая риск язвообразования и диспепсических симптомов у пациентов высокого риска [32]. Однако эффективность данной стратегии во многом зависит от соблюдения режима терапии и длительности совместного применения.

Молекулярная модификация НПВП и новые фармакологические подходы

Перспективным направлением снижения гастротоксичности является химическая модификация молекулы НПВП. Экспериментальные исследования показывают, что включение доноров газообразных медиаторов (NO, H_2S, CO) в структуру НПВП может улучшать микроциркуляцию, усиливать цитопротекцию и снижать локальное воспаление в слизистой ЖКТ при

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

сохранении противовоспалительной активности [45].

Дополнительные данные подтверждают, что металл-комплексы НПВП (например, соединения ибупрофена и напроксена с цинком) сохраняют анальгетическую и противовоспалительную эффективность, одновременно снижая ульцерогенный потенциал, что указывает на перспективность данной стратегии для разработки более безопасных препаратов [46].

Обзор Sahoo и соавт. (2025) систематизирует современные подходы к созданию пролекарств НПВП и их конъюгатов с антиоксидантами. Авторы подчеркивают, что такие стратегии направлены на снижение гастроинтестинальной, гепато- и нефротоксичности при сохранении терапевтической активности, однако клиническая доказательная база остаётся ограниченной, что требует дальнейших исследований [47, 48].

Роль ребамипида и цитопротекции в комбинированных схемах

Дополнительный интерес представляет цитопротективная стратегия с использованием ребамипида. В метаанализе Zhang и соавт. (включившем 15 РКИ, n=965) показано, что ребамипид достоверно снижает частоту НПВП-индуцированных поражений как верхних отделов ЖКТ, так и тонкой кишки по сравнению с плацебо [48].

Одним из ключевых ограничений раздельной комбинированной терапии является низкая приверженность пациентов: более 40% пациентов прекращают прием гастропротекторов в течение первого месяца после исчезновения симптомов, тогда как прием НПВП продолжается, формируя так называемое «терапевтическое окно уязвимости» для слизистой ЖКТ . Это обстоятельство имеет принципиальное значение и частично объясняет интерес к фиксированным комбинациям.

Экспериментальные данные (Park S.H. et al.) показывают, что совместное применение диклофенака и ребамипида приводит к снижению площади язвенного поражения слизистой на 65–80% по сравнению с монотерапией НПВП. При этом анальгетический эффект сохраняется, а в ряде моделей даже усиливается за счет снижения висцеральной гиперчувствительности [49].

Интегральная оценка гастропротективных стратегий

Современные метаанализы подтверждают, что риск язвенной болезни и осложнений верхних отделов ЖКТ при терапии НПВП существенно снижается при использовании гастропротекции (ИПП, мизопростол) или селективных ингибиторов ЦОГ-2. При этом выбор оптимальной стратегии должен быть индивидуализирован и основываться на оценке баланса между противовоспалительной эффективностью и гастроинтестинальной безопасностью.

Согласно данным обзорных исследований, рациональная терапия НПВП требует стратификации риска и применения комбинированных или альтернативных подходов у пациентов с высоким риском осложнений, что позволяет существенно повысить безопасность лечения без потери клинической эффективности [50].

4. Фиксированные комбинации НПВП и гастропротекторов: клиническое применение, эффективность и ограничения

Современная фармацевтическая стратегия активно развивает фиксированные лекарственные комбинации (fixed-dose combinations, FDC), представляющие собой препараты, содержащие два или более активных компонента в заранее определённом соотношении в одной лекарственной форме. Данный подход рассматривается как инструмент повышения приверженности терапии, снижения риска ошибок дозирования и улучшения клинических исходов, особенно при хронической фармакотерапии [51 – 53].

Клиническая эффективность фиксированных комбинаций

Клиническая значимость FDC подтверждается рядом исследований. В частности, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Choudhary и соавт. фиксированная комбинация аспирина и

пантопразола продемонстрировала сопоставимую эффективность и безопасность по сравнению с раздельным приемом препаратов при сохранении гастропротективного эффекта и улучшении удобства длительной терапии [54]. Эти данные подтверждают потенциал FDC в повышении качества лечения пациентов, нуждающихся в длительной фармакотерапии.

Исторически одной из первых и наиболее изученных фиксированных комбинаций является сочетание диклофенака и мизопростола (Arthrotec), разработанное для компенсации дефицита простагландинов, индуцированного НПВП. Несмотря на доказанную эффективность в снижении риска гастродуоденальных язв, его широкое применение ограничено частотой дозозависимых нежелательных явлений, прежде всего диареи и абдоминального дискомфорта [55].

Современные фиксированные комбинации НПВП с ингибиторами протонной помпы, включая ибупрофен/фамотидин (Duexis), напроксен/эзомепразол (Vimovo) и кетопрофен/омепразол (Axorid), демонстрируют клиническую эффективность в контроле боли и воспаления при одновременном снижении гастротоксичности [56].

В рандомизированных исследованиях также показано, что комбинации типа нимесулид/пантопразол обладают сопоставимой анальгетической эффективностью по сравнению с альтернативными FDC (например, напроксен/эзомепразол), обеспечивая при этом достаточный уровень гастропротекции у пациентов с остеоартритом и сопутствующей диспепсией [57].

Преимущества и клинические ограничения FDC

Одним из ключевых преимуществ фиксированных комбинаций является повышение приверженности терапии, особенно у пациентов пожилого возраста и у больных с полипрагмазией. Объединение НПВП и гастропротектора в одной лекарственной форме снижает вероятность пропусков доз ИПП, что критически важно для профилактики НПВП-индуцированных осложнений [58].

Однако существенным ограничением FDC является невозможность индивидуальной титрации доз каждого компонента. Это может быть клинически значимо у пациентов с вариабельным риском гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений, требующих персонализированного подхода к терапии, что подчёркивается в обзорах, посвящённых соотношению эффективности и безопасности НПВП и стратегии гастропротекции [50, 58].

Кроме того, даже при использовании FDC сохраняется проблема исходной вариабельности риска НПВП-ассоциированных осложнений, а эффективность гастропротекции остаётся зависимой от правильного выбора препарата и категории риска пациента, что подчёркивается в ряде систематических обзоров и клинических рекомендаций, описывающих необходимость индивидуальной оценки соотношения пользы и риска терапии НПВП [22, 23, 24, 50].

Клиническое значение и место в терапии

Несмотря на указанные ограничения, накопленные данные свидетельствуют, что фиксированные комбинации могут быть особенно полезны у пациентов, требующих длительного приема НПВП и имеющих низкую приверженность терапии. В таких случаях FDC способствует стабилизации режима лечения и снижает риск гастроинтестинальных осложнений, связанных с нерегулярным приёмом гастропротектора.

Таким образом, фиксированные комбинации НПВП и гастропротекторов представляют собой важное направление современной фармакотерапии, находящееся на стыке повышения эффективности лечения и оптимизации его безопасности, однако требующее индивидуализированного клинического подхода.

5. Технологические аспекты и стандартизация фиксированных комбинаций НПВП с гастропротекторами: подходы к

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

безопасной противовоспалительной терапии

Разработка фиксированных комбинаций НПВП с гастропротекторами требует интеграции технологических подходов к формированию лекарственных систем. Основная цель таких разработок — синхронизация фармакокинетики и фармакодинамики компонентов при минимизации химической несовместимости, потери биодоступности и гастроинтестинальной токсичности. Важным аспектом является учет различий в физико-химических свойствах активных веществ, оптимальных участках их высвобождения и возможности реализации контролируемого и последовательного действия компонентов [51 – 53].

В комплексном обзоре технологии двухслойных таблеток описаны подходы к проектированию слоев, стратегии управления скоростью высвобождения и проблемы совместимости активных компонентов, что делает bilayer-технологии перспективной платформой для фиксированных комбинаций с раздельным высвобождением [59].

В ряде исследований показано, что двухслойные и многослойные лекарственные формы являются эффективным решением для комбинированной терапии. Nijhu et al. (2022) описали разработку плавающей двухслойной таблетки ацеклофенака и эзомепразола с использованием полимерных матриц и газообразующих агентов, обеспечивающих гастроретенцию более 12 часов и контролируемое высвобождение компонентов [60]. Подобные системы позволяют сочетать противовоспалительный эффект НПВП с гастропротекцией за счет пространственного и временного разделения высвобождения.

Технологические подходы к модификации профиля высвобождения также включают использование матричных систем с различной скоростью деградации, что позволяет улучшать переносимость терапии и снижать пиковую гастротоксичность [61].

Патентные разработки подтверждают концепцию последовательного высвобождения компонентов. Так, Plachetka описал системы, в которых гастропротектор (ИПП или H_2-блокатор) высвобождается первым, создавая более безопасную кислотную среду перед поступлением НПВП [62]. Аналогично, core–shell композиции обеспечивают физическое разделение активных веществ и контролируемый временной сдвиг их высвобождения, снижая риск прямого контакта НПВП со слизистой желудка [63].

Клиническая значимость гастропротекции при применении НПВП подтверждается многочисленными исследованиями. В частности, фиксированная комбинация ибупрофена и фамотидина (WO 2013/054352) демонстрирует улучшение профиля безопасности за счет последовательного высвобождения компонентов и снижения кислотной агрессии [64]. Подобные подходы отражают стремление к объединению фармакологической эффективности и гастропротекции в одной лекарственной форме.

Дополнительные данные подтверждают эффективность комбинированных систем, разработанных с использованием принципов Quality by Design, где оптимизация параметров позволяет обеспечить стабильность, совместимость компонентов и воспроизводимый профиль растворения [65].

Инженерные решения многокинетических систем демонстрируют возможность реализации различного времени высвобождения активных веществ, что повышает предсказуемость фармакологического ответа и снижает риск побочных эффектов [66].

Особый интерес представляют гастроретентивные системы с плавающим и мукоадгезивным механизмами, обеспечивающие пролонгированное высвобождение и повышение локальной концентрации препарата в желудке, что может быть особенно важно для гастропротекторов, таких как ребамипид [67].

Таким образом, технологическая и регуляторная интеграция позволяет создавать безопасные и эффективные фиксированные комбинации НПВП с гастропротекторами, сочетая противовоспалительное действие, контролируемое высвобождение и защиту слизистой желудка. Это делает такие системы перспективными для длительной терапии и повышения приверженности лечению.

Обсуждение. Комбинированная терапия НПВП и гастропротекторов является современным и доказательно обоснованным подходом к снижению гастротоксичности противовоспалительных препаратов. Согласно данным систематических обзоров и мета-анализов, использование гастропротективных стратегий (ингибиторов протонной помпы, простагландиновых аналогов и других средств) достоверно снижает риск развития эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений, особенно у пациентов с высоким гастроинтестинальным риском.

Фиксированные комбинации НПВП и гастропротекторов с контролируемым или последовательным высвобождением компонентов повышают приверженность терапии, упрощают схемы лечения и уменьшают вероятность пропусков гастропротективного компонента, что имеет клиническое значение при длительной анальгетической терапии. При этом, согласно данным обзоров benefit–risk соотношения НПВП, выбор стратегии должен учитывать индивидуальный риск пациента, поскольку гастропротекция не полностью устраняет вариабельность лекарственно-индуцированных осложнений.

Технологические решения, включая двухслойные и многослойные таблетки, плавающие и мукоадгезивные системы, позволяют синхронизировать фармакокинетику компонентов, минимизировать гастротоксичность и обеспечить более предсказуемый терапевтический эффект. Развитие подобных систем рассматривается как одно из ключевых направлений современной фармацевтической технологии фиксированных комбинаций.

Выводы. Рациональная профилактика НПВП-гастропатий требует сочетания ИПП и цитопротекторов, перекрывая весь спектр патогенетических механизмов повреждения слизистой оболочки ЖКТ.

Фиксированные комбинации лекарственных веществ являются наиболее эффективным инструментом повышения приверженности лечения, предотвращающего развитие тяжелых гастроинтестинальных осложнений при длительной анальгетической терапии.

Разработка двухслойных систем с последовательным высвобождением активных компонентов – технологический тренд, обеспечивающий физико-химическую стабильность и целевой профиль биодоступности при модифицированном высвобождении.

Заключение. Разработка модифицированных НПВП с пониженной гастротоксичностью и комбинированных форм с оптимизированным высвобождением активных веществ остаётся перспективным направлением, объединяющим достижения клинической фармакологии и фармацевтической технологии. Интеграция доказательных клинических данных и инженерных подходов позволяет создавать безопасные, эффективные и удобные для пациента лекарственные формы, способствующие повышению качества жизни при длительной противовоспалительной терапии.

REFERENCES

1 Panchal NK, Prince Sabina E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. Food Chem Toxicol. 2023;172:113598. doi:10.1016/j.fct.2022.113598.

2 Robins M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Understanding Their Mechanism, Uses, and Risks. Int J Clin Rheumatol. 2023;18(7):172-175. doi:10.37532/1758-4272.2023.18(7).172-175.

3 Karateev AE. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty v praktike terapevta. Terapevt. 2024;10(1):138-148. doi:10.18565/therapy.2024.1.138-148. (In Russian).

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

4 Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. Arthritis Res Ther. 2013;15(Suppl 3):S3. doi:10.1186/ar4175.
5 Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Gastropatii, indutsirovannye nesteroidnymi protivovospalitelnymi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podkhody k profilaktike i terapii. Farmateka. 2016;23(2):49-54. (In Russian).
6 Gunaydin C, Bilge SS. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. Eurasian J Med. 2018;50(2):116-121. doi:10.5152/eurasianjmed.2018.0010.
7 Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2018;26(10):1263-1273. doi:10.1016/j.joca.2018.05.021.
8 Dixit A, Pandey P, Dhasmana DC. In Vivo Effects of Nonselective, Partially Selective, and Selective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study. Int J Appl Basic Med Res. 2020;10(3):167-172. doi:10.4103/ijabmr.IJABMR_344_19.
9 Hopkins S, Yang V, Liew DF. Choosing a nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain. Aust Prescr. 2025;48(4):139-144. doi:10.18773/austprescr.2025.032.
10 JiaoYi P, YongQi S, KeChun G, et al. Assessing the efficacy and safety of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis based on RCT trials. PLoS One. 2025;20(5):e0320379. doi:10.1371/journal.pone.0320379.
11 Xia X, Wang J, Jia X, et al. Comparison of safety signals for ibuprofen in children and adults: A real-world pharmacovigilance analysis. Eur J Pharmacol. 2025;999:177679. doi:10.1016/j.ejphar.2025.177679.
12 Kołodziejska J, Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. Reumatologia. 2018;56(3):174-183. doi:10.5114/reum.2018.76816.
13 Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(7):CD011474. doi:10.1002/14651858.CD011474.pub2.
14 Junaid M, Khan I, Bukhari SGA, et al. Ibuprofen versus acetaminophen in controlling postoperative impacted third molar tooth extraction pain. Pak Armed Forces Med J. 2013 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://pafmj.org/PAFMJ/article/view/2196.
15 Bassyoni L. Comparative Effect of Celecoxib, Diclofenac, and Ibuprofen in Controlling Postoperative Pain, Edema, and Trismus After Third Molar Extraction: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. Cureus. 2024;16(2):e53687. doi:10.7759/cureus.53687.
16 Watanabe T, Fujiwara Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. J Gastroenterol. 2020;55(5):481-495. doi:10.1007/s00535-019-01657-8.
17 Ahluwalia A, Hoa N, Jones MK, Tarnawski AS. NSAID-induced injury of gastric epithelial cells is reversible: roles of mitochondria, AMP kinase, NGF, and PGE2. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019;317(6):G862-G871. doi:10.1152/ajpgi.00192.2019.
18 Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochem Pharmacol. 2020;180:114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147.
19 Yoshikawa T, Naito Y. The role of neutrophils and inflammation in gastric mucosal injury. Free Radic Res. 2000;33(6):785-794. doi:10.1080/10715760000301301.
20 Kareva EN. Enteropatiya, assotsiirovannaya s primeneniem nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov (NPVP-enteropatiya). Terapevticheskii Arkhiv. 2020;92(2):85-92. doi:10.26442/00403660.2020.02.000453. (In Russian).
21 Tawfik AG, Gomez-Lumbreras A, Del Fiol G, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2025. doi:10.1002/cpt.70054.
22 Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Clin Med (Lond). 2021;21(2):131-134. doi:10.7861/clinmed.2021-0039.
23 Joo MK, Park CH, Kim JS, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. Gut Liver. 2020;14(6):707-726. doi:10.5009/gnl20246.
24 Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf. 2015;7:31-41. doi:10.2147/DHPS.S71976.
25 Kei M, Uesawa Y. Comprehensive Analysis of Gastrointestinal Injury Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Using Data from FDA Adverse Event Reporting System Database. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(8):1204. doi:10.3390/ph18081204.
26 Garegnani L, Oltra G, Burgos MA, et al. Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia. Cochrane Library [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://www.cochrane.org/evidence/CD014585.
27 Yang M, He M, Zhao M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):973-980. doi:10.1080/03007995.2017.1281110.
28 Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. J Pain Res. 2018;11:361-374. doi:10.2147/JPR.S156938.
29 Andrawes M, Andrawes W, Das A, Siau K. Proton Pump Inhibitors (PPIs)—An Evidence-Based Review of Indications, Efficacy, Harms, and Deprescribing. Medicina (Kaunas). 2025;61(9):1569. doi:10.3390/medicina61091569.

30 Weng J, Song Y, Kuai D, et al. Omeprazole taken once every other day can effectively prevent aspirin-induced gastrointestinal mucosal damage in rats. BMC Gastroenterol. 2024;24(1):187. doi:10.1186/s12876-024-03265-0.
31 Garegnani L, Oltra G, Burgos MA, et al. Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2025;5(5):CD014585. doi:10.1002/14651858.CD014585.pub2.
32 Tuskey A, Peura D. The use of H2 antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. Arthritis Res Ther. 2013;15(Suppl 3):S6. doi:10.1186/ar4178.
33 Evsyutina YuV, Trukhmanov AS. Gastropatiya, indutsirovannaya NPVP, – sovremennye predstavleniya o mekhanizmakh razvitiya, lechenii i profilaktike. RMZh. 2014 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastropatiya_inducirovannaya_NPVP__sovremennye_predstavleniya_o_mehanizmah_razvitiya_lechenii_i_profilaktike/ (In Russian).
34 Clark JH, Hussain Z, Akst L, et al. Histamine 2-Receptor Antagonists Tachyphylaxis: A Scoping Review. Laryngoscope. 2025. doi:10.1002/lary.70337.
35 Andreev DN, Kulieva AK. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. Consilium Medicum. 2020;22(8):41-45. doi:10.26442/20751753.2020.8.200373.
36 Cion RIA, Juyad IGA, Yasay EB. Efficacy of Rebamipide in the Prevention of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Mucosal Breaks: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2025. doi:10.14309/ajg.0000000000003535.
37 Kak M. Rebamipide in gastric mucosal protection and healing: An Asian perspective. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2025;16(1):101753. doi:10.4292/wjgpt.v16.i1.101753.
38 Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. PLoS One. 2021;16(1):e0245995. doi:10.1371/journal.pone.0245995.
39 Jang E, Park M, Jeong JE, et al. Frequently reported adverse events of rebamipide compared to other drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease. Sci Rep. 2022;12(1):7839. doi:10.1038/s41598-022-11505-0.
40 Yamate S, Ishiguro C, Fukuda H, et al. Continuous co-prescription of rebamipide prevents upper gastrointestinal bleeding in NSAID use for orthopaedic conditions: A nested case-control study using the LIFE Study database. PLoS One. 2024;19(6):e0305320. doi:10.1371/journal.pone.0305320.
41 Oh DJ, Yoon H, Kim HS, et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. Korean J Intern Med. 2022;37(6):1153-1166. doi:10.3904/kjim.2021.216.
42 Gladkikh FV. Preventivno-lechebnye strategii farmakokorrektsii gastropatii, indutsirovannoi nesteroidnymi protivovospalitelnymi preparatami. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2017;15(4):14-23. doi:10.17816/RCF15414-23. (In Russian).
43 Serebrova SYu, Prokofev AB, Esakova EYu, et al. Farmakologicheskaya gastroprotektsiya: pokazaniya, vozmozhnosti i riski. Meditsinskii zhurnal RUSMED. 2025;(15):74-84. doi:10.21518/ms2025-398. (In Russian).
44 Jonasson C, Hatlebakk JG, Lundell L, et al. Association between adherence to concomitant proton pump inhibitor therapy in current NSAID users and upper gastrointestinal complications. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(5):531-538. doi:10.1097/MEG.0b013e32835d5acd.
45 Wallace JL, Motta JP, Buret AG. Gaseous mediators as key molecular targets for the development of gastrointestinal-safe anti-inflammatory pharmacology. Front Pharmacol. 2021;12:657457. doi:10.3389/fphar.2021.657457.
46 Jarosz M, Szkaradek N, Marona H, et al. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. Inflammopharmacology. 2017;25(6):653-663. doi:10.1007/s10787-017-0361-0.
47 Sahoo MK, Agrawal N, Lanjhiyana SK, et al. Therapeutic Perspective of Prodrugs of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Antioxidants: An Approach to Reduce Toxicity and Enhance Efficacy. Curr Top Med Chem. 2025. doi:10.2174/0115680266360021250625073338.
48 Sehajpal S, Prasad DN, Singh RK. Prodrugs of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): A Long March Towards Synthesis of Safer NSAIDs. Mini Rev Med Chem. 2018;18(14):1199-1219. doi:10.2174/1389557518666180330112416.
49 Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. Gut Liver. 2014;8(4):371-379.
50 Moore RA, Derry S, Simon LS, Emery P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroprotection, and benefit-risk. Pain Pract. 2014;14(4):378-395. doi:10.1111/papr.12100.
51 Thangaraju P, Varthya SB, Venkatesan S. Fixed-dose combinations: An essential for rational preparation. Indian J Pharmacol. 2021;53(2):170-172. doi:10.4103/ijp.IJP_133_19.
52 Janczura M, Sip S, Cielecka-Piontek J. The Development of Innovative Dosage Forms of the Fixed-Dose Combination of Active Pharmaceutical Ingredients. Pharmaceutics. 2022;14(4):834. doi:10.3390/pharmaceutics14040834.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

53 Gautam Y, Bjerrum OJ, Schmiegelow M. The Wider Use of Fixed-Dose Combinations Emphasizes the Need for a Global Approach to Regulatory Guideline Development. Ther Innov Regul Sci. 2015;49(1):197-204. doi:10.1177/2168479014543699.
54 Choudhary R, Khan MA, Dosi R, et al. Fixed dose combination of aspirin and pantoprazole: Results of a multicenter, comparative, randomized, double-blind, double dummy, phase III study in Indian patients. Indian Heart J. 2024;76(4):280-285. doi:10.1016/j.ihj.2024.07.007.
55 Bello AE. DUEXIS® (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012;4(5):327-339. doi:10.1177/1759720X12444710.
56 Choi YJ, Han HK, Shin D, Lim KS, Yu KS. Comparison of the pharmacokinetics and tolerability of HCP1004 (a fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole strontium) and VIMOVO® (a marketed fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium) in healthy volunteers. Drug Des Devel Ther. 2015;9:4127-4135. doi:10.2147/DDDT.S86725.
57 Scheinberg M, Pott Júnior H, Macêdo EA, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms. Drug Des Devel Ther. 2018;12:2775-2783. doi:10.2147/DDDT.S172068.
58 Zhang Q, Chan DXH, Ho KY. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Combinations for Pain in Older Adults. Drugs Aging. 2024;41(11):873-879. doi:10.1007/s40266-024-01156-3.
59 Niwa M, Hoshi N, Kawahara H, et al. Preparation and evaluation of bilayer tablets with different release profiles. Int J Pharm. 2013;450:1-8.
60 Nijhu RS, Khatun A, Mannan A. Formulation and in vitro evaluation of bilayer floating tablet of aceclofenac and esomeprazole by using natural and synthetic polymer. Nat J Pharm Sci. 2022;2:33-43.
61 Shalini CM, Anila S, Rama Rao T. Formulation and Evaluation of Bilayered Floating Tablets of Aceclofenac. J Drug Deliv Ther. 2024;14(8):84-95.
62 Plachetka J. Pharmaceutical compositions for the coordinated delivery of NSAIDs. US patent US8206741B2. 2012 Jul 24 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://patents.google.com/patent/US8206741B2/en.
63 Gimet P, et al. Core-shell compositions for NSAID therapy. US patent US5698225A. 1997 Dec 16 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://patents.google.com/patent/US5698225A/en.
64 Pharmaceutical compositions of ibuprofen and famotidine. International patent WO2013054352A1. 2013 Apr 18 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://patents.google.com/patent/WO2013054352A1/en.
65 Alam MM, Islam MS, Sikdar KYK, Hossain AMA. Formulation and Evaluation of Fixed-Dose Combination Immediate Release Tablets of Ibuprofen and Famotidine through Quality by Design Approach. Bangladesh Pharm J. 2021;24(2):133-148. doi:10.3329/bpj.v24i2.54712.
66 Sonvico F, Conti C, Colombo G, et al. Multi-kinetics and site-specific release of gabapentin and flurbiprofen from oral fixed-dose combination: in vitro release and in vivo food effect. J Control Release. 2017;262:296-304. doi:10.1016/j.jconrel.2017.07.042.
67 Lisal P, et al. Oral gastroretentive sustained-release pharmaceutical formulation. International patent WO2019115501A1. 2019 Jun 20 [cited 2025 Dec 25]. Available from: https://patents.google.com/patent/WO2019115501A1/en.

Вклад авторов:
Асильбаева Джамиля Абзаловна – разработка концепции, методологии; научное руководство; координация работы авторского коллектива; утверждение рукописи.
Ахелова Шолпан Лесбековна – разработка методологии исследования; систематизация научных данных; утверждение рукописи.
Каманова Айгуль Асетовна – сбор и анализ научных данных; интерпретация данных; научное редактирование .
Ермұхамет Ернар Фархатұлы – сбор и анализ данных; научное редактирование; техническое форматирование.
Маханова Жансая Амангелдіқызы – сбор данных; первичная обработка данных.
Әскербай Нұрайлым Батырбекқызы – сбор данных; подготовка первичной рукописи.
Финансирование – не проводилось.
Конфликт интересов – не заявлен.
Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и согласны нести ответственность за все аспекты работы.

Авторлардың үлесі:
Асильбаева Джамиля Абзаловна – зерттеу тұжырымдамасы мен әдіснаманы әзірлеу; ғылыми жетекшілік ету; авторлық ұжымның жұмысын үйлестіру; мақаланың негізгі мәтінін бекіту.
Ахелова Шолпан Лесбековна – зерттеу әдіснамасын әзірлеу; ғылыми деректерді жүйелеу; мақаланың негізгі мәтінін бекіту.

Каманова Айгуль Асетовна – ғылыми деректерді жинау және талдау; деректерді интерпретациялау; мақаланың негізгі мәтінін ғылыми редакциялау.
Ермұхамет Ернар Фархатұлы – деректерді жинау және талдау; ғылыми редакциялау; техникалық форматтау.
Маханова Жансая Амангелдіқызы – деректерді жинау; деректерді бастапқы өңдеу.
Әскербай Нұрайлым Батырбекқызы – деректерді жинау; бастапқы мақаланың мәтінін дайындау.
Қаржыландыру жүргізілмеді.
Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.
Барлық авторлар осы мақалада ашуды талап ететін ықтимал мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын оқып, мақұлдады және жұмыстың барлық аспектілері үшін жауап беруге келіседі.

Authors' Contributions:
Assilbayeva Jamilya Abzalovna – development of the concept, methodology; scientific guidance; coordination of the work of the author's team; approval of the manuscript.
Ahelova Sholpan Lesbekovna – development of research methodology; systematization of scientific data; approval of the manuscript.
Kamanova Aigul Assetovna – organization of data collection and analysis of scientific data; interpretation of data; scientific editing.
Yermukhamet Yernar Farkhatuly – data collection and analysis; scientific editing; technical formatting.
Makhanova Zhansaya Amangeldikyzy – data collection; primary processing of data.
Askerbai Nurailym Batyrbekkyzy – data collection; preparation of the primary manuscript.
Funding - no funding was provided.
No conflict of interest has been declared.
All authors declare that there is no potential conflict of interest that requires disclosure in this article. All authors have read and approved the final version of the manuscript and agree to be responsible for all aspects of the work.
Corresponding author:
Kamanova Aigul Assetovna – NJSC "Astana Medical University", Republic of Kazakhstan. e-mail: aigulichka257@gmail.com
Корреспондирующий автор:
Каманова Айгуль Асетовна – НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан. e-mail: aigulichka257@gmail.com
Корреспондент автор:
Каманова Айгуль Асетовна – «Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы. e-mail: aigulichka257@gmail.com

Авторлар туралы:
Асильбаева Джамиля Абзаловна – фармацевтика ғылымдарының кандидаты, «Фармацевтикалық пәндер» кафедрасының доценті, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы. e-mail: assilbayeva.j@amu.kz ; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-1187-6043.
Ахелова Шолпан Лесбековна – PhD доктор, «Фармацевтикалық пәндер» кафедрасының доценті, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы. e-mail: ahelova.sh@amu.kz; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6539-2752.
Каманова Айгуль Асетовна – «Астана медицина университеті» КеАҚ «Фармация» білім беру бағдарламасының 1-курс магистранты, Қазақстан Республикасы. e-mail: aigulichka257@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0005-2138-4546.
Ермұхамет Ернар Фархатұлы – «Астана медицина университеті» КеАҚ «Фармация» білім беру бағдарламасының 1-курс магистранты, Қазақстан Республикасы. e-mail: ermuhamet.e@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0006-5320-7656.
Маханова Жансая Амангелдіқызы – «Астана медицина университеті» КеАҚ «Фармация» білім беру бағдарламасының 1-курс магистранты, Қазақстан Республикасы . e-mail: makhanova_zh@bk.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7497-2048.
Әскербай Нұрайлым Батырбекқызы – «Астана медицина университеті» КеАҚ «Фармация» білім беру бағдарламасының 1-курс магистранты, Қазақстан Республикасы. e-mail: askerbainurai@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0005-8531-6155.

Об авторах:
Асильбаева Джамиля Абзаловна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Фармацевтических дисциплин», НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан. e-mail: assilbayeva.j@amu.kz; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-1187-6043.
Ахелова Шолпан Лесбековна – PhD доктор, доцент кафедры «Фармацевтических дисциплин», НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан. e-mail: ahelova.sh@amu.kz ; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6539-2752 .

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Каманова Айгуль Асетовна – магистрант 1 курса образовательной программы "Фармация" НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан. e-mail: aigulichka257@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0005-2138-4546.
Ермухамет Ернар Фархатулы – магистрант 1 курса образовательной программы "Фармация" НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан. e-mail: ermuhamet.e@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0006-5320-7656.
Маханова Жансая Амангелдикызы – магистрант 1 курса образовательной программы "Фармация" НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан. e-mail: makhanova_zh@bk.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7497-2048.
Аскербай Нурайлым Батырбеккызы – магистрант 1 курса образовательной программы "Фармация" НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан. e-mail: askerbainurai@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0005-8531-6155.

About authors:
Assilbayeva Jamilya Abzalovna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical disciplines, NJSC "Astana Medical University", Republic of Kazakhstan. e-mail: assilbayeva.j@amu.kz; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-1187-6043.
Ahelova Sholpan Lesbekovna – PhD doctor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical disciplines, NJSC "Astana Medical University", Republic of Kazakhstan. e-mail: ahelova.sh@amu.kz ; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6539-2752 .
Kamanova Aigul Assetovna – 1st-year master's student of the educational program “Pharmacy” of NJSC "Astana Medical University", Republic of Kazakhstan. e-mail: aigulichka257@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0005-2138-4546.
Yermukhamet Yernar Farkhatuly – 1st-year master's student of the educational program “Pharmacy” of NJSC "Astana Medical University", Republic of Kazakhstan. e-mail: ermuhamet.e@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0006-5320-7656.
Makhanova Zhansaya Amangeldikyzy – 1st-year master's student of the educational program “Pharmacy” of NJSC "Astana Medical University", Republic of Kazakhstan. e-mail: makhanova_zh@bk.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7497-2048.
Askerbay Nurailym Batyrbekkyzy – 1st-year master's student of the educational program “Pharmacy” of NJSC "Astana Medical University", Republic of Kazakhstan. e-mail: askerbainurai@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0009-0005-8531-6155.

Получено: 01 июля 2026 г.
Принято: 20 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.03:616.379-008.64-085-07
МРНТИ: 76.31.29, 76.29.37
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.4

Тип статьи: *оригинальная научная статья*

2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІ КЕЗІНДЕГІ ЕМДЕУ СЫЗБАСЫНЫҢ КҮРДЕЛІЛІГІ, КЛИНИКАЛЫҚ ЖАУАП ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ЗАТТАРҒА ТІКЕЛЕЙ ШЫҒЫНДАР: ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ АЛҒАШҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРИЯЛЫҚ КӨМЕКТЕГІ НАҚТЫ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕНІҢ РЕТРОСПЕКТИВТІ КОГОРТТЫҚ ЗЕРТТЕУІ

И.Б. Қайбағарова[1], Г.А. Смағұлова[1], А.Ш. Сартаева[2], Н.М. Мавлюдова[1], Л.М. Жамалиева[2], А.К. Овсянникова[3]

[1] Фармакология және клиникалық фармакология кафедрасы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан
[2] Жалпы дәрігерлік практика № 2 кафедрасы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан
[3] Терапия және профилактикалық медицина институты - Ресей ғылым академиясы Сібір бөлімшесінің Цитология және генетика институты Федералдық зерттеу орталығының филиалы, Новосібір, Ресей

Кіріспе. 2-типті қант диабетінің (2-типті ҚД) таралуының артуы ұзақ мерзімді гипогликемиялық емге қажеттіліктің өсуімен және пациенттер мен денсаулық сақтау жүйелері үшін елеулі экономикалық жүктememен қатар жүреді. Күнделікті клиникалық тәжірибеде емдеу туралы шешімдерге клиникалық тиімділікпен қатар дәрілік заттардың қолжетімділігі, оларды тағайындау ерекшеліктері және емдеу құны әсер етеді. Сондықтан гипогликемиялық емді фармакоэпидемиологиялық және фармакоэкономикалық бағалау алғашқы медициналық-санитариялық көмек жағдайында қант диабеті бар пациенттерді емдеуді оңтайландыру үшін құнды ақпарат бере алады.
Мақсаты. Қазақстанның Ақтөбе қаласында алғашқы медициналық-санитариялық көмек алатын 2-типті қант диабеті бар пациенттердегі пероральды гипогликемиялық емге фармакоэпидемиологиялық және фармакоэкономикалық талдау жүргізу.
Әдістері. 2024 жылғы сәуірден 2025 жылғы сәуірге дейін динамикалық бақылауда болған 2-типті қант диабеті бар пациенттердің медициналық карталарына ретроспективті зерттеу жүргізілді. Қосу және алып тастау критерийлері қолданылғаннан кейін талдауға 232 пациент енгізілді. Ем құрылымы, клиникалық-демографиялық сипаттамалар, алдын ала белгіленген HbA1c зерттеу шегіне қол жеткізуді бағалау, емге клиникалық жауап және дәрілік заттарға тікелей шығындар бағаланды. Емге жауаппен және емдеу құнымен байланысты факторларды анықтау үшін логистикалық және сызықтық регрессиялық талдау қолданылды. Фармакоэкономикалық талдау тікелей дәрілік шығындарды бағалауды және емге клиникалық жауап берген бір пациентке шаққандағы емдеу құны (CER) есептеуді қамтыды.
Нәтижелері. Ең кең таралған емдеу стратегиясы қосарланған пероральды ем болды (50,9%), одан кейін монотерапия (34,5%) және үштік терапия (14,7%) орын алды. Метформин емдеу сызбаларының 84,5%-ына енгізілді. HbA1c <7% зерттеу шегіне пациенттердің 28,4%-ы жетті. Клиникалық жауап (HbA1c-тің бастапқы деңгейден бақылау кезеңіне дейін төмендеуі) 232 пациенттің 88-інде (37,9%) байқалды. Жауап жиілігі монотерапияда 36,3%, қосарланған емде 38,1% және үштік емде 41,2% болды; топтар арасындағы айырмашылық статистикалық мәнді болмады ($\chi^2 = 0,250$; $p = 0,882$). Жылдық дәрілік шығындар монотерапияда 51 434 теңге, қосарланған емде 119 931 теңге және үштік емде 332 591 теңге болды.
Талқылау. Зерттеу нәтижелері алғашқы медициналық-санитариялық көмек жағдайында пероральды қосарланған емнің басым қолданылатынын және ем сызбасындағы дәрілер саны артқан сайын жылдық дәрілік шығындардың едәуір өсетінін көрсетті. Алайда монотерапия, қосарланған және үштік ем топтарында клиникалық жауап жиілігі бойынша статистикалық мәнді айырмашылық анықталмады ($p = 0,882$). Топтар бастапқы HbA1c деңгейі мен диабет ұзақтығы бойынша ерекшеленгендіктен, тікелей салыстырулар ем сызбаларының салыстырмалы тиімділігін дәлелдемейді. Жауапты HbA1c деңгейінің кез келген төмендеуі ретінде анықтау және ROC-талдаудың зерттеушілік сипаты нәтижелерді сақтықпен түсіндіруді талап етеді.
Қорытынды. Пероральды біріктірілген гипогликемиялық ем алғашқы медициналық-санитариялық көмектің күнделікті тәжірибесінде басым емдеу стратегиясы болды. Емдеу сызбасының күрделілігінің жоғары болуы дәрілік заттарға жұмсалатын жылдық шығындардың едәуір жоғары болуымен байланысты болды, ал емдеу топтары арасындағы клиникалық жауап айырмашылықтары статистикалық тұрғыдан маңызды болмады; топтар бастапқы сипаттамалары бойынша салыстырмалы болмағандықтан, бұл нәтижелер сипаттамалық сипатқа ие.

Бастапқы HbA1c деңгейі клиникалық жауаппен (HbA1c деңгейінің кез келген төмендеуімен) тәуелсіз байланысты жалғыз айнымалы болды; бұл байланыс орташа мәнге регрессия құбылысын ішінара көрсетуі мүмкін, ал зерттеушілік ROC-талдау барысында анықталған шекті мән сыртқы валидацияны қажет етеді.
Түйінді сөздер: 2 типті қант диабеті; қант төмендететін терапия; фармакоэкономика; емге жауап берген бір пациентке шаққандағы шығын; алғашқы медициналық-санитариялық көмек; HbA1c.

СЛОЖНОСТЬ СХЕМЫ ТЕРАПИИ, КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ И ПРЯМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЗАТРАТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ В КАЗАХСТАНЕ

Кайбагарова И.Б. [1], Смагулова Г.А. [1], Сартаева А.Ш. [2], Мавлюдова Н.М. [1], Жамалиева Л.М. [2], Овсянникова А.К. [3]

[1] Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан
[2] Кафедра общей врачебной практики № 2, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан
[3] Институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Введение. Рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) сопровождается увеличением потребности в длительной сахароснижающей терапии и значительным экономическим бременем как для пациентов, так и для систем здравоохранения. В реальной клинической практике решения о лечении определяются не только клинической эффективностью, но также доступностью лекарственных средств, особенностями их назначения и стоимостью лечения. Поэтому фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка сахароснижающей терапии может предоставить ценную информацию для оптимизации ведения пациентов с сахарным диабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи.
Цель. Провести фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ пероральной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих первичную медико-санитарную помощь в Актобе, Казахстан.
Методы. Проведено ретроспективное исследование медицинских карт пациентов с СД2, находившихся под динамическим наблюдением в период с апреля 2024 года по апрель 2025 года. После применения критериев включения и исключения в анализ были включены 232 пациента. Оценивали структуру терапии, клинико-демографические характеристики, достижение заранее определенного исследовательского порога HbA1c, клинический ответ на терапию и прямые затраты на лекарственные препараты. Для выявления факторов, связанных с ответом на лечение и стоимостью терапии, использовали логистическую и линейную регрессию. Фармакоэкономический анализ прямых затрат на лекарственные препараты проводили с расчетом стоимости лечения на одного пациента с клиническим ответом (CER).
Результаты. Наиболее частой стратегией лечения была двойная пероральная терапия (50,9%), далее следовали монотерапия (34,5%) и тройная терапия (14,7%). Метформин входил в 84,5% схем терапии. Заранее определенный исследовательский порог HbA1c <7% был достигнут у 28,4% пациентов. Клинический ответ, определяемый как снижение HbA1c от исходного уровня к наблюдению, отмечен у 88 из 232 пациентов (37,9%). Частота ответа составила 36,3% при монотерапии, 38,1% при двойной терапии и 41,2% при тройной терапии; различие между группами статистически незначимо ($\chi^2 = 0,250$; $p = 0,882$). Годовые затраты на лекарственные препараты составили 51 434 тенге при монотерапии, 119 931 тенге при двойной и 332 591 тенге при тройной терапии.
Обсуждение. Полученные результаты показывают, что двойная пероральная терапия преобладала в условиях первичной медико-санитарной помощи, а увеличение числа препаратов в схеме сопровождалось существенным ростом годовых лекарственных затрат. При этом статистически значимых различий по частоте клинического ответа между монотерапией, двойной и тройной терапией не выявлено ($p = 0,882$). Поскольку группы различались по исходному HbA1c и длительности диабета, прямые сравнения не позволяют установить сравнительную эффективность схем. Определение ответа как любого снижения HbA1c, а также исследовательский характер ROC-анализа требуют осторожной интерпретации выявленных ассоциаций.
Заключение. Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия являлась преобладающей стратегией лечения в условиях рутинной первичной медико-санитарной помощи. Более высокая сложность схемы терапии была связана со значительно более высокими годовыми затратами на лекарственные препараты, тогда как различия в клиническом ответе между группами терапии не были статистически значимыми; поскольку группы исходно не были сопоставимы, эти результаты имеют описательный характер. Исходный уровень HbA1c был единственной переменной, независимо связанной с клиническим ответом (любым снижением HbA1c); эта связь

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

может частично отражать регрессию к среднему, а выявленный в рамках исследовательского ROC-анализа порог требует внешней валидации.
Ключевые слова: Сахарный диабет 2 типа; сахароснижающая терапия; фармакоэкономика; стоимость лечения в расчете на одного ответившего на лечение; первичная медико-санитарная помощь; HbA1c.

REGIMEN COMPLEXITY, CLINICAL RESPONSE AND DIRECT MEDICATION COSTS IN TYPE 2 DIABETES: A RETROSPECTIVE REAL-WORLD COHORT STUDY FROM PRIMARY CARE IN KAZAKHSTAN

I.B. Kaibagarova[1], G.A. Smagulova[1], A. Sh. Sartayeva[2], N.M. Mavlyudova[1], L.M. Zhamaliyeva[2], A. K. Ovsiannikova[3]

[1]*Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan*

[2]*Department of General Medical Practice N 2, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan*

[3] *Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a federal publicly funded scientific institution, the federal research center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

Introduction. The increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is accompanied by growing demand for long-term glucose-lowering therapy and a substantial economic burden on both patients and healthcare systems. In routine clinical practice, treatment decisions are influenced not only by clinical effectiveness but also by medication availability, prescribing patterns, and treatment costs. Therefore, pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic evaluation of glucose-lowering therapy may provide valuable information for optimizing diabetes management in primary healthcare settings.

Objective. To perform a pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analysis of oral glucose-lowering therapy among patients with type 2 diabetes mellitus receiving primary healthcare in Aktobe, Kazakhstan.

Methods. A retrospective study of medical records of patients with T2DM receiving routine follow-up between April 2024 and April 2025 was conducted. After applying the inclusion and exclusion criteria, 232 patients were included in the analysis. Treatment patterns, clinical and demographic characteristics, achievement of the predefined HbA1c research threshold, clinical response to therapy, and direct medication costs were evaluated. Logistic and linear regression analyses were used to identify factors associated with treatment response and therapy costs. A pharmacoeconomic analysis of direct medication costs was performed, including calculation of the cost per responder (CER).

Results. Dual oral therapy was the most common treatment strategy (50.9%), followed by monotherapy (34.5%) and triple therapy (14.7%). Metformin was included in 84.5% of treatment regimens. The predefined HbA1c research threshold of <7% was achieved by 28.4% of patients. Clinical response, defined as a reduction in HbA1c from baseline to follow-up, was observed in 37.9% of patients (88/232). Response rates were 36.3%, 38.1%, and 41.2% for monotherapy, dual therapy, and triple therapy, respectively; the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.250$, $p = 0.882$). Annual medication costs were 51,434 KZT, 119,931 KZT, and 332,591 KZT, respectively.

Discussion. The findings indicate that dual oral therapy predominated in primary care, while the annual direct medication cost increased markedly with the number of agents in the regimen. Nevertheless, clinical response rates did not differ significantly among monotherapy, dual therapy, and triple therapy ($p = 0.882$). As the groups differed in baseline HbA1c and diabetes duration, unadjusted comparisons cannot establish the comparative effectiveness of treatment regimens. The study-specific definition of response as any HbA1c reduction and the exploratory nature of the ROC analysis warrant cautious interpretation of the observed associations.

Conclusions. Combination oral glucose-lowering therapy represents the predominant treatment strategy in routine primary healthcare practice. Greater regimen complexity was associated with substantially higher annual medication costs, whereas differences in clinical response between treatment groups were not statistically significant; because the groups were not comparable at baseline, these findings are descriptive. Baseline HbA1c was the only variable independently associated with clinical response (any reduction in HbA1c); this association may partly reflect regression to the mean, and the exploratory ROC threshold requires external validation.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glucose-lowering therapy; pharmacoeconomics; cost per responder; primary healthcare; HbA1c.

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains a major challenge for healthcare systems because of its increasing prevalence worldwide. The disease is associated with an elevated risk of cardiovascular complications, disability, premature mortality, and a substantial economic burden for both patients and healthcare systems [1,2].

Current clinical guidelines recommend an individualized approach to glucose-lowering therapy based on glycemic control, disease duration, cardiovascular comorbidities, chronic kidney disease, and other patient-related factors [3]. Although metformin remains an important component of glucose-lowering therapy for many patients with T2DM, the range of available antidiabetic medications and therapeutic strategies has expanded considerably in recent years [3,4].

The introduction of newer glucose-lowering agents, including sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, has expanded the range of treatment options for patients with T2DM [4,5]. As treatment regimens become more complex, the clinical response and medication costs associated with different regimen intensities become increasingly relevant for treatment evaluation. The increasing use of multiple and newer glucose-lowering therapies also highlights the importance of pharmacoeconomic evaluation in routine clinical practice [6,7].

Despite the widespread use of glucose-lowering medications, patient-level data linking treatment regimen complexity, clinical response, and medication costs in primary care settings in Kazakhstan remain limited [8–10]. Therefore, the aim of this study was to perform a pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analysis of oral glucose-lowering therapy among patients with type 2 diabetes mellitus receiving primary healthcare in Aktobe, Kazakhstan.

Study design and participants. This was a retrospective observational study based on routinely collected primary healthcare records from two primary healthcare centers in Aktobe, Kazakhstan, covering the period from April 2024 to April 2025. Patients were eligible for inclusion if they were aged ≥18 years, had a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus, received stable oral glucose-lowering therapy throughout the observation period, and had sufficient clinical and laboratory data for analysis. Patients receiving insulin therapy, those whose glucose-lowering regimen was modified during follow-up, patients who changed healthcare providers, and individuals with incomplete clinical data were excluded.

Relationship to previous work. The present study and our previous publication [10] used primary healthcare records from Aktobe but addressed different research questions. The previous study included 386 patients from one polyclinic and focused on drug utilization, prescribed daily doses, and glycemic outcomes. In contrast, the present study included 232 patients and focused on treatment-regimen complexity, clinical response, direct medication costs, cost per responder, predictors of clinical response, exploratory ROC analysis, and clinical outcomes. Matching of available patient-level records identified at least 14 patients (6.0% of the present analytical cohort) with corresponding records in the dataset used for [10].

Patient flow. Of the 2,086 patients identified in the initial database, 1,854 (88.9%) were excluded because they did not meet the predefined eligibility criteria (see Study design and participants). Because the available screening records did not provide a mutually exclusive breakdown of exclusion reasons, individual counts for each exclusion criterion were not reported. The remaining 232 patients constituted the analytical cohort. According to the number of glucose-lowering agents in the stable regimen, patients were classified into three groups: monotherapy (n=80), dual therapy (n=118), and triple oral therapy (n=34) (Figure 1).

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

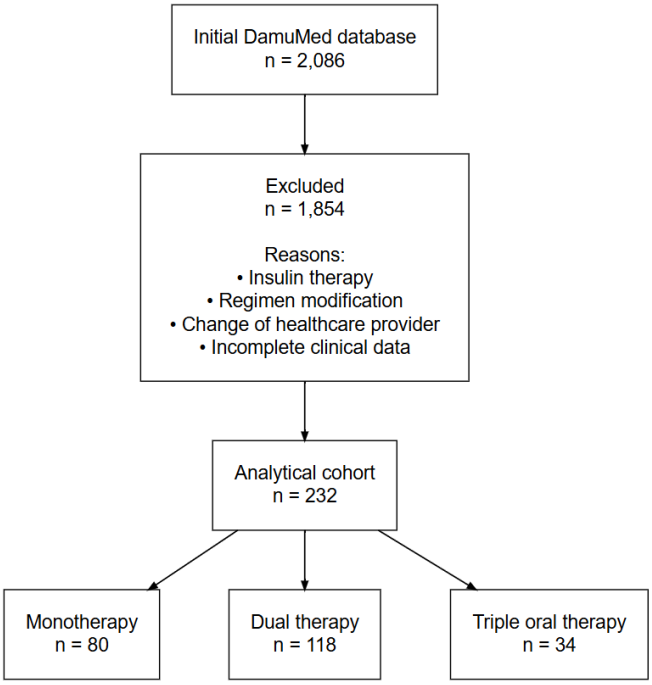


Figure 1 - Flow diagram of patient selection and formation of the analytical cohort.

Data collection. Demographic, clinical, and treatment-related data were extracted from medical records. Collected variables included age, sex, duration of diabetes, anthropometric parameters, blood pressure, laboratory findings, comorbidities, and prescribed glucose-lowering medications.

Clinical outcomes. Clinical response was assessed using glycated hemoglobin (HbA1c). The change in HbA1c was calculated as:

$$\Delta HbA1c = HbA1cfinal - HbA1cbaseline$$

Clinical response was defined as any reduction in HbA1c during follow-up ($\Delta HbA1c < 0$). This operational definition was used as a study-specific exploratory endpoint and was not intended to represent a clinically meaningful HbA1c reduction or achievement of an individualized therapeutic target. As a sensitivity analysis, clinical response was also defined as an HbA1c reduction of at least 0.5 percentage points ($\Delta HbA1c \leq -0.5$), and the comparison of response between therapy groups and the multivariable logistic regression were repeated. Clinical response was assessed among patients with available paired baseline and follow-up HbA1c measurements. For descriptive and statistical analyses, HbA1c <7% at follow-up was used as a predefined standardized research threshold and was not intended to represent an individualized therapeutic target. Clinical outcomes during follow-up, including hospitalization, myocardial infarction, stroke, or death, were recorded as a binary variable (any event vs. no event) for exploratory descriptive analysis. For descriptive analysis, clinical outcomes were additionally classified by event type. For patients with more than one recorded clinical outcome, the most severe outcome was retained for mutually exclusive descriptive classification.

Justification of the response criterion. Clinical response was defined as any reduction in HbA1c ($\Delta HbA1c < 0$) to capture any observed change in glycemic control in routine clinical practice. Because small changes in HbA1c may be influenced by biological and analytical variability, this criterion should be interpreted cautiously. Baseline HbA1c was defined as the first available measurement and final HbA1c as the last available measurement within the observation period.

Composite clinical outcome. Hospitalizations related to type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, and other metabolic or cardiovascular conditions were recorded during the 12-month observation period. Both planned and emergency admissions were included. Hospitalization data and causes were abstracted

from patients' outpatient medical records and coded by the first author (I.B.K.) using predefined categories (no event, hospitalization, myocardial infarction, stroke, death). Hospitalizations due to unrelated conditions, such as trauma or acute surgical conditions, were not included. The composite endpoint was used as an exploratory descriptive outcome; given the small numbers of myocardial infarction (n = 4), stroke (n = 2), and death (n = 1), these events were not analysed separately.

Pharmacoeconomic analysis. A pharmacoeconomic analysis of direct medication costs was performed to assess treatment costs in relation to the observed clinical response to oral glucose-lowering therapy. Drug prices were obtained from the official electronic database of regulatory legal acts of the Republic of Kazakhstan (Adilet) and were based on the regulated maximum wholesale price limits listed in the database as of February 2025. For each international nonproprietary name, dose, and package size, the limit price of one reference trade name was used (Gluconil®, GliDia® MR, Gliclazide, Antaris®, and Repaglid® by Abdi Ibrahim Global Pharm; Taglin® by Nobel Almaty Pharmaceutical Factory; and the originator products Trajenta®, Forxiga™, Jardins®, and Invokana®), which provided a consistent and reproducible price basis across medications. The price data were downloaded on 18 February 2025, and the underlying regulatory document had been revised on 11 February 2025. For each medication, the price per tablet was calculated from the listed package price and package size. The prescribed daily dose (PDD) was determined from the documented treatment regimen. For combination regimens, the costs of individual drugs were summed to obtain the total daily treatment cost. Annual treatment costs were calculated by multiplying the daily treatment cost by 365 days. The cost per responder (CER) was calculated as the mean annual treatment cost divided by the proportion of patients meeting the predefined study-specific criterion for clinical response. CER was used as a descriptive cost-response measure and was not interpreted as an incremental cost-effectiveness ratio. The analysis was performed from the healthcare-payer perspective and included direct medication costs only. An incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was not calculated because the treatment groups were not comparable at baseline and the study did not provide a basis for a valid incremental comparison of costs and effects.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 26 and R version 4.3.2. Continuous variables are presented as mean ± standard deviation (SD), and categorical variables as frequencies and percentages. Distributional characteristics of continuous variables were assessed using the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were compared using Pearson's chi-square test. Differences in continuous variables between treatment groups were assessed using one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post hoc test, where appropriate.

Multivariable logistic regression was used to identify factors independently associated with clinical response, defined as any reduction in HbA1c during follow-up (ΔHbA1c < 0). Results are presented as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Missing data were handled by complete-case analysis. The 1,854 patients excluded during screening were not considered missing observations in the analytical dataset, as they did not meet the predefined eligibility criteria. Among the 232 patients included in the analytical cohort, 14 had missing values for at least one variable required for the multivariable logistic regression (BMI in 13 patients and diabetes duration in 1 patient); therefore, the logistic regression analysis included 218 patients. Multiple linear regression was used to evaluate factors associated with annual treatment costs. The predictor variables included age, diabetes duration, baseline HbA1c, BMI, chronic kidney disease, and therapy class. Therapy class was coded categorically in both the linear and logistic regression models, with monotherapy used as the reference category; dummy variables were created for dual and triple therapy. Robust standard errors (HC3) were used for the linear regression model because residual diagnostics indicated deviation from normality. Multicollinearity was assessed using

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

the variance inflation factor (VIF), and logistic model calibration was evaluated using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to evaluate the discriminative ability of baseline HbA1c for clinical response. The optimal cut-off was determined using the Youden index. Because the response definition was based on change from baseline and therefore incorporates baseline HbA1c into the outcome definition, the ROC analysis was considered exploratory. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. The 95% confidence interval (CI) for the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated using DeLong's method.

Analytical sample and missing data. All 232 patients in the analytical cohort had paired baseline and follow-up HbA1c measurements and were included in the descriptive analysis of clinical response (88 responders). The multivariable logistic regression analysis was restricted to 218 patients with complete data for all variables included in the model; 85 of them met the study definition of clinical response. The remaining 14 patients were excluded from the regression analysis because of missing covariate data: BMI was missing in 13 patients and diabetes duration in 1 patient. Among these 14 patients, 3 were clinical responders (21.4%) and 11 were non-responders; by therapy group, there were 3 patients receiving monotherapy (0 responders), 10 receiving dual therapy (3 responders), and 1 receiving triple therapy (0 responders).

Ethics statement. The study protocol was approved by the Local Bioethics Committee of West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University (Protocol No. 16-2024). Due to the retrospective study design and the use of anonymized clinical data, the requirement for informed consent was waived.

Results

Baseline characteristics of the study population. A total of 232 patients with type 2 diabetes mellitus met the eligibility criteria and were included in the final analysis. The mean age of the study population was 63.1 ± 9.9 years, and women accounted for 59.5% of participants. The mean duration of diabetes was 6.3 ± 4.2 years. The mean HbA1c level was 7.96 ± 1.70%, and the mean body mass index (BMI) was 31.2 ± 4.62 kg/m². Additional demographic, clinical, and laboratory characteristics of the study cohort are presented in Table 1.

Table 1 - Baseline clinical and demographic characteristics of the study population (N = 232)

Variable	Value
Age, years	63.1 ± 9.9
Female sex, n (%)	138 (59.5)
Diabetes duration, years	6.3 ± 4.2
HbA1c, %	7.96 ± 1.70
Blood glucose, mmol/L	8.89 ± 3.44
BMI, kg/m²	31.2 ± 4.62
Systolic blood pressure, mmHg	132.0 ± 15.9
Diastolic blood pressure, mmHg	83.8 ± 8.3
Heart rate, beats/min	74.2 ± 8.7
Total cholesterol, mmol/L	5.30 ± 1.30
LDL cholesterol, mmol/L	3.33 ± 1.20
HDL cholesterol, mmol/L	1.30 ± 0.39
Triglycerides, mmol/L	2.30 ± 1.39
eGFR, mL/min/1.73 m²	76.4 ± 18.3

Note: The baseline study population comprised 232 patients. All 232 patients had paired HbA1c measurements. The multivariable logistic regression analysis included 218 patients with complete data for all variables included in the model.

Pharmacoepidemiological structure of glucose-lowering therapy. The distribution of glucose-lowering treatment regimens is presented in Table 2. Dual oral therapy was the most frequently prescribed treatment strategy, accounting for 50.9% of patients, followed by monotherapy (34.5%) and triple therapy (14.7%). Metformin was the most commonly

prescribed medication and was included in 84.5% of treatment regimens. Sulfonylureas remained widely used, while DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors were prescribed less frequently.

Table 2 - Structure of glucose-lowering therapy

Variable	n (%)
Monotherapy	80 (34.5)
Dual therapy	118 (50.9)
Triple therapy	34 (14.7)
Metformin	196 (84.5)
Sulfonylureas	113 (48.7)
DPP-4 inhibitors	58 (25.0)
SGLT2 inhibitors	47 (20.3)

Metformin was the most frequently prescribed glucose-lowering medication, while sulfonylureas also remained commonly used in the study cohort.

Clinical characteristics according to regimen complexity. Clinical and treatment-related characteristics according to the number of agents in the regimen are summarized in Table 3. Baseline HbA1c and diabetes duration differed significantly across treatment groups, whereas age and BMI did not.

Table 3 - Characteristics of therapy groups

Variable	Monotherapy	Dual therapy	Triple therapy	p
Age, years	63.5 ± 11.6	62.9 ± 9.0	63.0 ± 8.8	0.925
Baseline HbA1c, %	6.99 ± 0.76	8.47 ± 1.80	8.48 ± 2.01	<0.001
Diabetes duration, years	5.26 ± 3.66	6.80 ± 4.51	7.06 ± 3.71	0.020
BMI, kg/m²	31.16 ± 4.39	31.39 ± 4.86	30.47 ± 4.37	0.607
Annual treatment cost, KZT	51 434	119 931	332 591	<0.001

Patients receiving dual or triple therapy had higher baseline HbA1c levels and longer diabetes duration than those receiving monotherapy. These baseline differences indicate potential confounding by indication and should be considered when interpreting unadjusted comparisons of clinical and economic outcomes between treatment groups.

Table 4 - Clinical effectiveness according to regimen complexity

Group	Responders, n (%)*	HbA1c < 7%, n (%)
Monotherapy (n=80)	29 (36.3)	42 (52.5)
Dual therapy (n=118)	45 (38.1)	21 (17.8)
Triple therapy (n=34)	14 (41.2)	3 (8.8)
p-value	0.882	<0.001

**Clinical response was assessed in all 232 patients with baseline and follow-up HbA1c values; response was defined as ΔHbA1c < 0, where ΔHbA1c = follow-up HbA1c − baseline HbA1c.*

Clinical effectiveness. Clinical response according to regimen complexity is presented in Table 4. Response (ΔHbA1c calculated as follow-up minus baseline HbA1c) was observed in 29/80 (36.3%) patients receiving monotherapy, 45/118 (38.1%) receiving dual therapy, and 14/34 (41.2%) receiving triple therapy. The between-group difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.250$, $p = 0.882$). In contrast, the proportion of patients achieving the predefined HbA1c research threshold of <7% differed significantly between treatment groups. More than half of patients receiving monotherapy met the predefined research threshold, whereas the corresponding

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

proportions were lower among patients receiving dual and triple therapy. These differences should be interpreted in the context of the higher baseline HbA1c levels observed in the combination-therapy groups.

Pharmacoeconomic analysis. Annual medication costs averaged 51,434 KZT for monotherapy, 119,931 KZT for dual therapy, and 332,591 KZT for triple therapy. Using the observed response proportions, the corresponding cost-per-responder estimates were 141,887 KZT, 314,485 KZT, and 807,722 KZT, respectively. These estimates are based on the recorded medication prices and are not a formal incremental cost-effectiveness analysis.

Table 5 - Pharmacoeconomic analysis according to regimen complexity

Group	Annual treatment cost, KZT	Response rate (%)	CER, KZT (per responder)
Monotherapy	51 434	36.3	141 887
Dual therapy	119 931	38.1	314 485
Triple therapy	332 591	41.2	807 722

Factors associated with treatment costs. In multivariable linear regression, annual treatment costs were significantly higher for dual therapy than for monotherapy (B = 72,866 KZT; HC3 robust SE = 13,552; p < 0.001) and for triple therapy than for monotherapy (B = 291,284 KZT; HC3 robust SE = 18,043; p < 0.001). Chronic kidney disease was also independently associated with higher annual treatment costs (B = 62,864 KZT; HC3 robust SE = 17,662; p < 0.001). Age, diabetes duration, baseline HbA1c, and BMI were not independently associated with annual treatment costs. The model explained 60.0% of the variance in annual treatment costs ($R^2 = 0.600$).

Model diagnostics. No substantial multicollinearity was identified among the predictors, with VIF values ranging from 1.05 to 1.50. Residual diagnostics indicated deviation from normality (Shapiro–Wilk p < 0.001); therefore, HC3 robust standard errors were used for the linear regression estimates.

Predictors of clinical response. In the complete-case multivariable logistic regression model (n = 218; 85 responders), baseline HbA1c was associated with clinical response (OR = 1.58; 95% CI 1.28–1.97; p < 0.001). Dual therapy compared with monotherapy showed a borderline association (OR = 0.48; 95% CI 0.23–1.00; p = 0.050), while triple therapy was not statistically significantly associated with response (OR = 0.56; 95% CI 0.21–1.48; p = 0.243). Age, diabetes duration, BMI, and chronic kidney disease were not independently associated with clinical response.

Table 6 - Multivariable logistic regression analysis of predictors of clinical response (n = 218)

Variable	OR	95% CI	p-value
Baseline HbA1c	1.58	1.28–1.97	<0.001
Age	1.01	0.98–1.04	0.573
Diabetes duration	1.04	0.97–1.13	0.268
BMI	1.04	0.97–1.11	0.252
Chronic kidney disease	0.75	0.34–1.65	0.468
Dual therapy vs monotherapy	0.48	0.23–1.00	0.050
Triple therapy vs monotherapy	0.56	0.21–1.48	0.243

Logistic model calibration. Model calibration was assessed for the final model (n = 218) using the Hosmer–Lemeshow test with 10 risk groups; no significant lack of fit was detected ($\chi^2 = 7.05$, df = 8, p = 0.531).

Sensitivity analysis. When clinical response was defined as an HbA1c reduction of at least 0.5 percentage points (ΔHbA1c ≤ −0.5), 44 of 232 patients (19.0%) were responders: 9 of 80 (11.3%) in the monotherapy group, 26 of 118 (22.0%) in the dual-therapy group, and 9 of 34 (26.5%) in the triple-therapy group. The difference between groups was not statistically significant ($\chi^2 = 5.07$; p = 0.079). In the multivariable logistic regression model (n = 218; 44 responders), baseline HbA1c remained associated with response (OR 1.80; 95% CI 1.39–2.33; p < 0.001), whereas dual therapy

(OR 0.86; 95% CI 0.32–2.33; p = 0.768) and triple therapy (OR 0.97; 95% CI 0.28–3.35; p = 0.960) were not associated with response compared with monotherapy. The cost-per-responder estimates were correspondingly higher, but their ranking across regimens was unchanged.

ROC analysis of baseline HbA1c. In the full cohort with baseline HbA1c and response data (n = 232), the area under the curve (AUC) was 0.681 (95% CI 0.612–0.749), indicating limited discrimination. The exploratory cut-off of 7.18%, selected using the Youden index, corresponded to a sensitivity of 77.3% and specificity of 54.2%. Clinical response was observed in 68 of 134 patients (50.7%) with baseline HbA1c ≥7.18%, compared with 20 of 98 patients (20.4%) with baseline HbA1c <7.18%. The cut-off was derived from the study sample without external validation and should not be used as a clinical decision threshold. These results require cautious interpretation because baseline HbA1c is mathematically incorporated into the response definition (ΔHbA1c < 0), and regression to the mean may contribute to the observed association.

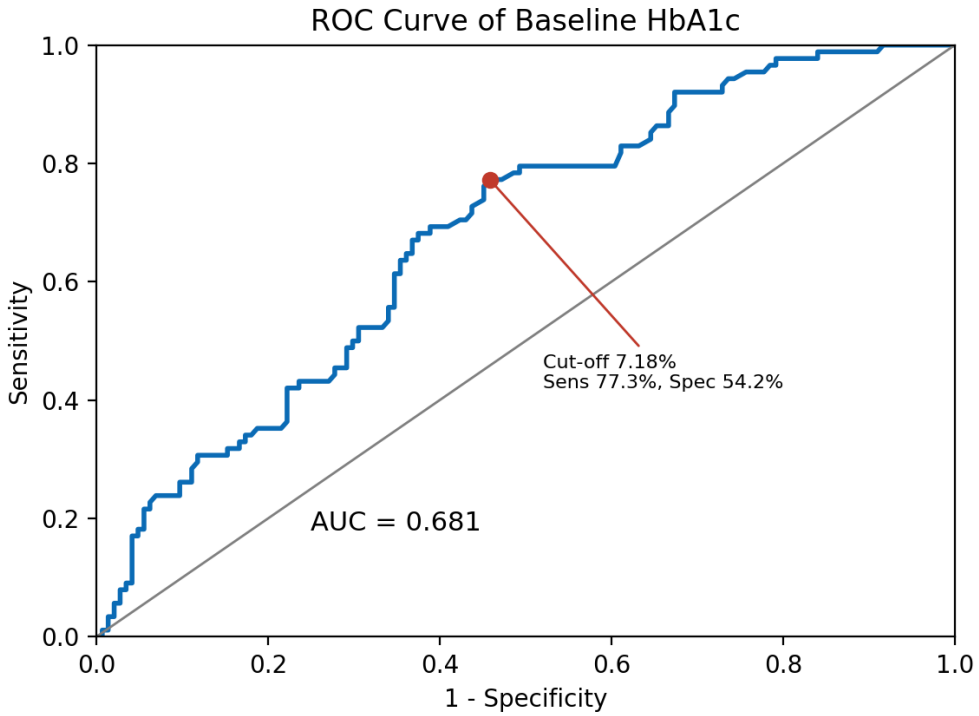


Figure 2 - ROC curve of baseline HbA1c as a predictor of clinical response

Clinical outcomes. During the 12-month observation period, clinical outcomes (hospitalization, myocardial infarction, stroke, or death) were recorded in 112 patients (48.3%). Hospitalization was the most frequent event, occurring in 105 patients (45.3%), while myocardial infarction, stroke, and death were less frequent, occurring in 4 (1.7%), 2 (0.9%), and 1 (0.4%) patients, respectively. The frequency of the composite clinical outcome differed significantly across treatment groups ($\chi^2 = 9.686$; p = 0.008), increasing from 38.8% in the monotherapy group to 48.3% in the dual-therapy group and 70.6% in the triple-therapy group (Table 7).

Table 7 - Frequency of clinical outcomes according to regimen complexity

Outcome	Monotherapy (n=80)	Dual therapy (n=118)	Triple therapy (n=34)	Total (n=232)
No event	49 (61.3%)	61 (51.7%)	10 (29.4%)	120 (51.7%)
Hospitalization	27 (33.8%)	55 (46.6%)	23 (67.6%)	105 (45.3%)

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Myocardial infarction	2 (2.5%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	4 (1.7%)
Stroke	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	2 (0.9%)
Death	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Composite clinical outcome, n (%)	31 (38.8)	57 (48.3)	24 (70.6)	112 (48.3)

$\chi^2 = 9.686$; $p = 0.008$

**χ^2 and p-value refer to the comparison of the composite clinical outcome (any event vs no event) across treatment groups.*

The higher frequency of the composite clinical outcome among patients receiving combination therapy should be interpreted in the context of baseline differences between treatment groups. Given the observational design, the observed differences do not establish a causal relationship between regimen complexity and clinical outcomes.

Discussion

Dual oral therapy was the dominant treatment strategy in this cohort, and metformin remained the most widely prescribed agent overall [6,11–15]. Baseline HbA1c and diabetes duration differed significantly across treatment groups. These baseline differences may reflect the greater treatment intensity often observed among patients with poorer glycemic control and longer diabetes duration [5,12,16]. Because patients with documented regimen changes were excluded, the present study did not capture treatment escalation over time [17]. Therefore, differences between regimen-complexity groups should not be interpreted as evidence for or against treatment intensification.

The continued dominance of metformin is consistent with its established position as a commonly recommended component of glucose-lowering therapy for T2DM [3,4,6,11–14]. The frequent use of combination regimens may reflect the baseline clinical characteristics of this primary care cohort, including differences in HbA1c and diabetes duration across treatment groups [5,12–13]. In this respect, the observed prescribing pattern is broadly consistent with current treatment approaches described in international recommendations.

In the present cohort, annual medication costs increased substantially with the number of agents in the regimen. This finding is consistent with previous pharmacoeconomic studies showing that newer glucose-lowering agents may involve higher direct medication costs, although their clinical and cardiovascular or renal benefits may differ across patient populations [7]. In the present study, response rates were numerically higher among patients receiving more agents, but the differences were not statistically significant, whereas treatment costs increased considerably. Consequently, the cost per responder increased from monotherapy to triple therapy. These findings complement our previous analysis of oral glucose-lowering drug utilization in Aktobe by providing additional information on treatment-regimen complexity, clinical response, and direct medication costs [10]. Because the treatment groups differed in baseline characteristics and clinical response was not significantly different between groups, these findings should be interpreted as a description of observed costs and response rates rather than as evidence that more complex regimens are intrinsically less cost-effective.

Baseline HbA1c was associated with clinical response in the multivariable logistic regression model. Patients with higher baseline HbA1c were more likely to demonstrate a reduction in HbA1c during follow-up; however, because clinical response was defined as any reduction in HbA1c (ΔHbA1c < 0), this association does not necessarily indicate a clinically meaningful improvement. This association may partly reflect regression to the mean because baseline HbA1c also forms part of the outcome definition. Therefore, baseline HbA1c should not be regarded as a validated treatment-selection marker on the basis of these findings. The exploratory ROC analysis showed limited discrimination (AUC 0.681; 95% CI 0.612–0.749), with sensitivity 77.3% and specificity 54.2% at the data-derived cut-off of 7.18%; external validation is required before any clinical application can be considered. The predefined HbA1c <7% research threshold should not be interpreted as an individualized

treatment goal, particularly in older patients and those with comorbidities or differing risks of hypoglycemia; individualized glycemic targets may appropriately differ according to clinical context [3]. In the present cohort, 52.5% of patients receiving monotherapy had a follow-up HbA1c <7%, compared with 17.8% and 8.8% of those receiving dual and triple therapy, respectively. This finding should not be interpreted as evidence of greater effectiveness of monotherapy, because baseline HbA1c was lower in the monotherapy group (mean 6.99%) than in the combination-therapy groups.

Several limitations should be considered when interpreting these findings. First, the retrospective design does not support causal inference, and the data were obtained from only two primary care centers, which limits generalizability. Second, only 232 of 2,086 patients (11.1%) met the inclusion criteria; exclusion of patients receiving insulin, those with documented regimen changes, and those with incomplete data may have introduced selection bias, and the findings cannot be extrapolated to the entire primary care population. Because patients with documented regimen changes were excluded, the study did not evaluate treatment escalation or the effectiveness of intensification strategies over time. Third, the treatment groups were not comparable at baseline, creating potential confounding by indication. Fourth, missing data were handled by complete-case analysis for individual models; the logistic model included 218 complete cases. Fifth, the clinical response criterion—any reduction in HbA1c—is sensitive to biological and analytical variability, therefore, a sensitivity analysis using a more clinically meaningful threshold of at least a 0.5-percentage-point HbA1c reduction was performed, and its results should be interpreted as exploratory. In addition, the interval between baseline and follow-up HbA1c measurements was not identical for all patients, which may have introduced variability in the observed HbA1c changes. The triple-therapy group was relatively small (n = 34), and the exploratory ROC analysis was based on the same study sample without external validation. The predefined HbA1c <7% threshold was a standardized research threshold rather than an individualized therapeutic target. Sixth, the composite clinical outcome included several different clinical events and was not restricted to diabetes-related events. Seventh, no sensitivity analysis of drug prices was performed. Regulated maximum wholesale price limits of one reference trade name per active substance were used as standardized reference prices and may differ from actual procurement or payer prices; therefore, the estimated costs should be interpreted as reference medication costs rather than actual expenditures. The pharmacoeconomic analysis was limited to direct medication costs; indirect costs and quality-of-life measures were not assessed. Finally, residual diagnostics indicated deviation from normality in the cost regression; therefore, the regression estimates should be interpreted cautiously. Nevertheless, the use of real-world primary care records provides information on treatment patterns and outcomes under routine clinical conditions rather than under the controlled conditions of a clinical trial.

Conclusion

In this primary care cohort, dual oral therapy was the most common treatment approach for type 2 diabetes, and metformin was the most frequently prescribed glucose-lowering agent. Greater regimen complexity was associated with substantially higher annual medication costs and a higher observed cost per responder, whereas differences in clinical response between treatment groups were not statistically significant. Baseline HbA1c was associated with clinical response, defined as any reduction in HbA1c, but the association should be interpreted cautiously because of regression to the mean and the mathematical relationship between baseline HbA1c and the response definition. Exploratory ROC analysis showed limited discrimination (AUC = 0.681; 95% CI 0.612–0.749), with relatively low specificity (54.2%) at the data-derived cut-off of 7.18%; external validation is required. Clinical outcomes, particularly hospitalization, were common and more frequent among patients receiving combination therapy; however, given baseline differences between treatment groups and the observational design, these findings do not establish a causal relationship between

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

regimen complexity and clinical outcomes. These real-world data provide a descriptive overview of prescribing patterns, clinical response, medication costs, and clinical outcomes in primary care and may support further adjusted studies of treatment strategies and resource use.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 11th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK616525/

2 Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026;14(2):149-156. doi:10.1016/S2213-8587(25)00299-2.

3 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S181-S206. doi:10.2337/dc25-S009.

4 Ceriello A, Colagiuri S. IDF global clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes - 2025. Diabetes Res Clin Pract. 2025;222(Suppl 1):112152. doi:10.1016/j.diabres.2025.112152.

5 Bidulka P, Lugo-Palacios DG, Carroll O, O'Neill S, Adler AI, Basu A, et al. Comparative effectiveness of second line oral antidiabetic treatments among people with type 2 diabetes mellitus: emulation of a target trial using routinely collected health data. BMJ. 2024;385:e077097. doi:10.1136/bmj-2023-077097.

6 Campbell DJT, Campbell DB, Ogundeji Y, Au F, Beall R, Ronksley PE, et al. First-line pharmacotherapy for incident type 2 diabetes: prescription patterns, adherence and associated costs. Diabet Med. 2021;38(9):e14622. doi:10.1111/dme.14622.

7 Risebrough NA, Baker TM, Zhang L, Ali SN, Radin M, Dang-Tan T. Lifetime cost-effectiveness of oral semaglutide versus dulaglutide and liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral antidiabetics. Clin Ther. 2021;43(11):1812-1826.e7. doi:10.1016/j.clinthera.2021.08.015.

8 Нургалиева ЖЖ, Алдабергенова КУ, Искакова СС, Мавлюдова НМ, Балапашева АА, Кайбагарова ИБ. Доступность синтетических гипогликемических средств на фармацевтическом рынке Казахстана и мониторинг их безопасности. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(4):206-215. doi:10.24412/2707-6180-2022-64-206-215.

9 Кайбагарова ИБ, Мусина АЗ, Смагулова ГА, Мавлюдова НМ, Нургалиева ЖЖ, Жамалиева ЛМ. Динамика потребления и АВС-анализ пероральных гипогликемических препаратов в Актобе, Казахстан (2019-2023). Фармация Казахстана. 2025;1(258):122-129. doi:10.53511/pharmkaz.2025.84.96.015.

10 Кайбагарова ИБ, Аблакимова Н, Смагулова ГА, Мавлюдова НМ, Мусина АЗ, Овсянникова АК, и др. Фармакоэкономический и клинический анализ применения пероральных гипогликемических препаратов при сахарном диабете 2 типа в учреждениях первичного здравоохранения г. Актобе, Казахстан. Наука и здравоохранение. 2026;28(1):45-54. doi:10.34689/SH.2026.28.1.006.

11 Yagi N, Komiya I, Arai K, Oishi M, Fukumoto Y, Shirabe S, et al. Current status of oral antidiabetic drug prescribing patterns based on the body mass index for Japanese type 2 diabetes mellitus patients and yearly changes in diabetologists' prescribing patterns from 2002 to 2019 (JDDM61). J Diabetes Investig. 2022;13(1):65-73. doi:10.1111/jdi.13621.

12 Mahmoud F, Mueller T, Mullen A, Sainsbury C, Rushworth GF, Kurdi A. Patterns of initial and first-intensifying antidiabetic drug utilization among patients with type 2 diabetes mellitus in Scotland, 2010-2020: a retrospective population-based cohort study. Diabetes Obes Metab. 2024;26(7):2684-2694. doi:10.1111/dom.15584.

13 Carney G, Kim JD, O'Sullivan C, Thompson W, Bassett K, Levin J, et al. Treatment pattern trends of medications for type 2 diabetes in British Columbia, Canada. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022;10(6):e002995. doi:10.1136/bmjdrc-2022-002995.

14 Zeyfang A, Gölz S, Iraci F, Wagner C, Scheer C, Kubiak T, et al. Pattern of antidiabetic drug prescription in older persons with type 2 diabetes: results from the German DPV Registry. J Am Med Dir Assoc. 2025;26(8):105724. doi:10.1016/j.jamda.2025.105724.

15 Abualhasan M, Awad M, Sweileh W. Drug utilization pattern among type II diabetic patients in Palestine. BMC Health Serv Res. 2025;25:891. doi:10.1186/s12913-025-13028-6.

16 Boullenger L, Quindroit P, Legrand B, Balcaen T, Calafiore M, Rochoy M, et al. Type 2 diabetics followed up by family physicians: treatment sequences and changes over time in weight and glycated hemoglobin. Prim Care Diabetes. 2022;16(5):670-676. doi:10.1016/j.pcd.2022.07.002.

17 Leng NSY, Chaterji S, Moosa AS, Chia PCY, Lian LG, Li Z, et al. Factors influencing primary care physicians' adjustment of oral anti-diabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: a qualitative research study. J Prim Care Community Health. 2025;16:21501319251348973. doi:10.1177/21501319251348973.

REFERENCES

1 Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 11th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK616525/

2 Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026;14(2):149-156. doi:10.1016/S2213-8587(25)00299-2.
3 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S181-S206. doi:10.2337/dc25-S009.
4 Ceriello A, Colagiuri S. IDF global clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes - 2025. Diabetes Res Clin Pract. 2025;222(Suppl 1):112152. doi:10.1016/j.diabres.2025.112152.
5 Bidulka P, Lugo-Palacios DG, Carroll O, O'Neill S, Adler AI, Basu A, et al. Comparative effectiveness of second line oral antidiabetic treatments among people with type 2 diabetes mellitus: emulation of a target trial using routinely collected health data. BMJ. 2024;385:e077097. doi:10.1136/bmj-2023-077097.
6 Campbell DJT, Campbell DB, Ogundeji Y, Au F, Beall R, Ronksley PE, et al. First-line pharmacotherapy for incident type 2 diabetes: prescription patterns, adherence and associated costs. Diabet Med. 2021;38(9):e14622. doi:10.1111/dme.14622.
7 Risebrough NA, Baker TM, Zhang L, Ali SN, Radin M, Dang-Tan T. Lifetime cost-effectiveness of oral semaglutide versus dulaglutide and liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral antidiabetics. Clin Ther. 2021;43(11):1812-1826.e7. doi:10.1016/j.clinthera.2021.08.015.
8 Nurgalieva ZhZh, Aldabergenova KU, Iskakova SS, Mavlyudova NM, Balapasheva AA, Kaibagarova IB. Availability of synthetic hypoglycemic agents in the pharmaceutical market of Kazakhstan and monitoring of their safety. West Kazakhstan Medical Journal. 2022;64(4):206-215. doi:10.24412/2707-6180-2022-64-206-215. [In Russian].
9 Kaibagarova IB, Mussina AZ, Smagulova GA, Mavlyudova NM, Nurgaliyeva ZhZh, Zhamaliyeva LM. Dynamics in consumption and ABC analysis of oral hypoglycemic drugs in Aktobe, Kazakhstan (2019-2023). Farmatsiya Kazakhstana. 2025;1(258):122-129. doi:10.53511/pharmkaz.2025.84.96.015. [In Russian and English].
10 Kaibagarova IB, Ablakimova N, Smagulova GA, Mavlyudova NM, Mussina AZ, Ovsiannikova AK, et al. Pharmacoeconomic and clinical analysis of oral hypoglycemic drug use in type 2 diabetes mellitus in primary health care facilities in Aktobe, Kazakhstan. Nauka i Zdravookhranenie. 2026;28(1):45-54. doi:10.34689/SH.2026.28.1.006. [In Russian and English].
11 Yagi N, Komiya I, Arai K, Oishi M, Fukumoto Y, Shirabe S, et al. Current status of oral antidiabetic drug prescribing patterns based on the body mass index for Japanese type 2 diabetes mellitus patients and yearly changes in diabetologists' prescribing patterns from 2002 to 2019 (JDDM61). J Diabetes Investig. 2022;13(1):65-73. doi:10.1111/jdi.13621.
12 Mahmoud F, Mueller T, Mullen A, Sainsbury C, Rushworth GF, Kurdi A. Patterns of initial and first-intensifying antidiabetic drug utilization among patients with type 2 diabetes mellitus in Scotland, 2010-2020: a retrospective population-based cohort study. Diabetes Obes Metab. 2024;26(7):2684-2694. doi:10.1111/dom.15584.
13 Carney G, Kim JD, O'Sullivan C, Thompson W, Bassett K, Levin J, et al. Treatment pattern trends of medications for type 2 diabetes in British Columbia, Canada. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022;10(6):e002995. doi:10.1136/bmjdrc-2022-002995.
14 Zeyfang A, Gölz S, Iraci F, Wagner C, Scheer C, Kubiak T, et al. Pattern of antidiabetic drug prescription in older persons with type 2 diabetes: results from the German DPV Registry. J Am Med Dir Assoc. 2025;26(8):105724. doi:10.1016/j.jamda.2025.105724.
15 Abualhasan M, Awad M, Sweileh W. Drug utilization pattern among type II diabetic patients in Palestine. BMC Health Serv Res. 2025;25:891. doi:10.1186/s12913-025-13028-6.
16 Boullenger L, Quindroit P, Legrand B, Balcaen T, Calafiore M, Rochoy M, et al. Type 2 diabetics followed up by family physicians: treatment sequences and changes over time in weight and glycated hemoglobin. Prim Care Diabetes. 2022;16(5):670-676. doi:10.1016/j.pcd.2022.07.002.
17 Leng NSY, Chaterji S, Moosa AS, Chia PCY, Lian LG, Li Z, et al. Factors influencing primary care physicians' adjustment of oral anti-diabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: a qualitative research study. J Prim Care Community Health. 2025;16:21501319251348973. doi:10.1177/21501319251348973.

Вклад авторов. Концептуализация, проведение исследования и управление данными - Кайбагарова И.Б., Смагулова Г.А.; методология - Жамалиева Л.М.; ресурсы - Сартаева А.Ш.; формальный анализ - Мавлюдова Н.М.; проверка данных - Овсянникова А.К.

Этическое одобрение. Согласно сведениям, приведенным авторами, протокол исследования одобрен Локальным биоэтическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол № 16-2024).

Информированное согласие. Согласно представленному авторами описанию, в связи с ретроспективным дизайном и использованием обезличенных клинических данных требование получения индивидуального информированного согласия было отменено.

Конфликт интересов. Авторы не заявили о конфликте интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без внешнего финансирования; финансирование со стороны коммерческих организаций и медицинских представителей не осуществлялось.

Доступность данных. В статье представлены агрегированные результаты анализа обезличенных клинических записей; индивидуальные записи пациентов в рукопись не включены.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Оригинальность и одновременное рассмотрение. По заявлению авторов, рукопись ранее не публиковалась и не находится на рассмотрении в других изданиях.

Авторлардың үлесі. Зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, зерттеу жүргізу және деректерді басқару - Қайбағарова И.Б., Смағұлова Г.А.; әдіснама - Жамалиева Л.М.; ресурстар - Сартаева А.Ш.; формалды талдау - Мавлюдова Н.М.; деректерді тексеру - Овсянникова А.К.
Этикалық мақұлдау. Авторлар ұсынған мәліметтерге сәйкес, зерттеу хаттамасын Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің Жергілікті биоэтика комитеті мақұлдаған (№ 16-2024 хаттама).
Ақпараттандырылған келісім. Авторлар ұсынған сипаттамаға сәйкес, зерттеудің ретроспективті сипатына және иесіздендірілген клиникалық деректердің пайдаланылуына байланысты жеке ақпараттандырылған келісімді алу талабы алынып тасталған.
Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысы туралы мәлімдемеген.
Қаржыландыру. Зерттеу сыртқы қаржыландырусыз жүргізілді; коммерциялық ұйымдар мен медициналық өкілдер тарапынан қаржыландыру болған жоқ.
Деректердің қолжетімділігі. Мақалада иесіздендірілген клиникалық жазбаларды талдаудың жинақталған нәтижелері берілген; пациенттердің жеке жазбалары қолжазбаға енгізілмеген.
Түпнұсқалық және өзге басылымда қаралуы. Авторлардың мәлімдеуінше, қолжазба бұрын жарияланбаған және басқа басылымдардың қарауында емес.

Author contributions. Conceptualization, investigation and data curation - I.B. Kaibagarova and G.A. Smagulova; methodology - L.M. Zhamaliyeva; resources - A.Sh. Sartayeva; formal analysis - N.M. Mavlyudova; validation - A.K. Ovsiannikova.
Ethics approval. According to the authors' statement, the study protocol was approved by the Local Bioethics Committee of West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University (Protocol No. 16-2024).
Informed consent. According to the authors' description, the requirement for individual informed consent was waived because of the retrospective design and use of anonymized clinical data.
Conflict of interest. The authors reported no conflicts of interest.
Funding. The study received no external funding, including funding from commercial organizations or pharmaceutical representatives.
Data availability. Only aggregate results from anonymized clinical records are reported; individual patient records are not included in the manuscript.
Originality and concurrent submission. According to the authors, the manuscript has not previously been published and is not under consideration elsewhere.

Author Information:
Kaibagarova Indira Boranbaevna – PhD candidate, Lecturer at the Department of Pharmacology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan; 030019, 68 Maresyev Street; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0155-7663; Email: utesheva_indira@mail.ru
Aigul Sh. Sartayeva – Department of General Medical Practice No. 2, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, 68 Maresyev Street, Aktobe 030019, Kazakhstan; E-mail: sartaeva.73@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3262-8906
Smagulova Gaziza Ajmagievna – Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan; 030019, 68 Maresyev Street; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7222-620X; Email: smagaziza@gmail.com
Mavlyudova Nadiya Malikovna – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pharmacology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan; 030019, 68 Maresyev Street; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-8141-141X; Email:mavlyudova@mail.ru
Zhamaliyeva Lazzat Manbetzhanovna – Associate Professor, Professor of the Department of General Medical Practice No. 2 of the Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, Aktobe, Kazakhstan; 030000, 74 Maresyev Street; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-7316-3532 ; E-mail: lzhamalieva@gmail.com
Ovsiannikova Alla Konstantinovna – Press Secretary, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; endocrinologist, expert, highest qualification category; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9669-745X; E-mail: aknikolaeva@bk.ru
Corresponding author: Kaibagarova Indira Boranbaevna – PhD candidate, Lecturer at the Department of Pharmacology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan; 030019, 68 Maresyev Street; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0155-7663; **Email:** utesheva_indira@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:
Қайбағарова Индира Боранбаевна – PhD докторанты, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің фармакология кафедрасының оқытушысы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. Мекенжайы: 030019, Маресьев көшесі, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0155-7663; E-mail: utesheva_indira@mail.ru

Сартаева Айгүл Ш. – Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің № 2 жалпы дәрігерлік практика кафедрасы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. Мекенжайы: 030019, Маресьев көшесі, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3262-8906; E-mail: sartaeva.73@mail.ru
Смағұлова Ғазиза Аймағиевна – медицина ғылымдарының кандидаты, профессор, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің фармакология кафедрасының меңгерушісі, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. Мекенжайы: 030019, Маресьев көшесі, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7222-620X; E-mail: smagaziza@gmail.com
Мавлюдова Надия Маликовна – медицина ғылымдарының докторы, профессор, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің фармакология кафедрасының профессоры, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. Мекенжайы: 030019, Маресьев көшесі, 68. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-8141-141X; E-mail: mavlyudova@mail.ru
Жамалиева Ләззат Мәнбетжанқызы – қауымдастырылған профессор, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің № 2 жалпы дәрігерлік практика кафедрасының профессоры, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. Мекенжайы: 030000, Маресьев көшесі, 74. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-7316-3532; E-mail: lzhamalieva@gmail.com
Овсянникова Алла Константиновна – Ресей ғылым академиясы Сібір бөлімшесінің «Цитология және генетика институты» Федералдық зерттеу орталығының филиалы – Терапия және профилактикалық медицина институтының баспасөз хатшысы, жоғары біліктілік санатындағы дәрігер-эндокринолог, сарапшы, Новосібір қ., Ресей. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9669-745X; E-mail: aknikolaeva@bk.ru
Хат-хабарға жауапты автор: Қайбағарова Индира Боранбаевна – PhD докторанты, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің фармакология кафедрасының оқытушысы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. Мекенжайы: 030019, Маресьев көшесі, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0155-7663; E-mail: utesheva_indira@mail.ru

Сведения об авторах:
Кайбагарова Индира Боранбаевна – докторант PhD, преподаватель кафедры фармакологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. Адрес: 030019, ул. Маресьева, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0155-7663; E-mail: utesheva_indira@mail.ru
Сартаева Айгуль Ш. – кафедра общей врачебной практики № 2 Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. Адрес: 030019, ул. Маресьева, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3262-8906; E-mail: sartaeva.73@mail.ru
Смагулова Газиза Аймагиевна – кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. Адрес: 030019, ул. Маресьева, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7222-620X; E-mail: smagaziza@gmail.com
Мавлюдова Надия Маликовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. Адрес: 030019, ул. Маресьева, 68. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-8141-141X; E-mail: mavlyudova@mail.ru
Жамалиева Лаззат Манбетжановна – ассоциированный профессор, профессор кафедры общей врачебной практики № 2 Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. Адрес: 030000, ул. Маресьева, 74. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-7316-3532; E-mail: lzhamalieva@gmail.com
Овсянникова Алла Константиновна – пресс-секретарь Института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, эксперт, г. Новосибирск, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9669-745X; E-mail: aknikolaeva@bk.ru
Автор для корреспонденции: Кайбагарова Индира Боранбаевна – докторант PhD, преподаватель кафедры фармакологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. Адрес: 030019, ул. Маресьева, 68. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0155-7663; E-mail: utesheva_indira@mail.ru

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Received: 18 June 2026
Accepted: 12 October 2026
Published online: 30 October 2026
UDC: 616.379-008.64-085
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.5

Article type: *Original Research Article*
(Clinical Interventional Study)

TIME-DEPENDENT CHANGES IN CARDIOMETABOLIC MARKERS DURING A 24-WEEK STRUCTURED LIFESTYLE INTERVENTION IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

Viktoria Li[1], Svetlana Kim[2], Irina Kim[2], Anna Bazarova[1], Gulmira Zharmakhanova[2]
[1]"Astana Medical University", Astana, Kazakhstan
[2]"West Kazakhstan Medical University", Aktobe, Kazakhstan

Objective. To determine the optimal duration of a structured non-pharmacological program and evaluate its impact on glycemic control, metabolic parameters, and the stability of compensation in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The study focused on changes observed after 12 and 24 weeks of intervention.
Methods. A prospective, comparative, interventional study initially included 200 middle-aged patients (45–59 years) with compensated T2DM (HbA1c <7%), body mass index ≥26 kg/m², and metformin monotherapy. Participants were assigned to a main group (initial n=100), receiving a 24-week structured program of individualized dietary counseling, dosed physical activity using the valeokinetics method, and educational sessions alongside standard care, or a control group (initial n=100), receiving standard care (metformin, basic diet therapy, and optional physical therapy). Fasting glucose, HDL cholesterol, the atherogenicity coefficient, and systolic blood pressure (SBP) were assessed at baseline, 12 weeks, and 24 weeks.
Results. After 12 weeks, the intervention group showed lower SBP (129.36 vs 133.03 mmHg; p=0.036) and fasting glucose (6.52 vs 6.73 mmol/L; p=0.007), together with higher HDL cholesterol (0.63 vs 0.56 mmol/L; p=0.015) compared with controls. After 24 weeks, a significant between-group difference in the atherogenicity coefficient was observed (9.30 vs 11.24; p=0.017); fasting glucose and HDL cholesterol also differed significantly (both p<0.001), while the between-group difference in SBP was not statistically significant (p=0.070).
Discussion. The results suggest that the combined dietary, physical activity, and educational program may produce favorable changes in carbohydrate metabolism and individual cardiovascular risk markers as early as 12 weeks. The difference in the atherogenicity coefficient observed at 24 weeks is consistent with a possible later change in the lipid profile. However, comparisons at two follow-up time points cannot establish a minimum effective program duration or whether the benefits persist after the intervention ends.
Conclusions. A 24-week structured non-pharmacological program, combining diet therapy, dosed physical activity, and patient education, was associated with improvements in selected glycemic and lipid parameters in patients with compensated T2DM. Initial favorable differences were evident after 12 weeks, while a reduction in the atherogenicity coefficient relative to the control group was observed after 24 weeks. The findings support the potential value of longer-term integrated lifestyle interventions in diabetes management, although the optimal duration and long-term sustainability of the effects require further study.
Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-pharmacological treatment, structured program, glycemic control, lipid profile, valeokinetics, duration of intervention.

ДИНАМИКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ХОДЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ СТРУКТУРИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ли В.В.[1], Ким С.В.[2], Ким И.С.[2], А.В. Базарова[1], Жармаханова Г. М.[2]
[1] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан
[2] Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан

Введение и цель. Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой глобальную медико-социальную проблему. Нефармакологические методы являются важнейшим компонентом его комплексного лечения, однако оптимальные сроки реализации структурированных программ изучены недостаточно. Цель исследования - определить сроки формирования положительных изменений в ходе структурированной нефармакологической

программы у пациентов с компенсированным СД2 и оценить ее влияние на гликемический контроль, метаболические показатели и устойчивость компенсации заболевания.
Методы. В проспективное сравнительное интервенционное исследование первоначально включены 200 пациентов среднего возраста (45–59 лет) с компенсированным СД2 (HbA1c <7%), индексом массы тела ≥26 кг/м² и монотерапией метформином. Участники были распределены на основную (исходно n=100) и контрольную (исходно n=100) группы. Контрольная группа получала стандартную терапию, основная — дополнительно 24-недельную структурированную программу, включавшую индивидуальные диетические консультации, дозированные физические нагрузки по методу валеокинетики и образовательные занятия. Оценка глюкозы натощак, холестерина ЛПВП, коэффициента атерогенности и систолического артериального давления (САД) проводилась исходно, через 12 и 24 недели.
Результаты. Через 12 недель в основной группе по сравнению с контрольной отмечались более низкие значения САД (129,36 против 133,03 мм рт. ст.; p=0,036) и глюкозы натощак (6,52 против 6,73 ммоль/л; p=0,007), а также более высокий уровень холестерина ЛПВП (0,63 против 0,56 ммоль/л; p=0,015). Через 24 недели дополнительно выявлено статистически значимое межгрупповое различие коэффициента атерогенности (9,30 против 11,24; p=0,017). Для глюкозы натощак и холестерина ЛПВП различия также сохранялись (p<0,001), тогда как различие по САД не достигало статистической значимости (p=0,070).
Обсуждение. Положительные различия в показателях углеводного обмена, холестерина ЛПВП и САД уже через 12 недель могут быть связаны с комплексным воздействием диетотерапии, дозированной физической активности и обучения самоконтролю. Выявленное через 24 недели снижение коэффициента атерогенности свидетельствует о возможном дополнительном улучшении липидного профиля при более продолжительном выполнении программы. Вместе с тем результаты двух контрольных обследований не позволяют доказать минимально необходимую продолжительность вмешательства либо сохранение эффекта после его завершения.
Выводы. Структурированная нефармакологическая программа, включающая диетотерапию, дозированные физические нагрузки и обучение пациентов, ассоциировалась с благоприятными изменениями отдельных метаболических показателей у пациентов с СД2. Первые статистически значимые межгрупповые различия наблюдались уже через 3 месяца, а через 6 месяцев дополнительно выявлено снижение коэффициента атерогенности. Результаты подчёркивают значение длительных комплексных нефармакологических вмешательств в лечении СД2; для определения оптимальной продолжительности программы и устойчивости её эффекта необходимы дальнейшие исследования.
Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, нефармакологическое лечение, структурированная программа, гликемический контроль, липидный профиль, валеокинетика, продолжительность вмешательства.

2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР ЕРЕСЕКТЕРДЕ 24 АПТАЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМДАЛҒАН ӨМІР САЛТЫН ӨЗГЕРТУ БАҒДАРЛАМАСЫ КЕЗІНДЕГІ КАРДИОМЕТАБОЛИЗМ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ДИНАМИКАСЫ

Ли В. В.[1], Ким С. В.[2], Ким И. С.[2], А. В. Базарова[1], Жармаханова Г.М.[2]
[1] "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы
[2] Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе және мақсаты. 2 типті қант диабеті (ҚД2) жаһандық медициналық-әлеуметтік проблема болып табылады. Фармакологиялық емес әдістер оны кешенді емдеудің маңызды құрамдас бөлігі саналады, алайда мұндай бағдарламаларды жүргізудің оңтайлы ұзақтығы жеткілікті зерттелмеген. Зерттеудің мақсаты — компенсацияланған ҚД2 бар пациенттерде құрылымдалған фармакологиялық емес бағдарламаның нәтижелері қай кезеңде байқалатынын анықтау және оның гликемиялық бақылауға, метаболикалық көрсеткіштерге әрі ауру компенсациясының тұрақтылығына әсерін бағалау.
Материалдар мен әдістер. Проспективті салыстырмалы интервенциялық зерттеуге бастапқыда 45–59 жастағы ҚД2 бар, HbA1c <7%, дене салмағының индексі ≥26 кг/м² және метформинмен монотерапия қабылдайтын 200 пациент енгізілді. Қатысушылар негізгі (бастапқыда n=100) және бақылау (бастапқыда n=100) топтарына бөлінді. Бақылау тобы стандартты ем қабылдады, ал негізгі топ оған қосымша 24 апталық құрылымдалған бағдарламаға қатысты. Бағдарламаға жеке диетологиялық кеңес беру, валеокинетика әдісі бойынша мөлшерленген дене белсенділігі және білім беру сабақтары кірді. Ашқарындағы глюкоза, ЖТЛП холестерині, атерогендік коэффициент және систолалық қан қысымы бастапқыда, 12 және 24 аптада бағаланды.
Нәтижелер. 12 аптадан кейін негізгі топта бақылау тобымен салыстырғанда систолалық қан қысымы (129,36 және 133,03 мм сын. бағ.; p=0,036) мен ашқарындағы глюкоза (6,52 және 6,73 ммоль/л; p=0,007) төмен, ал ЖТЛП холестерині (0,63 және 0,56 ммоль/л; p=0,015) жоғары болды. 24 аптада атерогендік коэффициент бойынша статистикалық мәнді айырмашылық анықталды (9,30 және 11,24; p=0,017). Глюкоза мен ЖТЛП

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

холестерині бойынша да айырмашылықтар сақталды (p<0,001), ал систолалық қан қысымы бойынша айырмашылық статистикалық мәнді болмады (p=0,070).
Талқылау. 12 аптада байқалған көмірсу алмасуы, ЖТЛП холестерині және қан қысымы көрсеткіштерінің қолайлы айырмашылықтары диетотерапияның, мөлшерленген дене белсенділігінің және өзін-өзі бақылауды үйретудің кешенді ықпалымен байланысты болуы мүмкін. 24 аптада атерогендік коэффициенттің төмендеуі бағдарламаны ұзағырақ жүргізгенде липидтік профильдің қосымша жақсару мүмкіндігін көрсетеді. Дегенмен екі бақылау мерзіміндегі деректер бағдарламаның ең қысқа тиімді ұзақтығын немесе аяқталғаннан кейін әсердің сақталуын дәлелдемейді.
Қорытынды. Диетотерапияны, мөлшерленген дене белсенділігін және оқытуды қамтитын құрылымдалған фармакологиялық емес бағдарлама ҚД2 бар пациенттердің кейбір метаболикалық көрсеткіштеріндегі қолайлы өзгерістермен байланысты болды. Алғашқы статистикалық мәнді топаралық айырмашылықтар 3 айдан кейін байқалды, ал 6 айда атерогендік коэффициенттің төмендеуі қосымша анықталды. Нәтижелер ҚД2 кешенді емінде ұзақ мерзімді фармакологиялық емес бағдарламалардың маңызын көрсетеді; оңтайлы ұзақтығы мен әсерінің тұрақтылығын нақтылау үшін қосымша зерттеулер қажет.
Түйінді сөздер: 2 типті қант диабеті, фармакологиялық емес емдеу, құрылымдалған бағдарлама, гликемиялық бақылау, липидтік профиль, валеокинетика, араласу ұзақтығы.

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) imposes a substantial global health burden [1,2]. Beyond glycemic targets, clinical management includes weight control, prevention of cardiovascular complications, and support for sustainable self-management [3,4,5].

Structured dietary, exercise, and education interventions are supported by clinical guidance and controlled studies, although individual outcomes and response times vary [6,7,8,9]. Insulin resistance and atherogenic dyslipidemia are relevant to interpreting changes in glucose and lipid markers [10,11].

In Kazakhstan, diabetes management is guided by national clinical protocols [12]. The present analysis focuses on selected cardiometabolic measures during a structured intervention. Changes in these biochemical measures do not directly indicate changes in cardiovascular events or sustained diabetes compensation.

Large lifestyle trials, including the Diabetes Prevention Program and Finnish Diabetes Prevention Study, demonstrated prevention benefits in people at elevated risk [7,8]. Evidence from trials in established T2DM suggests improvements in glycemic and weight-related outcomes, although clinical endpoints and long-term effects require separate evaluation [9,13].

A related 24-week trial involving overlapping investigators and the same trial registration identifier has previously been published [14]. The present analysis focuses on fasting glucose, HDL cholesterol, SBP, and the atherogenicity coefficient at two follow-up assessments.

Study objective

To compare systolic blood pressure, fasting glucose, HDL cholesterol, and the atherogenicity coefficient between a structured lifestyle-intervention group and a usual-care group at baseline, 12 weeks, and 24 weeks, and to describe the timing of the observed differences.

Materials and methods:

Research base and design

The study was conducted on the basis of the Department of Preventive Medicine and Nutritionology of "Astana Medical University". The study included 200 middle-aged patients (45-59 years), which corresponds to the classification of age groups of the World Health Organization. All participants were diagnosed with type 2 diabetes.

This manuscript presents a secondary analysis of data from a previously published randomized controlled trial (RCT) (Li et al., 2022; DOI: 10.14341/DM12882), registered on ClinicalTrials.gov (NCT04632823). The original trial initially enrolled and randomized 200 patients (100 in the main group and 100 in the control group). However, due to the COVID-19 pandemic and related restrictions, a significant proportion of participants did not complete the 24-week follow-up. A total of 67 patients completed the full protocol and were included in the final per-protocol analysis (main group: n=33; control group: n=34). All statistical calculations and p-values presented in this manuscript are based exclusively on this final cohort of 67 patients. The primary outcomes of the original RCT were HbA1c and body weight; the current secondary

analysis focuses on fasting glucose, lipid profile parameters (HDL, atherogenicity coefficient), and systolic blood pressure (SBP).

Inclusion criteria

The study included patients who met the following criteria:

1. HbA1c < 7%, which indicates a compensated course of type 2 diabetes [4,16].
2. Body mass index (BMI) ≥ 26 kg / m2, which corresponds to overweight or grade I obesity.
3. Taking metformin as a basic sugar-lowering drug according to approved treatment standards [4,5,9,16].
4. Voluntary informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria

Patients were excluded from the study in the presence of the following factors:

- Diabetes mellitus of another type (type 1 diabetes, gestational diabetes, specific forms).
- Pregnancy at the time of examination.
- Taking other hypoglycemic drugs in addition to metformin.
- Taking medications that affect body weight (glucocorticoids, hormone therapy, etc.).
- The presence of disability due to other chronic diseases that limit participation in the physical activity program.

Control group

Patients in the control group received standard therapy for type 2 diabetes mellitus in accordance with the Clinical Protocol for Diagnosis and Treatment of DM2 of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan [9,16]. Treatment included:

- taking metformin in an individually selected dosage;
- prescribing standard diet therapy;
- recommendations for increasing the level of physical activity, taking into account the possible impact on the cardiovascular system [6,14];
- participation in voluntary physical therapy classes (2 times a week for 30 minutes in a polyclinic);
- monthly self-control classes (once a month, duration-60 minutes).

All activities were conducted in accordance with normal clinical practice.

Main group

The patients in the main group received the same amount of standard therapy as the control group, but additionally underwent a 24-week structured program of non-drug treatment, including three components [12,17]:

1. Dietary intervention

- individual and group consultations with a nutritionist;
- training in the principles of rational nutrition;
- creating a personalized menu and calculating the caloric content of the diet;
- keeping a food diary with regular analysis.

2. Physical intervention (valeokinetics)

Patients performed a dosed program of physical exercises according to the valeokinetic method — a structured physical training approach that combines elements of aerobics, yoga, shaping, and zumba, characterized by a specially selected sequence of exercises involving a large number of muscle groups (including small muscles) without excessive joint loading [19]. The methodology included:

- a combination of aerobic and anaerobic exercises performed to rhythmic music.
- involving the widest possible range of muscle groups, including small muscles, in the training process;
- performing exercises mainly in a horizontal position (lying on your back, stomach, side, or on all fours), with the exception of the warm-up stage;
- use of nasal breathing;
- the possibility of subsequent independent implementation of the complex at home (only a mat and a music source are required).

Valeokinetics combines elements of aerobics, yoga, shaping and zumba, but is characterized by a specially selected sequence and involving

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

a large number of muscles without loading the joints.

3. Educational component

The structured training program included:

- fundamentals of self-control and self-efficacy;
- motivational lectures on lifestyle changes;
- formation of skills of independent control of glycemia and physical activity;
- educational work on the correction of eating behavior and rejection of established dietary stereotypes.

Organization of the intervention

The program was developed by a multidisciplinary team including a dietitian, endocrinologist, and exercise therapist. Patients of the experimental group:

- visited the clinical center **3 times a week** for **24 consecutive weeks**;
- each session received:
  - A 10-minute group consultation with a nutritionist.
  - 45-minute lesson on valeokinetics under the supervision of a physical therapy doctor.

The maximum group size was 50 people to ensure sufficient attention to each participant.

The patient was excluded from the study if he missed **three consecutive sessions**.

Performance monitoring

The assessment of patients in both groups was carried out in three stages:

1. **Base session (0 week)**
2. **12 weeks** after switching on
3. **24 weeks** after switching on

At each stage, the following tasks were performed:

- anthropometric measurements (body weight, height, waist circumference, BMI);
- blood pressure measurement (SBP);
- biochemical parameters: fasting glucose, HDL cholesterol, atherogenicity coefficient.

Statistical data processing was performed using the IBM SPSS Statistics 19.0 software package (USA). The normality of the distribution of quantitative variables was checked using the Shapiro-Wilk test. When the normal distribution was confirmed, the average values between two independent groups were compared using the Student's two-sample t-test at each time point (baseline, 12 weeks, and 24 weeks). Given the exploratory nature of the study and the limited number of comparisons, no adjustment for multiple comparisons was applied. The results are presented as mean values ± standard deviation (Mean ± SD). For all analyses, the level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Ethical Approval : This study was registered on ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04632823). The original trial protocol initially planned a sample size of 100 participants; however, to ensure adequate statistical power and account for potential dropouts (especially during the COVID-19 pandemic), the enrollment was later expanded to 200 patients. The final per-protocol analysis included 67 patients (33 in the main group and 34 in the control group).

The protocol was approved by the Local Ethics Committee of the NAO "Astana Medical University" (Protocol No. 4, December 20, 2018). Written informed consent was obtained from all participants.

Results:

The final analysis included 67 patients who completed the 24-week study (main group: n=33; control group: n=34). Baseline characteristics of the analyzed cohort are presented in Table 1. There were no statistically significant differences between the groups at baseline for any of the studied parameters ($p > 0.05$ for all). It is known that there is a pronounced relationship between type 2 diabetes and cardiovascular diseases [11]. The basis of these disorders is diabetic dyslipidemia, the formation of which is associated with insulin resistance and is manifested by an increase in triglyceride levels, a decrease in HDL concentration, and an increase in dense atherogenic LDL particles [11].

The study compared the effectiveness of standard recommendations (control group) and a structured individual program of non-pharmacological treatment (main group). In

the control group, patients followed the recommended diet, attended voluntary physical therapy classes 2 times a week for 30 minutes, and self-control classes 1 time a month for 60 minutes. In the main group, an individual program was selected, including a set of measures to correct nutrition, increase physical activity, and teach self-control skills.

Table 1 - Differences in groups at the beginning of the survey

Indicators	Main Mean±SD	Control Mean±SD	Student's test p
SBP (mm Hg)	133.39±8.07	133.76±7.63	0.847
Fasting glucose (mmol/L)	6.73±0.27	6.75±0.32	0.783
HDL cholesterol (mmol/L)	0.6±0.13	0.56±0.13	0.198
Coefficient Atherogenicity	10.58±3.79	11.59±4.35	0.315

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; SD, standard deviation.
Note: p-values were calculated using the independent Student's t-test.
Table 1. Baseline characteristics of the analyzed cohort (n=67: main group n=33, control group n=34).

Analysis of the initial data (Table 1) showed no statistically significant differences between the groups in the levels of systolic blood pressure, fasting glucose, and HDL cholesterol, which confirms the uniformity of the samples at the start of the study. The coefficient of atherogenicity was also at a comparable level.

Results in 3 months **(**Table 2**)**.

Table 2 - Differences between groups after 3 months of intervention (n=67: main group n=33, control group n=34)

Indicators	Main Mean±SD	Control Mean±SD	Student's test p
SBP (mm Hg)	129.36±6.95	133.03±7.06	0.036*
Fasting glucose (mmol/ l)	6.52±0.25	6.73±0.34	0.007*
HDL cholesterol (mmol/L)	0.63±0.12	0.56±0.11	0.015 *
CoefficientAtherogenicity	9.58±3.28	11.07±3.35	0.071

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; SD, standard deviation.
*Note: p-values were calculated using the independent Student's t-test. * p < 0.05.*

After 3 months of treatment, significant differences were found in a number of indicators:

- reduced SBP in the main group (p=0.036);
- reduced fasting glucose (p=0.007);
- increased HDL levels (p=0.015).

There were no differences in the coefficient of atherogenicity between the groups at this stage.

Table 3 - Differences between groups after 6 months of intervention (n=67: main group n=33, control group n=34)

Indicators	Main Mean±SD	Control Mean±SD	Student's test p
SBP (mm Hg)	129±5.88	132±7.36	0.070
Fasting glucose (mmol/L)	6.47±0.21	6.78±0.28	<0.001*
HDL cholesterol (mmol/L)	0.68±0.12	0.56±0.11	<0.001*
Coef-t of atherogenicity	9.3±2.89	11.24±3.56	0.017*

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; SD, standard deviation.
*Note: p-values were calculated using the independent Student's t-test. * p < 0.05.*

Results after 6 months **(**Table 3**)**. After 6 months, pronounced statistical differences were revealed:

- fasting glucose level significantly decreased in the main group (p<0.001);
- the HDL level significantly increased (p<0.001);
- the coefficient of atherogenicity significantly decreased (p=0.017).

Thus, only after 6 months, there was a significant decrease in the atherogenicity of the lipid spectrum, which may indicate a favorable trend in cardiovascular risk markers.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Discussion:

The data obtained in our study confirm that a structured program of non-pharmacological treatment (diet therapy, dosed physical activity, and self-control training) leads to stable positive changes in carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. These observations correlate well with the results of large clinical studies and systematic reviews devoted to the prevention and treatment of DM2 through lifestyle interventions [7,8,14,18]. It is important to note that the present findings are derived from a cohort of patients previously described in our earlier publication (Li et al., 2022). While the original RCT primarily focused on the effects of the structured program on HbA1c and body weight, the current study extends those observations by providing a detailed analysis of the dynamics of lipid metabolism, blood pressure, and the atherogenicity coefficient over the 24-week period. The high dropout rate observed in the original trial (primarily due to the COVID-19 pandemic) limited the final sample size to 67 patients, which should be considered when interpreting the present results.

1. Effectiveness of lifestyle interventions: initiating studies

Classical randomized trials show that structured lifestyle change programs significantly reduce the risk of developing type 2 diabetes in individuals with prediabetes and improve metabolic parameters in patients. Thus, the results of the Diabetes Prevention Program (DPP) showed a significant reduction in the incidence of DM2 with a targeted program of weight loss and increased physical activity; the effect was significantly more pronounced than with the use of metformin[8,14].

Similarly, the Finnish DPS study showed a sustained reduction in the risk of diabetes with an intensive lifestyle modification program[7].

Therefore, our observations about the positive effect of the integrated program are confirmed by high-quality international data [7,8,15].

2. Dynamics of changes: why significant shifts appear by 3 and 6 months

In our study, the first statistically significant improvements (decrease in fasting glucose, increase in HDL, decrease in SBP) appeared after 3 months, and a pronounced decrease in the coefficient of atherogenicity -by the 6th month. This is consistent with physiological mechanisms: early changes (3 months) often reflect an improvement in insulin sensitivity and a decrease in postprandial glucose fluctuations under the influence of regular physical activity and a reduction in the intake of simple carbohydrates; longer changes (6 months) are required for a noticeable redistribution of adipose tissue, an improvement in the lipid profile, and a decrease in the blood atherogenic potential [8,9,18].

Meta-analyses and reviews show that systematic physical activity has a positive effect on HDL and triglyceride levels, and combined programs (diet + exercise) provide sustained improvements in the lipid spectrum, provided that changes in behavior are maintained [6].

3. Impact on cardiovascular outcomes: consistency and discrepancies in the literature

Although many studies show improvements in biochemical markers of risk (glycemia, lipids, blood pressure), the impact of intensive weight loss and lifestyle modification programs on severe cardiovascular outcomes has remained ambiguous. For example, a large randomized Look AHEAD trial showed significant weight loss and improvements in a number of metabolic parameters, but did not show a statistically significant reduction in the frequency of major cardiovascular events in the general population of participants.

This does not negate the clinical significance of improvements in metabolic markers: many authors interpret the Look AHEAD data as indicating that the effect on solid events may require either longer follow-up, combination with pharmacotherapy in high-risk individuals, or more targeted patient selection. It is important that an improvement in the lipid profile and a decrease in the coefficient of atherogenicity, noted in our study by the 6th month, are associated with favorable changes in surrogate markers of cardiovascular risk in population and prospective studies [11].

4. The role of individualization and behavioral components

Our data highlight the advantage of programs that include individual adaptation of the nutrition plan, a dosed exercise program, and self-control training. International guidelines and reviews indicate that the success of an intervention largely depends on the patient's motivation, frequency of contact, educational component, and monitoring of the outcome. The ADA and other professional societies recommend integrated approaches to lifestyle change as a basis for the treatment and preventionof DM2 [4,5,6].

5. Practical significance: recommendations for clinical practice

1. **Duration of the program.** Our data and literature data indicate that a minimum of 6 months of targeted work is required to obtain statistically and clinically significant changes in the lipid spectrum and reduce atherogenicity.
2. **A combination of events.** Optimal results are achieved with a combination of dietary recommendations, regular physical activity (aerobic + strength) and training/behavioral activities.
3. **Monitoring and support.** Regular monitoring, feedback, and motivational sessions increase commitment and improve outcomes.

6. Limitations and directions for further research

Limitations

This study has several limitations that should be acknowledged:

- Study design and sample size. This study is a secondary analysis of data from a randomized controlled trial that experienced a high attrition rate due to the COVID-19 pandemic. The final analysis was performed on a per-protocol population of 67 patients (33 in the main group and 34 in the control group) rather than the initially enrolled 200. This small sample size and the lack of an intention-to-treat analysis may introduce selection bias and limit the generalizability of our findings. Additionally, the study was single-center.
- The follow-up period was limited to 6 months. While this duration was sufficient to detect changes in metabolic parameters,
- The study assessed metabolic parameters and cardiovascular risk markers (glycemic control, lipid profile, blood pressure) rather than hard cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death).
- Intervention components. The structured program included several components (diet, physical activity, and education). Which specific component contributed most to the observed effects should be investigated in future studies.

Directions for further research

Future studies should:

include longer follow-up periods (≥12 months) to assess sustainability of effects;

Conclusions:

1. The study showed that a structured program of non-pharmacological treatment, including diet therapy, dosed physical activity and self-control training, contributes to the improvement of carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus.
2. After 3 months, there was a statistically significant decrease in systolic blood pressure, fasting glucose levels, and an increase in HDL-C concentration in the main group compared to the control group.
3. The most pronounced improvements in the lipid profile were observed after 6 months of the program. However, the absence of long-term follow-up beyond 6 months limits our ability to draw definitive conclusions about the sustainability of these effects.
4. The results obtained suggest that a longer duration (at least 6 months) of a structured program of non-pharmacological interventions may be required to achieve sustained improvements in the lipid profile. However, given the limited follow-up period (6 months) and the single-center design of the study, these findings should be interpreted with caution. Further long-term, multicenter studies are needed to confirm the optimal duration and long-term effectiveness of such programs.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. ISBN: 978-2-930229-98-0. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/
2 World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016. ISBN: 978-92-4-156525-7. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257
3 American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1). Available from: https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1
4 Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034.
5 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S77-S110. doi:10.2337/dc24-S005.
6 Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728.
7 Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368(9548):1673-1679. doi:10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
8 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
9 Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(7):637-646. doi:10.1001/jama.2017.10169.
10 Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Annu Rev Nutr. 2005;25:391-406. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132155.
11 Haffner SM; American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care. 2003;26(Suppl 1):S83-S86. doi:10.2337/diacare.26.2007.S83.
12 Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Clinical protocol for diagnosis and treatment: type 2 diabetes mellitus. Approved by the Joint Commission on Quality of Medical Services, July 2, 2020, protocol No. 103 [in Russian]. Available from: https://prg.kz/document/?doc_id=34449785
13 Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):344-355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
14 Ли ВВ, Даленов ЕД, Дзеранова ЛК, Ким СВ, Базарова АВ, Тарджибаева СК, и др. Влияние структурированной программы нефармакологического лечения на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа: рандомизированное контролируемое исследование. Сахарный диабет. 2022;25(6):523-534. doi:10.14341/DM12882. [In Russian].
15 Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042. [In Russian].
16 Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159(8):543-551. doi:10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007.
17 Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-154. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
18 Kelly J, Karlsen M, Steinke G. Type 2 diabetes remission and lifestyle medicine: a position statement from the American College of Lifestyle Medicine. Am J Lifestyle Med. 2020;14(4):406-419. doi:10.1177/1559827620930962.
19 Ли ВВ, Даленов ЕД, Дзеранова ЛК, Ким СВ, Базарова АВ, Тарджибаева СК, и др. Влияние структурированной программы немедикаментозного лечения на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа: рандомизированное контролируемое исследование. Сахарный диабет. 2022;25(6):523-34. doi:10.14341/DM12882

REFERENCES

1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. ISBN: 978-2-930229-98-0. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/
2 World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016. ISBN: 978-92-4-156525-7. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257
3 American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1). Available from: https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1

4 Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034.
5 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S77-S110. doi:10.2337/dc24-S005.
6 Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728.
7 Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368(9548):1673-1679. doi:10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
8 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
9 Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(7):637-646. doi:10.1001/jama.2017.10169.
10 Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Annu Rev Nutr. 2005;25:391-406. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132155.
11 Haffner SM; American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care. 2003;26(Suppl 1):S83-S86. doi:10.2337/diacare.26.2007.S83.
12 Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Clinical protocol for diagnosis and treatment: type 2 diabetes mellitus. Approved by the Joint Commission on Quality of Medical Services, July 2, 2020, protocol No. 103 [in Russian]. Available from: https://prg.kz/document/?doc_id=34449785
13 Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):344-355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
14 Li VV, Dalenov YD, Dzeranova LK, Kim SV, Bazarova AV, Tarjibayeva SK, et al. The effect of a structured non-pharmacological treatment of type 2 diabetes on glycated hemoglobin and body weight: a randomized controlled trial. Diabetes Mellitus. 2022;25(6):523-534. doi:10.14341/DM12882. [In Russian].
15 Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th ed. Diabetes Mellitus. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042. [In Russian].
16 Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159(8):543-551. doi:10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007.
17 Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-154. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
18 Kelly J, Karlsen M, Steinke G. Type 2 diabetes remission and lifestyle medicine: a position statement from the American College of Lifestyle Medicine. Am J Lifestyle Med. 2020;14(4):406-419. doi:10.1177/1559827620930962.
19 Li VV, Dalenov YeD, Dzeranova LK, Kim SV, Bazarova AV, Tarjibayeva SK, et al. The effect of a structured non-pharmacological treatment of type 2 diabetes on glycated hemoglobin and body weight: a randomized controlled trial. Diabetes Mellitus. 2022;25(6):523-34. doi:10.14341/DM12882 (In Russ.)

Author Contributions:

Li V.V. - analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, participation in statistical analysis.
Kim S.V. - study concept and design, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript.
Kim I.S. - drafting of the manuscript, statistical analysis, preparation of tables and figures, correspondence with the editorial office.
Bazarova A.V. - critical revision of the manuscript for important intellectual content, participation in interpretation of results.
Zharmakhanova G.M. - study supervision, control of data collection, approval of the final version of the manuscript.
All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Вклад авторов

Ли В.В. - анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи, участие в статистической обработке.
Ким С.В. - разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр рукописи.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Ким И.С. - подготовка черновика рукописи, статистический анализ данных, оформление таблиц и рисунков, ведение переписки с редакцией.
Базарова А.В. - критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, участие в интерпретации результатов.
Жармаханова Г.М. - общее руководство исследованием, контроль за сбором данных, утверждение финальной версии рукописи.
Все авторы ознакомлены и одобрили финальную версию рукописи.

Авторлардың қосқан үлесі
Ли В.В. - деректерді талдау және түсіндіру, қолжазбаның жобасын дайындау, статистикалық өңдеуге қатысу.
Ким С.В. - зерттеу тұжырымдамасы мен дизайнын әзірлеу, деректерді талдау және түсіндіру, қолжазбаны сыни тұрғыдан қарау.
Ким И.С. - қолжазбаның жобасын дайындау, деректерді статистикалық талдау, кестелер мен суреттерді рәсімдеу, редакциямен хат-хабар жүргізу.
Базарова А.В. - қолжазбаны маңызды интеллектуалдық мазмұны бойынша сыни тұрғыдан қарау, нәтижелерді түсіндіруге қатысу.
Жармаханова Г.М. - зерттеуді жалпы басқару, деректерді жинауды бақылау, қолжазбаның түпкілікті нұсқасын бекіту.
Барлық авторлар қолжазбаның түпкілікті нұсқасымен танысып, оны мақұлдады.

Author Information
Li V.V.[1] - "Astana Medical University" NJSC, Astana, Republic of Kazakhstan. orcid.org/0000-0001-7582-490X
Kim S.V.[2] - West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan. orcid.org/0000-0002-0145-9150
Kim I.S.[2] - West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan. orcid.org/0000-0003-0304-3156
Bazarova A.V.[1] - "Astana Medical University" NJSC, Astana, Republic of Kazakhstan. orcid.org/0000-0002-6518-7174
Zharmakhanova G.M.[2] - West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Republic of Kazakhstan. orcid.org/0000-0003-1618-6041
Corresponding author: Irina Kim, Email: irina.kim.90@mail.ru, Phone: +7 701 528 1354

Сведения об авторах
Ли В.В.[1] - НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. orcid.org/0000-0001-7582-490X
Ким С.В.[2] - Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. orcid.org/0000-0002-0145-9150
Ким И.С.[2] - Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. orcid.org/0000-0003-0304-3156
Базарова А.В.[1] - НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. orcid.org/0000-0002-6518-7174
Жармаханова Г.М.[2] - Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. orcid.org/0000-0003-1618-6041
Корреспондирующий автор: Ким Ирина Сергеевна, эл. почта: irina.kim.90@mail.ru, тел.: +7 701 528 1354

Авторлар туралы мәлімет
Ли В.В.[1] - «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы. orcid.org/0000-0001-7582-490X
Ким С.В.[2] - Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. orcid.org/0000-0002-0145-9150
Ким И.С.[2] - Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. orcid.org/0000-0003-0304-3156
Базарова А.В.[1] - «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы. orcid.org/0000-0002-6518-7174
Жармаханова Г.М.[2] - Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы. orcid.org/0000-0003-1618-6041
Хат-хабар авторы: Ким Ирина Сергеевна, электрондық пошта: irina.kim.90@mail.ru, телефон: +7 701 528 1354

Funding
This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Финансирование
Исследование не получало специального финансирования от государственных, коммерческих или некоммерческих организаций.
Қаржыландыру
Зерттеу мемлекеттік, коммерциялық немесе коммерциялық емес ұйымдардан арнайы қаржыландыру алған жоқ.

Conflict of Interest
The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.
Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с данной рукописью. Ни один из авторов не имеет финансовых или личных отношений, которые могли бы повлиять на содержание данной работы
Мүдделер қақтығысы
Авторлар осы қолжазбаға қатысты мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Авторлардың ешқайсысында осы жұмыстың мазмұнына әсер етуі мүмкін қаржылық немесе жеке қатынастар жоқ.

Acknowledgments
The authors thank the participants of the study and the clinical staff at the Department of Preventive Medicine and Nutritionology for their support in implementing the intervention program.
Благодарности
Авторы выражают благодарность участникам исследования и клиническому персоналу кафедры профилактической медицины и нутрициологии за поддержку при реализации программы вмешательства.
Алғыс
Авторлар зерттеуге қатысушыларға және профилактикалық медицина және нутрициология кафедрасының клиникалық қызметкерлеріне араласу бағдарламасын іске асыруда көрсеткен қолдауы үшін алғыс білдіреді.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Received: 05 May 2026
Accepted: 05 October 2026
Published online: 30 October 2026
UDC: 615.1:616.12-008.331.1:338.5
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.6

***Article type**: Review Article*

PHARMACOLOGICAL AND PHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPERTENSIVE CRISIS: ANALYSIS OF CURRENT TRENDS AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS

U.M. Datkhayev[1], Y.B. Toktarkhan[1*], K.T. Raganina[1], Dosmakhanbet S.M.[2]
[1]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan
[2]Institute of Forensic Examinations in Almaty, Almaty, Republic of Kazakhstan
***Corresponding author:** Toktarkhan Yerassyl Bauyrzhanuly, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru*

Introduction. Arterial hypertension (AH) remains one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality, imposing a substantial clinical and pharmacoeconomic burden on healthcare systems. Despite the wide availability of antihypertensive medications, blood pressure control remains inadequate, and hypertensive crisis (HC) continues to pose a serious threat to patients' lives.
Objective. To perform a systematic analysis of the pharmacological, pharmaceutical, and pharmacoeconomic aspects of arterial hypertension and hypertensive crisis management in the context of current clinical guidelines and the structure of the pharmaceutical market.
Methods. A content analysis of the clinical guidelines issued by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH), and the World Health Organization (WHO), as well as publications in peer-reviewed scientific journals, was conducted. A comparative pharmacological analysis of the major classes of antihypertensive drugs, a pharmaceutical analysis of registered dosage forms in the Republic of Kazakhstan and the Eurasian Economic Union (EAEU), and a pharmacoeconomic analysis of market structure, drug availability, and treatment costs were performed.
Results. The analysis demonstrated that contemporary antihypertensive therapy is primarily based on angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers, β-blockers, diuretics, and fixed-dose combination therapies. Combination products accounted for the largest market share (26.9%) within the antihypertensive drug segment. Arterial hypertension represented up to 38% of all patients receiving outpatient pharmaceutical care, while the average treatment cost per patient remained relatively low (8,688.95 KZT in 2025). In the management of hypertensive crisis, priority is given to the controlled reduction of blood pressure using parenteral dosage forms. Alternative routes of drug administration, particularly intranasal delivery systems, were identified as promising therapeutic approaches.
Discussion. The leading market position of fixed-dose combinations is consistent with the emphasis on combination regimens in current hypertension management. Relatively low per-patient treatment costs may reflect the use of affordable generics but do not establish treatment effectiveness. Intranasal drug delivery warrants further clinical and pharmaceutical evaluation before implementation.
Conclusions. A comprehensive strategy integrating rational pharmacotherapy, optimization of dosage forms, and pharmacoeconomic evaluation is essential for improving the effectiveness of arterial hypertension management and preventing hypertensive crises.
Keywords: arterial hypertension, hypertensive crisis, pharmacotherapy, pharmacoeconomics, pharmaceutical market, dosage forms.

АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ МЕН ГИПЕРТОНИЯЛЫҚ КРИЗДІ ЕМДЕУДІҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ: ЗАМАНАУИ ҮРДІСТЕР МЕН ФАРМАКОЭКОНОМИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРДІ ТАЛДАУ

Датхаев У.М.[1], Тоқтархан Е.Б.[1*], Раганина К.Т.[1], Досмаханбет С.М.[2]

[1]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Казақстан Республикасы

[2]Алматы қаласы бойынша Сот сараптамалары институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

***Хат-хабарға жауапты автор:** Тоқтархан Ерасыл Бауыржанұлы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, e-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru*

Кіріспе. Артериялық гипертензия (АГ) жүрек-қантамыр ауруларынан болатын сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің жетекші себептерінің бірі бола отырып, денсаулық сақтау жүйесіне елеулі клиникалық әрі фармакоэкономикалық жүктеме түсіреді. Антигипертензивтік дәрілік заттардың кең ауқымына қарамастан, артериялық қысымды бақылау деңгейі жеткіліксіз күйінде қалып отыр, ал гипертониялық криз (ГК) пациенттердің өміріне елеулі қауіп төндіруді жалғастыруда.

Зерттеудің мақсаты. Заманауи клиникалық ұсынымдар мен фармацевтикалық нарық құрылымын ескере отырып, артериялық гипертензия мен гипертониялық криз терапиясының фармакологиялық, фармацевтикалық және фармакоэкономикалық аспектілеріне жүйелі талдау жүргізу.

Зерттеу әдістері. Американдық кардиология колледжі мен Американдық жүрек қауымдастығының (ACC/AHA), сондай-ақ Еуропалық кардиология қоғамы мен Еуропалық гипертензия қоғамының (ESC/ESH) ұсынымдары және Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) клиникалық ұсынымдарына, сондай-ақ рецензияланатын ғылыми журналдарда жарияланған еңбектерге контент-талдау жүргізілді. Антигипертензивтік препараттардың негізгі кластарына салыстырмалы фармакологиялық талдау, Қазақстан Республикасы мен Еуразиялық экономикалық одақта (ЕАЭО) тіркелген дәрілік қалыптарға фармацевтикалық талдау, сондай-ақ нарық құрылымына, препараттардың қолжетімділігіне және емдеу шығындарына фармакоэкономикалық талдау жасалды.

Нәтижелері. Заманауи АГ терапиясының негізін ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері (АӨФ тежегіштері), ангиотензин II рецепторларының блокаторлары, кальций өзекшелерінің антагонистері, β-адреноблокаторлар, диуретиктер және бекітілген біріктірілген препараттар құрайтыны анықталды. Антигипертензивтік препараттар нарығының құрылымында біріктірілген дәрілік заттар ең үлкен үлеске ие (26,9 %). Артериялық гипертензия амбулаториялық дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етілетін пациенттердің жалпы санының 38 %-ына дейінін құрайды, бұл ретте бір пациентке шаққандағы емнің орташа құны салыстырмалы түрде төмен деңгейде сақталады (2025 жылы – 8688,95 теңге). Гипертониялық кризді емдеуде артериялық қысымды парентеральды дәрілік қалыптарды қолдану арқылы бақыланатын түрде төмендетуге басымдық беріледі. Интраназальды жеткізу жүйелерін қоса алғанда, дәрілік заттарды енгізудің баламалы жолдарының өзектілігі атап өтілді.

Талқылау. Біріктірілген препараттардың нарықтағы жетекші үлесі қазіргі ұсынымдардағы біріктірілген емдеу тәсілдерінің маңыздылығына сәйкес келеді. Бір пациентке шаққандағы шығынның салыстырмалы түрде төмен болуы қолжетімді генериктерді қолданумен байланысты болуы мүмкін, бірақ емнің тиімділігін өздігінен дәлелдемейді. Интраназальды дәрі жеткізу жүйелерін тәжірибеге енгізу үшін олардың клиникалық және фармацевтикалық қасиеттерін қосымша бағалау қажет.

Қорытынды. Ұтымды фармакотерапияны, дәрілік қалыптарды оңтайландыруды және фармакоэкономикалық бағалауды үйлестіретін кешенді тәсіл артериялық гипертензияны емдеу тиімділігін арттырудың және гипертониялық криздердің алдын алудың негізгі шарты болып табылады.

Түйін сөздер: артериялық гипертензия, гипертониялық криз, фармакотерапия, фармакоэкономика, фармацевтикалық нарық, дәрілік қалып.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА: АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ

Датхаев У.М.[1], Тоқтархан Е.Б.[1*], Раганина К.Т.[1], Досмаханбет С.М.[2]

[1]Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

[2]Институт судебных экспертиз по г. Алматы, Республика Казахстан

***Автор для корреспонденции:** Тоқтархан Ерасыл Бауыржанұлы. Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, e-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru*

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и формирует значительную клиническую и фармакоэкономическую нагрузку на системы здравоохранения. Несмотря на широкий арсенал антигипертензивных средств, уровень контроля артериального давления остается недостаточным, а гипертонический криз (ГК) продолжает представлять серьезную угрозу жизни пациентов.

Целью нашего исследования является проведение системного анализа фармакологических, фармацевтических и фармакоэкономических аспектов терапии артериальной гипертензии и гипертонического криза с учетом современных клинических рекомендаций и структуры фармацевтического рынка.

Методы исследования. Проведен контент-анализ клинических рекомендаций Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA), Европейского общества кардиологии и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC/ESH) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также научных публикаций в рецензируемых журналах. Выполнен сравнительный фармакологический анализ основных классов антигипертензивных препаратов, фармацевтический анализ зарегистрированных лекарственных форм в Республике Казахстан и ЕАЭС, а также фармакоэкономический анализ структуры рынка, доступности препаратов и затрат на терапию.

Результаты. Показано, что основой современной терапии АГ являются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, диуретики и фиксированные комбинации. В структуре рынка антигипертензивных препаратов комбинированные средства занимают наибольшую долю (26,9 %). Артериальная гипертензия формирует до 38 % от общего числа пациентов, получающих амбулаторное лекарственное обеспечение, при относительно низкой средней стоимости терапии на одного пациента (8 688,95 тенге в 2025 г.). В лечении гипертонического криза приоритет отдается контролируемому снижению артериального давления с использованием парентеральных лекарственных форм. Отмечена перспективность альтернативных путей введения, включая интраназальные системы доставки.

Обсуждение. Лидирующая доля комбинированных препаратов на рынке согласуется с современными подходами к комбинированной антигипертензивной терапии. Относительно низкие затраты на лечение одного пациента могут быть связаны с применением доступных дженериков, но сами по себе не подтверждают клиническую эффективность терапии. Внедрение интраназальных систем доставки требует дальнейшей клинической и фармацевтической оценки.

Выводы. Комплексный подход, сочетающий рациональную фармакотерапию, оптимизацию лекарственных форм и фармакоэкономическую оценку, является ключевым условием повышения эффективности лечения артериальной гипертензии и профилактики гипертонических кризов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, фармакотерапия, фармакоэкономика, фармацевтический рынок, лекарственная форма.

Introduction. Arterial hypertension (AH) remains one of the most significant global public health challenges. According to the World Health Organization (WHO), as of 2024, approximately 1.4 billion adults aged 30-79 years are living with hypertension, representing nearly 33% of this age group [1]. A substantial proportion of these individuals reside in low- and middle-income countries, where blood pressure control remains inadequate and access to effective long-term management strategies is often limited.

In Kazakhstan, recent epidemiological studies have demonstrated a high and increasing prevalence of arterial hypertension. According to data from a five-year research cycle conducted in 2021, the prevalence of hypertension was approximately 37%, whereas studies performed between 2022 and 2023 reported rates of up to 45% among the adult population using a diagnostic threshold of ≥140/90 mmHg [2]. Furthermore, a recent meta-analysis identified hypertension as a growing public health burden in the country,

affecting more than 3.8 million adults, while blood pressure control rates remain unsatisfactory [3].

The prevalence of arterial hypertension continues to increase worldwide. Analyses of global epidemiological trends have demonstrated a steady rise in the number of individuals with elevated blood pressure over recent decades, particularly in low- and middle-income countries [4]. At the same time, hypertension remains one of the most important modifiable risk factors for cardiovascular diseases, including coronary artery disease, stroke, and chronic kidney disease, thereby contributing substantially to the global burden of morbidity and mortality [5].

Despite the wide availability of antihypertensive medications, blood pressure control remains unsatisfactory in a substantial proportion of patients. Even among individuals receiving antihypertensive therapy, only a limited percentage achieve and maintain target blood pressure levels [6]. Furthermore, many patients with hypertension present with concomitant cardiovascular and metabolic risk factors, including metabolic syndrome, diabetes mellitus, and dyslipidemia, which further worsen clinical outcomes and necessitate an individualized therapeutic approach [7].

From a pharmacological perspective, the contemporary management of arterial hypertension is based on five major classes of antihypertensive agents: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor blockers (ARBs), diuretics, calcium channel blockers (CCBs), and β-adrenergic receptor blockers (β-blockers) [8-9]. Each of these therapeutic classes possesses distinct advantages and limitations with respect to mechanisms of action, target-organ protection, adverse effect profiles, and pharmacokinetic characteristics. Therefore, the selection of antihypertensive therapy should be individualized according to patient-specific indications, cardiovascular risk profile, comorbid conditions, and treatment affordability.

Despite advances in the treatment of hypertension, some patients remain at risk of developing a hypertensive crisis as an acute, potentially life-threatening complication of the disease.

According to the guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) and the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH), a hypertensive crisis is defined as a severe acute elevation in blood pressure that may occur with or without acute target-organ damage. In cases of hypertensive emergency, immediate hospitalization, continuous monitoring, and controlled parenteral blood pressure reduction are required. Current recommendations suggest lowering blood pressure by no more than 20-25% within the first hour, followed by a gradual reduction to approximately 160/100 mmHg over the next 2-6 hours, except in specific clinical conditions that necessitate more rapid intervention [10]. European guidelines place particular emphasis on the presence of target-organ damage as the principal determinant of treatment strategy. In the absence of evidence of acute organ injury, both European and American guidelines discourage rapid blood pressure reduction and instead recommend gradual adjustment of antihypertensive therapy using oral medications. This approach is intended to minimize the risk of organ hypoperfusion associated with excessive or abrupt decreases in blood pressure [11].

In recent years, novel trends and therapeutic approaches in the management of arterial hypertension and hypertensive crises have emerged, accompanied by a reassessment of treatment initiation criteria for patients with moderately elevated blood pressure levels [12]. Simultaneously, considerable progress has been made in the development of innovative pharmaceutical formulations and drug delivery systems aimed at improving therapeutic efficacy, safety, and treatment personalization. As a result, the design of advanced drug delivery platforms has become one of the most dynamic and strategically important areas of contemporary pharmaceutical research.

Given the high prevalence of arterial hypertension, its substantial clinical and socioeconomic burden, and the need for a comprehensive evaluation of pharmacological, pharmaceutical, and economic aspects of

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

disease management, a systematic review of contemporary therapeutic approaches and the current range of antihypertensive medications is of considerable importance.

Aim of the study. To conduct a systematic review of the major pharmacological classes of antihypertensive agents and the registered dosage forms used in the treatment of arterial hypertension and hypertensive crisis, with an analysis of their pharmaceutical characteristics, availability, cost-effectiveness, and the prospects for the implementation of innovative drug delivery technologies.

Methods. Content analysis of scientific publications and clinical guidelines; comparative pharmacological analysis of the main classes of antihypertensive drugs; pharmaceutical analysis of the assortment and dosage forms registered in Kazakhstan and the Eurasian Economic Union (EAEU); pharmacoeconomic analysis (analysis of market structure (imported and domestic products), assessment of the average package cost and treatment course cost (in tenge)). Inclusion criteria: medications registered for the treatment of arterial hypertension and hypertensive crisis; studies published in peer-reviewed journals; innovative dosage forms with proven biopharmaceutical efficacy.

Results

Pharmacological analysis of antihypertensive agents

Antihypertensive therapy (AHT) is achieved through several pharmacological classes of drugs that differ in their mechanisms of blood pressure (BP) reduction, pharmacokinetic properties, and clinical benefits. Current clinical guidelines include the following groups: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs), β-adrenergic blockers (β-blockers), calcium channel blockers (CCBs), centrally acting agents (α_2-adrenergic receptor agonists and I_1-imidazoline receptor agonists), and diuretics [13-14].

Main classes, mechanisms of action, and pharmacological characteristics

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (captopril, enalapril, lisinopril) reduce the formation of angiotensin II by inhibiting the conversion of angiotensin I. They also inhibit the degradation of bradykinin, thereby enhancing vasodilation and reducing peripheral vascular resistance [15]. As a result, both afterload and preload on the myocardium are decreased, contributing to a reduction in systolic and diastolic blood pressure [16]. Clinically, this is manifested by a rapid antihypertensive effect, along with a favorable impact on endothelial function, reduced aldosterone-mediated sodium and water retention, and decreased sympathetic-adrenal system activity [17].

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) such as losartan, valsartan, and telmisartan provide selective blockade of AT_1 receptors of angiotensin II, preventing its vasoconstrictive and sodium-retentive effects without influencing bradykinin levels [18]. This results in a reduction of vascular tone and total peripheral vascular resistance, decreased aldosterone secretion, and consequently a reduction in blood volume and arterial blood pressure [19]. According to a recent clinical analysis (based on an elderly patient case), long-term ARB therapy was associated with a reduced risk of cardiovascular events, all-cause and cardiovascular mortality, stroke, and acute coronary syndromes [20].

β-blockers (metoprolol, bisoprolol, nebivolol, etc.) reduce heart rate (HR), myocardial contractility, and consequently cardiac output [21]. These effects are particularly beneficial in hypertension associated with high renin activity, tachycardia, ischemic heart disease (IHD), or cardiac arrhythmias [22]. Compared with other first-line antihypertensive drug classes, β-blockers are significantly less effective in preventing stroke and cardiovascular mortality [23].

Calcium channel blockers (CCBs), mainly represented by the dihydropyridine class (e.g., amlodipine, nifedipine), block L-type calcium channels in vascular smooth muscle cells, leading to vasodilation, reduced vascular resistance, decreased total peripheral resistance (TPR), and consequently a reduction in blood pressure [24-25].

Centrally acting agents (α_2-adrenergic receptor agonists and I_1-imidazoline receptor agonists), such as methyldopa, clonidine, and moxonidine, exert their pharmacological effects through agonistic activity on central α_2-adrenergic and I_1-imidazoline receptors. This

results in reduced sympathetic outflow, leading to a decrease in total peripheral resistance and systemic arterial blood pressure [26]. Due to their central mechanism of action, these agents are more frequently associated with adverse effects such as sedation, drowsiness, and depressive symptoms, therefore, their use in routine antihypertensive therapy is limited [27]. However, centrally acting agents retain clinical importance in emergency settings and are often used for the management of hypertensive crises, particularly in situations requiring rapid suppression of sympathetic activity.

Diuretics (hydrochlorothiazide, indapamide, furosemide) increase renal excretion of sodium and water, thereby reducing circulating blood volume. This leads to a decrease in cardiac output, as well as a reduction in both preload and afterload, and in the long term, contributes to a decrease in peripheral vascular resistance [28].

Thus, each of the main antihypertensive drug classes lowers blood pressure through one or more mechanisms, including a reduction in cardiac output, a decrease in circulating blood volume, and a reduction in peripheral vascular resistance, which is consistent with the classical pharmacological understanding of blood pressure regulation pathways.

Clinical advantages and pharmacokinetic characteristics

A key advantage of modern antihypertensive agents is the possibility of individualized therapy based on the patient's profile (renin status, comorbidities, renal function, tolerance, and concomitant diseases).

ACE inhibitors and ARBs are often preferred in patients with diabetes mellitus, chronic kidney disease, and proteinuria due to their nephroprotective effects, including the ability to reduce albuminuria and protect renal vasculature [29].

Combination therapy (e.g., a low-dose ACE inhibitor and a thiazide diuretic) provides a synergistic effect. Such combinations allow the use of lower doses of each component, thereby reducing the risk of adverse effects, while still achieving a more pronounced antihypertensive effect compared with monotherapy at moderate doses [30].

Calcium channel blockers are suitable as initial therapy, especially when rapid blood pressure reduction is required, in cases of angio-organic forms of hypertension, as well as in elderly patients with isolated systolic hypertension.

β-blockers are particularly justified in the presence of cardiovascular comorbidity (IHD, tachyarrhythmias, angina pectoris), making them an important component of combination therapy.

Diuretics are particularly effective in "low-renin" hypertension, as well as serving as a first-line therapy in elderly patients with excess body weight and a tendency toward sodium and water retention [30-32].

Centrally acting agents play an important role in emergency therapy, which is supported by their use in complicated forms of hypertension, such as episodes of hypertensive crisis.

Combination drugs and their significance

Fixed-dose combination antihypertensive agents, such as ACE inhibitor + diuretic or ACE inhibitor + calcium channel blocker combinations, allow targeting of different physiological pathways, which often enhances therapeutic efficacy and improves patient compliance [33]. Low-dose combinations may produce a pronounced antihypertensive effect, reduce left ventricular hypertrophy, and decrease urinary protein excretion in patients with hypertension and diabetes mellitus [34].

Despite the wide variety of pharmacological classes, there are both class-specific contraindications and adverse effects, as well as common challenges associated with long-term therapy.

ACE inhibitors carry a risk of hyperkalemia and impaired renal function, particularly in patients with renal insufficiency and when combined with potassium-sparing diuretics or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as well as adverse effects such as dry cough, angioedema, and contraindication during pregnancy [35].

Diuretics may cause deterioration of glucose metabolism, reduced insulin sensitivity, and adverse effects on lipid profiles, especially with long-term use. Similarly, β-blockers can decrease insulin secretion and worsen the metabolic profile, which requires caution in patients with metabolic disorders [36].

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Calcium channel blockers, particularly short-acting agents, may increase the risk of cardiovascular complications compared with diuretics, and long-term use may be associated with an increased risk of congestive heart failure [37].

In addition, polypharmacy (e.g., in elderly patients with comorbidities) increases the risk of drug-drug interactions, adverse effects, and reduced treatment adherence. In resistant hypertension, defined as inadequate blood pressure control despite the use of two or more antihypertensive agents from different classes, including a diuretic, treatment regimens should be reassessed. This may involve the addition of further drug classes such as α-agonists, centrally acting sympatholytic agents, and direct vasodilators [38-39].

Antihypertensive therapy is not merely a reduction in blood pressure, but rather a comprehensive selection of agents based on the pathophysiology of hypertension, comorbid conditions, metabolic profile, organ function, age-related characteristics, and prognostic goals (reduction of cardiovascular and renal morbidity, and prevention of complications). Although different drug classes may provide comparable blood pressure-lowering effects when used individually, their pharmacodynamics, advantages, and limitations differ significantly.

Combination therapy is often the optimal choice, particularly in resistant hypertension, multisystem comorbidity, and when dose reduction of each component is required to minimize adverse effects. At the same time, it is essential to monitor renal function, electrolyte balance, and metabolic parameters, as well as to assess treatment tolerability and patient adherence.

Pharmaceutical market and pharmacoeconomic analysis

The pharmaceutical market for antihypertensive medications is characterized by high dynamism, a wide variety of dosage forms, and a significant level of competition among manufacturers. Globally, the antihypertensive drug market demonstrates steady growth, driven by the increasing prevalence of arterial hypertension, population aging, and the expanding use of fixed-dose combination formulations. According to international analytical sources (IQVIA and WHO Pharmaceutical Market Reports), the global antihypertensive drug market exceeds USD 30 billion annually [40], with the principal growth drivers being angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), and fixed-dose combination products.

According to a recent report by Grand View Research, Inc., the global antihypertensive drug market is projected to reach USD 35.32 billion by 2033, with a compound annual growth rate (CAGR) of 3.96% during the period from 2025 to 2033. The primary factor driving market growth is the increasing number of patients with elevated blood pressure [41].

In Kazakhstan, the antihypertensive pharmaceutical market is developing in line with global trends, however, it has several specific characteristics. A significant proportion of antihypertensive medications consists of imported products, which is attributable to the limited manufacturing capacity of local pharmaceutical companies and the widespread availability of foreign generic medicines. At the same time, there is a growing trend toward increasing the share of domestically produced products, particularly in the segment of generic ACE inhibitors and β-blockers.

A comparative overview of the pharmaceutical markets of Kazakhstan and the Eurasian Economic Union (EAEU) is presented in Table 1 [42-43].

Table 1 - Pharmaceutical market analysis

Indicator	**Kazakhstan**	**EAEU**
Number of registered antihypertensive medications	245	899
Share of imported products	88,6 %	33,3 %
Share of domestically produced products	11,4 %	66,7 %

In Kazakhstan, imported antihypertensive medications dominate the market (accounting for more than 80%), reflecting the country's dependence on foreign manufacturers. The largest share is represented by products imported from Germany, Slovenia, Russia, India, and Hungary. Local production (19%) is represented by a limited range of generic medicines, primarily including enalapril, lisinopril, bisoprolol, and amlodipine.

In the EAEU countries, the share of locally manufactured products is higher (up to 66.7%), which can be explained by the presence of large pharmaceutical manufacturing enterprises in Russia and Belarus.

The Kazakhstan National drug formulary includes 6,572 medicinal products (latest revision approved by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Order No. 30 dated April 1, 2025), while the State Register of Medicines and Medical devices contains 6,779 medicinal products (data as of December 1, 2025).

Table 2 and figure 1 below present indicators such as the structure of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan and the percentage share of medicinal products used for the treatment of arterial hypertension relative to the total number of cardiovascular medicines and all medicinal products marketed in the Republic of Kazakhstan, respectively, as included in the state register of medicinal products.

Table 2 - Structure of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan

Market segment	**Share of Total Pharmaceutical Market, %**	**Share within the Cardiovascular Drug Group, %**
All medicinal products	100 %	-
Cardiovascular medicines	5,16 %	100 %
Antihypertensive medicines	3,61 %	70 %
Other cardiovascular medicines (non-antihypertensive)	1,55 %	30 %

For a clearer visualization of the market structure, the data presented in Table 2 are illustrated in Figure 1.

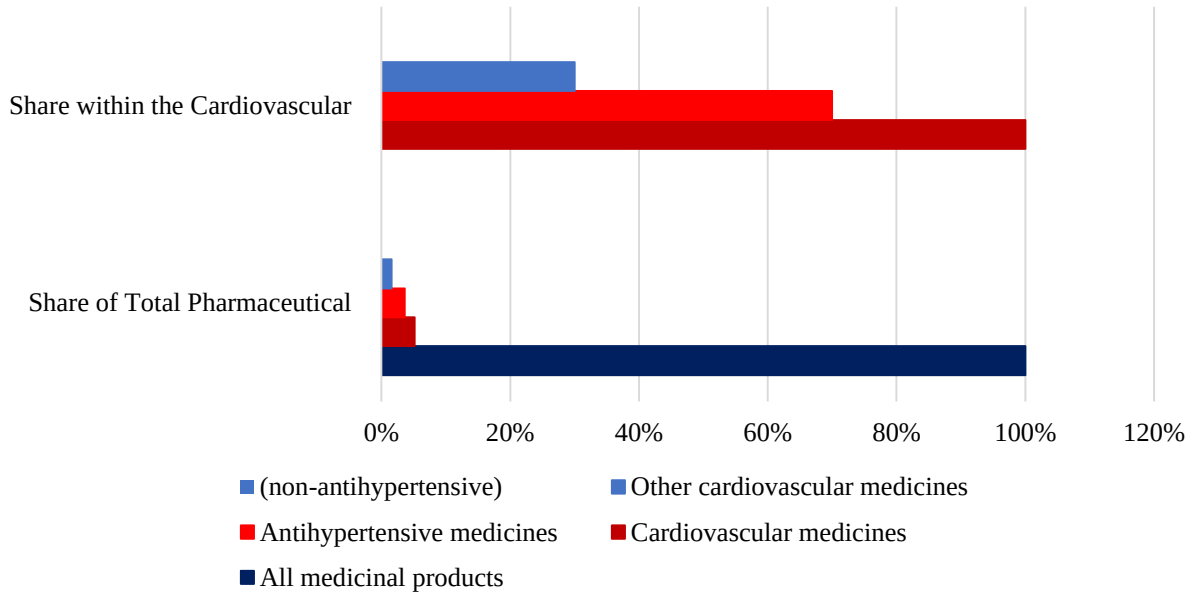


Figure 1 - Graphical representation of the market structure

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

The structural analysis of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan demonstrates that cardiovascular system (CVS) medications account for 5.16% of the total pharmaceutical market, representing one of the key therapeutic segments. The largest share within the CVS category is occupied by antihypertensive medications, which account for 3.61% of the overall pharmaceutical market and 70% of the CVS segment, highlighting their leading role in the consumption structure of cardiovascular therapy. Other cardiovascular medicines account for the remaining 1.55% of the total market and 30% within the CVS category, indicating a smaller but stable market share compared with antihypertensive agents. This market structure confirms the high prevalence of arterial hypertension and the sustained demand for medications used in its pharmacological management.

Table 3 presents the structure of the antihypertensive drug market by pharmacological classes and demonstrates the share of each class within the antihypertensive medication segment. The presented data allow for the assessment of physician and patient preferences in the selection of medicinal products, as well as the identification of leading trends in the pharmacotherapy of arterial hypertension within the market. The table includes medicinal products registered in the state register of medicines and medical devices, along with the most commonly used active pharmaceutical ingredients for each pharmacological class.

Table 3 - Structure of the antihypertensive drug market by pharmacological classes

Pharmacological class	**Examples of active substances**	**Share within the antihypertensive segment, %**
Centrally acting agents	Clonidine, methyldopa, moxonidine	3 %
ACE inhibitors (ACEIs)	Captopril, lisinopril, fosinopril	19,7 %
Angiotensin II receptor blockers (ARBs)	Telmisartan, valsartan, losartan	12,2 %
Alpha-adrenergic blockers	Doxazosin, urapidil	1,3 %
Beta-adrenergic blockers	Propranolol, metoprolol, bisoprolol	15,5 %
Calcium channel blockers (CCBs)	Amlodipine, nifedipine, nimodipine	13,4%
Diuretics	Hydrochlorothiazide, indapamide, furosemide	8 %
Combination products	Lisinopril + amlodipine, valsartan + amlodipine, telmisartan + diuretics	26,9 %
Total		100 %

Based on the data presented in Table 3, a visual chart can be constructed to illustrate the distribution of the market across pharmacological classes. The chart enables a rapid assessment of which drug groups are the most widely utilized and which occupy relatively smaller shares of the market. The segment of combination antihypertensive products is particularly prominent, accounting for more than one-quarter of the entire antihypertensive drug market.

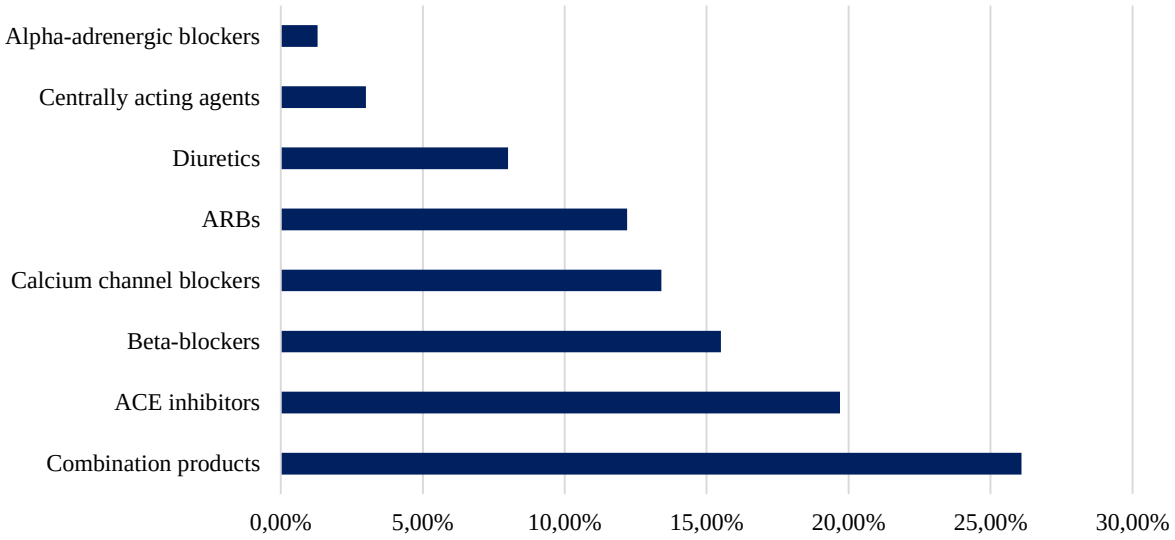


Figure 2 - Structure of the antihypertensive drug market by pharmacological classes

Analysis of the market structure demonstrates that combination antihypertensive products account for the largest share (26.9%), reflecting the growing trend toward the use of combination therapeutic regimens for more effective blood pressure control. Among single-agent medications, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) represent the largest segment (19.7%), followed by β-blockers (15.5%) and calcium channel blockers (13.4%). Lower market shares are observed for centrally acting agents (3.0%), α-adrenergic blockers (1.3%), and diuretics (8.0%).

This market structure indicates a shift in clinical practice toward combination therapy and the use of modern antihypertensive drug classes characterized by a favorable safety profile and well-established clinical efficacy.

The pharmacoeconomic evaluation of arterial hypertension (AH) therapy is of fundamental importance for healthcare systems, as the disease is characterized by a high prevalence, a chronic course, and the need for lifelong pharmacological treatment.

In low- and middle-income countries, a substantial proportion of the healthcare burden is associated with outpatient pharmaceutical provision, as antihypertensive therapy represents one of the leading categories in government drug procurement programs. According to global estimates published in 2024, expenditures on the pharmacological treatment of arterial hypertension continue to rise due to the expansion of at-risk populations, population aging, and the increasing proportion of patients with complicated forms of the disease [44].

The report of SK-Pharmacy LLP for the first half of 2025 provides comprehensive information on the financing volumes of outpatient and inpatient pharmaceutical care across various diseases, as well as data on the number of patients receiving treatment under the Guaranteed volume of free medical care (GVFMC) and the Mandatory social health insurance (MSHI) programs. Particular attention is given to arterial hypertension, as this condition continues to account for a substantial share of both healthcare expenditures and the overall disease burden. The distribution of expenditures and the number of patients receiving treatment are presented in Tables 4 and 5, enabling an assessment of expenditure trends, patient growth, and priority areas of healthcare financing.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Table 4 - Top 5 disease categories by total healthcare expenditure

№	Disease category	GVFMC / MSHI Program	First Half of 2024, million KZT	First Half of 2025, million KZT	Increase Compared with First Half of 2024, %	Share, %
1	Diabetes mellitus	GVFMC	21 482,50	26 836,59	25	21%
2	Oncological diseases	GVFMC	14 439,84	17 175,26	19	14%
3	Malignant neoplasms	GVFMC	9 770,24	12 949,57	33	10%
4	Hereditary coagulation factor deficiencies	GVFMC	8 038,64	10 132,20	26	8%
5	Arterial hypertension	MSHI	6 972,26	8 239,78	18	7%

The data presented in Table 4 indicate that arterial hypertension ranks fifth among the disease categories by total healthcare expenditure, accounting for 7% of overall costs and demonstrating a moderate increase in expenditures of 18% compared with the first half of 2024. Despite its relatively modest share in the overall expenditure structure, the observed growth in costs suggests an expansion of treatment coverage and an increase in the utilization of antihypertensive medications within the framework of the Mandatory Social Health Insurance (MSHI) system.

Overall, Table 4 reflects that financial expenditures are concentrated around diseases requiring costly treatment, whereas arterial hypertension, despite its high prevalence, remains a less expensive disease category due to the widespread use of affordable generic medications.

However, the financial burden does not always correlate with the number of patients receiving treatment. Therefore, for an objective assessment of the actual epidemiological burden, it is necessary to examine the distribution of diseases according to the number of covered patients, as presented in Table 5. A comparison of these two tables makes it possible to identify differences between high-cost and high-prevalence disease categories, as well as to determine the position of arterial hypertension within the overall disease structure.

Table 5 - Top 5 disease categories by number of patients

№	Disease Category	GVFMC / MSHI Program	First Half of 2024 (patients)	First Half of 2025 (patients)	Increase Compared with First Half of 2024, %	Share, %
1	Arterial hypertension	MSHI	929 515,00	948 306,00	2,0	38%
2	Ischemic heart disease (IHD)	GVFMC	388 613,00	406 613,00	4,6	16%
3	Diabetes mellitus	GVFMC	380 014,00	397 789,00	4,7	16%
4	Acute lower respiratory tract infections	MSHI	101 681,00	83 365,00	-18,0	3%
5	Chronic heart failure	GVFMC	74 757,00	81 726,00	9,3	3%

In contrast to the expenditure structure, the distribution of diseases by the number of patients presents a markedly different picture. Arterial hypertension is the leading disease category, accounting for 38% of all covered patients, corresponding to 948,306 individuals in the first half of 2025. Despite a relatively modest increase of 2%, this condition represents the primary epidemiological burden on the healthcare system.

Ischemic heart disease (16%) and diabetes mellitus (16%) rank second and third, respectively, reflecting the high prevalence of chronic non-communicable diseases in the country. Both conditions demonstrate a steady increase in the number of patients (4.6-4.7%), which is consistent with the trends of population aging and the growing prevalence of cardiovascular and metabolic risk factors.

Acute lower respiratory tract infections demonstrate a negative trend (-18%), which

may be associated with both seasonal variations and improvements in preventive measures.

Chronic heart failure accounts for 3% of all covered patients and demonstrates an increase of 9.3%, which is consistent with the global trend of a growing number of patients with cardiovascular complications.

The data on the provision of care for patients with arterial hypertension demonstrate a pronounced disparity between the number of treated patients, the total expenditure, and the average cost of therapy per beneficiary. In 2025, outpatient pharmaceutical care covered 948,306 patients with hypertension, while the total value of reimbursed prescriptions amounted to 8,239.78 million KZT. Despite the substantial scale of expenditures, the average treatment cost per patient remained relatively low at 8,688.95 KZT, which can be attributed to the fact that the majority of hypertension therapy is based on the use of inexpensive generic antihypertensive medications included in the Essential Medicines List (EML). Notably, the average treatment cost per patient showed a deviation of -82.82%, indicating a substantial reduction in expenditures compared with the average costs associated with other disease categories or overall healthcare system benchmarks. This trend reflects the high prevalence of the disease, the standardized nature of treatment regimens, and the widespread availability of cost-effective medications. At the same time, it underscores the considerable burden on the healthcare system, as even a low treatment cost per patient results in substantial budgetary expenditures when applied to such a large patient population. Overall, the data confirm that arterial hypertension remains one of the most significant disease categories within the structure of outpatient pharmaceutical care, requiring strict cost control and continuous improvement of rational drug use programs.

Pharmaceutical aspects

In contemporary clinical practice, antihypertensive medications are available in a wide range of dosage forms, enabling optimization of pharmacokinetic properties, improvement of patient compliance, and individualized treatment selection. The most common dosage forms include tablets, capsules, oral solutions, sprays, gels, injectable and infusion formulations, transdermal therapeutic systems, as well as innovative drug delivery systems, including nanostructured formulations, intranasal mucoadhesive preparations, and combination dosage forms.

This diversity of dosage forms makes it possible to achieve effective blood pressure control both during routine antihypertensive therapy and in emergency situations, including hypertensive crises.

Table 6 below presents a summary of antihypertensive medications based on the pharmaceutical analysis [45-46]. The table outlines the dosage forms in clinical use, representative drugs, as well as their key advantages and limitations.

Table 6 - Antihypertensive medications and their dosage forms

Dosage form	**Examples of antihypertensive medications**	**Advantages**	**Limitations**
Conventional tablets	Enalapril, Lisinopril, Amlodipine, Bisoprolol	Wide availability, ease of administration, low cost	Therapeutic effect depends on treatment adherence, variability in bioavailability
Extended-release tablets	Nifedipine, Metoprolol, Diltiazem	Maintains stable plasma concentrations; once-daily dosing	Higher cost, should not be split or crushed
Capsules	Perindopril, Ramipril	Improved stability and bioavailability	Potential gastrointestinal irritation
Oral solution	Propranolol, Nifedipine	Rapid onset of action; suitable for patients with swallowing difficulties	Short duration of action; less convenient for long-term therapy

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Injectable formulations (IV)	Metoprolol, Urapidil, Enalaprilat	Rapid blood pressure reduction in hypertensive crises	Require hospital settings and continuous monitoring
Infusion solutions	Nimodipine	Controlled dose titration; suitable for emergency management	Invasive administration; requires specialized equipment
Sublingual formulations	Glyceryl trinitrate	Rapid reduction of blood pressurev	Risk of excessive blood pressure reduction; not recommended for routine antihypertensive therapy

Based on the data presented in the table, the majority of antihypertensive medications are available as solid oral dosage forms, namely tablets and capsules. A relatively small proportion consists of oral solutions, sublingual formulations, and injectable dosage forms, which are used primarily in hospital settings for emergency management. This distribution profile highlights the relevance and perspective of developing modified dosage forms for alternative routes of administration capable of providing higher bioavailability and optimizing pharmacotherapy. In recent years, research has focused on the development of intranasal, transdermal, and inhalational antihypertensive formulations, however, most of these dosage forms are still at the experimental stage of evaluation.

Innovative drug delivery technologies

Current trends in the pharmaceutical development of antihypertensive medications are focused on improving therapeutic efficacy, safety, and patient convenience. Particular attention is given to:

- nanocarrier systems (nanocapsules, liposomes, and nanoemulsions), which enhance bioavailability and enable targeted drug delivery;
- transdermal dosage forms, providing prolonged drug release and sustained therapeutic effects [47];
- intranasal formulations, which facilitate rapid absorption of the active pharmaceutical ingredient while bypassing first-pass hepatic metabolism [48];
- combination dosage forms, which help optimize therapeutic regimens and reduce the risk of missed doses.

These technologies are considered promising approaches in the treatment of arterial hypertension, particularly in the development of rapidly acting antihypertensive medications.

Rationale for the selection of the route of administration in hypertensive crisis

In the management of hypertensive crisis, the key requirements for a dosage form are rapid onset of action, predictable pharmacological effects, and the ability to achieve precise dose titration.

Therefore, preference is given to:

- intravenous bolus and infusion formulations, which provide immediate reduction of blood pressure;
- sublingual formulations, which act rapidly due to their high rate of absorption;
- intranasal formulations (prospective), which bypass first-pass hepatic metabolism and facilitate the rapid attainment of therapeutic drug concentrations [49-51].

Thus, the selection of the route of administration is based on pharmacokinetic advantages that enable the most rapid and controlled reduction of blood pressure in emergency clinical settings.

Discussion

The findings of the analysis of the current pharmacological, pharmaceutical, and pharmacoeconomic aspects of arterial hypertension management confirm that effective blood pressure control requires a comprehensive approach combining the rational selection of pharmacotherapy, individualized treatment, and evaluation of the economic feasibility of therapeutic regimens. Current international guidelines emphasize the importance of the early initiation of

combination therapy, as monotherapy enables achievement of target blood pressure levels in only a limited proportion of patients. Moreover, fixed-dose combination therapies demonstrate high clinical and pharmacoeconomic effectiveness by improving treatment adherence, reducing blood pressure variability, and lowering the risk of cardiovascular complications.

A comparative evaluation of the pharmacological classes indicates that the preferred therapeutic approach remains the use of regimens based on the combination of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors (ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers) with calcium channel blockers or thiazide-like diuretics. These combinations have demonstrated proven efficacy in reducing the risk of stroke, myocardial infarction, and the progression of chronic kidney disease. It should be noted that the selection of a specific pharmacological class should be based on the patient's clinical profile, including the presence of diabetes mellitus, kidney disease, obesity, or metabolic disorders.

Particular attention should be paid to the analysis of dosage forms designed for alternative routes of drug delivery, including intranasal delivery systems. The rich vascularization of the nasal mucosa, the potential for rapid systemic drug absorption, and the avoidance of presystemic (first-pass) metabolism underscore the pharmaceutical potential of these formulations for the management of hypertensive crises and episodes of acute blood pressure elevation. However, their widespread clinical implementation requires further investigations to establish their efficacy, pharmacokinetic characteristics, and safety profiles.

From a pharmacoeconomic perspective, antihypertensive therapy represents one of the most cost-effective areas of medical care, as the prevention of complications substantially reduces the burden on healthcare systems. Cost analyses indicate that the early initiation of combination therapy, the use of generic medications with demonstrated bioequivalence, and the personalization of treatment can reduce both direct and indirect healthcare expenditures. An important consideration remains the accessibility of antihypertensive medications and the balanced distribution of the financial burden between government-funded and insurance-based healthcare systems, which is particularly relevant for middle-income countries.

Thus, the integration of pharmacological and pharmaceutical approaches with pharmacoeconomic evaluation is essential for optimizing the management of patients with arterial hypertension and reducing the population-level burden of the disease.

Conclusion

Arterial hypertension remains one of the most significant global public health challenges, contributing substantially to cardiovascular morbidity and mortality as well as imposing a considerable economic burden. Current evidence underscores the need for a comprehensive approach that integrates rational pharmacotherapy, the development of effective dosage forms, and the application of pharmacoeconomic tools to evaluate the appropriateness and cost-effectiveness of healthcare interventions.

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death worldwide, accounting for an estimated 17.9 million deaths annually. In Kazakhstan, arterial hypertension also remains one of the leading diseases within the overall disease burden.

Pharmaceutical research focused on the development of alternative drug delivery systems, including intranasal formulations, offers new opportunities to improve therapeutic efficacy, particularly when a rapid antihypertensive effect is required. However, their clinical implementation requires further investigation of their pharmacokinetic characteristics, stability, safety, and manufacturing technology parameters.

The number of patients receiving medical care under the Mandatory Social Health Insurance (MSHI) program with a diagnosis of arterial hypertension (AH) in the first half of 2025 reached 948,306. Arterial hypertension also maintained a leading position among chronic non-communicable diseases, accounting for 38% of all patients within the top five disease categories.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

The average treatment cost per patient with arterial hypertension in 2025 was 8,688.95 KZT. This figure was 82.8% lower than the average treatment cost per patient across the other diseases included in the top five disease categories, indicating a substantially lower financial burden on a per-patient basis. This finding is primarily attributable to the widespread use of affordable and cost-effective generic antihypertensive medications.

The state register of medicines and medical devices of the Republic of Kazakhstan includes 245 medicinal products indicated for the treatment of arterial hypertension, while the total number of registered medicinal products in the register is 6,779.

The unified register of registered medicinal products of the Eurasian economic union (EAEU) includes 899 medicinal products for the treatment of arterial hypertension, with a total of 12,129 registered medicinal products.

Overall, the integration of clinical, pharmacological, pharmaceutical, and pharmacoeconomic approaches is essential for improving the management strategy of patients with arterial hypertension and enhancing access to high-quality therapy.

REFERENCES

1 Global report on hypertension 2025: high stakes – turning evidence into action. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

2 Mukhtarkhanova DM, Junusbekova GA, Tundybayeva MK, Leonovich TN, Baglanova LS, Ismailov EM, Samitova SB. Arterial Hypertension and Associated Risk Factors in Kazakhstan: An Analysis of Blood Pressure Screening Results from May Measurement Month 2021-2023. Cardiol Ther. 2025 Jun;14(2):283-296. doi: 10.1007/s40119-025-00412-w. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40299194; PMCID: PMC12084456.

3 Suleimenova Y, Kuanyshbekov Y, Abdullayev A, Akhmadyar N, Karibayeva I. Meta-analysis of the prevalence of arterial hypertension in Kazakhstan. *Acta Biomed*. 96(6):17171. doi:10.23750/abm.v96i6.17171

4 Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr;16(4):223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32024986; PMCID: PMC7998524.

5 Ferdinand KC, Vo TN, Echols MR. State-of-the-Art review: Hypertension practice guidelines in the era of COVID-19. Am J Prev Cardiol. 2020 Jun;2:100038. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100038. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32835351; PMCID: PMC7361040.

6 Romano, S., Rigon, G., Albrigi, M. *et al*. Hypertension, uncontrolled hypertension and resistant hypertension: prevalence, comorbidities and prescribed medications in 228,406 adults resident in urban areas. A population-based observational study. *Intern Emerg Med* **18**, 1951–1959 (2023). https://doi.org/10.1007/s11739-023-03376-8

7 Alawdi SH, Al-Dholae M, Al-Shawky S. Metabolic syndrome and pharmacotherapy outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. Front Clin Diabetes Healthc. 2024 May 23;5:1380244. doi: 10.3389/fcdhc.2024.1380244. PMID: 38846018; PMCID: PMC11154905.

8 Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. Lancet. 2021 Jul 17;398(10296):249-261. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X. Epub 2021 May 18. PMID: 34019821.

9 Dodulík J, Dodulíková L, Plášek J, Ramík Z, Vrtal J, Václavík J. Pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with psoriasis. J Hypertens. 2025 Apr 1;43(4):568-576. doi: 10.1097/HJH.0000000000003982. Epub 2025 Feb 17. PMID: 39976197; PMCID: PMC11872270.

10 Bress AP, Anderson TS, Flack JM, Ghazi L, Hall ME, Laffer CL, Still CH, Taler SJ, Zachrison KS, Chang TI; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. The Management of Elevated Blood Pressure in the Acute Care Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2024 Aug;81(8):e94-e106. doi: 10.1161/HYP.0000000000000238. Epub 2024 May 28. PMID: 38804130..

11 Richter D, Guasti L, Walker D, Lambrinou E, Lionis C, Abreu A, Savelieva I, Fumagalli S, Bo M, Rocca B, Jensen MT, Pierard L, Sudano I, Aboyans V, Asteggiano R. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). Eur J Prev Cardiol. 2022 Feb 19;29(1):216-227. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa167. PMID: 34270717.

12 WHO Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults. — Geneva: World Health Organization; 2022.

13 Laurent S. Antihypertensive drugs. Pharmacol Res. 2017 Oct;124:116-125. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.026. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28780421.

14 Schettini IVG, Rios DRA, Figueiredo RC. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. Curr Hypertens Rep. 2023 May;25(5):61-70. doi: 10.1007/s11906-023-01238-4. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36892734.
15 Khurana V, Goswami B. Angiotensin converting enzyme (ACE). Clin Chim Acta. 2022 Jan 1;524:113-122. doi: 10.1016/j.cca.2021.10.029. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34728179.
16 Ahmad H, Khan H, Haque S, Ahmad S, Srivastava N, Khan A. Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2023 Jun 21;2023:7890188. doi: 10.1155/2023/7890188. PMID: 37389408; PMCID: PMC10307051.
17 Borghi C, Cicero AF, Agnoletti D, Fiorini G. Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences? Eur J Intern Med. 2023 Apr;110:10-15. doi: 10.1016/j.ejim.2023.01.005. Epub 2023 Jan 8. PMID: 36628825.
18 Zhang Z, Yang H, Guo H. Comparative efficacy and safety of six angiotensin II receptor blockers in hypertensive patients: a network meta-analysis. Int J Clin Pharm. 2024 Oct;46(5):1034-1043. doi: 10.1007/s11096-024-01755-5. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38861046.
19 Imenshahidi M, Roohbakhsh A, Hosseinzadeh H. Effects of telmisartan on metabolic syndrome components: a comprehensive review. Biomed Pharmacother. 2024 Feb;171:116169. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116169. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38228033.
20 Peng, X., Olsen, M.H., Pareek, M. *et al.* Impact of antihypertensive drug classes on cardiovascular outcomes: insights from the STEP study. *BMC Med* **23**, 365 (2025). https://doi.org/10.1186/s12916-025-04158-z
21 Taddei S, Tsabedze N, Tan RS. β-blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. Curr Med Res Opin. 2024;40(sup1):15-23. doi: 10.1080/03007995.2024.2318058. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38597065.
22 Kim JH, Hommos MS. Beta-Blockers for Treatment of Hypertension: Where Do They Fit? Am J Hypertens. 2022 Jul 1;35(7):587-589. doi: 10.1093/ajh/hpac030. PMID: 35302582.
23 Messerli FH, Bangalore S, Mandrola JM. β blockers switched to first-line therapy in hypertension. Lancet. 2023 Nov 11;402(10414):1802-1804. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01733-6. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37844590.
24 Ferri N, Corsini A, Pontremoli R. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers and renal protection: focus on lercanidipine and lercanidipine/enalapril. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Oct;26(20):7482-7492. doi: 10.26355/eurrev_202210_30018. Erratum in: Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Nov;26(22):8204. doi: 10.26355/eurrev_202211_30347. PMID: 36314318.
25 Wang JG, Palmer BF, Vogel Anderson K, Sever P. Amlodipine in the current management of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2023 Sep;25(9):801-807. doi: 10.1111/jch.14709. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37551050; PMCID: PMC10497034.
26 Gupta M, Al Khalili Y. Methyldopa. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31869135.
27 Welsh TJ, Mitchell A. Centrally acting antihypertensives and alpha-blockers in people at risk of falls: therapeutic dilemmas-a clinical review. Eur Geriatr Med. 2023 Aug;14(4):675-682. doi: 10.1007/s41999-023-00813-x. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37436689; PMCID: PMC10447259.
28 Morales-Olivas FJ. Diuretics use in the management of hypertension. Hipertens Riesgo Vasc. 2024 Jul-Sep;41(3):186-193. doi: 10.1016/j.hipert.2024.03.004. Epub 2024 Jun 9. PMID: 38853071.
29 Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, Cheng Q, Li Q. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Blood Press Res. 2018;43(3):768-779. doi: 10.1159/000489913. Epub 2018 May 22. PMID: 29794446.
30 Nardoianni G, Pala B, Scoccia A, Volpe M, Barbato E, Tocci G. Systematic Review Article: New Drug Strategies for Treating Resistant Hypertension-the Importance of a Mechanistic, Personalized Approach. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2024 Mar;31(2):99-112. doi: 10.1007/s40292-024-00634-4. Epub 2024 Apr 14. PMID: 38616212; PMCID: PMC11043106.
31 Flack JM, Buhnerkempe MG, Moore KT. Resistant Hypertension: Disease Burden and Emerging Treatment Options. Curr Hypertens Rep. 2024 May;26(5):183-199. doi: 10.1007/s11906-023-01282-0. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38363454; PMCID: PMC11533979.
32 Gonzalez Suarez ML, Arriola-Montenegro J, Rolón L. Hypertension management in patients with advanced chronic kidney disease with and without dialysis. Curr Opin Cardiol. 2025 Jul 1;40(4):199-205. doi: 10.1097/HCO.0000000000001221. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40183393.
33 Robert D Brook, Niko Kaciroti, George Bakris, Björn Dahlöf, Bertrtam Pitt, Eric Velazquez, Michael A Weber, Kenneth A Jamerson, ACCOMPLISH investigators, Cardiovascular Benefits of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Plus Calcium Channel Blockade in Patients Achieving Tight Blood Pressure Control and With Resistant Hypertension, *American Journal of Hypertension*, Volume 34, Issue 5, May 2021, Pages 531–539, https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa192
34 Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in chronic kidney disease-treatment standard 2023. Nephrol Dial Transplant. 2023 Nov 30;38(12):2694-2703. doi: 10.1093/ndt/gfad118. PMID: 37355779; PMCID: PMC10689140.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

35 Herman LL, Padala SA, Ahmed I, Bashir K. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28613705.
36 Karnes JH, Cooper-DeHoff RM. Antihypertensive medications: benefits of blood pressure lowering and hazards of metabolic effects. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009 Jun;7(6):689-702. doi: 10.1586/erc.09.31. PMID: 19505284; PMCID: PMC2799117.
37 Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, Ma M, He L. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Oct 17;10(10):CD003654. doi: 10.1002/14651858.CD003654.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2022 Jan 9;1:CD003654. doi: 10.1002/14651858.CD003654.pub6. PMID: 34657281; PMCID: PMC8520697.
38 Sangaleti CT, Lentsck MH, Silva DCD, Machado A, Trincaus MR, Vieira MCU, Pelazza BB, Colombo FMC. Polypharmacy, potentially inappropriate medications and associated factors among older adults with hypertension in primary care. Rev Bras Enferm. 2023 Dec 8;76Suppl 2(Suppl 2):e20220785. doi: 10.1590/0034-7167-2022-0785. PMID: 38088658; PMCID: PMC10704688.
39 Chattranukulchai P, Roubsanthisuk W, Kunanon S, Kotruchin P, Satirapoj B, Wongpraparut N, Sunthornyothin S, Sukonthasarn A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment a clinical consensus statement from the Thai hypertension society. Hypertens Res. 2024 Sep;47(9):2447-2455. doi: 10.1038/s41440-024-01785-6. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39014113; PMCID: PMC11374717.
40 IMARC Group. *Antihypertensive Drugs Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2024–2032* [Electronic resource]. – Access mode: https://www.imarcgroup.com/antihypertensive-drugs-market (date of request: 19.11.2025).
41 Grand View Research. *Anti-hypertensive Drugs Market Size, Share & Trends Analysis Report* [Electronic resource]. – Access mode: https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-anti-hypertensive-drugs-market (date of request: 29.11.2025).
42 Register of Medicines and Medical Devices. National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices [Electronic resource]. URL:https://register.ndda.kz/#/reestr (date of request: 23.11.2025).
43 Unified Register of Registered Medicinal Products of the Eurasian Economic Union (EAEU) [Electronic resource]. URL: https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register (date of request: 23.11.2025).
44 World Health Organization. *Global report on hypertension 2025: High stakes – turning evidence into action*. Geneva: WHO; 2025. 342 p.
45 On Approval of the Kazakhstan National Drug Formulary. — Electronic resource: LIS "Adilet". URL: https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022782 (date of request: 16.11.2025).
46 Pu F, Liu Y, Ahmed FZ, Wang X, Green D, Zhang H. Advancing antihypertensive drug development. Br J Pharmacol. 2025 Aug;182(15):3389-3410. doi:10.1111/bph.70063. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40457766.
47 Khalid, R., Mahmood, S., Mohamed Sofian, Z., Hilles, A. R., Hashim, N. M., & Ge, Y. (2023). Microneedles and Their Application in Transdermal Delivery of Antihypertensive Drugs—A Review. *Pharmaceutics*, *15*(8), 2029. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082029
48 Safarov, R., Fedotova, O., Uvarova, A., Gordienko, M., & Menshutina, N. (2024). Review of Intranasal Active Pharmaceutical Ingredient Delivery Systems. *Pharmaceuticals*, *17*(9), 1180. https://doi.org/10.3390/ph17091180
49 Wei S, Zhai Z, Kong X, Wu C, Zhu B, Zhao Z, Zhang X. The review of nasal drug delivery system: The strategies to enhance the efficiency of intranasal drug delivery by improving drug absorption. Int J Pharm. 2025 May 15;676:125584. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125584. Epub 2025 Apr 9. PMID: 40216038.
50 Keller LA, Merkel O, Popp A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. Drug Deliv Transl Res. 2022 Apr;12(4):735-757. doi: 10.1007/s13346-020-00891-5. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33491126; PMCID: PMC7829061.
51 Drath I, Richter F, Feja M. Nose-to-brain drug delivery: from bench to bedside. Transl Neurodegener. 2025 May 19;14(1):23. doi: 10.1186/s40035-025-00481-w. PMID: 40390100; PMCID: PMC12090632.

Author contributions. Datkhaev U.M. - conceptualization and study design, identification of the main areas of analysis, scientific supervision of the study, and critical revision of the manuscript; Toktarkhan Y.B. - literature search and analysis of current scientific evidence on the pharmacological, pharmaceutical, and pharmacoeconomic aspects of the management of arterial hypertension and hypertensive crisis, systematization and interpretation of the obtained data, and preparation of the main manuscript text as part of the dissertation research; Raganina K.T. - analysis and interpretation of scientific data, participation in the development of the pharmaceutical and pharmacoeconomic aspects of the study, and critical revision of the manuscript; Dosmakhanbet S.M. - collection and systematization of literature data, analysis of current approaches to the pharmacotherapy of arterial hypertension and hypertensive crisis, and participation in manuscript preparation. All authors made substantial contributions to the preparation of the article, participated in the discussion of the results, read and approved the final version of the manuscript.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Funding. No external funding was received for this study.

Авторлардың үлесі. Датхаев У.М. - зерттеу тұжырымдамасы мен дизайнын әзірлеу, талдаудың негізгі бағыттарын анықтау, зерттеуге ғылыми жетекшілік ету және қолжазбаны сыни тұрғыдан қайта қарау; Токтархан Е.Б. - артериялық гипертензия мен гипертониялық кризді емдеудің фармакологиялық, фармацевтикалық және фармакоэкономикалық аспектілері бойынша әдебиеттерді іздеу және заманауи ғылыми деректерді талдау, алынған деректерді жүйелеу және интерпретациялау, сондай-ақ диссертациялық зерттеу аясында мақаланың негізгі мәтінін дайындау; Раганина К.Т. - ғылыми деректерді талдау және интерпретациялау, зерттеудің фармацевтикалық және фармакоэкономикалық аспектілерін әзірлеуге қатысу, қолжазбаны сыни тұрғыдан қайта қарау; Досмаханбет С.М. - әдеби деректерді жинау және жүйелеу, артериялық гипертензия мен гипертониялық кризді фармакотерапиялаудың заманауи тәсілдерін талдау, қолжазбаны дайындауға қатысу. Барлық авторлар мақаланы дайындауға елеулі үлес қосты, нәтижелерді талқылауға қатысты, қолжазбаның соңғы нұсқасын оқып, мақұлдады.
Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.
Қаржыландыру. Қаржыландыру жүргізілген жоқ.

Вклад авторов. Датхаев У.М. - концепция и дизайн исследования, определение основных направлений анализа, научное руководство исследованием, критический пересмотр содержания статьи; Токтархан Е.Б. - проведение литературного поиска и анализ современных научных данных по фармакологическим, фармацевтическим и фармакоэкономическим аспектам лечения артериальной гипертензии и гипертонического криза, систематизация и интерпретация полученных данных, подготовка основного текста статьи в рамках диссертационного исследования; Раганина К.Т. - анализ и интерпретация научных данных, участие в разработке фармацевтических и фармакоэкономических аспектов исследования, критический пересмотр рукописи. Досмаханбет С.М. - сбор и систематизация литературных данных, анализ современных подходов к фармакотерапии артериальной гипертензии и гипертонического криза, участие в подготовке рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, приняли участие в обсуждении результатов, прочитали и одобрили окончательную версию рукописи.
Конфликт интересов: не заявлен.
Финансирование: не проводилось.

Information about the authors:
Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Vice-rector for social affairs and digitalization, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; E-mail:u.datxaev@mail.ru. Phone: +77015311268**,** https://orcid.org/0009-0009-8876-6927
Toktarkhan Yerassyl Bauyrzhanuly* – Master of Medical sciences, 2nd year PhD student in "Pharmacy", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; E-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru. Phone: +77477773254, https://orcid.org/0009-0009-2512-8987
Raganina Karlygash Tleubergenovna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmaceutical technology, School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; E-mail: raganina.k@kaznmu.kz. Phone: +77017259572, https://orcid.org/0000-0002-4022-9497
Dosmakhanbet Symbat Maratkyzy – 9th-year resident in Forensic Medical Examination, Institute of Forensic Examinations of Almaty, Almaty, Kazakhstan; E-mail: sdosmakhanbet@internet.ru. Phone: +77478851969, https://orcid.org/0009-0008-6612-2883
***Corresponding author:** Toktarkhan Yerassyl Bauyrzhanuly
E-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru
Phone: +77477773254

Авторлар туралы мәліметтер:
Датхаев Убайдилла Махамбетович – фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, әлеуметтік мәселелер және цифрландыру жөніндегі проректор, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан; E-mail: u.datxaev@mail.ru. Тел.: +77015311268, https://orcid.org/0009-0009-8876-6927
Токтархан Ерасыл Бауыржанұлы* – медицина ғылымдарының магистрі, «Фармация» білім беру бағдарламасының 2-курс PhD докторанты, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан; E-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru. Тел.: +77477773254, https://orcid.org/0009-0009-2512-8987
Раганина Қарлығаш Тлеубергенқызы – фармацевтика ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Фармацевтикалық технология кафедрасы, Фармация мектебі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан; E-mail: raganina.k@kaznmu.kz. Тел.: +77017259572, https://orcid.org/0000-0002-4022-9497
Досмаханбет Сымбат Маратқызы – «Сот-медициналық сараптама» мамандығы бойынша 9-курс резиденті, Алматы қаласы бойынша Сот сараптамалары институты, Алматы, Қазақстан; E-mail: sdosmakhanbet@internet.ru. Тел.: +77478851969, https://orcid.org/0009-0008-6612-2883
***Хат-хабарға жауапты автор:** Токтархан Ерасыл Бауыржанұлы
E-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru
Тел.: +77477773254

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Сведения об авторах:
Датхаев Убайдилла Махамбетович – доктор фармацевтических наук, профессор, проректор по социальным вопросам и цифровизации, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; E-mail: u.datxaev@mail.ru. Тел.: +77015311268, https://orcid.org/0009-0009-8876-6927
Тоқтархан Ерасыл Бауыржанұлы* – магистр медицинских наук, докторант 2-го года обучения по образовательной программе «Фармация», Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; E-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru. Тел.: +77477773254, https://orcid.org/0009-0009-2512-8987
Раганина Карлыгаш Тлеубергеновна – кандидат фармацевтических наук, ассоциированный профессор, кафедра фармацевтической технологии, Школа фармации, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; E-mail: raganina.k@kaznmu.kz. Тел.: +77017259572, https://orcid.org/0000-0002-4022-9497
Досмаханбет Сымбат Маратызы – резидент 9-го года обучения по специальности «Судебно-медицинская экспертиза», Институт судебных экспертиз города Алматы, Алматы, Казахстан; E-mail: sdosmakhanbet@internet.ru. Тел.: +77478851969, https://orcid.org/0009-0008-6612-2883
***Автор для корреспонденции:** Тоқтархан Ерасыл Бауыржанұлы
E-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru
Тел.: +77477773254

Получено: 11 сентября 2026 г.
Принято: 08 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 616.211-002.193:616-022.8/9:615.37
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.7

***Тип статьи**: оригинальная научная статья*

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРОИЗВОДСТВА INMUNOTEK S.L. В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Ковзель Е.Ф.[1], Тусупбекова Г.М.[2,3], Хайруллина З.С.[5], Артыгалиева Д.Н.[4], Володченко С.А.[1]

[1] Корпоративный фонд «University Medical Center», Астана, Республика Казахстан
[2] Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Республика Казахстан
[3] Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан
[4] Allergo Clinic, Алматы, Республика Казахстан
[5] Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

Введение. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) - болезнь-модифицирующий метод лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Данные о применении конкретных препаратов АСИТ в повседневной практике Казахстана остаются ограниченными.
Цель. Охарактеризовать опыт применения препаратов АСИТ производства Inmunotek S.L. в специализированных медицинских организациях Республики Казахстан.
Материалы и методы. Проведен ретроспективный описательный анализ агрегированных обезличенных данных медицинской документации четырех организаций за 2023–2026 годы. Включены 1756 пациентов в возрасте 5 - 60 лет: 1709 получали подкожную АСИТ препаратом CLUSTEK®, 47 - сублингвальную АСИТ препаратом ORALTEK®. Оценивали возраст, структуру назначений аллергенов, режимы терапии, методы аллергодиагностики и зарегистрированные нежелательные реакции. Контрольная группа и стандартизированная оценка клинической эффективности отсутствовали.
Результаты. Дети и подростки младше 18 лет составили 646 человек (36,8%). Среди 2508 учетов аллергенов преобладали полынь - 857 (34,2%), амброзия - 303 (12,1%), луговые травы - 280 (11,2%) и курай (солянка) - 251 (10,0%). Во всех четырех организациях преимущественно использовался круглогодичный режим АСИТ. Молекулярная аллергодиагностика применялась для уточнения профиля сенсибилизации и выбора клинически значимого аллергена, в частности при полисенсибилизации. Местные нежелательные реакции зарегистрированы у 38 пациентов (2,2%), системные - у двух (0,11%); обе системные реакции соответствовали III степени по классификации Всемирной аллергологической организации. Прекращений терапии вследствие нежелательных реакций не зарегистрировано.
Обсуждение. Полученные данные согласуются с опубликованными сведениями о преобладании местных реакций над системными при подкожной АСИТ глутаральдегид-модифицированными аллергенными экстрактами, в том числе у детей. Преобладание пыльцевых аллергенов сорных трав может отражать особенности аллергенной экспозиции и обращаемости пациентов в обследованных центрах. Молекулярная аллергодиагностика дополняла клиническую оценку, но не заменяла ее. Прямое сопоставление показателей безопасности с данными клинических исследований ограничено различиями в дизайне и способах расчета частоты реакций.
Заключение. Результаты описывают опыт четырех специализированных центров, включая применение АСИТ у детей, разнообразие назначаемых аллергенов и преобладание круглогодичных схем. Ретроспективный дизайн и неполнота стандартизированной оценки исходов не позволяют делать выводы об эффективности препаратов, устанавливать истинную частоту нежелательных реакций или распространять результаты на всех пациентов Казахстана. Перспективным направлением являются проспективные многоцентровые исследования с унифицированной оценкой клинических исходов и безопасности.
Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия; аллергический ринит; бронхиальная астма; молекулярная аллергодиагностика; аллергоиды; CLUSTEK; ORALTEK; Казахстан.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА INMUNOTEK S.L. ӨНДІРІСІНІҢ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИКАЛЫҚ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТТАРЫН ҚОЛДАНУ: НАҚТЫ КЛИНИКАЛЫҚ ПРАКТИКА ДЕРЕКТЕРІН ТАЛДАУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Ковзель Е.Ф.[1], Тусупбекова Г.М.[2,3], Хайруллина З.С.[5], Артыгалиева Д.Н.[4], Володченко С.А.[1]

[1] «University Medical Center» корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан Республикасы
[2] Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Астана, Қазақстан Республикасы
[3] Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан Республикасы
[4] Allergo Clinic, Алматы, Қазақстан Республикасы
[5] Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Аллерген-спецификалық иммунотерапия (АСИТ) — IgE арқылы жүретін аллергиялық ауруларды емдеудің ауру ағымын өзгертетін әдісі. Қазақстанда нақты препараттарды күнделікті клиникалық практикада қолдану туралы деректер шектеулі.

Мақсаты. Қазақстан Республикасының мамандандырылған медициналық ұйымдарында Inmunotek S.L. өндірісінің АСИТ препараттарын қолдану тәжірибесін сипаттау.

Әдістер. 2023–2026 жылдары төрт медициналық ұйымның медициналық құжаттамасынан алынған жинақталған, дербестендірілмеген деректерге ретроспективті сипаттамалық талдау жүргізілді. 5 - 60 жас аралығындағы 1756 пациент қамтылды: 1709 пациент CLUSTEK® препаратымен тері астылық АСИТ, 47 пациент ORALTEK® препаратымен сублингвальді АСИТ алды. Жас құрылымы, аллергендер тағайындаулары, емдеу режимдері, аллергодиагностика әдістері және тіркелген жағымсыз реакциялар бағаланды. Бақылау тобы және клиникалық тиімділікті стандартталған бағалау болған жоқ.

Нәтижелері. 18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдер саны 646 (36,8%) болды. Аллергендердің 2508 тіркелген тағайындауының ішінде жусан - 857 (34,2%), амброзия - 303 (12,1%), шалғындық шөптер - 280 (11,2%) және курай (сораң) - 251 (10,0%) басым болды. Төрт ұйымда да жыл бойғы АСИТ режимі басым қолданылды. Молекулалық аллергодиагностика, әсіресе полисенсибилизация кезінде, сенсибилизация бейінін нақтылау және клиникалық маңызды аллергенді таңдау үшін пайдаланылды. Жергілікті жағымсыз реакциялар 38 пациентте (2,2%), жүйелік реакциялар екі пациентте (0,11%) тіркелді; екі жүйелік реакция да Дүниежүзілік аллергия ұйымының жіктемесі бойынша III дәрежеге сәйкес келді. Жағымсыз реакцияларға байланысты емді толық тоқтату жағдайлары тіркелмеді.

Талқылау. Алынған деректер глутаральдегидпен модификацияланған аллергендік экстрактармен тері астылық АСИТ кезінде, оның ішінде балаларда, жергілікті реакциялардың жүйелік реакциялардан басым болатыны туралы жарияланған мәліметтермен сәйкес келеді. Арамшөп тозаңы аллергендерінің басымдығы зерттелген орталықтардағы аллергендік экспозиция мен пациенттердің жүгіну ерекшеліктерін көрсетуі мүмкін. Молекулалық аллергодиагностика клиникалық бағалауды толықтырды, бірақ оны алмастырмады. Қауіпсіздік көрсеткіштерін клиникалық зерттеулер деректерімен тікелей салыстыру дизайн мен реакциялар жиілігін есептеу тәсілдеріндегі айырмашылықтарға байланысты шектеулі.

Қорытынды. Нәтижелер төрт мамандандырылған орталықтың тәжірибесін, оның ішінде балаларға АСИТ жүргізуді, аллергендер спектрінің әртүрлілігін және жыл бойғы емдеу режимдерінің басымдығын сипаттайды. Ретроспективті дизайн мен клиникалық нәтижелердің стандартталған бағасының болмауы препараттардың тиімділігі немесе жағымсыз реакциялардың шынайы жиілігі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Нәтижелерді Қазақстандағы барлық пациенттерге жалпылауға болмайды. Болашақта клиникалық нәтижелер мен қауіпсіздікті бірыңғай бағалайтын көпорталықты зерттеулер қажет.

Түйін сөздер: аллерген-спецификалық иммунотерапия; аллергиялық ринит; бронх демікпесі; молекулалық аллергодиагностика; аллергоидтар; CLUSTEK; ORALTEK; Қазақстан.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

USE OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY PRODUCTS MANUFACTURED BY INMUNOTEK S.L. IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN: A REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE ANALYSIS

E.F. Kovzel[1], G.M. Tussupbekova[2,3], Z.S. Khairullina[5], D.N. Artygaliyeva[4], S.A. Volodchenko[1]

[1] Corporate Fund "University Medical Center", Astana, Kazakhstan
[2] Hospital of the Medical Center of the Administration of the President of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan
[3] Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
[4] Allergo Clinic, Almaty, Kazakhstan
[5] West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Introduction. Allergen-specific immunotherapy (AIT) modifies IgE-mediated allergic disease. Evidence on routine use of specific AIT products in Kazakhstan is limited.
Objective. To describe clinical experience with AIT products manufactured by Inmunotek S.L. at specialized healthcare institutions in Kazakhstan.
Materials and Methods. We retrospectively analyzed de-identified records from four institutions (2023–2026). The analysis included 1,756 patients aged 5 - 60 years: 1,709 received subcutaneous AIT with CLUSTEK® and 47 received sublingual AIT with ORALTEK®. We assessed age, allergen prescriptions, treatment schedules, diagnostic methods, and adverse reactions. There was no control group or standardized assessment of clinical effectiveness.
Results. Children and adolescents younger than 18 years accounted for 646 patients (36.8%). Among 2,508 allergen prescription records, mugwort was most frequent (857; 34.2%), followed by ragweed (303; 12.1%), grass pollen (280; 11.2%), and Russian thistle (251; 10.0%). Year-round AIT predominated at all four institutions. Molecular allergy diagnostics supported assessment of sensitization profiles and selection of clinically relevant allergens, particularly in polysensitized patients. Local adverse reactions were documented in 38 patients (2.2%) and systemic reactions in two (0.11%); both systemic reactions were graded III under the World Allergy Organization classification. No treatment discontinuations attributable to adverse reactions were documented.
Discussion. These findings are consistent with published data showing that local reactions predominate over systemic reactions during subcutaneous AIT with glutaraldehyde-modified allergen extracts, including in children. The predominance of weed pollen allergens may reflect local allergen exposure and referral patterns at the participating centers. Molecular allergy diagnostics complemented, but did not replace, clinical assessment. Direct comparison of safety rates with clinical trial data is limited by differences in study design and in how reaction rates were calculated.
Conclusion. This analysis describes routine practice at four specialized centers, including pediatric treatment, diverse allergen prescriptions, and predominant use of year-round AIT. The design precludes conclusions about effectiveness or true adverse-reaction incidence. The findings cannot be generalized to all patients in Kazakhstan. Prospective multicenter studies with harmonized clinical and safety outcomes are warranted.
Keywords: allergen-specific immunotherapy; allergic rhinitis; bronchial asthma; molecular allergy diagnostics; allergoids; CLUSTEK; ORALTEK; Kazakhstan.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит и аллергический риноконъюнктивит относятся к наиболее распространенным аллергическим заболеваниям и могут существенно влиять на качество жизни, повседневную активность, работоспособность и обучение пациентов. У части больных симптомы сохраняются, несмотря на мероприятия по ограничению контакта с причинно-значимыми аллергенами и применение фармакотерапии, что определяет необходимость использования методов лечения, направленных не только на контроль симптомов, но и на иммунологические механизмы заболевания [1].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, основанным на повторном введении причинно-значимого аллергена с целью формирования аллерген-специфической иммунологической толерантности. В отличие от симптоматической фармакотерапии, АСИТ воздействует на патофизиологические механизмы аллергического заболевания и рассматривается как болезнь-модифицирующий метод лечения. АСИТ может проводиться подкожным (ПКИТ) или сублингвальным (СЛИТ) путем [1, 2, 3].

Систематические обзоры и международные рекомендации подтверждают эффективность АСИТ в уменьшении

симптомов аллергического ринита/риноконъюнктивита и потребности в симптоматической фармакотерапии у соответствующим образом отобранных пациентов [1, 4]. Современные клинические рекомендации рассматривают АСИТ у пациентов с подтвержденным IgE-опосредованным заболеванием, когда выявленная сенсибилизация соответствует клиническим проявлениям и экспозиции причинно-значимого аллергена [1, 2, 3].

Таким образом, выявление сенсибилизации само по себе не является достаточным основанием для назначения АСИТ. Выбор аллергена должен основываться на сопоставлении клинического анамнеза, характера и сезонности симптомов, предполагаемой аллергенной экспозиции и результатов аллергологического обследования. У пациентов с полисенсибилизацией и сложным профилем сенсибилизации дополнительную информацию для определения клинически значимого аллергена может предоставлять молекулярная аллергодиагностика [1, 5]. EAACI указывает на потенциальную роль компонентной диагностики при выборе аллергена для АСИТ у полисенсибилизированных пациентов, когда результаты стандартного обследования не позволяют однозначно определить аллерген, вызывающий симптомы.

Важной особенностью АСИТ является длительность лечения. Согласно рекомендациям EAACI, для достижения долгосрочной эффективности после прекращения терапии рекомендуется проведение АСИТ в течение как минимум 3 лет [1]. Это определяет особое значение приверженности пациента, последовательности проведения терапии и возможности поддерживать выбранную схему лечения на протяжении многолетнего курса.

При интерпретации доказательной базы АСИТ необходимо также учитывать особенности конкретного аллергенного препарата. Аллергенные препараты могут различаться по составу, способам стандартизации, биологической активности, технологии производства и модификации аллергенных экстрактов. EAACI рекомендует оценивать доказательства эффективности на уровне конкретного продукта и учитывать сведения инструкции по его медицинскому применению [1].

В Республике Казахстан АСИТ применяется в специализированной аллергологической практике у пациентов с IgE-опосредованными респираторными аллергическими заболеваниями. В течение ряда лет в отдельных специализированных медицинских организациях накоплен опыт применения препаратов АСИТ производства Inmunotek S.L. (Испания), включая подкожную и сублингвальную иммунотерапию у взрослых и детей. Вместе с тем систематизированные опубликованные данные, характеризующие особенности применения этих препаратов в условиях реальной клинической практики Республики Казахстан, ограничены.

Данные реальной клинической практики могут дополнять результаты контролируемых клинических исследований, позволяя охарактеризовать применение терапии в повседневной медицинской практике, включая характеристики пациентов, структуру назначаемых аллергенов, диагностические подходы, режимы терапии и зарегистрированные нежелательные реакции. При этом интерпретация таких данных должна учитывать дизайн анализа, полноту исходной медицинской документации и ограничения возможности экстраполяции результатов за пределы исследуемой популяции.

В связи с этим систематизация накопленного опыта применения АСИТ в специализированных аллергологических центрах Республики Казахстан представляет практический и научный интерес.

Цель исследования - охарактеризовать опыт применения препаратов аллерген-специфической иммунотерапии производства Inmunotek S.L. в условиях реальной клинической практики Республики Казахстан.

Задачи исследования: описать возрастную структуру пациентов и распределение по препаратам; проанализировать спектр

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

назначаемых аллергенов и аллергенных смесей; охарактеризовать режимы проведения АСИТ и используемые методы аллергодиагностики; обобщить зарегистрированные местные и системные нежелательные реакции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный описательный анализ агрегированных обезличенных данных реальной клинической практики применения препаратов АСИТ производства Inmunotek S.L. (Испания) без контрольной группы и оценки клинической эффективности или сравнительной безопасности препаратов.

Источником информации являлись данные медицинской документации пациентов, получавших АСИТ в четырех специализированных медицинских организациях Республики Казахстан в период 2023–2026 гг.

Анализ не предусматривал вмешательства в лечебно-диагностический процесс, изменения назначенной терапии или проведения дополнительных обследований.

При подготовке публикации учитывались применимые положения международных рекомендаций STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) по представлению результатов наблюдательных исследований с учетом ретроспективного описательного дизайна и характера анализируемых данных. Официальный ресурс: https://www.strobe-statement.org/.

Исследуемая популяция

В анализ включены данные 1756 пациентов в возрасте от 5 до 60 лет, получавших АСИТ препаратами производства Inmunotek S.L. в указанных медицинских организациях в период 2023–2026 гг.

Основными клиническими состояниями являлись аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, а также контролируемая аллергическая бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом/риноконъюнктивитом.

АСИТ назначалась в рамках обычной клинической практики пациентам с IgE-опосредованным аллергическим заболеванием при наличии клинически значимой сенсибилизации к причинному аллергену. Выбор аллергена основывался на совокупной оценке клинического анамнеза, характера и сезонности симптомов и результатов аллергологического обследования.

Включение детей начиная с 5-летнего возраста соответствует современным международным подходам к проведению АСИТ. В руководстве EAACI отмечено, что по экспертному консенсусу АСИТ у детей может начинаться с 5 лет; возможность ее проведения в более младшем возрасте рассматривается индивидуально [2].

В анализируемой совокупности препарат CLUSTEK® применялся у 1709 пациентов, препарат ORALTEK® - у 47 пациентов.

Характеристика проводимой АСИТ

В анализ включены данные о подкожной (ПКИТ) и сублингвальной (СЛИТ) аллерген-специфической иммунотерапии препаратами Inmunotek S.L.

Выбор конкретного препарата, причинно-значимого аллергена или аллергенной смеси, способа введения и режима терапии осуществлялся лечащим врачом в рамках обычной клинической практики и не определялся протоколом настоящего анализа.

Для характеристики сложившейся практики оценивали следующие параметры:

- возрастную структуру пациентов;
- распределение пациентов по применяемым препаратам;
- структуру назначаемых аллергенов и аллергенных смесей;
- применяемые режимы проведения АСИТ;
- используемые подходы к аллергодиагностике;
- зарегистрированные местные и системные нежелательные реакции;
- случаи временной коррекции схемы АСИТ;
- случаи прекращения АСИТ вследствие нежелательных реакций.

При анализе структуры аллергенов единицей учета являлось назначение/учет аллергена или аллергенной смеси, а не отдельный пациент. У одного пациента

могло быть зарегистрировано более одного назначения. Поэтому общее количество учетов аллергенов превышало число уникальных пациентов.

Аллергологическое обследование

Подтверждение клинически значимой сенсибилизации осуществлялось в рамках обычной клинической практики на основании сопоставления анамнеза, характера клинических проявлений и результатов аллергологического обследования.

В медицинских организациях использовались традиционные методы аллергологической диагностики, определение аллерген-специфических IgE и молекулярная аллергодиагностика. Конкретный объем обследования определялся лечащим врачом с учетом клинической ситуации.

У пациентов с полисенсибилизацией молекулярная аллергодиагностика могла использоваться для более детальной характеристики профиля сенсибилизации, в том числе для дифференциации первичной сенсибилизации и возможной перекрестной реактивности. Результаты лабораторных исследований оценивались в совокупности с клиническим анамнезом; наличие сенсибилизации без подтверждения ее клинической значимости не рассматривалось как самостоятельное основание для выбора аллергена АСИТ [1, 5].

Оценка переносимости

Переносимость АСИТ оценивали на основании нежелательных реакций, зарегистрированных в медицинской документации в период проведения терапии.

Учитывались местные реакции, включая постинъекционные реакции в месте введения препарата при ПКИТ и местные орофарингеальные реакции при СЛИТ, а также системные реакции.

Степень тяжести системных аллергических реакций определяли в соответствии с системой градации World Allergy Organization (WAO) [6]. В 2024 г. WAO Anaphylaxis Committee и WAO Allergen Immunotherapy Committee опубликовали обновленную систему классификации системных аллергических реакций, предназначенную, в частности, для стандартизированного описания системных реакций при аллергенной иммунотерапии.

Дополнительно учитывались зарегистрированные случаи временной коррекции схемы АСИТ и окончательного прекращения терапии вследствие нежелательных реакций.

Поскольку анализ имел ретроспективный характер и не предусматривал активного проспективного мониторинга нежелательных явлений, показатели безопасности отражают частоту реакций, зарегистрированных в медицинской документации, и не должны интерпретироваться как истинная частота нежелательных реакций при применении соответствующих препаратов.

Статистический анализ

Статистический анализ носил описательный характер.

Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных частот (%). Процентные показатели рассчитывались относительно соответствующей анализируемой совокупности.

При анализе возрастной структуры и зарегистрированных нежелательных реакций знаменателем являлось общее количество пациентов, включенных в анализ (n = 1756).

При анализе структуры назначаемых аллергенов доля рассчитывалась от общего количества зарегистрированных назначений/учетов аллергенов и аллергенных смесей (n = 2508), а не от количества уникальных пациентов.

В связи с описательным характером анализа, отсутствием контрольной группы и отсутствием заранее определенной гипотезы сравнительный статистический анализ между группами и проверка статистических гипотез не проводились.

Этические аспекты

Для настоящего анализа использовались ранее сформированные агрегированные обезличенные данные реальной клинической практики. Персональные данные и иная информация, позволяющая

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

идентифицировать отдельных пациентов, в аналитический массив не включались.

Анализ не предусматривал вмешательства в лечебно-диагностический процесс, изменения назначенной терапии, проведения дополнительных обследований или непосредственного взаимодействия с пациентами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика анализируемой популяции

В анализ включены данные 1756 пациентов, получавших АСИТ препаратами производства Inmunotek S.L. в четырех специализированных медицинских организациях Республики Казахстан в период 2023–2026 гг. Возраст пациентов составлял от 5 до 60 лет; пациентов старше 60 лет в анализируемой выборке не было.

Подкожную АСИТ препаратом CLUSTEK® получали 1709 пациентов (97,3%), сублингвальную АСИТ препаратом ORALTEK® — 47 пациентов (2,7%).

Основными клиническими состояниями, по поводу которых проводилась АСИТ, являлись аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, а также контролируемая аллергическая бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом/риноконъюнктивитом.

Таблица 1 - Общая характеристика анализируемой популяции

Показатель	Значение
Период анализа	2023–2026 гг.
Количество медицинских организаций	4
Количество пациентов	1756
Возраст	5–60 лет
CLUSTEK® (ПКИТ)	1709 (97,3%)
ORALTEK® (СЛИТ)	47 (2,7%)

Возрастная структура пациентов

Возраст является одним из факторов, учитываемых при выборе тактики проведения АСИТ и организации длительной терапии. В анализируемую выборку вошли пациенты в возрасте от 5 до 60 лет.

Наибольшую возрастную группу составляли пациенты 22 - 40 лет - 563 человека (32,1%), далее следовали пациенты 41 - 60 лет - 407 (23,2%). В возрастной группе 18-21 год было 140 пациентов (8,0%). Значительная часть анализируемой популяции была представлена детьми и подростками. В возрасте 5 лет АСИТ получали 24 пациента (1,4%), в возрасте 6–12 лет - 351 (20,0%), в возрасте 13–17 лет - 271 (15,4%). В совокупности пациенты младше 18 лет составили **646 человек (36,8%)** анализируемой популяции.

Таблица 2 - Возрастная структура пациентов

Возрастная группа	Количество пациентов, n	Доля, %
5 лет	24	1,4
6–12 лет	351	20,0
13–17 лет	271	15,4
18–21 год	140	8,0
22–40 лет	563	32,1
41–60 лет	407	23,2
Всего	1756	100,0

Структура назначаемых аллергенов и аллергенных смесей

В анализируемой клинической практике использовался широкий спектр аллергенов и аллергенных смесей. Общее количество зарегистрированных назначений/учетов составило 2508.

Наиболее часто назначалась АСИТ с аллергеном полыни — 857 учет (34,2%). Значительную долю также составляли

амброзия — 303 (12,1%), пыльца луговых трав — 280 (11,2%), курай (солянка) — 251 (10,0%) и пыльца деревьев — 179 (7,1%).

Таким образом, в структуре назначений преобладали пыльцевые аллергены, среди которых особенно широко были представлены аллергены сорных трав — полынь, амброзия и курай.

Среди круглогодичных источников аллергенов клещи домашней пыли были представлены в 98 учетах (3,9%), аллерген кошки — в 95 (3,8%), аллерген собаки — в 25 (1,0%). Плесневые грибы (*Alternaria*) в совокупности составили 52 назначения (2,1%).

Комбинированные варианты были представлены комбинациями «тимофеевка + полынь» — 15 учетов (0,6%), «злаки + береза» — 14 (0,6%), «амброзия + полынь» — 7 (0,3%) и «курай (солянка) + полынь + амброзия» — 2 (0,1%). Категория «другие аллергены/смеси» включала 330 учетов (13,2%).

Таблица 3 - Структура назначаемых аллергенов и аллергенных смесей

Аллерген / аллергенная смесь	**Количество назначений/учетов, n**	**Доля, %**
Полынь	857	34,2
Амброзия	303	12,1
Пыльца луговых трав	280	11,2
Курай (солянка)	251	10,0
Пыльца деревьев	179	7,1
Клещи домашней пыли	98	3,9
Кошка	95	3,8
Плесневые грибы (Alternaria)	52	2,1
Собака	25	1,0
Тимофеевка + полынь	15	0,6
Злаки + береза	14	0,6
Амброзия + полынь	7	0,3
Курай (солянка) + полынь + амброзия	2	0,1
Другие аллергены/смеси	330	13,2
Всего	2508	100,0*

** Возможны незначительные расхождения вследствие округления.*

Примечание. *Единицей анализа являлось назначение/учет аллергена или аллергенной смеси, а не отдельный пациент. У одного пациента могло быть зарегистрировано более одного назначения; поэтому количество учетов (n=2508) превышает число уникальных пациентов (n=1756).*

Представленные данные характеризуют структуру назначений АСИТ в четырех медицинских организациях, включенных в анализ. Ограниченный охват специализированных центров не позволяет экстраполировать полученное распределение на всю популяцию пациентов Республики Казахстан или использовать его для оценки распространенности сенсибилизации к отдельным аллергенам в общей популяции.

Режимы проведения АСИТ

В обследованных медицинских организациях применялись круглогодичный и предсезонный режимы АСИТ, при этом в доступных данных преобладало проведение круглогодичной длительной терапии.

В трех медицинских организациях круглогодичный длительный режим АСИТ применялся у 100% пациентов; в одной организации - у 99,3%, тогда как предсезонный режим - у 0,7% пациентов.

Подходы к аллергодиагностике

Выбор причинно-значимого аллергена для АСИТ осуществлялся на основании сопоставления клинического анамнеза с результатами аллергологического обследования.

В обследованных медицинских организациях использовались определение аллерген-специфических IgE, молекулярная аллергодиагностика и другие методы аллергологического обследования. Молекулярная аллергодиагностика применялась, в частности, у пациентов с полисенсибилизацией и сложными профилями сенсибилизации для уточнения характера IgE-сенсибилизации и выбора клинически значимого аллергена.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Зарегистрированные нежелательные реакции

В медицинской документации местные нежелательные реакции были зарегистрированы у 38 пациентов (2,2%). При ПКИТ они были представлены преимущественно постинъекционными реакциями в месте введения препарата, тогда как при СЛИТ была зарегистрирована местная орофарингеальная реакция.

Большинство зарегистрированных местных реакций характеризовались легкой степенью выраженности, самостоятельно разрешались либо купировались стандартными симптоматическими мероприятиями и не приводили к окончательному прекращению АСИТ.

Системные реакции были зарегистрированы у 2 пациентов (0,11%). Обе реакции возникли после ПКИТ препаратом CLUSTEK®: в одном случае при применении аллергена эпителия кошки, в другом — аллергена эпителия собаки. Через 20–30 минут после инъекции отмечались свистящее дыхание и чувство нехватки воздуха. После проведения соответствующей терапии состояние пациентов стабилизировалось. Обе реакции были классифицированы как системные реакции III степени по системе WAO [6]. Системных реакций IV–V степени в представленных данных не зарегистрировано.

Временная коррекция схемы АСИТ была зарегистрирована у 7 пациентов (0,4%). Случаев окончательного прекращения АСИТ вследствие нежелательных реакций в четырех медицинских организациях не зарегистрировано.

Таблица 4 - Зарегистрированные нежелательные реакции при проведении АСИТ

Показатель	**n (%)**
Количество пациентов	1756
Пациенты с местными нежелательными реакциями	38 (2,2)
Системные реакции	2 (0,11)
Системные реакции I степени WAO	0
Системные реакции II степени WAO	0
Системные реакции III степени WAO	2 (0,11)
Системные реакции IV степени WAO	0
Системные реакции V степени WAO	0
Временная коррекция схемы АСИТ	7 (0,40)
Прекращение АСИТ вследствие нежелательных реакций	0

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий анализ систематизирует опыт применения препаратов АСИТ производства Inmunotek S.L. в условиях реальной клинической практики четырех специализированных медицинских организаций Республики Казахстан.

В анализ включены 1756 пациентов в возрасте 5 - 60 лет. Более трети составляли дети и подростки; в структуре назначений преобладали пыльцевые аллергены, а в обследованных центрах широко применялся круглогодичный режим АСИТ. Молекулярная аллергодиагностика использовалась как дополнительный инструмент выбора клинически значимого аллергена при полисенсибилизации.

Полученные данные описывают сложившуюся практику применения АСИТ, но не позволяют оценивать клиническую эффективность препаратов: стандартизированная динамика симптомов и потребности в фармакотерапии в задачи анализа не входила.

Препарат-специфичность АСИТ и значение аллергоидов

Аллергоиды получают путем химической модификации природных аллергенных экстрактов, в том числе с использованием глутаральдегида. Полимеризация может снижать IgE-связывающую активность экстрактов при сохранении иммуногенных свойств. Степень модификации и характеристики конечного продукта зависят от технологии производства; клинические

свойства необходимо оценивать на уровне конкретного препарата [1, 6].

С клинической точки зрения значение имеют характеристики конкретного модифицированного препарата, его стандартизация, режим применения и результаты препарат-специфических исследований [1, 6].

Аллергоиды представляют неоднородную группу препаратов, поэтому данные об эффективности и безопасности одного продукта не следует автоматически переносить на другие препараты [1, 6].

Для интерпретации результатов настоящего анализа особый интерес представляют опубликованные данные по глутаральдегид-модифицированным аллергенным экстрактам производства Inmunotek. В многоцентровом наблюдательном исследовании Guzmán-Fulgencio и соавт. оценивалась безопасность ПКИТ препаратами, содержащими полимеризованные глутаральдегид-модифицированные аллергенные экстракты, у 1855 пациентов, включая 699 детей. Пациенты получали индивидуализированные препараты производства Inmunotek S.L. [7]. В исследовании было выполнено 11 753 инъекции. Клинически значимые местные реакции были зарегистрированы при 1,02% инъекций; системные реакции встречались значительно реже и относились к I–II степени. Статистически значимых различий по частоте системных реакций между детьми и взрослыми выявлено не было [7].

Эти данные имеют непосредственную препарат-специфическую релевантность для настоящего анализа, поскольку относятся к глутаральдегид-полимеризованным аллергенным препаратам того же производителя. Вместе с тем различия в конкретных аллергенах, препаратах, дозах, схемах терапии, дизайне исследований и способах расчета частоты нежелательных реакций не позволяют проводить прямое количественное сопоставление результатов.

Опыт применения АСИТ у детей

Дети и подростки младше 18 лет составили 646 пациентов (36,8%) анализируемой популяции. В том числе 24 ребенка получали АСИТ начиная с 5-летнего возраста.

Полученные данные свидетельствуют о наличии значительного практического опыта проведения АСИТ в педиатрической популяции обследованных центров. Возможность применения АСИТ у детей начиная с 5-летнего возраста соответствует современным международным подходам при наличии соответствующих показаний, подтвержденного причинно-значимого аллергена и отсутствии противопоказаний [2, 3].

АСИТ представляет особый интерес в педиатрической аллергологии вследствие ее болезнь-модифицирующего действия [1, 2]. Вместе с тем настоящий анализ не предусматривал оценку долгосрочного влияния терапии на естественное течение аллергического заболевания, развитие новых сенсибилизаций или риск прогрессирования респираторной аллергии. Поэтому наличие значительной педиатрической популяции следует интерпретировать как свидетельство накопленного опыта применения, а не как доказательство профилактической эффективности исследуемых препаратов.

Важно также, что опубликованные данные по глутаральдегид-модифицированным аллергенным экстрактам включают педиатрические популяции. В исследовании Guzmán-Fulgencio и соавт. 699 из 1855 пациентов составляли дети; авторы не выявили статистически значимых различий в частоте системных реакций между детьми и взрослыми [7]. Эти данные могут рассматриваться как дополнительный контекст для результатов настоящего анализа, но не заменяют препарат-специфичных данных.

Структура назначаемых аллергенов

В структуре назначений преобладали пыльцевые аллергены, прежде всего полынь, амброзия, пыльца луговых трав и курай (солянка).

Такое распределение может отражать сочетание особенностей аллергенной экспозиции, структуры обращаемости пациентов и доступности конкретных препаратов в обследованных центрах.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Настоящий анализ не позволяет определить вклад каждого из этих факторов.

Поскольку в анализ включены только четыре специализированные медицинские организации, а единицей учета являлось назначение аллергена или смеси, полученные данные не следует интерпретировать как показатель распространенности сенсибилизации в Казахстане.

Круглогодичный режим АСИТ

В доступных данных обследованных центров преобладало применение круглогодичного длительного режима АСИТ. При этом настоящий анализ не был спланирован для сравнения круглогодичной и предсезонной терапии и не позволяет делать вывод о превосходстве одного режима над другим.

Сопоставление круглогодичного и предсезонного режимов требует учета особенностей конкретного препарата. Доступные сравнительные данные не позволяют считать один режим универсально предпочтительным для всех аллергенов и лекарственных форм [1, 2].

В исследовании Sözener и соавт. (2023), сравнивавшем круглогодичную и предсезонную АСИТ аллергоидом пыльцы трав, различия между режимами зависели от оцениваемого клинического или иммунологического показателя [8].

Эти данные дополнительно подчеркивают, что выбор схемы должен учитывать конкретный препарат, его инструкцию по медицинскому применению, имеющуюся препарат-специфичную доказательную базу, особенности аллергенной экспозиции, клиническую ситуацию и возможность пациента соблюдать многолетний режим терапии [1, 2].

При этом для АСИТ в целом принципиальное значение имеет достаточная продолжительность лечения. Для достижения долгосрочного клинического эффекта после прекращения терапии EAACI рекомендует проведение АСИТ в течение как минимум 3 лет [1]. Поэтому при выборе режима важно учитывать не только сезонность введения препарата, но и возможность обеспечить последовательность полного многолетнего курса.

Молекулярная аллергодиагностика и персонализация АСИТ

Молекулярная аллергодиагностика применялась как дополнительный инструмент у пациентов с полисенсибилизацией. Положительные результаты специфических IgE к нескольким экстрактам могут отражать как истинную ко-сенсибилизацию, так и перекрестную реактивность или клинически незначимую сенсибилизацию [5]. Определение IgE к отдельным аллергенным компонентам может помочь дифференцировать первичную сенсибилизацию и перекрестную реактивность и тем самым уточнить выбор причинно-значимого аллергена для АСИТ [1, 5].

При этом молекулярная диагностика не заменяет клиническую оценку: наличие специфических IgE само по себе не доказывает клиническую значимость сенсибилизации и должно интерпретироваться вместе с анамнезом, сезонностью симптомов и вероятной экспозицией аллергена [1, 5].

В настоящем анализе не проводилось систематического сравнения решений до и после молекулярной диагностики, поэтому количественно оценить ее влияние на выбор аллергена или клинические исходы невозможно.

Переносимость и зарегистрированные нежелательные реакции

В настоящем анализе местные нежелательные реакции были зарегистрированы у 38 пациентов (2,2%), тогда как системные реакции - у 2 пациентов (0,11%). Обе системные реакции возникли после ПКИТ, соответствовали III степени по системе WAO [6] и разрешились после проведения соответствующей терапии. Системных реакций IV–V степени и случаев окончательного прекращения АСИТ вследствие нежелательных реакций в представленных данных не зарегистрировано.

Преобладание местных реакций над системными в целом согласуется с

опубликованными данными по ПКИТ с использованием модифицированных аллергенных экстрактов. В наблюдательном исследовании Guzmán-Fulgencio и соавт. клинически значимые местные реакции составляли 1,02% инъекций; системные реакции регистрировались реже и в данном исследовании характеризовались легкой степенью тяжести [7]. В рандомизированном исследовании Klimek и соавт. системные реакции при активной терапии составляли 0,8% инъекций и также были легкими [9].

Прямое количественное сопоставление этих показателей с результатами настоящей работы некорректно. В опубликованных исследованиях частота реакций нередко рассчитывалась на количество инъекций, тогда как в настоящем анализе знаменателем является количество пациентов. Кроме того, клинические исследования предусматривают активное и стандартизированное выявление нежелательных явлений, тогда как настоящий анализ основан на ретроспективной медицинской документации.

Поэтому зарегистрированные показатели 2,2% и 0,11% не следует интерпретировать как установленную частоту местных и системных реакций при применении препаратов производства Inmunotek S.L. Они характеризуют исключительно частоту событий, зафиксированных в доступной медицинской документации обследованных центров.

Непрерывность многолетней терапии и доступность препаратов

Для достижения долгосрочного эффекта после прекращения терапии АСИТ обычно рекомендуется проводить не менее 3 лет [1]. Поэтому для практической реализации лечения важна возможность последовательно продолжать выбранную схему в течение многолетнего курса.

При вынужденных перерывах схема дальнейшего введения может требовать пересмотра с учетом длительности перерыва, характеристик конкретного продукта и инструкции по медицинскому применению. Из-за различий в составе, стандартизации и биологической активности аллергенные препараты разных производителей не следует считать автоматически взаимозаменяемыми [1].

Следовательно, доступность назначенного препарата имеет организационное значение для непрерывности курса. Однако влияние доступности или перерывов на клинические исходы в настоящем анализе непосредственно не изучалось.

Значение полученных данных для клинической практики Казахстана

Полученные данные характеризуют практику четырех специализированных центров Казахстана: значительную долю детей и подростков, разнообразие назначаемых аллергенов, широкое применение круглогодичных схем и использование молекулярной аллергодиагностики при персонализированном выборе причинно-значимого аллергена.

Для дальнейшего накопления национальных данных целесообразны проспективные многоцентровые наблюдательные исследования с унифицированной регистрацией длительности терапии, клинических исходов, нежелательных реакций, приверженности и причин изменения или прекращения АСИТ.

Перспективным направлением может быть создание национального регистра пациентов, получающих АСИТ.

Ограничения исследования

Интерпретация результатов ограничена ретроспективным описательным дизайном и особенностями исходной медицинской документации.

Отсутствовали проспективный протокол, унифицированные сроки наблюдения и стандартизированные конечные точки; полнота данных зависела от особенностей документации в каждом центре.

В анализ включены только четыре специализированные медицинские организации, поэтому результаты характеризуют их практику и не могут быть непосредственно экстраполированы на всех пациентов, получающих АСИТ в Республике Казахстан.

Не было унифицированных индивидуальных данных о фактической продолжительности терапии для всей

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

популяции, что ограничивает оценку длительности лечения, перерывов и приверженности.

Стандартизированная оценка клинической эффективности не проводилась; поэтому работа не позволяет делать выводы об эффективности препаратов, сравнивать отдельные препараты или устанавливать преимущество одного режима АСИТ над другим.

Переносимость оценивалась по реакциям, зарегистрированным в медицинской документации. Возможна неполная регистрация легких и кратковременных событий; представленные показатели отражают частоту зарегистрированных, а не истинную частоту нежелательных реакций.

При анализе аллергенов единицей учета являлось назначение аллергена или смеси, а не отдельный пациент; поэтому распределение не отражает распространенность сенсибилизации в популяции.

Отсутствие контрольной группы и сравнительного дизайна не позволяет устанавливать причинно-следственные связи.

Несмотря на эти ограничения, анализ систематизирует значительный объем данных реальной клинической практики и может служить основой для последующих проспективных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ систематизировал опыт применения препаратов АСИТ производства Inmunotek S.L. у 1756 пациентов в возрасте 5–60 лет в четырех специализированных медицинских организациях Республики Казахстан в 2023–2026 гг.

Дети и подростки младше 18 лет составляли 36,8% популяции. В структуре назначений преобладали пыльцевые аллергены; в обследованных центрах широко применялся круглогодичный режим АСИТ, а молекулярная аллергодиагностика использовалась для уточнения выбора клинически значимого аллергена при полисенсибилизации.

Местные нежелательные реакции были зарегистрированы у 38 пациентов (2,2%), системные - у 2 (0,11%); обе системные реакции соответствовали III степени по WAO. Случаев окончательного прекращения АСИТ вследствие нежелательных реакций не зарегистрировано. Эти показатели отражают частоту событий, зафиксированных в медицинской документации, а не истинную частоту нежелательных реакций.

Полученные результаты описывают практику обследованных центров и не позволяют оценивать клиническую эффективность препаратов, устанавливать преимущества отдельных режимов АСИТ или экстраполировать данные на всю популяцию пациентов Республики Казахстан.

Для дальнейшего развития национальной доказательной базы целесообразны проспективные многоцентровые исследования с унифицированной оценкой эффективности, безопасности, продолжительности терапии и приверженности; перспективным направлением может быть национальный регистр пациентов, получающих АСИТ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю признательность врачам-аллергологам Республики Казахстан, принявшим участие в анализе клинической практики применения АСИТ и предоставившим обезличенные данные медицинской документации для проведения настоящего анализа.

Авторы также благодарят медицинские организации, специалисты которых участвовали в сборе, систематизации и экспертной оценке представленных материалов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73(4):765-98. doi:10.1111/all.13317

2 Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31 Suppl 25:1-101. doi:10.1111/pai.13189
3 Gurgel RK, Baroody FM, Damask CC, Mims JW, Ishman SL, Baker DP Jr, et al. Clinical practice guideline: immunotherapy for inhalant allergy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;170 Suppl 1:S1-42. doi:10.1002/ohn.648
4 Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72(11):1597-631. doi:10.1111/all.13201
5 Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI molecular allergology user's guide 2.0. Pediatr Allergy Immunol. 2023;34 Suppl 28:e13854. doi:10.1111/pai.13854
6 Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, et al. Updated grading system for systemic allergic reactions: joint statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. World Allergy Organ J. 2024;17(3):100876. doi:10.1016/j.waojou.2024.100876
7 Guzmán-Fulgencio M, Caballero R, Lara B, Mena M, Tejera M, Sastre A, et al. Safety of immunotherapy with glutaraldehyde modified allergen extracts in children and adults. Allergol Immunopathol (Madr). 2017;45(2):198-207. doi:10.1016/j.aller.2016.08.008
8 Sözener ZC, Mungan D, Aydın Ö, Seçil D, Pınar MN, Demirel YS, et al. Comparison of perennial and preseasonal allergoid immunotherapy in grass pollen allergic patients. Asian Pac J Allergy Immunol. 2023;41(1):20-9. doi:10.12932/AP-280121-1048
9 Klimek L, Uhlig J, Mösges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol. Allergy. 2014;69(12):1629-38. doi:10.1111/all.12508

REFERENCES

1 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73(4):765-98. doi:10.1111/all.13317
2 Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31 Suppl 25:1-101. doi:10.1111/pai.13189
3 Gurgel RK, Baroody FM, Damask CC, Mims JW, Ishman SL, Baker DP Jr, et al. Clinical practice guideline: immunotherapy for inhalant allergy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;170 Suppl 1:S1-42. doi:10.1002/ohn.648
4 Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72(11):1597-631. doi:10.1111/all.13201
5 Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI molecular allergology user's guide 2.0. Pediatr Allergy Immunol. 2023;34 Suppl 28:e13854. doi:10.1111/pai.13854
6 Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, et al. Updated grading system for systemic allergic reactions: joint statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. World Allergy Organ J. 2024;17(3):100876. doi:10.1016/j.waojou.2024.100876
7 Guzmán-Fulgencio M, Caballero R, Lara B, Mena M, Tejera M, Sastre A, et al. Safety of immunotherapy with glutaraldehyde modified allergen extracts in children and adults. Allergol Immunopathol (Madr). 2017;45(2):198-207. doi:10.1016/j.aller.2016.08.008
8 Sözener ZC, Mungan D, Aydın Ö, Seçil D, Pınar MN, Demirel YS, et al. Comparison of perennial and preseasonal allergoid immunotherapy in grass pollen allergic patients. Asian Pac J Allergy Immunol. 2023;41(1):20-9. doi:10.12932/AP-280121-1048
9 Klimek L, Uhlig J, Mösges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol. Allergy. 2014;69(12):1629-38. doi:10.1111/all.12508

Вклад авторов:
Ковзель Е.Ф. - разработка концепции исследования, участие в формировании методологии, предоставление и интерпретация данных реальной клинической практики, критический пересмотр и окончательное редактирование рукописи.
Тусупбекова Г.М. - участие в разработке концепции, предоставление и анализ клинических данных, экспертная интерпретация результатов, критический пересмотр и редактирование рукописи.
Хайруллина З.С. - участие в формировании научной концепции, анализ и интерпретация результатов, экспертная оценка данных, критический пересмотр рукописи.
Артыгалиева Д.Н. - предоставление и систематизация данных реальной клинической практики, участие в анализе и интерпретации результатов, редактирование рукописи.
Володченко С.А. - сбор и систематизация клинических данных, участие в анализе результатов, подготовке и редактировании рукописи.
Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи, согласовали указанное распределение авторского вклада и одобрили рукопись для публикации.
Конфликт интересов: Помимо раскрытой ниже организационной поддержки, иные потенциальные конфликты интересов авторами не заявлены.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Финансирование и спонсорская поддержка: Подготовка работы осуществлена при организационной поддержке ТОО «Respopharm» (Республика Казахстан). По заявлению авторов, поддержка не определяла дизайн анализа, интерпретацию результатов, содержание рукописи и решение о публикации.
Этические аспекты. Исследование выполнено на основе ранее сформированных агрегированных обезличенных данных, полученных в рамках рутинной клинической практики. Персональная информация, позволяющая идентифицировать пациентов, не использовалась. Дополнительных диагностических и лечебных вмешательств в рамках исследования не проводилось.
Информированное согласие. Анализ проводился с использованием ранее полученных обезличенных данных без непосредственного участия пациентов и сбора дополнительной персональной информации. Индивидуальное взаимодействие с пациентами в рамках настоящего анализа не предусматривалось.
Доступность данных: Агрегированные данные, на которых основан анализ, могут быть предоставлены автором для корреспонденции по обоснованному запросу.
Заявление о публикации: Авторы подтверждают, что рукопись ранее не публиковалась, не была направлена в другие издания и не находится на рассмотрении в другом журнале.

Сведения об авторах:
Ковзель Елена Федоровна: д.м.н. (РК, РФ), профессор, руководитель Центра иммунологии и аллергологии Корпоративного фонда «University Medical Center», главный внештатный аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан. **e-mail:** Elena.Kovzel@umc.org.kz, **тел.:** +7 705 779 96 52; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2383-0264
Тусупбекова Галия Марксовна: PhD, главный аллерголог-иммунолог и руководитель Центра аллергологии, иммунологии и дерматовенерологии Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, профессор кафедры внутренних болезней с курсом аллергологии и иммунологии Медицинского университета Астана. **e-mail:** galiya.tgm@gmail.com, **тел.:** +7 777 724 50 27; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-6371-9176
Хайруллина Замза Сайфуллиновна: к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова». **e-mail:** zamza717@mail.ru, **тел.:** +7 701 335 14 39;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4156-565X; Scopus Author ID: 60549547500
Артыгалиева Данара Нурлановна: врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории, главный врач Allergo Clinic. **e-mail:** artdanara@mail.ru, **тел.:** +7 701 938 34 08; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-5265-8192
Володченко Светлана Александровна: врач аллерголог-иммунолог Центра иммунологии и аллергологии Корпоративного фонда «University Medical Center». **e-mail:** svetlanasv888@mail.ru, **тел.:** +7 701 442 02 54;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7577-5172
Автор для корреспонденции: Ковзель Елена Федоровна - Elena.Kovzel@umc.org.kz

Авторлардың үлесі:
Ковзель Е.Ф. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, әдіснаманы қалыптастыруға қатысу, нақты клиникалық практика деректерін ұсыну және интерпретациялау, қолжазбаны сыни тұрғыдан қайта қарау және түпкілікті редакциялау.
Тусупбекова Г.М. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеуге қатысу, клиникалық деректерді ұсыну және талдау, нәтижелерді сараптамалық интерпретациялау, қолжазбаны сыни тұрғыдан қайта қарау және редакциялау.
Хайруллина З.С. - ғылыми тұжырымдаманы қалыптастыруға, нәтижелерді талдау мен интерпретациялауға қатысу, деректерді сараптамалық бағалау, қолжазбаны сыни тұрғыдан қайта қарау.
Артыгалиева Д.Н. - нақты клиникалық практика деректерін ұсыну және жүйелеу, нәтижелерді талдау мен интерпретациялауға қатысу, қолжазбаны редакциялау.
Володченко С.А. - клиникалық деректерді жинау және жүйелеу, нәтижелерді талдауға, қолжазбаны дайындау мен редакциялауға қатысу.
Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен танысып, авторлық үлестердің көрсетілген бөлінісін келісіп, қолжазбаны жариялауға мақұлдады.
Мүдделер қақтығысы: Төменде көрсетілген ұйымдастырушылық қолдаудан басқа ықтимал мүдделер қақтығысы туралы авторлар мәлімдеген жоқ.
Қаржыландыру және демеушілік қолдау: Жұмысты дайындау «Respopharm» ЖШС-нің (Қазақстан Республикасы) ұйымдастырушылық қолдауымен жүзеге асырылды. Авторлардың мәлімдеуінше, қолдау зерттеу дизайнын, нәтижелерді интерпретациялауды, қолжазба мазмұнын немесе жариялау туралы шешімді айқындаған жоқ.
Этикалық аспектілер. Зерттеу күнделікті клиникалық практика барысында бұрын жинақталған, біріктірілген және иесіздендірілген деректер негізінде жүргізілді. Пациенттердің жеке басын анықтауға мүмкіндік беретін ақпарат пайдаланылған жоқ. Зерттеу шеңберінде қосымша диагностикалық немесе емдік араласулар жүргізілген жоқ.

Ақпараттандырылған келісім. Талдау пациенттердің тікелей қатысуынсыз және қосымша дербес ақпарат жинаусыз, бұрын алынған иесіздендірілген деректер негізінде жүргізілді. Осы талдау шеңберінде пациенттермен жеке өзара әрекеттесу көзделмеді.
Деректердің қолжетімділігі: Талдауға негіз болған жинақталған деректерді хат-хабарға жауапты автор негізделген сұрау бойынша ұсына алады.
Алғыс: Авторлар нақты клиникалық практикадағы АСИТ қолдануды талдауға қатысып, осы талдауды жүргізу үшін медициналық құжаттаманың дербестендірілмеген деректерін ұсынған Қазақстан Республикасының аллерголог дәрігерлеріне шынайы алғыс білдіреді. Сондай-ақ авторлар ұсынылған материалдарды жинауға, жүйелеуге және сараптамалық бағалауға мамандары қатысқан медициналық ұйымдарға алғыс айтады.
Жарияланым туралы мәлімдеме: Авторлар қолжазбаның бұрын жарияланбағанын, басқа басылымдарға жіберілмегенін және өзге журналда қаралып жатпағанын растайды.

Авторлар туралы мәліметтер:
Ковзель Елена Федоровна: медицина ғылымдарының докторы (ҚР, РФ), профессор, «University Medical Center» корпоративтік қорының Иммунология және аллергология орталығының басшысы, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің штаттан тыс бас аллерголог-иммунологы. **e-mail:** Elena.Kovzel@umc.org.kz, **тел.:** +7 705 779 96 52; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2383-0264
Тусупбекова Галия Марксовна: PhD, Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығы ауруханасының бас аллерголог-иммунологы және Аллергология, иммунология және дерматовенерология орталығының басшысы, Астана медицина университетінің аллергология және иммунология курсы бар ішкі аурулар кафедрасының профессоры. **e-mail:** galiya.tgm@gmail.com, **тел.:** +7 777 724 50 27; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-6371-9176
Хайруллина Замза Сайфуллиновна: медицина ғылымдарының кандидаты, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ микробиология, вирусология және иммунология кафедрасының меңгерушісі. **e-mail:** zamza717@mail.ru, **тел.:** +7 701 335 14 39; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-4156-565X; Scopus Author ID: 60549547500
Артыгалиева Данара Нурлановна: жоғары біліктілік санатындағы аллерголог-иммунолог дәрігер, Allergo Clinic бас дәрігері. **e-mail:** artdanara@mail.ru, **тел.:** +7 701 938 34 08; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-5265-8192
Володченко Светлана Александровна: «University Medical Center» корпоративтік қорының Иммунология және аллергология орталығының аллерголог-иммунолог дәрігері. **e-mail:** svetlanasv888@mail.ru, **тел.:** +7 701 442 02 54; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-7577-5172
Хат-хабарға жауапты автор: Ковзель Елена Федоровна — Elena.Kovzel@umc.org.kz

Author Contributions:
Kovzel E.F. - study conceptualization, contribution to methodology development, provision and interpretation of real-world clinical data, critical revision and final editing of the manuscript.
Tussupbekova G.M. - contribution to conceptualization, provision and analysis of clinical data, expert interpretation of results, critical revision and manuscript editing.
Khairullina Z.S. - contribution to the scientific concept, analysis and interpretation of results, expert evaluation of data, and critical manuscript revision.
Artygaliyeva D.N. - provision and systematization of real-world clinical data, contribution to analysis and interpretation of results, and manuscript editing.
Volodchenko S.A. - collection and systematization of clinical data, contribution to data analysis, manuscript preparation and editing.
All authors have reviewed the final manuscript, agreed on the stated allocation of author contributions, and approved the manuscript for publication.
Conflict of Interest: The authors declare no other potential conflicts of interest beyond the organizational support disclosed below.
Funding and Sponsorship: Preparation of this work received organizational support from Respopharm LLP (Republic of Kazakhstan). According to the authors, this support did not determine the study design, interpretation of results, manuscript content, or decision to publish.
Ethical Considerations. The study was conducted using previously collected, aggregated, and de-identified data obtained from routine clinical practice. No personally identifiable patient information was accessed or used. No additional diagnostic or therapeutic interventions were performed as part of the study.
Informed Consent. The analysis was based on previously collected, de-identified data and did not involve direct patient participation or the collection of additional personal information. No individual patient contact was undertaken as part of the present analysis.
Data availability: The aggregated data underlying this analysis are available from the corresponding author upon reasonable request.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Acknowledgments: The authors sincerely thank the allergists of the Republic of Kazakhstan who took part in the analysis of AIT clinical practice and provided de-identified medical record data for this analysis. The authors also thank the healthcare institutions whose specialists participated in the collection, systematization, and expert review of the materials.
Publication Statement: The authors confirm that the manuscript has not been previously published, has not been submitted to another publication, and is not under consideration by another journal.

Information about the authors:
Elena F. Kovzel: MD, DSc (Republic of Kazakhstan, Russian Federation), Professor, Head of the Center for Immunology and Allergology, Corporate Fund "University Medical Center"; Chief External Allergist-Immunologist of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. **e-mail:** Elena.Kovzel@umc.org.kz, **tel.:** +7 705 779 96 52; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2383-0264
Galiya M. Tussupbekova: PhD, Chief Allergist-Immunologist and Head of the Center for Allergology, Immunology and Dermatovenereology, Hospital of the Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan; Professor, Department of Internal Medicine with a Course in Allergology and Immunology, Astana Medical University. **e-mail:** galiya.tgm@gmail.com, **tel.:** +7 777 724 50 27; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-6371-9176
Zamza S. Khairullina: Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. **e-mail:** zamza717@mail.ru, **tel.:** +7 701 335 14 39; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-4156-565X; Scopus Author ID: 60549547500
Danara N. Artygaliyeva: Allergist-Immunologist of the Highest Qualification Category; Medical Director, Allergo Clinic. **e-mail:** artdanara@mail.ru, **tel.:** +7 701 938 34 08; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-5265-8192
Svetlana A. Volodchenko: Allergist-Immunologist, Center for Immunology and Allergology, Corporate Fund "University Medical Center". **e-mail:** svetlanasv888@mail.ru, **tel.:** +7 701 442 02 54; **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-7577-5172
Corresponding author: Elena F. Kovzel - Elena.Kovzel@umc.org.kz

ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНДІРІС ТЕХНОЛОГИЯСЫ
ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
PHARMACEUTICAL PRODUCTION TECHNOLOGY

Получено: 09 октября 2026 г.
Принято: 12 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.371:616.98:579.841.93
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.8

Тип статьи: *оригинальная научная статья*

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА РЕКОМБИНАНТНОЙ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ БРУЦЕЛЛЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Ахметсадыков Н.Н.[1], Зикибаева К.Б.[1], Нурмухамбетова А.Б.[1], Иманбекова Т.А.[1], Шанбаев Б.У.[1], Абекова А.О.[1], Сванбаев А.А.[1], Нуролда Е.[1], Рахим М.А.[1], Жапаркулова К.А.[2], Қосылғанова А.Е.[2], Атаканова А.А.[2], Мухитденова А.М.[2], Червякова О.В.[3]

[1] Товарищество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие «Антиген», пос. Абай, Алматинская область, Казахстан
[2] Некоммерческое акционерное общество "Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова", Алматы, Казахстан
[3] Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Национальный холдинг «QazBioPharm», пгт Гвардейский, Жамбылская область, Казахстан

Введение. Разработка рекомбинантных вирусных векторных вакцин требует создания воспроизводимых и масштабируемых технологий производства, обеспечивающих стабильность критических параметров процесса и показателей качества готового лекарственного препарата. Несмотря на значительный прогресс в разработке кандидатных вакцин против бруцеллеза человека, вопросы их промышленного производства остаются недостаточно изученными.
Цель. Разработать и технологически обосновать процесс промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека на основе рекомбинантного каприпоксвируса.
Материалы и методы. Исследование проводилось в 2025–2026 гг. на базе ТОО «Научно-производственное предприятие „Антиген“» (Алматинская область, Республика Казахстан). В работе использовали рекомбинантные вирусы rSPPV(TK-)OMP16 и rSPPV(TK-)OMP19/sodC, клетки линии Vero и последовательную систему масштабирования культивирования с использованием биореакторов CelCradle™ и TideXcell®. Разработанный технологический процесс включал upstream-стадию получения вирусной биомассы, тангенциальную ультрафильтрацию, мультимодальную хроматографическую очистку на сорбенте Capto™ Core 700, получение активной фармацевтической субстанции (АФС) и асептическое получение готовой лекарственной формы. Воспроизводимость процесса оценивали по результатам трех независимых опытно-промышленных серий с расчетом среднего значения, стандартного отклонения и коэффициента вариации.
Результаты. Последовательное масштабирование обеспечило увеличение клеточной биомассы Vero от 1,5–2,0×10^8 до 1,5–2,0×10^{10} клеток. Инфекционный титр полученной вирусной биомассы составил 6,29±0,19 и 6,53±0,21 log $TCID_{50}$/мл для rSPPV(TK-)OMP16 и rSPPV(TK-)OMP19/sodC соответственно. Для большинства оцениваемых технологических параметров коэффициент вариации не превышал 10%. После хроматографической очистки содержание остаточной ДНК составило 5,0±1,0 нг/доза, остаточного белка — 18,0±2,6 нг/доза. Инфекционный титр готовой вакцины составил 5,66±0,08 log $TCID_{50}$/мл. Полученные данные подтвердили воспроизводимость разработанного процесса и стабильность основных показателей качества в трех опытно-промышленных сериях.
Обсуждение. Полученные результаты показали, что выбранная схема масштабирования позволяет стабильно получать необходимую клеточную и вирусную биомассу при переходе к опытно-промышленному производству. Сочетание тангенциальной ультрафильтрации и мультимодальной хроматографии обеспечило снижение содержания остаточной ДНК и белка при сохранении инфекционной активности вирусного вектора. Воспроизводимость основных технологических показателей в трех сериях подтверждает возможность использования разработанной схемы для дальнейшего масштабирования производства.
Заключение. Разработана интегрированная масштабируемая технология получения рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека, охватывающая стадии культивирования клеток Vero, репликации вирусного вектора, получения и очистки АФС и приготовления готовой лекарственной формы. Разработанный

процесс может служить технологической основой для дальнейшего промышленного производства и последующих доклинических исследований вакцины.

Ключевые слова: бруцеллез, рекомбинантная векторная вакцина, каприпоксвирус, клетки Vero, биореакторы, активная фармацевтическая субстанция, тангенциальная ультрафильтрация, мультимодальная хроматография, масштабирование, промышленное производство.

DEVELOPMENT OF AN INDUSTRIAL MANUFACTURING TECHNOLOGY FOR A RECOMBINANT VIRAL VECTOR VACCINE AGAINST HUMAN BRUCELLOSIS

Akhmetsadykov N.N.[1], Zikibayeva K.B.[1], Nurmukhambetova A.B.[1], Imanbekova T.A.[1], Shanbayev B.U.[1], Abekova A.O.[1], Svanbayev A.A.[1], Nurolda E.[1], Rakhim M.A.[1], Zhaparkulova K.A.[2], Kossylganova A.E.[2], Atakanova A.A.[2], Mukhitdenova A.M.[2], Chervyakova O.V.[3]

[1] Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay, Almaty Region, Kazakhstan
[2] Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
[3] Research Institute for Biological Safety Problems, National Holding "QazBioPharm", Gvardeisky, Zhambyl Region, Kazakhstan

Introduction. The development of recombinant viral vector vaccines requires reproducible and scalable manufacturing technologies that ensure the stability of critical process parameters and the quality attributes of the finished medicinal product. Despite significant progress in the development of candidate vaccines against human brucellosis, their industrial manufacturing processes remain insufficiently studied.

Aim. To develop and technologically substantiate an industrial manufacturing process for a recombinant viral vector vaccine against human brucellosis based on a recombinant capripoxvirus.

Materials and Methods. The study was conducted in 2025–2026 at the Scientific and Production Enterprise “Antigen” LLP (Almaty Region, Republic of Kazakhstan). Recombinant viruses rSPPV(TK-)OMP16 and rSPPV(TK-)OMP19/sodC, Vero cells, and a sequential culture scale-up system using CelCradle™ and TideXcell® bioreactors were employed. The developed manufacturing process included an upstream stage for viral biomass production, tangential flow ultrafiltration, multimodal chromatographic purification using Capto™ Core 700 resin, production of the active pharmaceutical ingredient (API), and aseptic preparation of the finished dosage form. Process reproducibility was evaluated using data from three independent pilot-scale manufacturing batches by calculating the mean, standard deviation, and coefficient of variation.

Results. Sequential scale-up increased the Vero cell biomass from 1.5–2.0 × 10^8 to 1.5–2.0 × 10^{10} cells. The infectious titers of the resulting viral biomass were 6.29 ± 0.19 and 6.53 ± 0.21 log $TCID_{50}$/mL for rSPPV(TK-)OMP16 and rSPPV(TK-)OMP19/ sodC, respectively. The coefficient of variation did not exceed 10% for most evaluated process parameters. Following chromatographic purification, residual DNA and residual protein levels were 5.0 ± 1.0 ng/dose and 18.0 ± 2.6 ng/dose, respectively. The infectious titer of the finished vaccine was 5.66 ± 0.08 log $TCID_{50}$/mL. The results confirmed the reproducibility of the developed manufacturing process and the stability of the principal quality attributes across three pilot-scale batches.

Discussion. The results showed that the selected scale-up strategy enabled stable production of the required cell and viral biomass during transition to pilot-scale manufacturing. The combination of tangential flow ultrafiltration and multimodal chromatography reduced residual DNA and protein levels while preserving the infectivity of the viral vector. The reproducibility of the main process parameters across three batches supports the further scale-up of the developed manufacturing process.

Conclusion. An integrated and scalable manufacturing technology for a recombinant viral vector vaccine against human brucellosis was developed, encompassing Vero cell cultivation, viral vector replication, API production and purification, and preparation of the finished dosage form. The developed process may provide a technological basis for further industrial manufacturing and subsequent preclinical evaluation of the vaccine.

Keywords: brucellosis, recombinant viral vector vaccine, capripoxvirus, Vero cells, bioreactors, active pharmaceutical ingredient, tangential flow ultrafiltration, multimodal chromatography, scale-up, industrial manufacturing.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

АДАМ БРУЦЕЛЛЕЗІНЕ ҚАРСЫ РЕКОМБИНАНТТЫ ВЕКТОРЛЫҚ ВАКЦИНАНЫ ӨНЕРКӘСІПТІК ӨНДІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӘЗІРЛЕУ

Ахметсадыков Н.Н.[1], Зикибаева К.Б.[1], Нурмухамбетова А.Б.[1], Иманбекова Т.А.[1], Шанбаев Б.У.[1], Абекова А.О.[1], Сванбаев А.А.[1], Нуролда Е.[1], Рахим М.А.[1], Жапаркулова К.А.[2], Қосылғанова А.Е.[2], Атаканова А.А.[2], Мухитденова А.М.[2], Червякова О.В.[3]

[1] «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» жауапкершілігі шектеулі серіктестігі, Абай ауылы, Алматы облысы, Қазақстан

[2] «С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Алматы, Қазақстан

[3] Биологиялық қауіпсіздік проблемалары ғылыми-зерттеу институты, «QazBioPharm» ұлттық холдингі, Гвардейский кенті, Жамбыл облысы, Қазақстан

Кіріспе. Рекомбинантты вирустық векторлық вакциналарды әзірлеу технологиялық процестің критикалық параметрлері мен дайын дәрілік препарат сапасы көрсеткіштерінің тұрақтылығын қамтамасыз ететін қайталанымды және ауқымдалатын өндірістік технологияларды құруды талап етеді. Адам бруцеллезіне қарсы кандидаттық вакциналарды әзірлеуде елеулі жетістіктерге қол жеткізілгеніне қарамастан, оларды өнеркәсіптік өндіру процестері әлі де жеткілікті зерттелмеген.

Мақсаты. Рекомбинантты каприпоксвирус негізінде адам бруцеллезіне қарсы рекомбинантты векторлық вакцинаны өнеркәсіптік өндіру процесін әзірлеу және технологиялық тұрғыдан негіздеу.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу 2025–2026 жылдары «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС базасында (Алматы облысы, Қазақстан Республикасы) жүргізілді. Зерттеуде rSPPV(TK-)OMP16 және rSPPV(TK-)OMP19/sodC рекомбинантты вирустары, Vero жасушалары және CelCradle™ мен TideXcell® биореакторларын қолданатын жасуша дақылын кезең-кезеңімен ауқымдау жүйесі пайдаланылды. Әзірленген технологиялық процесс вирустық биомассаны алудың upstream-сатысын, тангенциалды ағынды ультрафильтрацияны, Capto™ Core 700 сорбентіндегі мультимодальды хроматографиялық тазартуды, белсенді фармацевтикалық субстанцияны (БФС) алуды және дайын дәрілік түрді асептикалық жағдайда дайындауды қамтыды. Процестің қайталанымдылығы үш тәуелсіз тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялың деректері бойынша орташа мәнді, стандартты ауытқуды және вариация коэффициентін есептеу арқылы бағаланды.

Нәтижелер. Кезең-кезеңімен ауқымдау Vero жасушаларының биомассасын 1,5 - 2,0 × 10^8-ден 1,5 - 2,0 × 10^{10} жасушаға дейін арттыруды қамтамасыз етті. Алынған вирустық биомассаның инфекциялық титрі rSPPV(TK-)OMP16 үшін 6,29 ± 0,19 log $TCID_{50}$/мл, ал rSPPV(TK-)OMP19/ sodC үшін 6,53 ± 0,21 log $TCID_{50}$/мл құрады. Бағаланған технологиялық параметрлердің көпшілігі үшін вариация коэффициенті 10%-дан аспады. Хроматографиялық тазартудан кейін қалдық ДНҚ мөлшері 5,0 ± 1,0 нг/доза, ал қалдық ақуыз мөлшері 18,0 ± 2,6 нг/доза болды. Дайын вакцинаның инфекциялық титрі 5,66 ± 0,08 log $TCID_{50}$/мл құрады. Алынған нәтижелер үш тәжірибелік-өнеркәсіптік серияда әзірленген өндірістік процестің қайталанымдылығын және негізгі сапа көрсеткіштерінің тұрақтылығын растады.

Талқылау. Алынған нәтижелер таңдалған ауқымдау сызбасы тәжірибелік-өнеркәсіптік өндіріске көшу кезінде қажетті жасушалық және вирустық биомассаны тұрақты алуға мүмкіндік беретінін көрсетті. Тангенциалды ағынды ультрафильтрация мен мультимодальды хроматографияны үйлестіріп қолдану вирустық вектордың инфекциялық белсенділігін сақтай отырып, қалдық ДНҚ мен ақуыз мөлшерін төмендетуге мүмкіндік берді. Үш сериядағы негізгі технологиялық көрсеткіштердің қайталанымдылығы әзірленген өндірістік сызбаны одан әрі ауқымдау мүмкіндігін растайды.

Қорытынды. Vero жасушаларын өсіруді, вирустық вектордың репликациясын, БФС алу мен тазартуды және дайын дәрілік түрді дайындауды қамтитын адам бруцеллезіне қарсы рекомбинантты векторлық вакцинаны өндірудің интеграцияланған және ауқымдалатын технологиясы әзірленді. Әзірленген процесс вакцинаны одан әрі өнеркәсіптік өндіру және кейінгі доклиникалық зерттеулер жүргізу үшін технологиялық негіз бола алады.

Түйінді сөздер: бруцеллез, рекомбинантты векторлық вакцина, каприпоксвирус, Vero жасушалары, биореакторлар, белсенді фармацевтикалық субстанция, тангенциалды ағынды ультрафильтрация, мультимодальды хроматография, ауқымдау, өнеркәсіптік өндіріс.

Введение.

1.1. Актуальность проблемы

Бруцеллез остается одной из наиболее распространенных бактериальных зоонозных инфекций, представляющей серьезную проблему для общественного здравоохранения и животноводства. Заболевание вызывается бактериями рода Brucella, способными длительно персистировать в клетках макрофагальной системы, что обусловливает хроническое течение инфекции и высокий риск рецидивов. По современным оценкам, ежегодно в мире регистрируется до 1,6–2,1 млн новых случаев заболевания, при этом реальная распространенность инфекции

значительно превышает официальную статистику вследствие сложности лабораторной диагностики и недостаточного эпидемиологического надзора в эндемичных регионах [1–3].

Помимо медицинской значимости, бруцеллез сопровождается существенными экономическими потерями вследствие снижения продуктивности животноводства, вынужденной выбраковки животных и затрат на противоэпизоотические мероприятия [1,4]. Несмотря на применение живых аттенуированных вакцин в ветеринарии, зарегистрированная вакцина против бруцеллеза человека отсутствует, что определяет необходимость разработки безопасных рекомбинантных вакцин нового поколения [1,4,5].

1.2. Современные рекомбинантные вакцины

Одним из наиболее перспективных направлений современной вакцинологии является использование вирусных векторных платформ, обеспечивающих доставку генетической конструкции, кодирующей защитный антиген, непосредственно в клетки организма. Такой подход позволяет индуцировать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ без использования самого патогена и рассматривается как эффективная альтернатива традиционным живым и инактивированным вакцинам [6–8].

Среди существующих вирусных платформ особый интерес представляют каприпоксвирусы (Capripoxvirus, Poxviridae), обладающие высокой генетической стабильностью, вместительным геномом и возможностью экспрессии нескольких чужеродных антигенов одновременно. Эти свойства делают их перспективной основой для создания рекомбинантных вакцин против различных инфекционных заболеваний, включая бруцеллез [6,8].

Вместе с тем разработка рекомбинантной конструкции является лишь первым этапом создания биологического лекарственного препарата. Для практического применения необходима воспроизводимая технология промышленного производства, обеспечивающая стабильные показатели качества и возможность масштабирования процесса [9–12].

1.3. Современные требования к производству

Современная разработка биологических лекарственных препаратов основывается на принципах Quality by Design (QbD), предусматривающих формирование качества на этапах разработки и производства посредством определения критических атрибутов качества (Critical Quality Attributes, CQA), критических параметров процесса (Critical Process Parameters, CPP) и формирования стратегии управления технологическим процессом на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата [11,12].[1]

Производство рекомбинантных вирусных препаратов должно осуществляться в рамках надлежащей производственной практики и предусматривать применение валидированных технологических процессов, квалифицированного оборудования, системы банков клеток и вирусных посевных материалов, а также контроль воспроизводимости критических стадий производства.[2] Для лекарственных препаратов, основанных на системах

[1] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development. Geneva: ICH; 2009; ICH Q9(R1): Quality Risk Management. Geneva: ICH; 2023; ICH Q10: Pharmaceutical Quality System. Geneva: ICH; 2008.

[2] Евразийская экономическая комиссия. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 77 от 3 ноября 2016 г. (с изменениями); Требования к квалификации и валидации. Приложение № 15 к Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 76 от 4 июля 2023 г.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

доставки генов, дополнительные требования распространяются на характеристику исходных биологических материалов, производственный процесс и контроль качества получаемого препарата.[3] Рекомендации Всемирной организации здравоохранения в отношении вакцин предусматривают проведение последовательного внутрипроизводственного контроля и контроля серий готового препарата как элементов обеспечения стабильности производственного процесса и качества выпускаемой продукции.[4]

1.4. Проблема исследования

Несмотря на активное развитие рекомбинантных вирусных платформ, большинство исследований посвящено разработке вирусных конструкций и оценке их иммуногенности, тогда как вопросам создания воспроизводимой промышленной технологии производства уделяется значительно меньше внимания [6–10]. Практически отсутствуют комплексные исследования, посвященные разработке технологии промышленного производства рекомбинантной каприпоксвирусной вакцины против бруцеллеза человека, обеспечивающей воспроизводимость процесса, возможность масштабирования и соответствие современным требованиям фармацевтического производства [9–12].

Цель исследования — разработать и технологически обосновать процесс промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека на основе каприпоксвирусного вектора, обеспечивающий воспроизводимость технологического процесса и стабильность показателей качества готового препарата.

Материалы и методы.

2.1. Этические аспекты

Настоящее исследование не предусматривало проведение экспериментов с участием человека или лабораторных животных. Работа выполнена в рамках разработки технологии промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины и основана на использовании производственной документации, технологических данных и результатов контроля качества опытно-промышленных серий препарата. В связи с отсутствием исследований с участием человека и животных получение одобрения локального комитета по биоэтике не требовалось.

2.2. Общая схема исследования

Исследование проводилось последовательно и включало выбор технологической платформы для масштабируемого культивирования клеток Vero, оптимизацию условий получения рекомбинантного вирусного вектора, разработку downstream-процесса получения активной фармацевтической субстанции, оптимизацию условий хроматографической очистки и организацию асептического производственного процесса с последующим контролем качества активной фармацевтической субстанции и готовой серии вакцины. Полученные результаты использовали для разработки интегрированной технологии промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека.

2.3. Объекты исследования

2.3.1. Рекомбинантные вирусные конструкции

В качестве объектов исследования использовали рекомбинантные каприпоксвирусы rSPPV(TK-)OMP16 и rSPPV(TK-)OMP19/sodC, разработанные в Научно-исследовательском институте проблем биологической безопасности (Республика Казахстан) в качестве вирусной

[3] Евразийская экономическая комиссия. Общая фармакопейная статья «Лекарственные препараты для медицинского применения с использованием систем доставки генов». Код 04/2019:51400.

[4] World Health Organization. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. WHO Technical Report Series. 2013;978:Annex 2.

векторной платформы для создания вакцины против бруцеллеза человека. Получение рекомбинантных вирусов, конструкция экспрессионных кассет и их молекулярно-биологическая характеристика ранее были подробно описаны [9,13]. В настоящем исследовании рекомбинантные вирусы использовали в качестве рабочего вирусного посевного материала при разработке технологии промышленного производства вакцины.

2.3.2. Клеточный субстрат

В качестве клеточного субстрата использовали клетки рабочего банка перевиваемой линии Vero (Working Cell Bank, WCB), поддерживаемого в лаборатории клеточной биотехнологии ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген» (Республика Казахстан). Рабочий банк был сформирован на основе клеточной линии Vero (ATCC® CCL-81™) и соответствовал установленным требованиям по жизнеспособности, морфологическим характеристикам, а также отсутствию бактериальной, грибковой и микоплазменной контаминации.

Для культивирования клеток использовали бессывороточную питательную среду OptiPRO™ SFM (Gibco™, Thermo Fisher Scientific, Великобритания; Cat. №12309), соответствующую требованиям производителя по показателям стерильности, содержанию эндотоксинов, осмоляльности и pH.

Клетки рабочего банка Vero использовали для репродукции рекомбинантных вирусов rSPPV(TK-)OMP16 и rSPPV(TK-)OMP19/sodC в процессе разработки технологии промышленного производства вакцины.

2.3.3. Технологические платформы и материалы

Разработку технологии промышленного производства осуществляли с использованием последовательной системы масштабирования, включающей культуральные флаконы T-flask, биореактор CelCradle™ 500-AP и промышленную биореакторную систему TideXcell®, основанные на технологии культивирования клеток на макроносителях BioNOC™ II (Esco Aster Pte. Ltd., Сингапур). CelCradle™ применяли для получения инокулята, а TideXcell® — для промышленного культивирования клеток Vero и репликации рекомбинантного вирусного вектора. Обе системы обеспечивают культивирование адгезивных клеток по технологии Tide Motion, предусматривающей периодическое чередование погружения макроносителей в культуральную среду и их аэрации, что способствует эффективному массопереносу при низком уровне гидродинамического воздействия на клетки.

Для разработки процесса получения активной фармацевтической субстанции использовали фермент Benzonase® (Merck, Германия), систему тангенциальной ультрафильтрации Pellicon® Biomax с мембраной номинальной молекулярно-массовой отсечки 300 кДа, а также мультимодальный хроматографический сорбент Capto™ Core 700 (Cytiva, Швеция). Буферные системы и параметры очистки подбирали в ходе разработки технологии получения активной фармацевтической субстанции.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

2.4. Общая характеристика технологического процесса

Разработка технологии промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека осуществлялась в соответствии с принципами Quality by Design (QbD) и требованиями надлежащей производственной практики (GMP). Технологический процесс включал последовательные стадии получения вирусной биомассы, очистки и получения активной фармацевтической субстанции, приготовления готовой лекарственной формы, асептического розлива и контроля качества продукции. Общая схема технологического процесса представлена на *рисунке 1*.

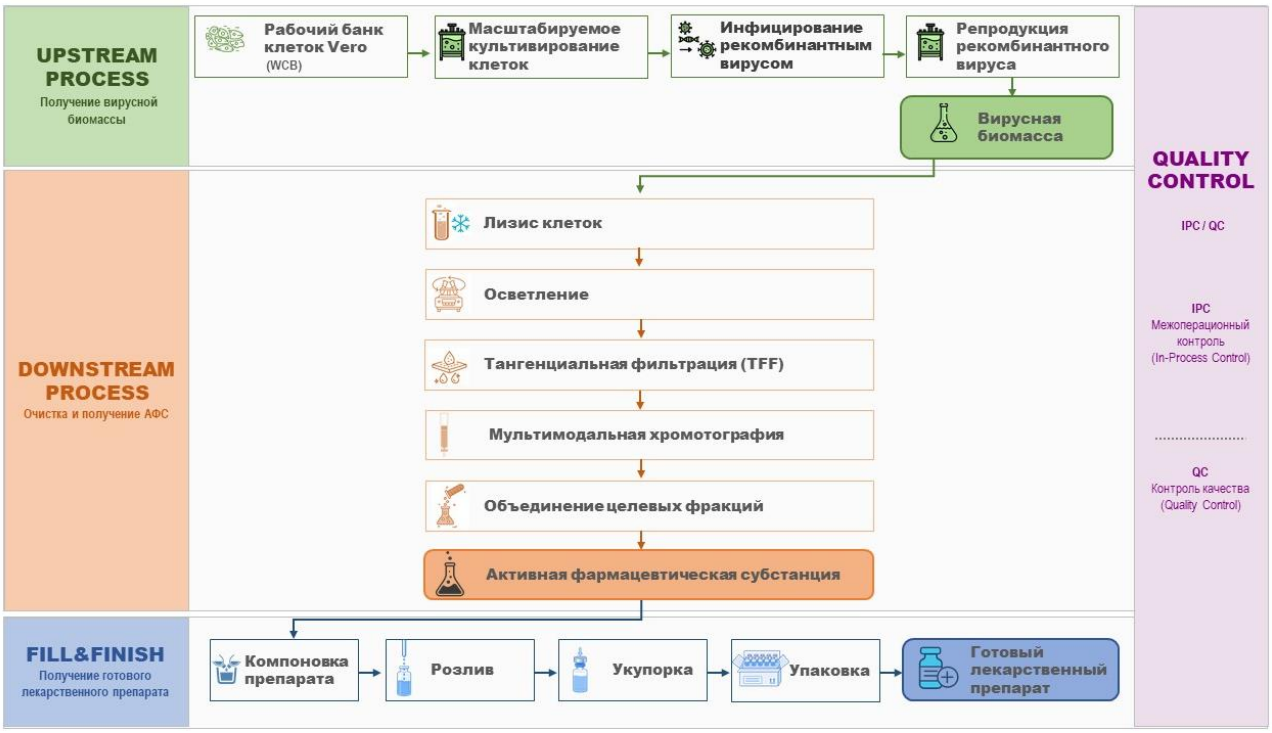


Рисунок 1 *- Общая схема технологического процесса промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека. Источник: составлено авторами*

При разработке технологии особое внимание уделяли идентификации критических стадий процесса, обеспечению воспроизводимости технологических операций и достижению стабильных показателей качества активной фармацевтической субстанции и готового лекарственного препарата. Оптимизация параметров процесса проводилась последовательно на этапах Upstream Process, Downstream Process и Fill & Finish Process с последующей оценкой соответствия полученных серий установленным требованиям качества.

2.4.1. Разработка upstream-процесса получения вирусной биомассы

Разработку upstream-процесса осуществляли с использованием последовательной системы масштабирования культуры клеток Vero, включающей получение посевного материала, промежуточное масштабирование и промышленное культивирование. Масштабирование проводили поэтапно с использованием единой технологии культивирования адгезивных клеток на макроносителях BioNOC™ II, обеспечивающей воспроизводимый переход между лабораторным и промышленным этапами производства.

На первом этапе клетки рабочего банка Vero культивировали в культуральных флаконах (T-flask) до получения необходимого количества посевного материала. Затем клеточную суспензию переносили в биореактор CelCradle™ 500-AP (Esco Aster Pte. Ltd., Singapore), где осуществляли

промежуточное масштабирование культуры. После формирования достаточной клеточной биомассы культуру переносили в промышленную биореакторную систему TideXcell®, основанную на технологии Tide Motion, предусматривающей периодическое чередование фаз погружения макроносителей в культуральную среду и их аэрации, что обеспечивает эффективный массоперенос при минимальном механическом воздействии на клетки.

Перед запуском производственного цикла выполняли подготовку биореакторной системы, включающую проверку герметичности технологического контура, подготовку культуральной среды и калибровку встроенных датчиков контроля процесса. Контроль параметров культивирования осуществляли с использованием штатной системы автоматического управления биореактора, обеспечивающей непрерывный мониторинг температуры, pH, концентрации растворенного кислорода (DO) и содержания CO_2. Калибровку датчиков pH и DO проводили перед началом производственного цикла в соответствии с рекомендациями производителя оборудования.

Клетки культивировали в бессывороточной питательной среде OptiPRO™ SFM. Перед стадией репликации рекомбинантного вирусного вектора выполняли замену культуральной среды и адаптацию клеточной культуры к условиям бессывороточного культивирования. Инфицирование осуществляли после достижения клеточной культурой установленных технологических критериев. В процессе культивирования и репликации рекомбинантного вирусного вектора осуществляли межоперационный контроль, включающий определение клеточной биомассы, скорости потребления глюкозы (Glucose Uptake Rate, GUR), значений pH, концентрации растворенного кислорода (DO), содержания CO_2 и жизнеспособности клеток. Полученные показатели использовали для оценки состояния клеточной культуры и принятия технологических решений на различных стадиях upstream-процесса.

2.4.2. Разработка downstream-процесса получения активной фармацевтической субстанции

После завершения стадии репликации вируссодержащий материал подвергали последовательной очистке, включающей предварительную обработку (лизис), осветление, концентрирование, диафильтрацию и мультимодальную хроматографическую очистку.

Для высвобождения клеточно-ассоциированных вирусных частиц вируссодержащий материал подвергали трём циклам замораживания при −70 °C с последующим оттаиванием при комнатной температуре. После этого проводили обработку ферментом Benzonase® (Merck, Германия) в конечной концентрации 25 U/ml, а затем осветление вирусной суспензии центрифугированием при 4000 об/мин в течение 30 минут.

Концентрирование и диафильтрацию осуществляли методом тангенциальной ультрафильтрации с использованием кассет Pellicon® Biomax (Merck Millipore, США) с молекулярно-массовой отсечкой 300 кДа при скорости потока 18–20 мл/мин, трансмембранном давлении 1,0–2,5 бар и температуре 2–8 °C. Диафильтрацию проводили 5 диаобъемами Static Buffer.

Для подготовки вирусного концентрата к хроматографической очистке использовали Static Buffer, содержащий 35,6 г NaH_2PO_4, 3,16 г Tris-HCl и 58,4 г NaCl на 2000 мл с доведением pH до 7,8.

Хроматографическую очистку выполняли на системе NGC™ Chromatography System (Bio-Rad, США) с использованием сорбента Capto™ Core 700 (Cytiva, Швеция). После эквилибрации колонки подготовленный вирусный концентрат непосредственно наносили на колонку при скорости потока 5 мл/мин. В ходе процесса контролировали давление в системе, проводимость и ультрафиолетовое поглощение при длинах волн 255 и 280 нм.

Все операции после стадии концентрирования выполняли в асептических условиях чистых помещений.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Тангенциальную ультрафильтрацию проводили в замкнутой стерильной системе, а хроматографическую очистку и объединение целевых фракций осуществляли в шкафах биологической безопасности класса II

2.5. Методы контроля качества

Контроль качества активной фармацевтической субстанции, промежуточного продукта и готового лекарственного препарата проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан, Фармакопеи Евразийского экономического союза, Европейской фармакопеи и внутренних нормативных документов предприятия.[5]

На всех критических стадиях технологического процесса осуществляли межоперационный контроль (In-Process Control, IPC), а после завершения отдельных этапов производства — контроль качества (Quality Control, QC) продукции.

Контроль физико-химических показателей включал визуальную оценку внешнего вида препарата, определение pH потенциометрическим методом, осмоляльности криоскопическим методом, а также количественное определение маннитола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и остаточного содержания гентамицина микробиологическим методом. Для готового лекарственного препарата дополнительно контролировали извлекаемый объем.

Подлинность рекомбинантного вирусного вектора подтверждали методом полимеразной цепной реакции с детекцией специфических генетических вставок OMP16 и OMP19/sodC, а экспрессию продуктов генетической вставки оценивали методом иммуноблоттинга с использованием специфических антител к соответствующим рекомбинантным белкам. Биологические показатели качества включали определение инфекционного титра рекомбинантного вирусного вектора методом $TCID_{50}$ на культуре клеток Vero с расчетом по методу Рида—Менча [14]. Безопасность продукции подтверждали определением содержания остаточных белков клеток Vero, остаточной ДНК клеток-хозяев методом количественной ПЦР в режиме реального времени, бактериальных эндотоксинов LAL-тестом, отсутствия микоплазм методом ПЦР, микробиологической чистоты культуральными методами, а также отсутствия репликативно-компетентных поксвирусов (RCA) с использованием пермиссивных клеточных линий и последующего ПЦР-подтверждения.[6]

2.6. Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили по данным трех независимых опытно-промышленных (валидационных) серий технологического процесса. Для количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV), характеризующий воспроизводимость технологического процесса. Результаты представляли в виде M ± SD. Статистический анализ носил описательный характер и использовался для оценки стабильности критических параметров процесса (CPP) и критических атрибутов качества (CQA) на различных этапах

[5] Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Москва: Евразийская экономическая комиссия; 2024; European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023; Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1–2. 3-е изд. Астана: Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий; 2024.

[6] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023; Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 2. 3-е изд. Астана: Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий; 2024.

производства рекомбинантной векторной вакцины. Расчеты выполняли с использованием Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corp., США).

Результаты.

3.1. Выбор технологической платформы для промышленного культивирования рекомбинантного вирусного вектора.

При разработке технологии промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека был проведен сравнительный анализ технологических платформ, применяемых для культивирования адгезивной культуры клеток Vero. В качестве основных критериев оценки рассматривали возможность масштабирования процесса, достижение высокой клеточной биомассы, степень автоматизации производства, воспроизводимость процесса и соответствие современным требованиям GMP.

В качестве клеточного субстрата были выбраны клетки линии Vero, поскольку они являются одной из наиболее широко используемых клеточных линий для промышленного производства вирусных вакцин человека, обладают высокой восприимчивостью к вирусным инфекциям и соответствуют современным регуляторным требованиям к производству иммунобиологических лекарственных препаратов [15,16].

Результаты сравнительной оценки технологических платформ представлены в *таблице 1*. Установлено, что традиционное статическое культивирование обеспечивает получение ограниченной клеточной биомассы (1,5–2,0 × 10^8 клеток) и сопровождается высокой трудоемкостью вследствие большого количества ручных операций, что существенно ограничивает возможность его применения при промышленном производстве. Использование биореакторной системы CelCradle™ 500-AP позволило увеличить выход клеток до 1,5–2,0 × 10^9 клеток и обеспечить эффективное промежуточное масштабирование процесса.

Таблица 1 – Сравнительная оценка технологических платформ, рассмотренных при разработке процесса промышленного производства рекомбинантной вакцины BruVac-CPX

Критерий	**Статическое культивирование**	**CelCradle™ 500-AP**	**TideXcell®**
Этап применения	Получение посевной культуры	Промежуточное масштабирование	Промышленное масштабирование
Тип системы	T-flask / Cell Factory	Биореактор Tide Motion	Биореактор Tide Motion
Тип носителя	Пластиковая или стеклянная поверхность	BioNOC™ II	BioNOC™ II
Количество носителей	отсутствуют	850	8500
Принцип масштабирования	Увеличение числа флаконов	Увеличение количества макроносителей	Линейное масштабирование процесса
Получаемая клеточная биомасса	1,5–2,0 ×10^8 клеток	1,5–2,0 ×10^9 клеток	1,5–2 ×10^{10} клеток
Кратность увеличения клеточной массы*	1×	≈10×	≈100×
Среднее количество клеток на одном макроносителе	—	1,1 ×10^6	1,5 ×10^6
Возможность культивирования в бессывороточной среде	Ограниченная	Да	Да
Автоматический контроль pH, DO и температуры	Нет	Частично	Полностью
Количество ручных операций	Высокое	Среднее	Минимальное
Масштабируемость	Низкая	Средняя	Высокая
Воспроизводимость процесса	Ограниченная	Высокая	Высокая
Соответствие требованиям GMP	Ограниченное	Высокое	Высокое

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Использование в окончательной технологии	Только получение посевной культуры	Получение инокулята	Получение вирусной биомассы для производства АФС
Итоговая оценка	Не подходит для промышленного производства	Используется как промежуточная стадия	Выбрана в качестве основной производственной платформы

Наиболее эффективной платформой для дальнейшей разработки технологии оказался биореактор TideXcell®, основанный на технологии Tide Motion. Применение данной системы обеспечило получение 1,5–2 $\times 10^{10}$ клеток перед заражением вирусом, что приблизительно в 100 раз превышало клеточную биомассу, достигаемую при использовании статических методов культивирования.

На основании проведенной сравнительной оценки в качестве основной производственной платформы для последующей оптимизации процесса культивирования и получения рекомбинантного вирусного материала была выбрана система TideXcell®, обеспечивающая наилучшее сочетание производительности, масштабируемости и воспроизводимости технологического процесса.

3.2. Оптимизация условий культивирования клеток Vero

После выбора технологической платформы следующим этапом разработки являлась оптимизация условий культивирования клеток Vero, направленная на получение высокой клеточной биомассы, необходимой для последующей репликации рекомбинантного вирусного вектора.

Масштабирование клеточной культуры осуществляли последовательно. На первом этапе клетки Vero культивировали в культуральных флаконах (T-flask) до получения необходимого объема посевного материала. Затем клеточную суспензию переносили в биореактор **C**elCradle™ 500-AP, где проводили промежуточное масштабирование культуры на макроносителях BioNOC™ II [17]. После достижения требуемой клеточной биомассы культуру переносили в биореактор TideXcell®, обеспечивающий дальнейшее промышленное масштабирование процесса с сохранением принципа культивирования на макроносителях и аналогичных гидродинамических условий [18].

Перед стадией репликации рекомбинантного вирусного вектора ростовую среду заменяли на бессывороточную среду OptiPRO™, после чего клетки адаптировали к новым условиям культивирования в течение 48 часов. По завершении периода адаптации клеточная биомасса достигала 1,5–2 $\times 10^{10}$ клеток, что обеспечивало проведение последующей стадии инфицирования рекомбинантным вирусным вектором.

Последовательное масштабирование сопровождалось увеличением клеточной биомассы от 1,5–2,0 $\times$ 10^8 клеток на этапе культивирования в T-flask до 1,5–2,0 $\times$ 10^9 клеток в системе CelCradle™ 500-AP и 1,5–2 $\times$ 10^{10} клеток в биореакторе TideXcell® (*рисунок 2*). Достигнутая клеточная биомасса обеспечивала получение необходимого количества вирусного материала для последующих стадий технологического процесса.

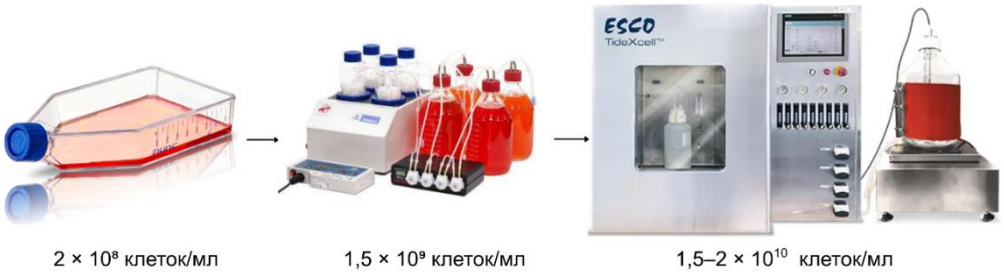


Рисунок 2 - Последовательное масштабирование культуры клеток Vero от лабораторного культивирования в T-flask до промышленной системы TideXcell® с увеличением клеточной биомассы на каждом этапе процесса.
Источник: составлено авторами с использованием изображений оборудования с официального сайта Esco Healthcare (Esco Aster[7]

3.3. Мониторинг процесса репликации рекомбинантного вирусного вектора в системе TideXcell®

После получения необходимой клеточной биомассы проводили инфицирование клеток Vero рекомбинантным вирусным вектором. Контроль процесса репликации осуществляли по совокупности технологических параметров, характеризующих метаболическую активность клеточной культуры и динамику развития вирусной инфекции. Основными критериями являлись скорость потребления глюкозы (Glucose Uptake Rate, GUR), концентрация растворенного кислорода (DO), концентрация углекислого газа (CO_2), показатели pH и жизнеспособность клеток [19].

Перед инфицированием ежедневно определяли остаточную концентрацию глюкозы в культуральной среде и рассчитывали скорость ее потребления (GUR). После замены культуральной среды наблюдалось последовательное увеличение GUR, отражающее восстановление метаболической активности клеток Vero. Инфицирование проводили после достижения клеточной биомассы более 1,5 × 10^{10} клеток и скорости потребления глюкозы около 21,7 г/сут, что соответствовало экспоненциальной фазе роста клеточной культуры и являлось оптимальным моментом для начала репликации рекомбинантного вирусного вектора.

В процессе репликации ежедневно контролировали показатели pH, DO и CO_2. На протяжении активной фазы репликации значения DO оставались стабильными и находились в диапазоне 68,4–72,5%, что свидетельствовало о сохранении высокой метаболической активности клеточной культуры. К завершению процесса наблюдалось увеличение DO до 83,7%, обусловленное снижением потребления кислорода вследствие развития вирусной инфекции и гибели клеток. Достижение данной тенденции использовали как один из критериев завершения репликации и перехода к стадии сбора вируссодержащего материала.

Одновременно контролировали концентрацию CO_2, используемую системой автоматического регулирования pH. В процессе культивирования концентрацию CO_2 последовательно снижали с 10% до 5%, а затем до 1%, что сопровождалось стабилизацией значений

[7] Esco Healthcare. TideXcell® Pilot Scale Bioreactor. Официальный сайт производителя. Дата обращения: 10.08.2026. URL: https://escoasterbioeng.com/tide_technology/cell_cultivation/TideXcell; https://escoasterbioeng.com/Products/bioreactors-and-fermenters

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

pH в диапазоне 7,00–7,27 и соответствовало снижению метаболической активности клеточной культуры на завершающей стадии репликации.

Окончательное решение о переходе к стадии сбора вируссодержащего материала принимали на основании совокупности технологических критериев, включающих показатели GUR, DO, CO_2, pH и жизнеспособности клеток (*таблица 2*). Использование комплексного мониторинга обеспечивало воспроизводимое проведение стадии репликации рекомбинантного вирусного вектора и стандартизировало принятие технологических решений в условиях промышленного культивирования.

Таблица 2 – Критические технологические параметры стадии репликации рекомбинантного вирусного вектора

Контролируемый параметр	Рабочий критерий	Технологическое решение
Клеточная биомасса	>1,5 × 10^{10} клеток	Проведение инфицирования
Фаза роста клеток	Экспоненциальная	Проведение инфицирования
Скорость потребления глюкозы (GUR)	≈21,7 г/сут	Проведение инфицирования
DO	Стабильные значения 68–73%; последующий рост	Сбор вируссодержащего материала до достижения DO 100%
CO_2	Последовательное снижение 10 → 5 → 1%	Контроль метаболической активности и завершения репликации
pH	7,00–7,27	Поддержание оптимальных условий культивирования

3.4. Разработка downstream-процесса получения активной фармацевтической субстанции

После завершения стадии репликации рекомбинантного вирусного вектора была разработана последовательная схема downstream-процесса получения активной фармацевтической субстанции, включающая стадии предварительной обработки вирусного материала, осветления и концентрирования, а также финальной хроматографической очистки (*рисунок 3*).

На этапе предварительной обработки вируссодержащий материал подвергали циклам замораживания–оттаивания, обеспечивающим высвобождение клеточно-ассоциированных вирусных частиц. После лизиса проводили обработку бензоназой для деградации остаточной клеточной ДНК и снижения вязкости вирусной суспензии, что повышало эффективность последующих стадий очистки.

Следующим этапом являлось осветление вирусной суспензии с удалением клеточного дебриса и нерастворимых компонентов культуры. После осветления вирусный материал концентрировали методом тангенциальной ультрафильтрации с использованием мембраны 300 кДа. Данная стадия обеспечивала концентрирование вирусного материала, проведение диафильтрации и замену технологического буфера перед хроматографической очисткой.

В ходе разработки технологии первоначально использовали сахарозо-фосфатный буфер. Однако при переходе к мультимодальной хроматографии было установлено, что кондуктивность вирусного концентрата существенно отличается от кондуктивности буфера эквилибрации сорбента Capto™ Core 700, что снижало воспроизводимость процесса. Поскольку разработанная технология не предусматривала промежуточного хранения вирусного концентрата между стадиями ультрафильтрации и очистки, схема была оптимизирована путем непосредственной замены буфера после TFF на рабочий Static Buffer, используемый для подготовки и эквилибрации хроматографической системы. Такое решение позволило обеспечить совместимость вирусного концентрата с условиями хроматографического разделения и исключить дополнительную стадию адаптации образца перед загрузкой на колонку.

Финальная очистка осуществлялась методом мультимодальной хроматографии

на сорбенте Capto™ Core 700, обеспечивающем удаление остаточных белков клетки-хозяина, фрагментов ДНК и других низкомолекулярных примесей при сохранении вирусных частиц в проточной фракции [20,21]. Полученные проточные фракции объединяли для получения очищенной активной фармацевтической субстанции. Сбор фракций осуществляли под контролем сигналов ультрафиолетового поглощения при 255 и 280 нм. Воспроизводимый хроматографический профиль подтверждал стабильность разработанного процесса очистки (*рисунок 4*).

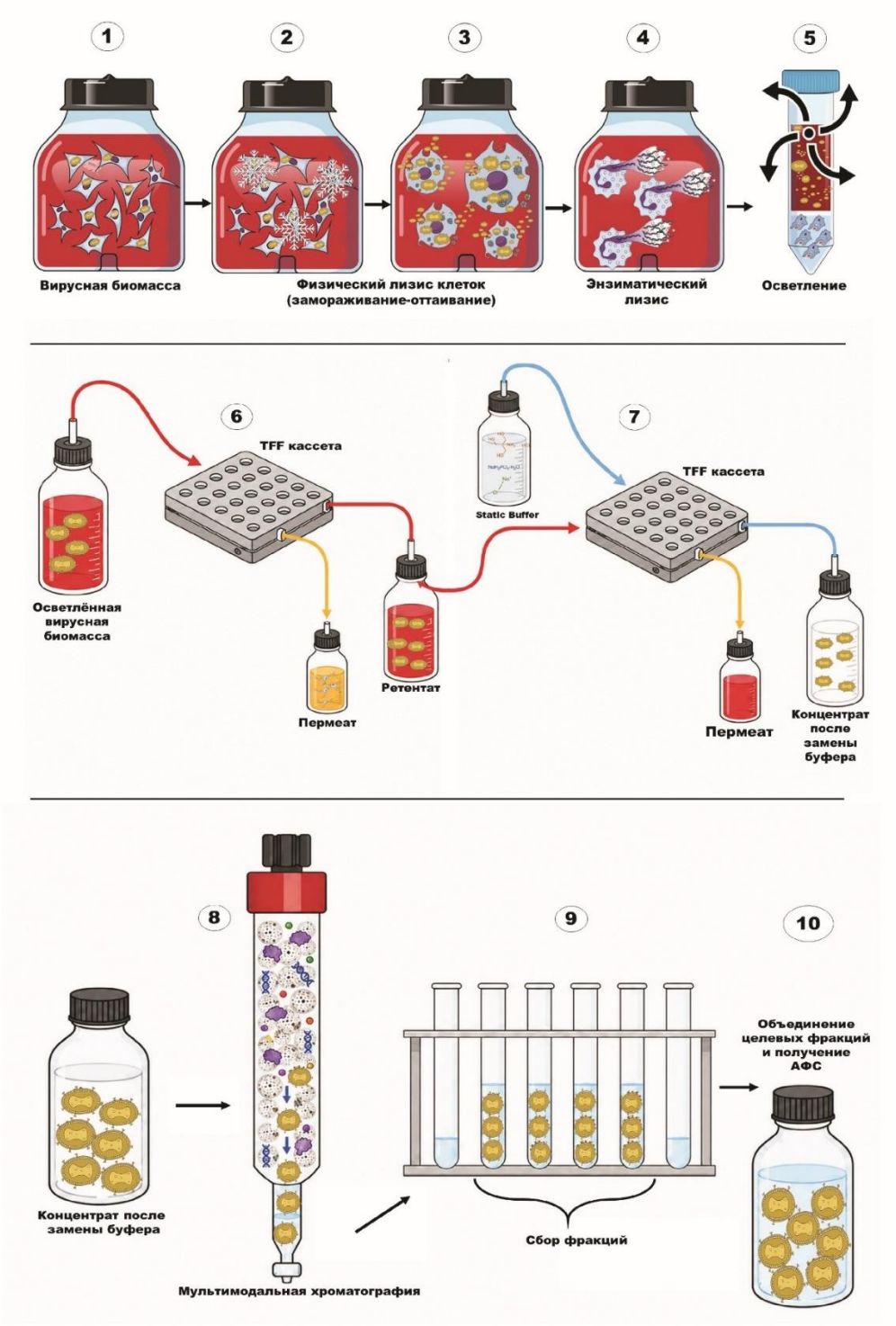


Рисунок 3 - Схема downstream-процесса получения АФС
Источник: составлено авторами

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

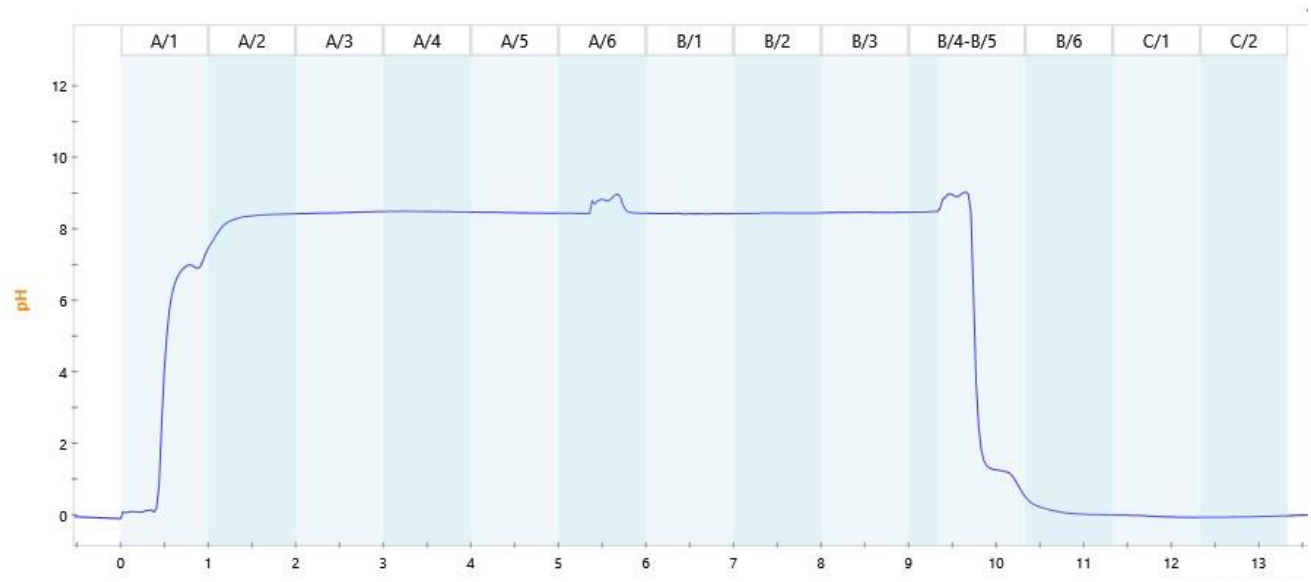


Рисунок 4 - Хроматографический профиль очистки рекомбинантного вирусного вектора на сорбенте Capto™ Core 700.
Источник: результаты собственных исследований

Особое внимание при разработке процесса было уделено обеспечению асептического исполнения downstream-процесса. Поскольку применение стерилизующей фильтрации для каприпоксвирусных векторов ограничено из-за крупных размеров вирусных частиц и риска их потери на мембранных фильтрах [22], все стадии после концентрирования выполняли в контролируемых условиях чистых помещений. Тангенциальная ультрафильтрация проводилась в замкнутой стерильной системе, а хроматографическая очистка и сбор целевых фракций осуществлялись в шкафах биологической безопасности, что обеспечивало защиту вирусного материала от вторичной микробной контаминации без применения стерилизующей фильтрации.

Таким образом, разработанный downstream-процесс объединил стадии подготовки, концентрирования и хроматографической очистки вирусного материала в единую масштабируемую технологическую схему. Оптимизация условий подготовки образца к мультимодальной хроматографии и организация асептического исполнения процесса позволили обеспечить воспроизводимое получение активной фармацевтической субстанции, пригодной для последующего производства рекомбинантной векторной вакцины.

3.5 Получение активной фармацевтической субстанции и готовой серии вакцины

После объединения целевых фракций проводили контроль качества активной фармацевтической субстанции (АФС) в соответствии со спецификацией предприятия. Полученная АФС соответствовала установленным требованиям по инфекционной активности и показателям чистоты и использовалась для приготовления лекарственной формы путем смешивания с защитной средой. Далее препарат подвергали асептическому розливу и укупорке в условиях чистых помещений и шкафов биологической безопасности, что обеспечило получение готовой серии рекомбинантной векторной вакцины без применения стерилизующей фильтрации.

Воспроизводимость разработанной технологии оценивали по результатам трех независимых опытно-промышленных серий (*таблица 3*). Анализ показал высокую стабильность основных критических параметров процесса (CPP) и критических атрибутов качества (CQA). Коэффициент вариации для большинства исследованных показателей не превышал 10 %, включая жизнеспособность клеток (2,3 %), скорость потребления глюкозы (3,9 %), pH (0,8 %), растворенный кислород (5,1 %),

инфекционный титр вирусной биомассы rSPPV(TK-)OMP16 и rSPPV(TK-)OMP19/sodC (3,1 и 3,2 % соответственно), инфекционный титр АФС после хроматографической очистки (2,6 %) и инфекционный титр готовой вакцины (1,4 %). Для большинства исследованных параметров CV не превышал 10 %. Более высокая вариабельность отмечена для концентрации клеток на стадии CelCradle™ (22,05 %), концентрации клеток перед инфицированием в TideXcell® (14,52 %), концентрации CO_2 (10,83 %), остаточной ДНК (20,0 %) и остаточного белка (14,7 %). Полученные результаты подтверждают высокую воспроизводимость разработанного технологического процесса промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины и стабильность показателей качества на всех ключевых этапах получения активной фармацевтической субстанции и готового лекарственного препарата.

Таблица 3 – Воспроизводимость основных технологических параметров и показателей качества по результатам трех независимых опытно-промышленных серий

Показатель	**Ед. изм.**	**Серия 1**	**Серия 2**	**Серия 3**	**M ± SD**	**CV, %**
Upstream-процесс (получение вирусной биомассы)						
T-flask						
Конечная концентрация клеток после культивирования	$\times 10^8$ кл.	1,5	1,8	1,7	1,67 ± 0,15	9,17
Жизнеспособность клеток	%	90	92	95	92,3 ± 2,5	2,73
CelCradle™						
Конечная концентрация клеток на макроносителях	$\times 10^9$ кл.	1,1	1,0	1,5	1,20 ± 0,26	22,05
Жизнеспособность клеток	%	85	90	91	88,7 ± 3,2	3,63
Эффективность снятия клеток	%	80	87	85	84,0 ± 3,6	4,29
TideXcell®						
Конечная концентрация клеток перед инфицированием	$\times 10^{10}$ кл.	1,5	2	1,7	1,73 ± 0,25	14,52
Жизнеспособность клеток	%	93	90	94	92,3 ± 2,1	2,25
GUR перед инфицированием	г/сут	21,7	20,5	22,1	21,43 ± 0,83	3,88
pH	—	7	7,1	7	7,03 ± 0,06	0,82
Растворенный кислород (DO)	%	83	75	80	79,3 ± 4,0	5,09
Концентрация CO_2	%	1	1,2	1	1,07 ± 0,12	10,83
Длительность культивирования после инфицирования	сутки	7	8	7	7,33 ± 0,58	7,87
Рабочий вирусный посевной материал						
Титр rSPPV(TK-)OMP16	log $TCID_{50}$/мл	5,75	5,6	5,7	5,68 ± 0,08	1,34
Титр rSPPV(TK-)OMP19/sodC	log $TCID_{50}$/мл	5,5	5,5	5,6	5,53 ± 0,06	1,04
Вирусная биомасса						

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Объем вирусной суспензии rSPPV(TK-)OMP16	мл	19500	19800	21000	20 100 ± 794	3,95
Объем вирусной суспензии rSPPV(TK-)OMP19/sodC	мл	21000	20500	20000	20 500 ± 500	2,44
Титр rSPPV(TK-)OMP16	log $TCID_{50}$/мл	6,25	6,12	6,5	6,29 ± 0,19	3,07
Титр rSPPV(TK-)OMP19/sodC	log $TCID_{50}$/мл	6,5	6,33	6,75	6,53 ± 0,21	3,24
Downstream-процесс (получение АФС)						
TFF						
Объем концентрата rSPPV(TK-)OMP16	мл	6100	6000	6200	6 100 ± 100	1,64
Объем концентрата rSPPV(TK-)OMP19/sodC	мл	6200	6150	6000	6 117 ± 104	1,7
Титр rSPPV(TK-)OMP16	log $TCID_{50}$/мл	6,5	6,3	6,8	6,53 ± 0,25	3,85
Титр rSPPV(TK-)OMP19/sodC	log $TCID_{50}$/мл	6,6	6,8	6,9	6,77 ± 0,15	2,26
Хроматографическая очистка (Capto™ Core 700)						
Объем очищенной АФС rSPPV(TK-)OMP16	мл	6100	6000	6200	6 100 ± 100	1,64
Объем очищенной АФС rSPPV(TK-)OMP19/sodC	мл	6200	6150	6000	6 117 ± 104	1,7
Титр rSPPV(TK-)OMP16	log $TCID_{50}$/мл	5,75	5,5	5,5	5,58 ± 0,14	2,59
Титр rSPPV(TK-)OMP19/sodC	log $TCID_{50}$/мл	5,7	5,75	5,7	5,72 ± 0,03	0,5
Контроль качества АФС						
Остаточная ДНК	нг/доза	4	6	5	5,0 ± 1,0	20
Остаточный белок	нг/доза	20	15	19	18,0 ± 2,6	14,7
Готовая вакцина						
Инфекционный титр готовой вакцины	log $TCID_{50}$/мл	5,62	5,75	5,6	5,66 ± 0,08	1,44

Обсуждение

Разработка современных вирусных вакцин требует не только создания эффективного рекомбинантного вектора, но и формирования масштабируемой технологии производства, обеспечивающей воспроизводимость процесса, соответствие требованиям GMP и возможность последующего промышленного внедрения. В последние годы внимание исследователей сместилось от оптимизации отдельных стадий культивирования к разработке интегрированных производственных платформ, объединяющих upstream- и downstream-процессы в единую технологическую схему [6,11,12].

Одним из ключевых результатов настоящего исследования стало последовательное масштабирование процесса культивирования клеток Vero с использованием биореакторных систем CelCradle™ и TideXcell®. По данным Kiesslich и Kamen, именно применение фиксированных носителей и масштабируемых биореакторных платформ является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования технологий получения вирусных вакцин, поскольку позволяет значительно увеличить клеточную биомассу, снизить количество ручных операций и обеспечить воспроизводимость процесса при переходе к

промышленным объемам [15]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают данные положения и демонстрируют возможность последовательного масштабирования клеточной культуры с сохранением одинаковых принципов культивирования на всех этапах процесса. Аналогичный подход был ранее реализован при культивировании рекомбинантных каприпоксвирусов на клетках Vero в системах BelloStage™ и Tide Motion, где также было показано преимущество динамических систем культивирования перед традиционными статическими методами [9,10].

Важной особенностью разработанной технологии является применение комплексного мониторинга процесса репликации рекомбинантного вирусного вектора. В отличие от традиционного подхода, основанного преимущественно на фиксированной продолжительности культивирования, в настоящей работе решение о проведении инфицирования и завершении процесса принималось на основании совокупности технологических параметров, включающих клеточную биомассу, скорость потребления глюкозы (GUR), концентрацию растворенного кислорода, содержание CO_2 и значения pH. Использование критических параметров процесса соответствует современной концепции Quality by Design (QbD) и рекомендациям ICH Q8(R2), предусматривающим управление процессом на основе научно обоснованных технологических критериев.[1] Такой подход повышает воспроизводимость технологического процесса и обеспечивает возможность его последующего масштабирования.

Не менее важным этапом разработки являлось создание эффективного downstream-процесса, поскольку именно стадия очистки в значительной степени определяет качество активной фармацевтической субстанции, уровень остаточных примесей и воспроизводимость промышленного производства. Современные технологии получения вирусных препаратов предусматривают интеграцию стадий предварительной обработки, удаления клеточных примесей, концентрирования и хроматографической очистки в единую технологическую схему [22,23]. Разработанный в настоящем исследовании процесс соответствует данной концепции и обеспечивает последовательное снижение примесной нагрузки при сохранении инфекционной активности рекомбинантного вирусного вектора.

Особое внимание в ходе разработки было уделено оптимизации подготовки вирусного концентрата к мультимодальной хроматографической очистке. В ранее опубликованных схемах очистки поксвирусов после стадии тангенциальной ультрафильтрации, как правило, используют сахарозо-фосфатные буферные системы, предназначенные для стабилизации вирусных частиц при хранении и последующих стадиях очистки [22,21]. В отличие от этих подходов разработанная технология не предусматривала промежуточного хранения вирусного концентрата между стадиями ультрафильтрации и хроматографии, что позволило отказаться от использования сахарозо-фосфатного буфера и перейти непосредственно к рабочему Static Buffer, применяемому для подготовки и эквилибрации сорбента Capto™ Core 700. Такое решение обеспечило соответствие кондуктивности вирусного концентрата условиям хроматографического разделения, повысило воспроизводимость процесса, сократило количество технологических операций и исключило необходимость дополнительной подготовки образца перед загрузкой на колонку. Таким образом, оптимизация подготовки вирусного концентрата стала одним из ключевых элементов разработанной технологической схемы.

Выбор мультимодальной хроматографии на сорбенте Capto™ Core 700 также соответствует современным подходам к очистке вирусных препаратов. По данным Lothert и соавт., применение данного сорбента обеспечивает эффективное удаление остаточных белков клетки-

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

хозяина, фрагментов ДНК и других низкомолекулярных примесей при сохранении вирусных частиц в проточной фракции, что делает его перспективным инструментом для промышленного производства вирусных векторов [20,21,24]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают возможность успешной интеграции данной технологии в процесс производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека.

Еще одной особенностью разработанной технологии стало обеспечение полностью асептического исполнения downstream-процесса. Как отмечают Weber и Wolff, применение стерилизующей фильтрации для поксвирусных векторов ограничено крупными размерами вирусных частиц и сопровождается риском снижения выхода препарата [22]. В связи с этим обеспечение микробиологической безопасности должно достигаться преимущественно за счет организации асептического производственного процесса. В настоящем исследовании данная задача была решена путем выполнения операций тангенциальной ультрафильтрации, хроматографической очистки и объединения целевых фракций в условиях чистых помещений с использованием замкнутой стерильной системы и шкафов биологической безопасности. Такой подход обеспечил защиту вирусного материала от вторичной микробной контаминации без применения стерилизующей фильтрации и соответствует современным требованиям к промышленному производству вирусных векторных вакцин.

Дополнительным подтверждением надежности разработанной технологии стали результаты статистической оценки трех независимых опытно-промышленных серий. Для большинства критических параметров процесса (CPP) и критических атрибутов качества продукции (CQA) коэффициент вариации не превышал 10 %, что свидетельствует о высокой воспроизводимости стадий культивирования, очистки и получения готовой вакцины. Аналогичный подход к оценке стабильности производственных процессов и аналитических методов с использованием коэффициента вариации широко применяется при разработке и валидации технологий производства вирусных вакцин, где низкие значения CV рассматриваются как показатель высокой повторяемости и устойчивости процесса [25]. Несмотря на несколько более высокую вариабельность остаточной ДНК и остаточного белка, их абсолютные значения во всех сериях оставались значительно ниже установленных нормативных требований, что подтверждает эффективность разработанной схемы очистки и соответствие активной фармацевтической субстанции требованиям качества.

Практическая значимость выполненной работы заключается в создании интегрированной технологии промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека, охватывающей все основные стадии производственного цикла - от масштабируемого культивирования клеток Vero до получения готовой серии вакцины. Разработанные технологические решения могут быть использованы при создании производственных процессов для других рекомбинантных поксвирусных векторов, а также при дальнейшем внедрении принципов автоматизации и цифрового мониторинга критических параметров процесса.

Ограничения исследования

Настоящее исследование было посвящено разработке технологической схемы промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины и не включало сравнительную оценку различных режимов культивирования, альтернативных хроматографических сорбентов или масштабную валидацию процесса на большом числе независимых производственных серий. Перспективным направлением дальнейших исследований является промышленная квалификация разработанной технологии, расширенная оценка ее воспроизводимости и адаптация процесса для производства других рекомбинантных вирусных векторов.

Заключение.

В результате выполненного исследования разработана технология промышленного производства рекомбинантной векторной вакцины против бруцеллеза человека на основе рекомбинантного каприпоксвируса. Последовательная оптимизация технологических стадий позволила сформировать интегрированный производственный процесс, включающий масштабируемое культивирование клеток Vero, репликацию вирусного вектора, разработанный downstream-процесс получения активной фармацевтической субстанции, а также получение готовой серии вакцины в асептических условиях.

Показано, что использование биореакторной платформы TideXcell® обеспечило эффективное масштабирование клеточной культуры, а внедрение системы технологического мониторинга позволило стандартизировать проведение стадии репликации рекомбинантного вирусного вектора. Разработанный downstream-процесс, включающий предварительную обработку вирусного материала, тангенциальную ультрафильтрацию, оптимизированную замену буфера и мультимодальную хроматографическую очистку на сорбенте Capto™ Core 700, обеспечил получение активной фармацевтической субстанции требуемой степени чистоты.

Оптимизация подготовки вирусного концентрата к хроматографической очистке, организация асептического исполнения процесса и интеграция всех технологических стадий в единую производственную схему позволили получить готовую серию рекомбинантной векторной вакцины, пригодную для промышленного производства и последующих доклинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Lu P, Luo B, Wang Q, Wang L, Chen M, Jia J, Yang M, Pan J, Liu J, Li Z. Progress in brucellosis immune regulation inflammatory mechanisms and diagnostic advances. Eur J Med Res. 2025;30:830. doi:10.1186/s40001-025-03068-3.

2 Zhang Y, Li D, Wang B, Li X, Qi Y, Ding H. Brucellosis vaccine development: immunological mechanisms, animal models, and future directions. Arch Microbiol. 2026;208(6):271. doi:10.1007/s00203-026-04796-8.

3 Gharazi H, Doosti A, Abdizadeh R. Brucellosis novel multi-epitope vaccine design based on in silico analysis focusing on Brucella abortus. BMC Immunol. 2025;26:46. doi:10.1186/s12865-025-00728-1.

4 Rahman MZ, Islam MA, Bose P, Khatun MM, Parvin R. Immune response and protective efficacy of an experimentally developed inactivated oil adjuvant Brucella abortus vaccine in BALB/c mice. J Adv Vet Anim Res. 2024;11(4):914–923. doi:10.5455/javar.2024.k841.

5 Li M, Zhu Y, Niu C, Xie X, Haimiti G, Guo W, Yu M, Chen Z, Ding J, Zhang F. Design of a multi-epitope vaccine candidate against Brucella melitensis. Sci Rep. 2022;12(1):10146. doi:10.1038/s41598-022-14427-z.

6 Wang S, Liang B, Wang W, Li L, Feng N, Zhao Y, Wang T, Yan F, Yang S, Xia X. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. Signal Transduct Target Ther. 2023;8:149. doi:10.1038/s41392-023-01408-5.

7 Tang J, Amin MA, Campian JL. Past, present, and future of viral vector vaccine platforms: a comprehensive review. Vaccines (Basel). 2025;13(5):524. doi:10.3390/vaccines13050524.

8 Boshra H, Blyth GAD, Truong T, Kroeker A, Kara P, Mather A, Wallace D, Babiuk S. The development of a multivalent capripoxvirus-vectored vaccine candidate to protect against sheeppox, goatpox, peste des petits ruminants, and Rift Valley fever. Vaccines (Basel). 2024;12(7):805. doi:10.3390/vaccines12070805.

9 Amanova Z, Sametova Z, Chervyakova O, Turyskeldi S, Kurmasheva A, Abitayev R, Ussembay A, Kondibayeva Z, Toktyrova D, Mazbayeva D, Bulatov Y. BelloStage™-3000 bioreactor versus conventional cultivation of recombinant capripoxvirus expressing Brucella antigens in Vero cells: a step towards the development of a new human brucellosis vaccine. Cells. 2025;14(20):1631. doi:10.3390/cells14201631.

10 Amanova Z, Sametova Z, Chervyakova O, Turyskeldy S, Kurmasheva A, Abitayev R, Ussembay A, Kondibayeva Z, Toktyrova D, Mazbayeva D, Zhugunissov K, Bulatov Y. Comparative production of recombinant capripoxvirus in Vero cells using microcarrier- and macrocarrier-based dynamic cell culture systems under serum-free conditions. Appl Microbiol Biotechnol. 2026;110:191. doi:10.1007/s00253-026-13934-7.

11 Buckland BC. The process development challenge for a new vaccine. Nat Med. 2005;11(4 Suppl):S16–S19. doi:10.1038/nm1218.

12 Josefsberg JO, Buckland BC. Vaccine process technology. Biotechnol Bioeng. 2012;109(6):1443–1460. doi:10.1002/bit.24493.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

13 Chervyakova O, Tailakova E, Kozhabergenov N, Sadikaliyeva S, Sultankulova K, Zakarya K, Maksyutov RA, Strochkov V, Sandybayev N. Engineering of recombinant sheep pox viruses expressing foreign antigens. Microorganisms. 2021;9(5):1005. doi:10.3390/microorganisms9051005.
14 Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. Am J Hyg. 1938;27(3):493–497. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a118408.
15 Kiesslich S, Kamen AA. Vero cell upstream bioprocess development for the production of viral vectors and vaccines. Biotechnol Adv. 2020;44:107608. doi:10.1016/j.biotechadv.2020.107608.
16 Aubrit F, Perugi F, Léon A, Guéhenneux F, Champion-Arnaud P, Lahmar M, Schwamborn K. Cell substrates for the production of viral vaccines. Vaccine. 2015;33(44):5905–5912. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.110.
17 Guo H, Ding X, Hua D, Liu M, Yang M, Gong Y, Ye N, Chen X, He J, Zhang Y, Xu X, Li J. Enhancing dengue virus production and immunogenicity with CelCradle™ bioreactor: a comparative study with traditional cell culture methods. Vaccines (Basel). 2024;12(6):563. doi:10.3390/vaccines12060563.
18 Rhazi H, Safini N, Mikou K, Alhyane M, Tadlaoui KO, Lin X, Venkatesan NP, Elharrak M. Production of small ruminant morbillivirus, Rift Valley fever virus and lumpy skin disease virus in CelCradle™-500A bioreactors. BMC Vet Res. 2021;17(1):93. doi:10.1186/s12917-021-02801-4.
19 Patel R, Dasgupta D, Vernekar M. High-density culture of Vero cells in novel perfusion bioreactor system. J Appl Biol Biotech. 2019;7(5):50–55. doi:10.7324/JABB.2019.70509.
20 Lothert K, Pagallies F, Feger T, Amann R, Wolff MW. Selection of chromatographic methods for the purification of cell culture-derived Orf virus for its application as a vaccine or viral vector. J Biotechnol. 2020;323:62–72. doi:10.1016/j.jbiotec.2020.07.023.
21 Lothert K, Pagallies F, Eilts F, Sivanesapillai A, Hardt M, Moebus A, Feger T, Amann R, Wolff MW. A scalable downstream process for the purification of the cell culture-derived Orf virus for human or veterinary applications. J Biotechnol. 2020;323:221–230. doi:10.1016/j.jbiotec.2020.08.014.
22 Weber LG, Wolff MW. Recent advances for the pharmaceutical production of highly attenuated poxviruses as viral vector platforms. Expert Rev Vaccines. 2026;25(1):2689611. doi:10.1080/14760584.2026.2689611.
23 Zhang J, Chen C. Downstream purification strategies for virus-like particles: a systematic review of structure preservation, impurity control, and viral safety. Microorganisms. 2026;14(4):858. doi:10.3390/microorganisms14040858.
24 Li F, Liu B, Xiong Y, Zhang Z, Zhang Q, Qiu R, Peng F, Nian X, Wu D, Li X, Liu J, Li Z, Tu H, Wu W, Wang Y, Zhang J, Yang X. Enhanced downstream processing for a cell-based avian influenza (H5N1) vaccine. Vaccines (Basel). 2024;12(2):138. doi:10.3390/vaccines12020138.
25 Wang Y, Liu Y, Bao H, Chen Y, Kou G, Wang M, Fu S, Huo W, Guan W, Cheng Y, Zhou X, Li X. Application of the cell-based RT-qPCR assay (C-QPA) for potency detection of the novel trivalent rotavirus vaccine in China. J Clin Lab Anal. 2023;37(23–24):e24989. doi:10.1002/jcla.24989.

REFERENCES

1 Lu P, Luo B, Wang Q, Wang L, Chen M, Jia J, Yang M, Pan J, Liu J, Li Z. Progress in brucellosis immune regulation inflammatory mechanisms and diagnostic advances. Eur J Med Res. 2025;30:830. doi:10.1186/s40001-025-03068-3.
2 Zhang Y, Li D, Wang B, Li X, Qi Y, Ding H. Brucellosis vaccine development: immunological mechanisms, animal models, and future directions. Arch Microbiol. 2026;208(6):271. doi:10.1007/s00203-026-04796-8.
3 Gharazi H, Doosti A, Abdizadeh R. Brucellosis novel multi-epitope vaccine design based on in silico analysis focusing on Brucella abortus. BMC Immunol. 2025;26:46. doi:10.1186/s12865-025-00728-1.
4 Rahman MZ, Islam MA, Bose P, Khatun MM, Parvin R. Immune response and protective efficacy of an experimentally developed inactivated oil adjuvant Brucella abortus vaccine in BALB/c mice. J Adv Vet Anim Res. 2024;11(4):914–923. doi:10.5455/javar.2024.k841.
5 Li M, Zhu Y, Niu C, Xie X, Haimiti G, Guo W, Yu M, Chen Z, Ding J, Zhang F. Design of a multi-epitope vaccine candidate against Brucella melitensis. Sci Rep. 2022;12(1):10146. doi:10.1038/s41598-022-14427-z.
6 Wang S, Liang B, Wang W, Li L, Feng N, Zhao Y, Wang T, Yan F, Yang S, Xia X. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. Signal Transduct Target Ther. 2023;8:149. doi:10.1038/s41392-023-01408-5.
7 Tang J, Amin MA, Campian JL. Past, present, and future of viral vector vaccine platforms: a comprehensive review. Vaccines (Basel). 2025;13(5):524. doi:10.3390/vaccines13050524.
8 Boshra H, Blyth GAD, Truong T, Kroeker A, Kara P, Mather A, Wallace D, Babiuk S. The development of a multivalent capripoxvirus-vectored vaccine candidate to protect against sheeppox, goatpox, peste des petits ruminants, and Rift Valley fever. Vaccines (Basel). 2024;12(7):805. doi:10.3390/vaccines12070805.
9 Amanova Z, Sametova Z, Chervyakova O, Turyskeldi S, Kurmasheva A, Abitayev R, Ussembay A, Kondibayeva Z, Toktyrova D, Mazbayeva D, Bulatov Y. BelloStage™-3000 bioreactor versus conventional cultivation of recombinant capripoxvirus expressing Brucella antigens in Vero cells: a step towards the development of a new human brucellosis vaccine. Cells. 2025;14(20):1631. doi:10.3390/cells14201631.
10 Amanova Z, Sametova Z, Chervyakova O, Turyskeldy S, Kurmasheva A, Abitayev R, Ussembay A, Kondibayeva Z, Toktyrova D, Mazbayeva D, Zhugunissov K, Bulatov Y. Comparative production of recombinant capripoxvirus in Vero cells using microcarrier- and macrocarrier-based dynamic cell culture systems under serum-free conditions. Appl Microbiol Biotechnol. 2026;110:191. doi:10.1007/s00253-026-13934-7.

11 Buckland BC. The process development challenge for a new vaccine. Nat Med. 2005;11(4 Suppl):S16–S19. doi:10.1038/nm1218.
12 Josefsberg JO, Buckland BC. Vaccine process technology. Biotechnol Bioeng. 2012;109(6):1443–1460. doi:10.1002/bit.24493.
13 Chervyakova O, Tailakova E, Kozhabergenov N, Sadikaliyeva S, Sultankulova K, Zakarya K, Maksyutov RA, Strochkov V, Sandybayev N. Engineering of recombinant sheep pox viruses expressing foreign antigens. Microorganisms. 2021;9(5):1005. doi:10.3390/microorganisms9051005.
14 Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. Am J Hyg. 1938;27(3):493–497. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a118408.
15 Kiesslich S, Kamen AA. Vero cell upstream bioprocess development for the production of viral vectors and vaccines. Biotechnol Adv. 2020;44:107608. doi:10.1016/j.biotechadv.2020.107608.
16 Aubrit F, Perugi F, Léon A, Guéhenneux F, Champion-Arnaud P, Lahmar M, Schwamborn K. Cell substrates for the production of viral vaccines. Vaccine. 2015;33(44):5905–5912. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.110.
17 Guo H, Ding X, Hua D, Liu M, Yang M, Gong Y, Ye N, Chen X, He J, Zhang Y, Xu X, Li J. Enhancing dengue virus production and immunogenicity with CelCradle™ bioreactor: a comparative study with traditional cell culture methods. Vaccines (Basel). 2024;12(6):563. doi:10.3390/vaccines12060563.
18 Rhazi H, Safini N, Mikou K, Alhyane M, Tadlaoui KO, Lin X, Venkatesan NP, Elharrak M. Production of small ruminant morbillivirus, Rift Valley fever virus and lumpy skin disease virus in CelCradle™-500A bioreactors. BMC Vet Res. 2021;17(1):93. doi:10.1186/s12917-021-02801-4.
19 Patel R, Dasgupta D, Vernekar M. High-density culture of Vero cells in novel perfusion bioreactor system. J Appl Biol Biotech. 2019;7(5):50–55. doi:10.7324/JABB.2019.70509.
20 Lothert K, Pagallies F, Feger T, Amann R, Wolff MW. Selection of chromatographic methods for the purification of cell culture-derived Orf virus for its application as a vaccine or viral vector. J Biotechnol. 2020;323:62–72. doi:10.1016/j.jbiotec.2020.07.023.
21 Lothert K, Pagallies F, Eilts F, Sivanesapillai A, Hardt M, Moebus A, Feger T, Amann R, Wolff MW. A scalable downstream process for the purification of the cell culture-derived Orf virus for human or veterinary applications. J Biotechnol. 2020;323:221–230. doi:10.1016/j.jbiotec.2020.08.014.
22 Weber LG, Wolff MW. Recent advances for the pharmaceutical production of highly attenuated poxviruses as viral vector platforms. Expert Rev Vaccines. 2026;25(1):2689611. doi:10.1080/14760584.2026.2689611.
23 Zhang J, Chen C. Downstream purification strategies for virus-like particles: a systematic review of structure preservation, impurity control, and viral safety. Microorganisms. 2026;14(4):858. doi:10.3390/microorganisms14040858.
24 Li F, Liu B, Xiong Y, Zhang Z, Zhang Q, Qiu R, Peng F, Nian X, Wu D, Li X, Liu J, Li Z, Tu H, Wu W, Wang Y, Zhang J, Yang X. Enhanced downstream processing for a cell-based avian influenza (H5N1) vaccine. Vaccines (Basel). 2024;12(2):138. doi:10.3390/vaccines12020138.
25 Wang Y, Liu Y, Bao H, Chen Y, Kou G, Wang M, Fu S, Huo W, Guan W, Cheng Y, Zhou X, Li X. Application of the cell-based RT-qPCR assay (C-QPA) for potency detection of the novel trivalent rotavirus vaccine in China. J Clin Lab Anal. 2023;37(23–24):e24989. doi:10.1002/jcla.24989.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Объект исследования защищен патентом Республики Казахстан KZ 35527 B «Ассоциация рекомбинантных штаммов вируса оспы овец SPPV(TK-)OMP16, SPPV(TK-)OMP19, SPPV(TK-)OMP25, SPPV(TK-)sodC, SPPV(TK-)IalB семейства Poxviridae, рода Capripoxvirus, экспрессирующих иммуногенные белки бруцелл, предназначенных для разработки векторной противобруцеллезной вакцины». Патентообладатель - Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Вклад авторов.

Концепция - Н.Н. Ахметсадыков и О.В. Червякова;
Методология - К.Б. Зикибаева и Б.У. Шанбаев;
Программное обеспечение – А.А. Сванбаев;
Валидация - К.А. Жапаркулова, А.Е. Қосылғанова, А.А. Атаканова и А.М. Мухитденова;
Исследование - К.Б. Зикибаева, Т.А. Иманбекова, А.Б. Нурмухамбетова,
А.О. Абекова, М.А. Рахим;
Ресурсы - Н.Н. Ахметсадыков и О.В. Червякова;
Написание и подготовка первоначального варианта рукописи - К.Б. Зикибаева;
Написание, рецензирование и редактирование - Н. Ахметсадыков и О.В. Червякова;
Визуализация - Е. Нуролда;
Руководство - Н.Н. Ахметсадыков и О.В. Червякова;
Получение финансирования - О.В. Червякова.
Все авторы прочитали и согласились с окончательной версией рукописи. Авторы заявляют, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении у других издателей.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Финансирование.
Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан в рамках программно-целевого финансирования научных и научно-технических программ на 2024–2026 годы по проекту № ИРН BR25293294 «Вакцина против бруцеллеза на основе геномных технологий», реализуемому ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген».

Заявление о доступности данных.
Данные, подтверждающие результаты настоящего исследования, доступны у автора, ответственного за переписку, по обоснованному запросу.

Благодарности.
Авторы выражают признательность Гавриляк Марине и Хайруллину Рафилю (Bio-Rad Laboratories) за ценные консультации и практическую помощь в разработке и оптимизации хроматографического процесса.

Сведения об авторах:
Ахметсадыков Нурлан Нуролдинович, д.в.н., профессор, генеральный директор ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, nurlan.akhmetsadykov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6076-7164
Зикибаева Карлыгаш Бейбетовна, магистр ветеринарных наук, PhD докторант, научный сотрудник лаборатории «Молекулярная биология», ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, zikibayevakarla@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-6064-201X, +77076575535
Нурмухамбетова Анара Баубековна, магистр техники и технологии, PhD докторант, уполномоченное лицо по фармнадзору, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, anara_bn@bk.ru, https://orcid.org/0009-0004-1840-7826
Иманбекова Толганай Абдикеримовна, магистр ветеринарных наук, PhD докторант, заведующая лабораторией клеточной биотехнологии, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, toha222.87@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-2892-5563
Шанбаев Бакдаулет Унербекович, главный технолог, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, bakdaulet.nk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0232-8814
Абекова Асима Оспановна, магистр технических наук, PhD докторант, заведующая лабораторией иммунобиотехнологии, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, assima.abekova1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1883-3989
Сванбаев Асет Айтбекович, магистр техники и технологии, PhD докторант, научный сотрудник лаборатории «Молекулярная биология», ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, asetseth@gmail.com, https://orcid.org/0009-0000-3112-5955
Ернур Нуролда, магистр экономических наук, младший научный сотрудник ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», Алматы, Казахстан, nurolda.ernur@gmail.com, https://orcid.org/0009-0000-1710-3143
Рахим Марзия Абайкызы, магистр сельско-хозяйственных наук, PhD докторант, младший научный сотрудник лаборатории иммунобиотехнологии, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, Marzi.95@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-8855-9695
Жапаркулова Карлыгаш Алтынбековна, PhD, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой биотехнологии и общей химической технологии Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, zhaparkulova.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0000-0002-3776-2004
Қосылғанова Айнар Ерланқызы, магистр технических наук, PhD-докторант кафедры биотехнологии и общей химической технологии Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, kossylganova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0004-2902-1777
Атаканова Альбина Арматовна, магистр медицинских наук, ассистент кафедры биотехнологии и общей химической технологии Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, atakanova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0001-4389-1232
Мухитденова Асем Маратқызы, магистр технических наук, ассистент кафедры биотехнологии и общей химической технологии Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, mukhitdenova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0001-8810-7448
Червякова Ольга Викторовна, кандидат биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке и коммерциализации, ТОО НИИПББ, АО «Национальный холдинг «QazBioPharm», пгт. Гвардейский, Казахстан, o.chervyakova@biosafety.kz, https://orcid.org/0000-0002-7954-6246

Авторлар туралы мәліметтер:
Ахметсадыков Нурлан Нуролдинович, ветеринария ғылымдарының докторы, профессор, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС бас директоры, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, nurlan.akhmetsadykov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6076-7164
Зикибаева Карлыгаш Бейбетовна, ветеринария ғылымдарының магистрі, PhD докторанты, «Молекулалық биология» зертханасының ғылыми қызметкері, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, zikibayevakarla@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-6064-201X
Нурмухамбетова Анара Баубековна, техника және технологиялар магистрі, PhD докторанты, фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлға, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, anara_bn@bk.ru, https://orcid.org/0009-0004-1840-7826
Иманбекова Толганай Абдикеримовна, ветеринария ғылымдарының магистрі, PhD докторанты, жасушалық биотехнология зертханасының меңгерушісі, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, toha222.87@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-2892-5563
Шанбаев Бакдаулет Унербекович, бас технолог, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, bakdaulet.nk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0232-8814
Абекова Асима Оспановна, техника ғылымдарының магистрі, PhD докторанты, иммунобиотехнология зертханасының меңгерушісі, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, assima.abekova1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1883-3989
Сванбаев Асет Айтбекович, техника және технологиялар магистрі, PhD докторанты, «Молекулалық биология» зертханасының ғылыми қызметкері, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, asetseth@gmail.com, https://orcid.org/0009-0000-3112-5955
Ернур Нуролда, экономика ғылымдарының магистрі, кіші ғылыми қызметкер, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан, nurolda.ernur@gmail.com, https://orcid.org/0009-0000-1710-3143
Рахим Марзия Абайкызы, ауыл шаруашылығы ғылымдарының магистрі, PhD докторанты, иммунобиотехнология зертханасының кіші ғылыми қызметкері, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» ЖШС, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, Қазақстан Республикасы, Marzi.95@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-8855-9695
Жапаркулова Карлыгаш Алтынбекқызы, PhD, қауымдастырылған профессор, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Фармация мектебінің биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасының меңгерушісі, ғылыми-техникалық бағдарламаның жауапты орындаушысы, жетекші ғылыми қызметкер. Алматы, Қазақстан, zhaparkulova.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0000-0002-3776-2004
Қосылғанова Айнар Ерланқызы, техника ғылымдарының магистрі, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Фармация мектебінің биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасының PhD-докторанты, Алматы, Қазақстан, kossylganova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0004-2902-1777.
Атаканова Альбина Арматовна, медицина ғылымдарының магистрі, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Фармация мектебінің биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасының ассистенті. Алматы, Қазақстан, atakanova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0001-4389-1232.
Мухитденова Әсем Маратқызы, техника ғылымдарының магистрі, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Фармация мектебінің биотехнология және жалпы химиялық технология кафедрасының ассистенті, Алматы, Қазақстан, mukhitdenova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0001-8810-7448.
Червякова Ольга Викторовна, биология ғылымдарының кандидаты, профессор, ғылым және коммерцияландыру жөніндегі бас директордың орынбасары, Биологиялық қауіпсіздік проблемалары ғылыми-зерттеу институты ЖШС, «QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ, Гвардейский кенті, Қазақстан Республикасы, o.chervyakova@biosafety.kz, https://orcid.org/0000-0002-7954-6246

Information about authors:
Akhmetsadykov Nurlan Nuroldinovich, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, General Director, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, nurlan.akhmetsadykov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6076-7164
Zikibayeva Karlygash Beybetovna, Master of Veterinary Sciences, PhD Candidate, Researcher, Molecular Biology Laboratory, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, zikibayevakarla@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-6064-201X
Nurmukhambetova Anara Baubekovna, Master of Engineering and Technology, PhD Candidate, Qualified Person for Pharmacovigilance, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, anara_bn@bk.ru, https://orcid.org/0009-0004-1840-7826
Imanbekova Tolganay Abdikerimovna, Master of Veterinary Sciences, PhD Candidate, Head of the Cell Biotechnology Laboratory, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, toha222.87@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-2892-5563

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Shanbayev Bakdaulet Unerbekovich, Chief Technologist, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, bakdaulet.nk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0232-8814
Abekova Assima Ospanovna, Master of Technical Sciences, PhD Candidate, Head of the Immunobiotechnology Laboratory, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, assima.abekova1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1883-3989
Svanbayev Asset Aitbekovich, Master of Engineering and Technology, PhD Candidate, Researcher, Molecular Biology Laboratory, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, asetseth@gmail.com, https://orcid.org/0009-0000-3112-5955
Nurolda Ernur, Master of Economics, Junior Researcher, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Almaty, Kazakhstan, nurolda.ernur@gmail.com, https://orcid.org/0009-0000-1710-3143
Rakhim Marziya Abaykyzy, Master of Agricultural Sciences, PhD Candidate, Junior Researcher, Immunobiotechnology Laboratory, Scientific and Production Enterprise "Antigen" LLP, Abay village, Karasai District, Almaty Region, Republic of Kazakhstan, Marzi.95@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-8855-9695
Zhaparkulova Karlygash Altynbekovna, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and General Chemical Technology, School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, zhaparkulova.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0000-0002-3776-2004
Kossylganova Ainar Erlankyzy, Master of Technical Sciences, PhD Candidate, Department of Biotechnology and General Chemical Technology, School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, kossylganova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0004-2902-1777
Atakanova Albina Armanovna, Master of Medical Sciences, Assistant, Department of Biotechnology and General Chemical Technology, School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, atakanova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0001-4389-1232
Mukhitdenova Asem Maratkyzy, Master of Technical Sciences, Assistant, Department of Biotechnology and General Chemical Technology, School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, mukhitdenova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0001-8810-7448
Chervyakova Olga Viktorovna, Candidate of Biological Sciences, Professor, Deputy General Director for Science and Commercialization, Research Institute for Biological Safety Problems LLP, National Holding "QazBioPharm" JSC, Gvardeiskiy, Kazakhstan, o.chervyakova@biosafety.kz, https://orcid.org/0000-0002-7954-6246
Автор для корреспонденции: Зикибаева Карлыгаш Бейбетовна, магистр ветеринарных наук, PhD докторант, научный сотрудник лаборатории «Молекулярная биология», ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», село Абай, Карасайский район, Алматинская область, Республика Казахстан, zikibayevakarla@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-6064-201X, +77076575535

Получено: 12 сентября 2026 г.
Принято: 16 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.453.2:615.014
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.9

Тип статьи: *Обзорная статья*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ СМЕШИВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПОРОШКОВЫХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ КОНЦЕПЦИИ QUALITY BY DESIGN

Серикбаева Э.А. [1], Жакипбеков К.С. [1], Муканова А.Б.[1], УмурзаховаГ.Ж. [2], СырмановаГ.Б. [3]

[1]НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан
[2]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан
[3]Южно-Казахстанский университет имени М. Ауэзова, Шымкент, Республика Казахстан

Введение. Производство порошковых лекарственных форм связано с необходимостью контроля физико-химических и технологических характеристик исходных материалов, параметров смешивания, транспортирования и дозирования. Применение концепции Quality by Design (QbD) предусматривает научно обоснованную оценку факторов, влияющих на качество лекарственного препарата, и разработку риск-ориентированной стратегии управления технологическим процессом.
Цель исследования. провести критический анализ современных подходов к оптимизации процессов смешивания и технологической обработки фармацевтических порошковых смесей на основе концепции Quality by Design, систематизировать потенциальные взаимосвязи между характеристиками исходных материалов (CMA), параметрами технологического процесса (CPP) и показателями качества готового продукта (CQA), а также предложить структурированный алгоритм предварительной оценки технологических рисков и планирования экспериментальной оптимизации.
Материалы и методы. Работа выполнена в формате обзорно-аналитического исследования. Проведен анализ научных публикаций, посвященных применению QbD, управлению рисками, планированию эксперимента и аналитическому контролю процессов производства порошковых лекарственных форм. Методологическую основу составили руководства ICH Q8(R2), ICH Q9(R1), ICH Q10, ICH Q13 и ICH Q14. Для систематизации данных применялись методы сравнительного анализа, классификации и научного обобщения.
Результаты. Систематизированы потенциально значимые характеристики исходных материалов, параметры технологического процесса и показатели качества порошковых лекарственных форм. Предложена концептуальная матрица CMA–CPP–CQA, отражающая предполагаемые механизмы влияния технологических факторов и методы их экспериментальной проверки. Разработан структурированный алгоритм применения QbD, объединяющий идентификацию факторов риска, планирование экспериментальных исследований и формирование стратегии контроля.
Обсуждение
Сопоставление опубликованных исследований показало, что влияние характеристик исходных материалов и технологических параметров на качество порошковых систем зависит от состава смеси, типа оборудования, условий производства и методов аналитического контроля. Установленные для отдельных составов зависимости не могут автоматически переноситься на другие производственные системы. Предложенные матрица CMA–CPP–CQA и алгоритм QbD позволяют систематизировать потенциальные риски и определить направления экспериментальной проверки, однако требуют валидации применительно к конкретным технологическим условиям.
Выводы. Предложенные матрица и алгоритм могут применяться как методическая основа для планирования исследований по оптимизации производства порошковых лекарственных форм. Их практическая применимость требует экспериментального подтверждения для конкретного состава, лекарственной формы и технологического оборудования.
Ключевые слова: Quality by Design, порошковые лекарственные формы, критические показатели качества, критические характеристики материалов, критические параметры процесса, управление рисками, Design of Experiments, Process Analytical Technology.

QUALITY BY DESIGN ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ НЕГІЗІНДЕ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҰНТАҚ ҚОСПАЛАРЫН АРАЛАСТЫРУ ЖӘНЕ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ӨҢДЕУ ПРОЦЕСТЕРІН ОҢТАЙЛАНДЫРУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

Серикбаева Э.А. [1], Жакипбеков К.С. [1], Муканова А.Б.[1]
УмурзаховаГ.Ж. [2], Сырманова Г.Б. [3],

[1]«С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Қазақстан, Алматы
[2] «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» ААҚ, Қазақстан, Шымкент
[3]М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Қазақстан, Шымкент

Өзектілігі. Ұнтақ дәрілік түрлерді өндіру бастапқы материалдардың физика-химиялық және технологиялық сипаттамаларын, сондай-ақ араластыру, тасымалдау және дозалау процестерінің параметрлерін бақылауды талап етеді. Quality by Design (QbD) тұжырымдамасын қолдану дәрілік препараттың сапасына әсер ететін факторларды ғылыми негізде бағалауды және технологиялық процесті басқарудың тәуекелге бағдарланған стратегиясын әзірлеуді көздейді.
Зерттеудің мақсаты. Quality by Design тұжырымдамасы негізінде фармацевтикалық ұнтақ қоспаларын араластыру және технологиялық өңдеу процестерін оңтайландырудың заманауи тәсілдеріне сыни талдау жүргізу, бастапқы материалдардың маңызды сипаттамалары (CMA), технологиялық процестің маңызды параметрлері (CPP) және дайын өнімнің маңызды сапа көрсеткіштері (CQA) арасындағы ықтимал өзара байланыстарды жүйелеу, сондай-ақ технологиялық тәуекелдерді алдын ала бағалау және эксперименттік оңтайландыруды жоспарлау үшін құрылымдалған алгоритм ұсыну.
Материалдар мен әдістер. Жұмыс шолу-талдамалық зерттеу түрінде орындалды. Ұнтақ дәрілік түрлер өндірісінде QbD тұжырымдамасын қолдануға, тәуекелдерді басқаруға, экспериментті жоспарлауға және технологиялық процестерді аналитикалық бақылауға арналған ғылыми жарияланымдарға талдау жүргізілді. Зерттеудің әдіснамалық негізін ICH Q8(R2), ICH Q9(R1), ICH Q10, ICH Q13 және ICH Q14 нұсқаулықтары құрады. Деректерді жүйелеу үшін салыстырмалы талдау, жіктеу және ғылыми жинақтау әдістері қолданылды.
Нәтижелер. Ұнтақ дәрілік түрлердің бастапқы материалдарының ықтимал маңызды сипаттамалары, технологиялық процестің параметрлері және сапа көрсеткіштері жүйеленді. Технологиялық факторлардың ықтимал әсер ету механизмдері мен оларды эксперименттік тексеру әдістерін қамтитын CMA–CPP–CQA тұжырымдамалық матрицасы ұсынылды. Тәуекел факторларын анықтауды, эксперименттік зерттеулерді жоспарлауды және бақылау стратегиясын қалыптастыруды біріктіретін QbD тұжырымдамасын қолданудың құрылымдалған алгоритмі әзірленді.
Талқылау
Жарияланған зерттеулерді салыстырмалы талдау бастапқы материалдардың сипаттамалары мен технологиялық параметрлердің ұнтақ жүйелерінің сапасына әсері қоспаның құрамына, жабдық түріне, өндірістік жағдайларға және аналитикалық бақылау әдістеріне байланысты екенін көрсетті. Жекелеген құрамдар үшін анықталған тәуелділіктерді басқа өндірістік жүйелерге тікелей қолдануға болмайды. Ұсынылған CMA–CPP–CQA матрицасы мен QbD алгоритмі ықтимал тәуекелдерді жүйелеуге және эксперименттік тексеру бағыттарын анықтауға мүмкіндік береді, алайда оларды нақты технологиялық жағдайларда валидациялау қажет.
Қорытындылар. Ұсынылған матрица мен алгоритм ұнтақ дәрілік түрлер өндірісін оңтайландыруға бағытталған зерттеулерді жоспарлаудың әдістемелік негізі ретінде қолданылуы мүмкін. Олардың практикалық қолданылуын нақты құрамға, дәрілік түрге және технологиялық жабдыққа қатысты эксперименттік зерттеулер арқылы растау қажет.

Түйінді сөздер: Quality by Design, ұнтақ дәрілік түрлер, сапаның критикалық көрсеткіштері, материалдардың критикалық сипаттамалары, процестің критикалық параметрлері, тәуекелдерді басқару, Design of Experiments, Process Analytical Technology.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

MODERN APPROACHES TO OPTIMIZING THE MIXING AND TECHNOLOGICAL PROCESSING OF PHARMACEUTICAL POWDER BLENDS BASED ON THE QUALITY BY DESIGN (QbD) CONCEPT

Serikbayeva E.A. [1], Zhakipbekov K.S. [1], Mukanova A.B. [1], Umurzakhova G.Zh. [2], SyrmanovaG.B. [3]

[1]*NJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Republic of Kazakhstan*
[2]*South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent city, Republic of Kazakhstan*
[3]*Auezov South Kazakhstan University, Shymkent city, Republic of Kazakhstan*

Introduction. The manufacturing of powder dosage forms requires control of the physicochemical and technological characteristics of starting materials, as well as blending, transfer, and dosing parameters. The Quality by Design (QbD) concept provides a scientific and risk-based framework for evaluating factors affecting pharmaceutical product quality.
Objective. To critically analyze modern approaches to optimizing the mixing and technological processing of pharmaceutical powder blends based on the Quality by Design (QbD) concept, to systematize potential relationships between critical material attributes (CMAs), critical process parameters (CPPs), and critical quality attributes (CQAs) of the finished product, and to propose a structured algorithm for preliminary technological risk assessment and experimental optimization planning.
Materials and Methods. This review-based analytical study examined scientific publications addressing QbD, quality risk management, experimental design, and process analytical technologies in powder dosage form manufacturing. The methodological framework was based on ICH Q8(R2), ICH Q9(R1), ICH Q10, ICH Q13, and ICH Q14. Comparative analysis, classification, and synthesis of scientific evidence were applied.
Results. Potentially significant material attributes, process parameters, and quality attributes of powder dosage forms were systematized. A conceptual CMA–CPP–CQA matrix was proposed to describe potential mechanisms of influence and approaches to their experimental evaluation. A structured QbD-based algorithm integrating risk identification, experimental planning, and control strategy development was developed.
Discussion
Comparison of the published studies demonstrated that the effects of material attributes and process parameters on powder blend quality depend on formulation composition, equipment characteristics, manufacturing conditions, and analytical methods. Relationships established for individual formulations cannot be directly extrapolated to other manufacturing systems. The proposed CMA–CPP–CQA matrix and QbD algorithm provide a structured framework for identifying potential risks and prioritizing experimental verification. However, their applicability requires validation under formulation-specific and process-specific conditions.
Conclusions. The proposed matrix and algorithm may serve as a methodological framework for planning studies aimed at optimizing powder dosage form manufacturing. Their practical applicability requires experimental verification for a specific formulation, dosage form, and manufacturing equipment.
Keywords: Quality by Design, powder dosage forms, Critical Quality Attributes, Critical Material Attributes, Critical Process Parameters, Quality Risk Management, Design of Experiments, Process Analytical Technology.

Введение. Обеспечение стабильного качества лекарственных средств является одной из ключевых задач современной фармацевтической промышленности. Повышение требований к воспроизводимости технологических процессов, управлению рисками и научному обоснованию производственных параметров обусловливает необходимость перехода от преимущественно конечного контроля качества готовой продукции к системному управлению качеством на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

Особую значимость данный подход приобретает при производстве порошковых лекарственных форм. Порошковые системы характеризуются сложным взаимодействием компонентов, а их технологические свойства могут существенно зависеть от размера и распределения частиц, формы частиц, плотности, влажности, когезионных свойств, сыпучести и склонности к агломерации или сегрегации. Различия физико-механических характеристик активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ могут способствовать нарушению однородности смеси в процессе смешивания, транспортировки, хранения и дозирования [1, 2, 3, 4, 5].

Сегрегация представляет особый технологический риск для многокомпонентных порошковых систем. Согласно современным исследованиям, разделение компонентов может быть обусловлено различиями размера, плотности и формы частиц, особенностями их взаимодействия, характеристиками оборудования и условиями перемещения порошковой массы. Даже первоначально однородная смесь способна изменять свой состав в отдельных участках в процессе последующих технологических операций [1, 2, 6, 7]. Поэтому обеспечение однородности порошковой системы требует не только контроля конечного продукта, но и глубокого понимания факторов, формирующих качество на различных стадиях технологического процесса.

Одним из современных научно обоснованных подходов к решению данной проблемы является концепция QbD. В соответствии с ICH Q8(R2) фармацевтическая разработка должна основываться на систематическом подходе, включающем предварительное определение целей качества продукта и углубленное понимание характеристик продукта и технологического процесса [8].

Современная методология Quality by Design предусматривает последовательное формирование целевого профиля качества лекарственного препарата (Quality Target Product Profile, QTPP), определение критических показателей качества (Critical Quality Attributes, CQA), анализ критических характеристик исходных материалов (Critical Material Attributes, CMA), способных влиять на качество продукта, а также установление критических параметров технологического процесса (Critical Process Parameters, CPP), вариабельность которых может оказывать влияние на CQA [8-11].

При этом принципиальное значение имеет риск-ориентированный подход. Актуализированное руководство ICH Q9(R1) подчеркивает необходимость научно обоснованного управления рисками для качества, снижения субъективности оценки и применения уровня формальности, соответствующего значимости риска [11, 12]. В практической реализации QbD для предварительного выявления потенциально значимых факторов могут использоваться диаграмма Исикавы, Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), матрицы рисков и другие инструменты Quality Risk Management.

Руководство ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System» дополняет принципы ICH Q8(R2) и ICH Q9(R1), устанавливая модель фармацевтической системы качества на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. В рамках концепции Quality by Design данное руководство определяет организационные основы управления знаниями, мониторинга процессов, управления изменениями и непрерывного совершенствования фармацевтической системы качества [13].

Следующим этапом является экспериментальная оценка наиболее значимых факторов. Применение Design of Experiments (DoE) позволяет одновременно исследовать влияние нескольких параметров, устанавливать их взаимодействия и формировать математические модели взаимосвязей между CMA, CPP и CQA. На основании полученных экспериментальных данных могут определяться научно обоснованные диапазоны параметров процесса и формироваться стратегия контроля.

Влияние параметров непрерывного смешивания исследовано Dias и соавт. [14], которые изучали влияние скорости вращения рабочего органа и общей скорости подачи материала на процесс непрерывного смешивания с применением ближней инфракрасной спектроскопии. Полученные результаты подтверждают необходимость совместной оценки технологических параметров и условий аналитического контроля.

Современные исследования подтверждают дальнейшее развитие концепции QbD в направлении интеграции управления рисками, статистического моделирования, Process Analytical Technology (PAT), цифрового мониторинга и непрерывного совершенствования производственных процессов [15]. В обзоре Duarte и соавт. 2025 года QbD рассматривается как

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

комплексная научная и риск-ориентированная стратегия, применимая не только на стадии разработки, но также в производстве, контроле и обеспечении качества лекарственных средств [15].

Значительную перспективу для порошковых систем представляет использование технологий PAT, включая спектроскопические и другие неразрушающие методы мониторинга, позволяющие получать информацию о состоянии продукта непосредственно в процессе производства. Современные исследования подтверждают возможность применения PAT для мониторинга однородности порошковых смесей и поддержания контролируемого состояния производственного процесса [16–23].

Дополнительное развитие данного направления связано с внедрением непрерывного производства. Руководство ICH Q13, принятое на международном уровне 16 ноября 2022 года, устанавливает гармонизированные подходы к разработке, внедрению и управлению жизненным циклом непрерывного производства фармацевтических субстанций и готовых лекарственных препаратов [24].

Для порошковых систем это направление представляет интерес в связи с возможностью более последовательного управления потоками материалов, временем пребывания компонентов в оборудовании и параметрами смешивания [24, 17, 25]. В исследовании Jaspers и соавт. [4] проведено сравнение периодического и непрерывного смешивания бинарных и трехкомпонентных фармацевтических порошковых систем. Показано, что влияние характеристик исходных материалов на однородность смеси различается в зависимости от способа организации технологического процесса. Полученные данные обосновывают необходимость отдельной оценки параметров смешивания для каждой производственной схемы.

Одновременно развиваются подходы к аналитическому обеспечению фармацевтической разработки. Руководство ICH Q14 предусматривает научно- и риск-ориентированную разработку аналитических процедур, включая возможность применения многомерных методов анализа и подходов к контролю в реальном времени [26]. Это расширяет возможности формирования интегрированной стратегии контроля в рамках QbD.

Современный этап развития QbD характеризуется дальнейшей интеграцией цифровых технологий в управление фармацевтическими процессами. Перспективными направлениями являются применение методов машинного обучения, многомерного анализа данных и цифровых моделей для прогнозирования CQA, оценки влияния CPP и формирования адаптивных стратегий управления технологическими процессами. Современные исследования рассматривают интеграцию машинного обучения с PAT и цифровыми двойниками как одно из направлений развития интеллектуального фармацевтического производства [27].

В связи с этим анализ современных подходов к применению концепции QbD при производстве порошковых лекарственных форм представляет научный и практический интерес для дальнейшего совершенствования технологических процессов фармацевтических предприятий.

Для Республики Казахстан данное направление приобретает дополнительную актуальность в условиях гармонизации требований к разработке и производству лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Принятое в 2025 году Руководство ЕАЭС по фармацевтической разработке лекарственных средств формирует актуальную нормативно-методическую основу для применения научно обоснованных подходов к разработке и управлению качеством лекарственных препаратов[1].

[1] Евразийская экономическая комиссия. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 ноября 2025 года № 30 «О Руководстве по фармацевтической разработке

Несмотря на развитие методологии Quality by Design и накопление научных данных о технологических свойствах порошковых систем, практическое применение отдельных инструментов QbD требует согласованной оценки характеристик материалов, параметров процесса и показателей качества. Для порошковых лекарственных форм особое значение имеет выбор факторов, подлежащих экспериментальной проверке, с учетом особенностей состава, технологических операций и используемого оборудования.

Проведенный анализ научной литературы показал, что существующие исследования преимущественно рассматривают отдельные характеристики порошковых материалов, параметры смешивания, механизмы сегрегации и методы аналитического контроля. При этом опубликованные экспериментальные результаты получены для различных составов, типов оборудования и технологических условий, что ограничивает возможность их непосредственного сопоставления и переноса на другие производственные системы.

В настоящей работе предложен подход к систематизации взаимосвязей между характеристиками исходных материалов (CMA), параметрами технологического процесса (CPP) и показателями качества готового продукта (CQA). Отличительной особенностью предложенной матрицы является совместное рассмотрение технологического фактора, предполагаемого механизма его влияния, метода экспериментальной проверки и статуса имеющихся научных доказательств. Такой подход предназначен для разграничения зависимостей, изученных в опубликованных экспериментальных исследованиях, и исследовательских гипотез, требующих дальнейшей проверки.

Цель исследования: провести критический анализ и систематизацию современных подходов к оптимизации производства порошковых лекарственных форм на основе концепции Quality by Design (QbD), определить потенциальные взаимосвязи между критическими характеристиками исходных материалов (CMA), критическими параметрами технологического процесса (CPP) и критическими показателями качества готового продукта (CQA), а также предложить структурированный алгоритм оценки технологических рисков и выбора направлений экспериментальной оптимизации.

Материалы и методы. Исследование выполнено в формате повествовательного обзора научной литературы с элементами сравнительного анализа. Объектом исследования являлись опубликованные научные работы и нормативно-методические документы, посвященные применению концепции Quality by Design (QbD) при разработке и технологической обработке фармацевтических порошковых систем. Основное внимание уделено процессам смешивания, сегрегации, транспортирования и дозирования порошковых материалов, а также оценке технологических рисков, планированию эксперимента (Design of Experiments, DoE) и аналитическому контролю производственных процессов (Process Analytical Technology, PAT).

Подбор научных публикаций осуществляли посредством тематического поиска литературы по направлениям, связанным с характеристиками фармацевтических порошковых материалов, механизмами смешивания и сегрегации, технологическими параметрами производственных процессов и методами обеспечения качества. Для поиска применялись англоязычные термины Quality by Design, pharmaceutical powders, powder dosage forms, powder blending, powder segregation, powder flowability, Critical Material Attributes, Critical Process Parameters, Critical Quality Attributes, Design of Experiments и Process Analytical Technology.

лекарственных средств». URL: https://adilet.zan.kz/rus/docs/H25RK000030

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Основное внимание уделено исследованиям, опубликованным в 2021–2026 годах. Более ранние научные работы и нормативно-методические документы рассматривались при необходимости обоснования теоретических, технологических и регуляторных положений. Методологическую основу исследования составили руководства ICH Q8(R2), ICH Q9(R1), ICH Q10, ICH Q13 и ICH Q14.

При отборе публикаций учитывали их соответствие тематике исследования, наличие описания изучаемых порошковых систем, характеристик исходных материалов, параметров технологических процессов и применяемых методов оценки. Приоритет отдавали оригинальным экспериментальным исследованиям, содержащим сведения о влиянии характеристик материалов и технологических факторов на свойства порошковых смесей. Дополнительно рассматривали обзорные работы, посвященные методологии QbD, управлению рисками, планированию эксперимента и применению аналитических технологий в фармацевтическом производстве.

Для сравнительного анализа опубликованных исследований выделяли характеристики исследуемых порошковых систем, изучаемые технологические факторы, применяемые методы экспериментальной оценки, основные результаты и ограничения исследований. Особое внимание уделяли показателям однородности порошковых смесей, склонности к сегрегации, сыпучести и аналитического контроля технологических процессов. При интерпретации результатов учитывали различия в составах порошковых систем, характеристиках оборудования, условиях проведения экспериментов и методах измерения.

Полученные сведения систематизировали по характеристикам исходных материалов (CMA), параметрам технологического процесса (CPP), показателям качества готового продукта (CQA), предполагаемым механизмам влияния и методам экспериментальной проверки. При этом разграничивали критические показатели качества готового препарата и промежуточные технологические характеристики порошковых смесей. Потенциально значимые характеристики материалов и параметры процесса не рассматривали как экспериментально подтвержденные критические факторы без соответствующих научных доказательств.

Авторский методический подход основан на объединении в концептуальной матрице пяти элементов: исследуемого технологического фактора, предполагаемого механизма его влияния, потенциального показателя качества, метода экспериментальной проверки и статуса научной доказательности. Взаимосвязи, непосредственно изученные в опубликованных экспериментальных исследованиях, рассматривали с учетом характеристик конкретных порошковых систем и условий проведения экспериментов. Зависимости, для которых в рассмотренных источниках отсутствовало прямое экспериментальное подтверждение, относили к исследовательским гипотезам, требующим дальнейшей проверки.

На основании проведенного анализа сформирована концептуальная матрица потенциальных взаимосвязей CMA–CPP–CQA и предложен структурированный алгоритм предварительной оценки технологических рисков и планирования экспериментальных исследований в рамках QbD.

Результаты. На основании анализа научных публикаций и нормативно-методических документов систематизированы характеристики исходных материалов, параметры технологических процессов и показатели качества, рассматриваемые при разработке фармацевтических порошковых систем. Выделены потенциально значимые факторы, связанные с процессами смешивания, сегрегации, транспортирования и дозирования порошков. Их возможное влияние на показатели качества рассмотрено с учетом опубликованных экспериментальных

данных, характеристик исследуемых систем и методологических ограничений исследований.

Предложенный подход направлен на систематизацию имеющихся экспериментальных данных и определение взаимосвязей, требующих дополнительной проверки. Его методическая особенность заключается в разграничении опубликованных экспериментальных результатов и исследовательских гипотез в рамках единой матрицы. При этом основные этапы оценки рисков, планирования эксперимента и формирования стратегии контроля соответствуют существующей методологии QbD. Авторский вклад связан с их структурированием применительно к рассматриваемым порошковым системам.

Таблица 1 - Основные элементы концепции Quality by Design (QbD) и потенциально значимые характеристики материалов, параметры технологического процесса и показатели качества порошковых лекарственных форм

Элемент QbD	Потенциальные характеристики	Значение
QTPP	Назначение препарата, лекарственная форма, путь введения, дозировка, требования к качеству, срок годности, условия хранения и упаковка	Определяет целевые характеристики препарата с учетом предполагаемого применения
CQA	Подлинность действующего вещества	Подтверждает наличие заявленного действующего вещества
CQA	Количественное содержание действующего вещества	Характеризует соответствие содержания установленным требованиям
CQA	Однородность дозированных единиц, если применимо	Характеризует равномерность содержания действующего вещества в отдельных дозах
CQA	Содержание примесей и продуктов деградации	Характеризует химическую чистоту и соответствие требованиям безопасности
CQA	Содержание влаги, если критично для конкретного препарата	Связано с физической и химической стабильностью порошковой системы
Потенциальная CQA	Гранулометрический состав, если его критичность установлена для конкретной лекарственной формы	Влияет на функциональные характеристики порошка при наличии соответствующей зависимости
CQA	Микробиологическая чистота, если применимо	Характеризует соответствие микробиологическим требованиям
CQA	Характеристики растворения, диспергирования или восстановления, если предусмотрены лекарственной формой	Характеризуют свойства препарата при подготовке и применении
Потенциальная CMA АФС	Размер частиц и распределение по размерам	Способны влиять на смешивание, сегрегацию и однородность содержания
Потенциальная CMA АФС	Форма и морфология частиц	Определяют особенности контакта и взаимодействия частиц
Потенциальная CMA АФС	Истинная плотность частиц	Различия плотности компонентов способны влиять на поведение порошковой смеси
Потенциальная CMA АФС	Содержание влаги и гигроскопичность	Способны влиять на агломерацию и стабильность
Потенциальная CMA АФС	Поверхностные свойства и когезионность	Связаны с межчастичными взаимодействиями и сыпучестью
Потенциальная CMA вспомогательных веществ	Размер частиц и гранулометрический состав	Способны влиять на однородность смешивания и сегрегацию

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Потенциальная CMA вспомогательных веществ	Плотность и пористость	Влияют на физико-механическое поведение порошковой смеси
Потенциальная CMA вспомогательных веществ	Сыпучесть	Характеризует способность материала перемещаться в технологической системе
Потенциальная CMA вспомогательных веществ	Содержание влаги и гигроскопичность	Способны изменять межчастичные взаимодействия и технологические свойства смеси
Потенциальный CPP смешивания	Продолжительность смешивания	Способна влиять на степень распределения компонентов
Потенциальный CPP смешивания	Скорость вращения рабочего органа или интенсивность смешивания	Влияет на условия перемещения компонентов и формирование однородной смеси
Потенциальный CPP смешивания	Степень заполнения смесителя	Способна изменять характер движения порошковой массы
Технологический фактор смешивания	Последовательность загрузки компонентов	Может влиять на распределение низкодозированных компонентов
Потенциальный CPP транспортирования	Скорость перемещения порошковой массы, если регулируется в рассматриваемом процессе	Способна влиять на характер движения материала и риск сегрегации
Технологический фактор транспортирования	Высота свободного падения порошка	Способна влиять на разделение частиц при перемещении материала
Условие промежуточного хранения	Продолжительность промежуточного хранения	Продолжительное нахождение смеси способно изменять ее состояние
Условие производственной среды	Температура и относительная влажность воздуха	Способны влиять на содержание влаги и свойства порошковых материалов
Потенциальный CPP дозирования	Скорость подачи порошковой смеси	Способна влиять на стабильность подачи материала и воспроизводимость дозирования
Потенциальный CPP дозирования	Скорость работы дозирующего механизма или другие регулируемые параметры оборудования	Способны влиять на массу и однородность отдельных доз

Источник: составлено авторами на основе принципов ICH Q8(R2) и ICH Q9(R1) [8, 12], а также научных публикаций, посвященных характеристикам порошковых материалов и технологическим процессам смешивания, транспортирования и дозирования [1, 2, 4, 13, 16–19, 20, 27]

К потенциальным CPP отнесены регулируемые параметры технологического процесса, изменение которых предполагает риск влияния на показатели качества. Конструктивные характеристики оборудования, условия производственной среды и особенности организации технологических операций рассматриваются отдельно как факторы, способные влиять на состояние порошковой системы.

Окончательное отнесение параметра к критическим требует оценки риска и экспериментального подтверждения его влияния на соответствующие CQA применительно к конкретному составу и используемому оборудованию.

При классификации представленных взаимосвязей учитывали характер опубликованных научных доказательств. Взаимосвязи относили к экспериментально изученным при наличии данных о целенаправленном изменении исследуемого фактора и измерении соответствующего показателя в конкретной порошковой системе. Если публикация содержала сведения только о влиянии фактора на промежуточные технологические характеристики, такая зависимость не рассматривалась как прямое подтверждение влияния на CQA готового препарата. Взаимосвязи, основанные на предполагаемых физических механизмах

или косвенных данных, рассматривались как исследовательские гипотезы.

Таблица 2 - Потенциальные взаимосвязи между характеристиками исходных материалов (CMA), параметрами технологического процесса (CPP) и показателями качества (CQA) при производстве порошковых лекарственных форм и методы их экспериментальной оценки.

Фактор	Категория	Предполагаемый механизм	Потенциальная CQA	Метод проверки	Источник	Статус доказательности
Различие размеров частиц	CMA	Размерная сегрегация компонентов порошковой смеси	Однородность содержания	Гранулометрический анализ, анализ проб смеси	[3, 6, 7]	Экспериментально изучено для отдельных порошковых систем.
Различие плотности компонентов	Потенциальная CMA	Возможная сегрегация вследствие различий плотности	Однородность содержания действующего вещества	Экспериментальная оценка сегрегации и количественное определение содержания действующего вещества в пробах смеси	Прямой подтверждающий источник в рассмотренной литературе не установлен	Исследовательская гипотеза, прямая зависимость от CQA не подтверждена.
Влажность	Потенциальная CMA	Изменение межчастичных взаимодействий и сыпучести	Содержание влаги, если оно является CQA конкретного продукта	Анализ влажности и свойств смеси	[29]	Изучено влияние на технологические свойства, связь с CQA требует проверки.
Продолжительность смешивания	Потенциальный CPP	Изменение степени распределения компонентов	Однородность содержания	Планирование эксперимента (DoE), отбор проб и количественное определение действующего вещества	[4]	Экспериментально изучено для отдельных составов и режимов.
Степень заполнения смесителя	Потенциальный CPP	Изменение условий движения порошка и эффективности смешивания	Однородность содержания	DoE, изменение степени заполнения, количественный анализ проб	[30]	Изучено при определенных условиях оборудования.
Скорость подачи порошка	Потенциальный CPP	Изменение стабильности подачи и заполнения	Масса дозы; однородность дозированных единиц при применимости	Контроль массы отдельных доз и количественного содержания действующего вещества	[31]	Исследовано влияние на технологический процесс, связь с конкретной CQA требует уточнения.

Различия плотности компонентов рассматриваются как потенциальный фактор сегрегации порошковой смеси. Однако степень их влияния на однородность содержания действующего вещества зависит от гранулометрического состава, морфологии частиц, межчастичных взаимодействий и условий технологического процесса. В рамках настоящего обзора прямая экспериментальная зависимость между различиями плотности компонентов и однородностью содержания действующего вещества для конкретной порошковой системы не установлена. Поэтому указанная взаимосвязь рассматривается как исследовательская гипотеза, требующая дополнительной экспериментальной проверки.

Для сопоставления опубликованных экспериментальных данных проведен сравнительный анализ исследований, посвященных смешиванию, сегрегации, сыпучести и аналитическому контролю фармацевтических порошковых систем. Рассмотренные работы различаются по исследуемым составам, технологическому оборудованию, изучаемым факторам и методам оценки. В таблице 3 систематизированы объекты исследований, технологические параметры, методы измерения, основные результаты и ограничения их применимости.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Таблица 3 - Сравнительная характеристика экспериментальных исследований процессов смешивания и технологической обработки фармацевтических порошковых систем

Исследование	**Порошковая система**	**Факторы**	**Методы оценки**	**Основные количественные результаты**	**Ограничения**
Li et al., 2025 [3]	Многокомпонентные фармацевтические смеси	Гранулометрические и технологические свойства компонентов	Индексы прогнозирования риска сегрегации	Исследованы смеси с двумя модельными АФС при содержании действующего вещества 2–10%. В качестве значимых предикторов сегрегации выделены четыре характеристики, включая D_{50} и D_{90}/D_{10}.	Применимость к исследованным составам
Deng et al., 2023 [6]	Восемь порошковых составов	Характеристики компонентов и условия сегрегации	Лабораторные устройства и моделирование технологических условий	Исследованы 8 составов. Результаты лабораторных испытаний согласовывались с оценкой на пилотной установке при интенсивности сегрегации до 20%.	Ограничения лабораторных испытаний
Jaspers et al., 2022 [4]	Бинарные и трехкомпонентные смеси	Периодическое и непрерывное смешивание	Экспериментальная оценка однородности	Исследованы смеси с содержанием парацетамола 2%, 5%, 10% и 30%. Периодическое смешивание проводили при 96 об/мин в течение 1, 5, 10 и 30 мин. Непрерывное смешивание проводили при 90 об/мин и подаче 10 кг/ч.	Различия технологических режимов
Dias et al., 2024 [14]	Порошковая система непрерывного смешивания	Скорость смешивания и подача материала	NIR-спектроскопия	При скорости рабочего органа выше 300 об/мин выявлено влияние условий движения порошка на NIR-сигнал и результаты оценки концентрации ибупрофена.	Особенности оборудования и аналитического контроля
Benque et al., 2024 [30]	Фармацевтическая порошковая смесь	Параметры смешивания	DEM и экспериментальные измерения	Исследован промышленный цикл смешивания продолжительностью 25 минут. Моделирование DEM выявило неоднородность распределения АФС вдоль оси вращения смесителя, подтвержденную экспериментальны	Ограничения переноса модели

				м анализом проб методом ВЭЖХ.	
Tharanon et al., 2024 [33]	Фармацевтические порошки	Характеристики сыпучести	Четыре фармакопейных метода	Исследован 21 образец. Коэффициенты детерминации между углом естественного откоса и показателем ffc при предварительных напряжениях 1, 3 и 6 кПа составляли R^2 = 0,831, 0,754 и 0,670 соответственно.	Различия измеряемых характеристик

Сравнительный анализ опубликованных исследований показал, что технологическое поведение фармацевтических порошковых систем зависит от состава смеси, характеристик исходных материалов, параметров оборудования и применяемых методов оценки. Li и соавт. [3] исследовали влияние характеристик частиц на риск сегрегации многокомпонентных смесей при содержании действующего вещества 2–10%. Deng и соавт. [6] установили применимость лабораторных методов для предварительной оценки сегрегации восьми порошковых составов при интенсивности разделения компонентов до 20%.

Jaspers и соавт. [4] сопоставили периодическое и непрерывное смешивание при различных концентрациях действующего вещества, показав различия в чувствительности процессов к характеристикам исходных материалов. Dias и соавт. [14] выявили влияние высоких скоростей вращения рабочего органа на условия спектроскопического мониторинга порошковой смеси. Benque и соавт. [30] подтвердили возможность выявления неоднородности распределения действующих веществ в промышленном смесителе посредством сочетания DEM-моделирования и экспериментального анализа. Tharanon и соавт. [33] установили различия в согласованности методов оценки сыпучести при изменении условий измерения.

Полученные результаты подтверждают необходимость индивидуального выбора технологических факторов и методов аналитического контроля для конкретной порошковой системы. Различия исследуемых составов, экспериментальных условий и измеряемых показателей ограничивают возможность прямого количественного сопоставления результатов. Поэтому представленные зависимости рассматриваются как научная основа для формирования и последующей экспериментальной проверки взаимосвязей CMA–CPP–CQA.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

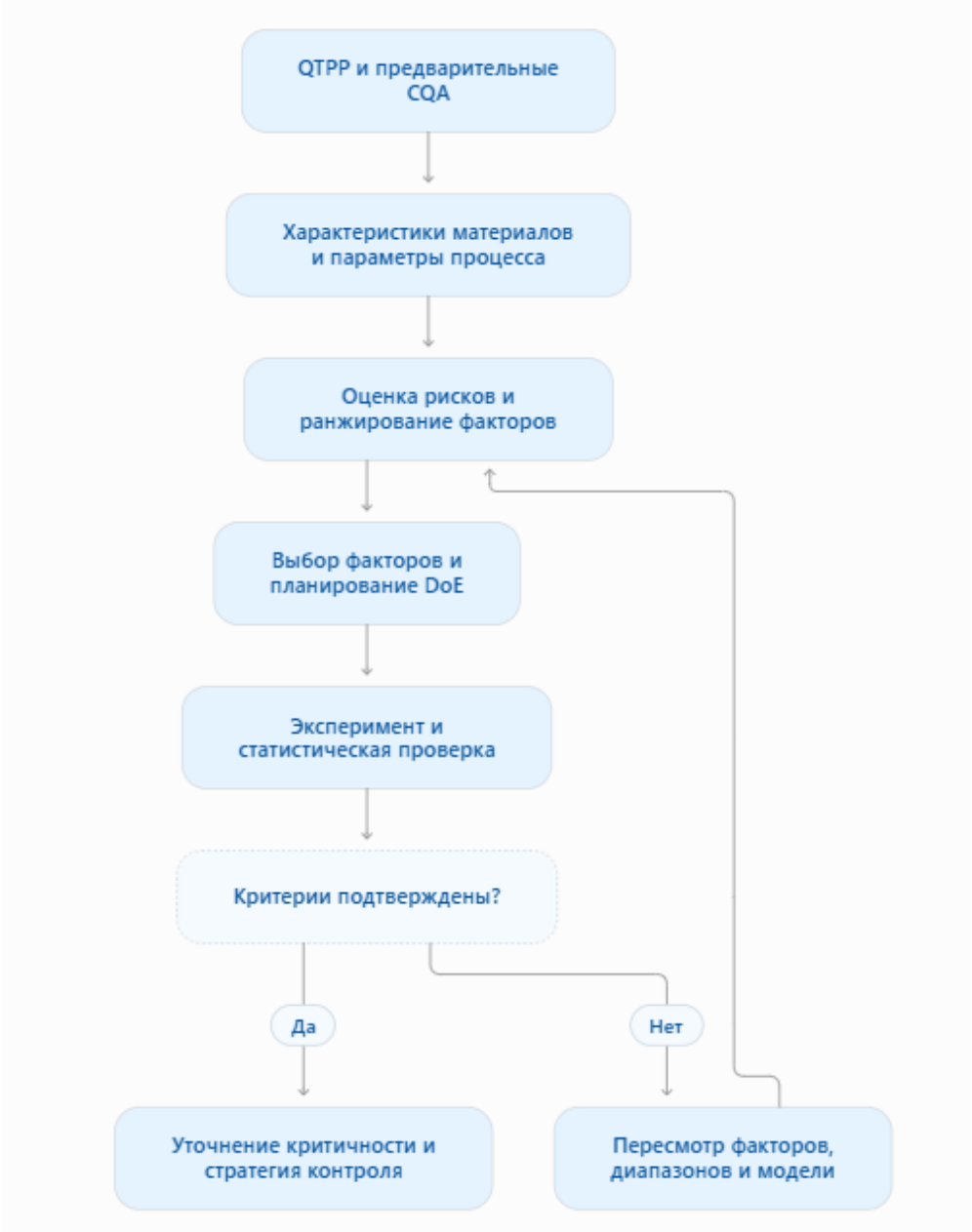


Рисунок 1 – Концептуальный алгоритм предварительной оценки технологических рисков и планирования экспериментальной оптимизации процессов смешивания и обработки фармацевтических порошковых смесей на основе Quality by Design.
Источник: разработано авторами на основе принципов руководств ICH Q8(R2) [8], ICH Q9(R1) [12] и ICH Q10 [13]

В предложенном алгоритме переход «ДА» предусматривает подтверждение исследовательских гипотез на основании заранее установленных критериев качества и результатов статистического анализа экспериментальных данных с последующим формированием стратегии контроля. Переход «НЕТ» предполагает пересмотр исследуемых факторов, диапазонов их варьирования, результатов оценки рисков и плана эксперимента.

На этапе предварительной оценки технологических рисков в предложенном алгоритме предусматривается применение методов Quality Risk Management, включая анализ видов и последствий потенциальных отказов (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA). Для ранжирования

технологических факторов предлагается оценивать тяжесть возможных последствий для качества продукта (Severity, S), вероятность возникновения отклонений (Occurrence, O) и возможность их обнаружения (Detectability, D). Каждый показатель оценивается по предварительно установленной шкале с учетом характеристик исходных материалов, особенностей технологического процесса и имеющихся научных данных. Для предварительного ранжирования допускается расчет приоритетного числа риска (Risk Priority Number, RPN) как произведения S × O × D. При этом факторы с высокой тяжестью последствий рассматриваются отдельно независимо от итогового значения RPN. Пороговые значения и критерии приоритизации должны быть обоснованы для конкретной порошковой системы.

Для иллюстративного применения алгоритма допускается предварительная оценка тяжести последствий (S), вероятности возникновения отклонения (O) и возможности его обнаружения (D) по пятибалльной шкале. Значение 1 соответствует минимальному уровню оцениваемого признака, значение 5 максимальному. При оценке обнаруживаемости (D) значение 1 соответствует высокой возможности своевременного выявления отклонения, а значение 5 низкой возможности его обнаружения. Конкретные определения уровней оценки и пороги приоритизации должны устанавливаться для рассматриваемого технологического процесса до проведения эксперимента. Предложенная шкала носит рекомендательный характер и не проходила экспериментальную валидацию в рамках настоящего исследования.

На основании результатов оценки рисков для последующего планирования эксперимента (Design of Experiments, DoE) предлагается отбирать факторы с высоким приоритетом риска, предполагаемым влиянием на критические показатели качества (CQA), недостаточной экспериментальной изученностью или возможным взаимодействием с другими технологическими параметрами. Выбор экспериментального дизайна определяется количеством исследуемых факторов, предполагаемым характером зависимостей и доступными экспериментальными ресурсами. Для предварительного выявления значимых факторов допускается применение факторных планов, а при необходимости изучения нелинейных зависимостей и поиска оптимальных условий технологического процесса предусматривается переход к планам второго порядка. Диапазоны варьирования параметров устанавливаются с учетом физико-технологических характеристик порошковой системы, технических возможностей оборудования и предварительной оценки рисков.

Экспериментальное подтверждение взаимосвязей между характеристиками исходных материалов (CMA), параметрами технологического процесса (CPP) и показателями качества (CQA) предусматривает оценку основных эффектов факторов, их взаимодействий, статистической значимости полученных результатов и пригодности математических моделей. При интерпретации экспериментальных данных необходимо учитывать воспроизводимость измерений, величину наблюдаемых эффектов и соответствие заранее установленным критериям качества. Статистическая значимость влияния отдельного фактора сама по себе не является достаточным основанием для признания технологического параметра критическим. Такое решение требует оценки практической значимости выявленной зависимости и возможного влияния вариабельности параметра на качество готового продукта.

Переход к формированию стратегии контроля предусматривается после получения экспериментальных данных, подтверждающих влияние исследуемых факторов на соответствующие показатели качества, определения допустимых условий проведения процесса и проверки воспроизводимости полученных результатов. Стратегия контроля должна учитывать характеристики исходных

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

материалов, регулируемые параметры оборудования, промежуточные технологические показатели и методы контроля качества готового продукта. Если результаты эксперимента не подтверждают предполагаемую взаимосвязь либо полученная математическая модель не соответствует установленным критериям пригодности, предусматривается пересмотр исходных гипотез, результатов оценки рисков, диапазонов варьирования факторов и плана эксперимента. Предложенная последовательность носит концептуальный характер и требует экспериментальной проверки применительно к конкретному составу, технологическому оборудованию и производственным условиям.

На основании проведенного анализа разработана концептуальная матрица CMA–CPP–CQA, объединяющая потенциальные взаимосвязи между характеристиками материалов, параметрами технологического процесса и показателями качества. Матрица дополнена описанием предполагаемых механизмов влияния, методов экспериментальной проверки и статуса научных доказательств.

На ее основе предложен структурированный алгоритм применения QbD, предусматривающий последовательную идентификацию факторов, предварительную оценку технологических рисков, выбор направлений экспериментальной проверки, анализ полученных результатов и формирование стратегии контроля. Разработанный алгоритм предназначен для методического сопровождения исследований порошковых систем.

Обсуждение. Проведенный анализ научной литературы показал, что оптимизация процессов смешивания и технологической обработки фармацевтических порошковых смесей в рамках концепции Quality by Design требует совместной оценки характеристик исходных материалов, технологических параметров и показателей качества. При этом существенную методологическую проблему составляет разграничение факторов, потенциально влияющих на качество, и параметров, критичность которых подтверждена экспериментально для конкретного состава и оборудования. Рассмотренные исследования различаются по применяемым методам, характеристикам порошковых систем и условиям проведения экспериментов, поэтому установленные зависимости следует оценивать с учетом границ их применимости.

Исследования процессов смешивания и сегрегации порошковых систем свидетельствуют о значимости гранулометрического состава, плотности, морфологии и поверхностных свойств компонентов. Степень влияния этих характеристик определяется особенностями порошковой смеси, технологического оборудования и условиями перемещения материала.

В рамках QbD методы управления рисками, включая FMEA, применяются для предварительного выявления и ранжирования технологических факторов. Вместе с тем результаты экспертной оценки зависят от полноты доступных данных, выбранных критериев и обоснованности присвоенных оценок. По мере получения экспериментальной информации первоначальные результаты оценки рисков должны пересматриваться.

Метод планирования эксперимента (DoE) обеспечивает исследование влияния нескольких факторов и их взаимодействий на показатели качества. Его применение требует корректного выбора экспериментального дизайна, диапазонов варьирования параметров и измеряемых откликов. Полученные математические модели характеризуют исследуемую систему в пределах установленных экспериментальных условий.

Применение Process Analytical Technology (PAT) представляет интерес для мониторинга состояния порошковых смесей непосредственно в ходе технологических операций. При выборе аналитического метода необходимо учитывать физико-химические свойства компонентов, чувствительность измерений, неоднородность распределения действующего вещества и

репрезентативность анализируемого объема материала. Внедрение PAT требует подтверждения пригодности аналитических процедур и установления взаимосвязи между измеряемыми сигналами и контролируемыми показателями качества.

Сопоставление опубликованных исследований показывает, что методы оценки технологических характеристик порошковых материалов различаются по измеряемым показателям и условиям применения. Исследования склонности к сегрегации направлены на оценку риска разделения компонентов, тогда как непосредственное определение однородности содержания действующего вещества характеризует распределение компонента в исследуемой системе. Методы оценки сыпучести отражают особенности перемещения порошкового материала, но не обеспечивают самостоятельного подтверждения однородности смеси. Поэтому результаты отдельных испытаний необходимо интерпретировать с учетом исследуемого состава, технологической операции, оборудования и примененной методики измерения.

Экспериментальные исследования демонстрируют различные варианты применения аналитических технологий для контроля порошковых систем. Rangel-Gil и соавт. [18, 19] исследовали возможности рамановской и ближней инфракрасной спектроскопии при мониторинге однородности смесей, включая составы с низким содержанием действующего вещества. Román-Ospino и соавт. [20] рассмотрели особенности отбора аналитических данных непосредственно в зоне подачи смеси к таблеточному прессу.

Velez-Silva и соавт. [21, 23] исследовали влияние изменяющихся физических условий порошкового потока на устойчивость спектроскопических моделей. Liu и соавт. [22] изучили совместное совершенствование пробоотборного интерфейса и методов хемометрической обработки данных при непрерывном смешивании многокомпонентных порошковых систем растительного происхождения.

Сопоставление этих работ показывает, что применение PAT требует оценки не только аналитических характеристик метода, но и условий движения порошковой массы, особенностей пробоотбора и устойчивости калибровочных моделей. Поэтому выбор аналитической технологии должен соответствовать конкретному составу, оборудованию и задачам контроля.

Отдельного внимания требует перенос экспериментальных результатов между различными порошковыми составами, типами оборудования и производственными масштабами. Изменение гранулометрического состава, плотности, влажности и когезионных свойств компонентов влияет на характер их взаимодействия при смешивании и перемещении порошковой массы. При переходе от лабораторного к промышленному оборудованию изменяются геометрия смесителя, степень его заполнения, интенсивность перемещения материала и условия сегрегации. Поэтому установленные в отдельных исследованиях зависимости и диапазоны технологических параметров требуют проверки применительно к конкретному составу и производственным условиям. Особое значение имеет подтверждение воспроизводимости показателей качества при масштабировании технологического процесса.

Анализ оригинальных экспериментальных исследований выявил различия в подходах к оценке технологических факторов порошковых систем. Li и соавт. [3] исследовали прогнозирование риска сегрегации многокомпонентных фармацевтических смесей на основе гранулометрических характеристик и показателей сыпучести. Deng и соавт. [6] оценивали склонность восьми порошковых составов к сегрегации с применением лабораторных испытательных устройств и установки, моделирующей технологический процесс.

Jaspers и соавт. [4] сопоставили периодическое и непрерывное смешивание порошковых систем, установив различия в характере влияния свойств исходных материалов на однородность получаемых

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

смесей. Benque и соавт. [30] исследовали промышленный процесс смешивания с помощью моделирования методом дискретных элементов и экспериментальной оценки распределения действующих веществ.

Отдельное направление исследований связано с оценкой сыпучести. Tharanon и соавт. [33] сравнили четыре фармакопейных метода определения сыпучести порошков, показав различия их способности разграничивать материалы с разными характеристиками течения. Salehian и соавт. [5] предложили модельный подход к прогнозированию свойств многокомпонентных порошковых смесей на основании характеристик исходных материалов.

Сопоставление рассмотренных исследований выявило различия в способах оценки технологического поведения порошковых систем. Одни авторы изучали непосредственное распределение действующего вещества в смеси, другие оценивали склонность компонентов к сегрегации, прогнозировали сыпучесть или исследовали процессы смешивания методом математического моделирования. Указанные подходы характеризуют разные аспекты технологического процесса, поэтому их результаты необходимо интерпретировать с учетом измеряемых показателей и применяемых методов. При разработке концептуальной матрицы CMA–CPP–CQA данные исследования рассматривались как основа для определения потенциальных взаимосвязей и формирования гипотез, требующих экспериментальной проверки.

Для фармацевтических предприятий Республики Казахстан предложенный подход представляет практический интерес при разработке новых лекарственных препаратов, совершенствовании действующих производственных процессов и планировании исследований в рамках фармацевтической разработки. Его применение предполагает оценку доступности аналитического оборудования, квалификации персонала, технических возможностей производства и ресурсов, необходимых для проведения экспериментов.

Практическая результативность предложенного алгоритма, включая влияние на воспроизводимость процессов, снижение технологических отклонений и производственные затраты, должна оцениваться в ходе последующих экспериментальных и производственных исследований.

Иллюстративный пример применения алгоритма QbD

Для демонстрации последовательности применения предложенного алгоритма рассмотрен условный пример разработки многокомпонентного дозированного порошка для перорального применения, содержащего действующее вещество и наполнитель.

Пример носит иллюстративный характер и не основан на собственных экспериментальных исследованиях авторов.

На этапе формирования QTPP определяются предполагаемое назначение лекарственной формы, путь введения и требования к качеству препарата. В качестве потенциальных CQA рассматриваются количественное содержание действующего вещества, однородность дозированных единиц и другие показатели, соответствующие особенностям разрабатываемого продукта.

На следующем этапе оцениваются характеристики исходных материалов, включая распределение частиц по размерам, плотность, влажность и когезионные свойства.

В качестве исследовательской гипотезы рассматривается возможное влияние различий гранулометрических характеристик действующего вещества и наполнителя на однородность порошковой смеси.

Для иллюстрации экспериментального подхода рассматривается двухфакторный план исследования, в котором независимыми переменными выступают продолжительность смешивания (X_1) и степень заполнения смесителя (X_2). В качестве откликов предлагается оценивать вариабельность содержания действующего

вещества в пробах порошковой смеси (Y_1) и однородность содержания в дозированных единицах (Y_2).

Для предварительной оценки влияния выбранных факторов допускается применение полного факторного плана 2^2 с повторными испытаниями и центральными точками. Такой дизайн предусматривает оценку основных эффектов, взаимодействия факторов и предварительную проверку возможной нелинейности зависимости. При выявлении выраженной кривизны потребуется расширение экспериментального плана.

Конкретные диапазоны факторов, количество повторений и критерии приемлемости должны определяться с учетом свойств выбранной порошковой системы, характеристик оборудования и аналитических методов. Представленный пример является условным и не основан на собственных экспериментальных результатах авторов.

После получения экспериментальных данных предусматривается оценка значимости факторов, анализ их взаимодействий и определение условий, обеспечивающих соответствие установленным требованиям качества.

Предложенный алгоритм объединяет предварительную оценку технологических факторов, выбор направлений экспериментального исследования, проверку предполагаемых взаимосвязей CMA–CPP–CQA и последующий пересмотр рисков для качества. В иллюстративном примере показана последовательность применения этих этапов при планировании оптимизации процесса смешивания многокомпонентного порошка.

Конкретные диапазоны технологических параметров и показатели эффективности в настоящей работе не определялись. Их установление требует исследований выбранного состава на конкретном оборудовании.

Представленный пример демонстрирует применение матрицы CMA–CPP–CQA для формирования исследовательской гипотезы и планирования последующей экспериментальной оптимизации.

Ограничения исследования. Настоящее исследование выполнено в формате повествовательного обзора научной литературы. Отсутствие документированной процедуры поиска с указанием библиографических баз данных, полных поисковых запросов и количественного учета выявленных, исключенных и включенных публикаций ограничивает воспроизводимость отбора источников и полноту охвата научных исследований. Полученные результаты отражают содержание рассмотренных публикаций и не претендуют на исчерпывающее обобщение всех имеющихся научных данных по изучаемой тематике.

Собственные экспериментальные исследования порошковых составов, математическое моделирование технологических процессов и промышленная валидация предложенных методических решений в рамках настоящей работы не проводились. Поэтому разработанные матрица CMA–CPP–CQA и алгоритм QbD рассматриваются как концептуальные инструменты для планирования дальнейших исследований. Их применимость к конкретным составам, оборудованию и производственным условиям требует экспериментального подтверждения.

Выводы. Проведенный анализ научной литературы и нормативно-методических документов позволил систематизировать подходы к оптимизации процессов смешивания и технологической обработки фармацевтических порошковых смесей на основе концепции Quality by Design.

Выделены группы потенциально значимых характеристик исходных материалов, технологических параметров и показателей качества, подлежащих оценке при разработке конкретных фармацевтических порошковых систем. Показано, что интерпретация опубликованных экспериментальных результатов требует учета характеристик состава, технологического оборудования, методов измерения и условий проведения исследований.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Предложена концептуальная матрица CMA–CPP–CQA, объединяющая предполагаемые механизмы влияния технологических факторов, методы экспериментальной проверки и статус имеющихся научных доказательств. Матрица предназначена для разграничения экспериментально изученных взаимосвязей и исследовательских гипотез.

Разработан концептуальный алгоритм предварительной оценки технологических рисков и выбора направлений последующих экспериментальных исследований с применением Design of Experiments. Практическая применимость предложенных методических решений, их влияние на качество продукта и воспроизводимость технологических процессов требуют экспериментального подтверждения для конкретных составов и производственных условий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1 Jakubowska E, Ciepluch N.Blend Segregation in Tablets Manufacturing and Its Effect on Drug Content Uniformity - A Review. Pharmaceutics. 2021;13(11):1909. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111909.

2 Desai PM, Truong T, Marathe S. Detailed accounts of segregation mechanisms and the evolution of pharmaceutical blend segregation analysis: a review. Int J Pharm. 2024;665:124739. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.124739.

3 Li J., Vyas Z., Weiler C., Tseng Y.-C., Paul S. Novel powder property-based indices for predicting segregation risk in multicomponent pharmaceutical blends. Int J Pharm. 2025;682:125990. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.125990.

4 Jaspers M., Kulkarni S.S., Tegel F., Roelofs T.P., de Wit M.T.W., Janssen P.H.M., Meir B., Weinekötter R., Dickhoff B.H.J. Batch versus continuous blending of binary and ternary pharmaceutical powder mixtures. Int J Pharm X. 2022;4:100111. DOI: 10.1016/j.ijpx.2021.100111.

5 Salehian M., Moores J., Goldie J., Ibrahim I., Mendez Torrecillas C., Wale I., Abbas F., Maclean N., Robertson J., Florence A., Markl D. A hybrid system of mixture models for the prediction of particle size and shape, density, and flowability of pharmaceutical powder blends. Int J Pharm: X. 2024;8:100298. DOI: 10.1016/j.ijpx.2024.100298.

6 Deng T., Massaro Sousa L., Garg V., Bradley M.S.A. Segregation of formulated powders in direct compression process and evaluations by small bench-scale testers. Int J Pharm. 2023;647:123544. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123544.

7 Wu E.L., Desai P.M., Zaidi S.A.M., Elkes R., Acharya S., Truong T., Armstrong C. High-throughput blend segregation evaluation using automated powder dispensing technology. Eur J Pharm Sci. 2021;159:105702. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105702.

8 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q8(R2): Pharmaceutical Development. ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2009. Available at: https://www.ich.org/page/quality-guidelines

9 Parshuramkar P., Khobragade D., Kashyap P. Comprehension of Quality by Design in the Development of Oral Solid Dosage Forms. J Young Pharm. 2023;15(3):406–418. DOI: 10.5530/jyp.2023.15.56.

10 Nunavath R.S., Singh M.T., Jain A., Chakma M., Arivuselvam R., Abdul Azeeze M.S.T. Quality by Design in Pharmaceuticals: A Review of its Impact on Regulatory Compliance and Product Quality. Drug Res (Stuttg). 2024;74(1):18–23. DOI: 10.1055/a-2185-4916.

11 Yapar E.A., Özdemir M.N. An Up-to-Date Screening on the Tool of Quality by Design in Pharmaceutical Manufacturing. Comb Chem High Throughput Screen. 2026;29(18):2513–2525. DOI: 10.2174/0113862073388521250708101658.

12 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q9(R1): Quality Risk Management. ICH Harmonised Guideline. 2023. Available at: https://www.ich.org/page/quality-guidelines

13 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System [Internet]. Geneva: ICH; 2008. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf

14 Dias R.C., Korhonen O., Ketolainen J., Ervasti T., Lopes J.A. The effect of process parameters on a continuous blending process monitored in-line by near-infrared spectroscopy. Eur J Pharm Sci. 2024;202:106890. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106890.

15 Duarte J.G., Duarte M.G., Piedade A.P., Mascarenhas-Melo F. Rethinking Pharmaceutical Industry with Quality by Design: Application in Research, Development, Manufacturing, and Quality Assurance. AAPS J. 2025;27:96. DOI: 10.1208/s12248-025-01079-w.

16 Anuschek M., Skelbæk-Pedersen A.L., Skibsted E., Vilhelmsen T.K., Zeitler J.A., Rantanen J. THz-TDS as a PAT tool for monitoring blend homogeneity in pharmaceutical manufacturing of solid oral dosage forms: A proof-of-concept study. Int J Pharm. 2024;662:124534. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124534.

17 Movilla-Meza N.A., Patel D.S., Méndez R., Romañach R.J. PAT for monitoring the state of control in continuous manufacturing of solid oral dosage forms. Anal Bioanal Chem. 2025;417(25):5597–5609. DOI: 10.1007/s00216-025-06012-w.
18 Rangel-Gil R.S., Sierra-Vega N.O., Romañach R.J., Méndez R. Assessment of blend uniformity in a stream sampler device using Raman spectroscopy. Int J Pharm. 2023;639:122934. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122934.
19 Rangel-Gil R.S., Nasrala-Álvarez J.M., Romañach R.J., Méndez R. Blend uniformity monitoring in a continuous manufacturing mixing process for a low-dosage formulation using a stream sampler and near infrared spectroscopy. Int J Pharm. 2024;661:124478. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124478.
20 Román-Ospino A.D., Baranwal Y., Li J., Vargas J., Igne B., Bate S., Brouckaert D., Chauchard F., Hausner D., Ramachandran R., Singh R., Muzzio F.J. Sampling optimization for blend monitoring of a low dose formulation in a tablet press feed frame using spatially resolved near-infrared spectroscopy. Int J Pharm. 2021;602:120594. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120594.
21 Velez-Silva N.L., Drennen J.K. III, Anderson C.A. Continuous manufacturing of pharmaceutical products: A density-insensitive near infrared method for the in-line monitoring of continuous powder streams. Int J Pharm. 2024;650:123699. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123699.
22 Liu Y., Xue Z., Chen L., Chen Y., Zhao S., Ma X., Xie J., Han T., Liu Y., Xu B. Achieving performance improvement of PAT in continuous powder blending process: A collective consideration of sampling interface design and chemometrics. Int J Pharm. 2026;692:126612. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2026.126612.
23 Velez-Silva N.L., Rish A.J., Drennen J.K. III, Anderson C.A. Robust near-infrared modeling for pharmaceutical powder streams: External variable augmented iterative optimization technology (EVA-IOT). Eur J Pharm Biopharm. 2025;207:114626. DOI: 10.1016/j.ejpb.2025.114626.
24 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products. ICH Harmonised Guideline. 2022. Available at: https://www.ich.org/page/quality-guidelines
25 Dumarey M., Ruiz Samblás C., Bautista M., Kim S.S., Doddridge G.D., Shier A.P. Control Strategy Considerations for the Continuous Manufacturing of Low-dose Oral Solid Dosage Formulations. AAPS J. 2026;28(3):96. DOI: 10.1208/s12248-026-01250-x.
26 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q14: Analytical Procedure Development. ICH Harmonised Guideline. 2023. Available at: https://www.ich.org/page/quality-guidelines
27 Rezaeizadeh M., Razavi S.M., Muzzio F.J. Current state of machine learning implementation in pharmaceutical process modeling for oral solid dosage forms. Int J Pharm. 2026;689:126479. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.126479.
28 Aroniada M., Bano G., Vueva Y., Christodoulou C., Li F., Litster J. D. A novel mixing rule model to predict the flowability of directly compressed pharmaceutical blends. Int J Pharm. 2023;647:123475. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123475.
29 Wu Z., Wu Y., Zakhvatayeva A., Wang X., Liu Z., Yang M., Zheng Q., Wu C.-Y. Influence of moisture content on die filling of pharmaceutical powders. J Drug Deliv Sci Technol. 2022;78:103985. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103985.
30 Benque B., Orefice L., Forgber T., Habeler M., Schmid B., Remmelgas J., Khinast J. Improvement of a pharmaceutical powder mixing process in a tote blender via DEM simulations. Int J Pharm. 2024;658:124224. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.124224.
31 Jaspers M., Tegel F., Roelofs T.P., Starsich F., Song Y.L., Meir B., Elkes R., Dickhoff B.H.J. Process intensification of pharmaceutical powder blending at commercial throughputs by utilizing semi-continuous mini-blending. Int J Pharm X. 2024;8:100264. DOI: 10.1016/j.ijpx.2024.100264.
32 Ismail O., Zheng C., Chamberlain T., Zakhvatayeva A., Hare C., Yost E., Muliadi A.R., Wu C.-Y. An experimental study on flow behaviour of pharmaceutical powders during suction filling. Int J Pharm. 2024;662:124527. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124527.
33 Tharanon W., Guo Y., Peerapattana J., Sun C.C. A systematic comparison of four pharmacopoeial methods for measuring powder flowability. Int J Pharm. 2024;661:124454. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124454.

Об авторах:
Серикбаева Эльмира Асилбековна - PhD, ассоциированный профессор кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: elmira.asyl@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3576-0993.
Жакипбеков Кайрат Сапарханович - PhD, профессор, заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан. E-mail: kairat_phd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Муканова Арайлым Бейбитқызы - PhD, ассоциированный профессор без уч.зв. кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Школы Фармации, Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, E-mail: mukanova.a@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4221-5117

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Умурзахова Галия Жанбурбаевна - ассоциированный профессор кафедры «Организация и управление фармацевтическим делом», PhD, e-mail: galiaum@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2139-3144
Сырманова Гульбану Бауыржанкызы - магистр технических наук, ЮКИУ им. Мухтара Ауэзова, e-mail: syrmanovagulbanu@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-4975-3130

Author Information:
Serikbayeva Elmira Asilbekovna - PhD, Associate Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: elmira.asyl@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3576-0993
Kairat Zhakipbekov - PhD, Professor, Head of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. E-mail: kairat_phd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Mukanova Arailym Beibitkyzy – PhD, Assistant Professor without academic title, Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, E-mail: mukanova.a@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4221-5117.
Umurzakhova Galiya Zhanburbaevna - PhD, Associate Professor, Department of Organization and Management of Pharmaceutical Business, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent city, Republic of Kazakhstan. e-mail: galiaum@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2139-3144
Gulbanu Bauyrzhankyzy Syrmanova - Master of Technical Sciences, M. Auezov South Kazakhstan University, e-mail: syrmanovagulbanu@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-4975-3130

Авторлар туралы мәліметтер:
Серикбаева Эльмира Асилбековна - PhD, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының қауымдастырылған профессоры, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, e-mail: elmira.asyl@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3576-0993
Жакипбеков Кайрат Сапарханович - PhD, профессор, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының меңгерушісі, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, e-mail: kairat_phd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Муканова Арайлым Бейбітқызы – PhD, ғылыми атағы жоқ ассистент-профессор, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Фармация мектебінің фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, E-mail: mukanova.a@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000- 0003-4221-5117
Умурзахова Галия Жанбурбаевна - «Фармация ісін ұйымдастыру және басқару» кафедрасының қауымдастырылған профессоры, PhD, e-mail: galiaum@mail.ru, ORCID:0000-0002-2139-3144
Сырманова Гульбану Бауыржанкызы - техника ғылымдарының магистрі, Мұхтар Әуезов атындағы ОҚЗУ, e-mail: syrmanovagulbanu@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-4975-3130

Вклад авторов:
Серикбаева Эльмира Асилбековна - разработка концепции исследования, методологическое сопровождение, научное руководство, интерпретация результатов, участие в редактировании рукописи.
Жакипбеков Кайрат Сапарханович - методологическое консультирование, критический анализ научного содержания, интерпретация результатов, участие в редактировании и подготовке окончательной версии рукописи.
Муканова Арайлым Бейбиткызы - анализ нормативно-методических и научных источников, участие в формировании таблиц и структурировании результатов, научное редактирование и подготовка рукописи к публикации.
Умурзахова Галия Жанбурбаевна - поиск и анализ научной литературы, сбор и систематизация данных, подготовка первоначального варианта рукописи, участие в формировании таблиц и графических материалов.
Сырманова Гульбану Бауыржанкызы - анализ и систематизация научных источников, участие в интерпретации результатов, подготовке аналитических материалов, редактировании и проверке рукописи.
Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи и одобрили ее для публикации.
Автор для корреспонденции: Серикбаева Э.А.

Финансирование. Исследование выполнено без внешнего финансирования.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Доступность данных. Исследование основано на анализе опубликованных научных работ и нормативно-методических документов, приведенных в списке литературы. Собственные экспериментальные наборы данных в рамках исследования не формировались.

Author Contributions:
Elmira A. Serikbayeva - study conceptualization, methodological support, scientific supervision, interpretation of the results, and participation in manuscript editing.
Kairat S. Zhakipbekov - methodological consulting, critical analysis of the scientific content, interpretation of the results, and participation in editing and preparation of the final manuscript.
Arailym B. Mukanova - analysis of regulatory, methodological, and scientific sources, participation in the preparation of tables and structuring of results, scientific editing, and preparation of the manuscript for publication.
Galiya Zh. Umurzakhova - literature search and analysis, data collection and systematization, preparation of the initial manuscript draft, and participation in the development of tables and graphical materials.
Gulbanu B. Syrmanova - analysis and systematization of scientific literature, participation in the interpretation of results, preparation of analytical materials, and manuscript review and editing.
All authors have reviewed the final version of the manuscript and approved it for publication.
Data Availability. This study is based on published scientific literature and regulatory documents cited in the reference list. No original experimental datasets were generated.

Corresponding author: Elmira A. Serikbayeva
Funding. This research received no external funding.
Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Авторлардың үлесі:
Серикбаева Эльмира Асилбековна - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, әдіснамалық сүйемелдеу, ғылыми жетекшілік, нәтижелерді интерпретациялау және қолжазбаны редакциялауға қатысу.
Жакипбеков Кайрат Сапарханович - әдіснамалық кеңес беру, ғылыми мазмұнды сыни талдау, нәтижелерді интерпретациялау, қолжазбаны редакциялау және оның соңғы нұсқасын дайындауға қатысу.
Муканова Арайлым Бейбітқызы - нормативтік-әдістемелік және ғылыми дереккөздерді талдау, кестелерді құрастыру мен нәтижелерді құрылымдауға, ғылыми редакциялауға және қолжазбаны жариялауға дайындауға қатысу.
Умурзахова Галия Жанбурбаевна - ғылыми әдебиеттерді іздеу және талдау, деректерді жинау және жүйелеу, қолжазбаның бастапқы нұсқасын дайындау, кестелер мен графикалық материалдарды әзірлеуге қатысу.
Сырманова Гүлбану Бауыржанқызы - ғылыми әдебиеттерді талдау және жүйелеу, нәтижелерді интерпретациялауға, аналитикалық материалдарды дайындауға, қолжазбаны тексеру мен редакциялауға қатысу.
Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын қарап шығып, оны жариялауға мақұлдады.
Корреспонденцияға жауапты автор: Серикбаева Э.А.
Қаржыландыру. Зерттеу сыртқы қаржыландырусыз орындалды.
Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.
Деректердің қолжетімділігі. Зерттеу әдебиеттер тізімінде келтірілген жарияланған ғылыми еңбектер мен нормативтік-әдістемелік құжаттарды талдауға негізделген. Зерттеу аясында өзіндік эксперименттік деректер жиынтығы қалыптастырылған жоқ.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Получено: 17 августа 2026 г.
Принято: 08 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.477.66
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.10

Тип статьи: *обзорная статья*

СОВРЕМЕННЫЕ ПЛАСТЫРНЫЕ СИСТЕМЫ: ТЕХНОЛОГИИ РАЗРАБОТКИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И АНАЛИЗ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОГО АССОРТИМЕНТА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Утегенов Ш.П.[1], Кожанова К.К.[1], Тлеубаева М.И.[1], Сатмбекова Д. К.[2], Хамитова А.Е.[1], Нокербек Ш.[3]

[1]НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы
[2]НАО «КазНУ им. аль-Фараби», Республика Казахстан, г. Алматы
[3]ТОО «Kelun-Kazpharm», Республика Казахстан, Алматинская область, с. Кокозек

Введение. Статья посвящена обзору современных медицинских пластырей, применяемых для местной и трансдермальной доставки лекарственных веществ. Рассмотрены основные виды пластырей, используемые материалы, современные направления их развития, а также проведен анализ ассортимента пластырей, представленных на фармацевтическом рынке Республики Казахстан.
Цель. Систематизировать и провести сравнительную оценку современных научных данных о медицинских пластырях, их материалах, конструктивных и технологических особенностях, современных направлениях разработки и применения, а также проанализировать структуру зарегистрированного ассортимента пластырей в Республике Казахстан.
Материалы и методы. Выполнен нарративный обзор научной литературы с поиском в базах PubMed, Scopus и Google Scholar. Основной период поиска составил 2016-2026 гг. Более ранние нормативные и фармакопейные источники включались для определения терминологии и регуляторного контекста. Дополнительно проведен раздельный анализ Государственного реестра лекарственных средств и Государственного реестра медицинских изделий Республики Казахстан по состоянию на 02.10.2026 г.
Результаты. Современные технологии пластырных систем существенно различаются по назначению и регуляторному статусу и включают лекарственные пластыри местного и трансдермального действия, медицинские изделия и раневые покрытия, кожные клеи, микроигольчатые системы, 3D-печатные и электронные сенсорные платформы. В Государственном реестре лекарственных средств выявлено 13 торговых наименований, зарегистрированных в лекарственных формах «медицинский пластырь», «пластырь», «пластырь трансдермальный» и «пластырь-трансдермальная терапевтическая система». В Государственном реестре медицинских изделий по запросу «пластырь» выявлено 169 позиций (n=169), из них 19 (11%) отечественного и 150 (89%) зарубежного производства. Наибольшее число позиций среди всех медицинских изделий приходится на Китай - 38/169 (22%), Россию - 26/169 (15%) и Турцию - 19/169 (11%).
Обсуждение. Наиболее высокий уровень клинической готовности имеют традиционные фиксирующие, бактерицидные и зарегистрированные трансдермальные системы, тогда как микроигольчатые, 3D-печатные и электронные «умные» платформы во многих случаях остаются на доклинической или ранней клинической стадии. Их потенциальные преимущества должны оцениваться с учетом безопасности, стабильности, масштабируемости производства, воспроизводимости характеристик и регуляторных требований.
Заключение. Современные пластырные технологии представляют собой неоднородную группу лекарственных форм, медицинских изделий и перспективных технологических систем, различающихся по назначению, конструкции, механизму действия, используемым материалам и регуляторному статусу. Проведенный анализ научной литературы показал, что развитие данного направления связано с совершенствованием полимерных и адгезивных материалов, созданием гидрогелевых и биоразлагаемых систем, применением микроигольчатых технологий, 3D-печати и интеграцией сенсорных компонентов.
Анализ Государственного реестра Республики Казахстан показал преобладание медицинских изделий зарубежного производства в исследованном ассортименте пластырей и ограниченную представленность отечественной продукции. Расширение отечественного ассортимента требует отдельной оценки медицинской потребности, технологической и экономической осуществимости.
Ключевые слова: медицинские пластыри, трансдермальные пластыри, раны, порезы, гидрогели, 3D-печать, жидкие пластыри, адгезивные материалы, полимерные материалы.

ЗАМАНАУИ ПЛАСТЫРЬ ЖҮЙЕЛЕРІ: ӘЗІРЛЕУ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ, ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ТІРКЕЛГЕН ӨНІМДЕР АССОРТИМЕНТІН ТАЛДАУ

Утегенов Ш.П.[1], Кожанова К.К.[1], Тлеубаева М.И.[1], Сатмбекова Д.К.[2], Хамитова А.Е.[1], Нокербек Ш.[3]

[1]«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

[2]«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

[3]«Kelun-Kazpharm» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы облысы, Көкөзек ауылы

Кіріспе. Мақала дәрілік заттарды жергілікті және трансдермальды жеткізу үшін қолданылатын заманауи медициналық пластырларға шолу жасауға арналған. Пластырлардың негізгі түрлері, қолданылатын материалдар, олардың дамуының қазіргі бағыттары қарастырылып, сондай-ақ Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында ұсынылған пластырлар ассортиментіне талдау жүргізілді.

Мақсаты. Медициналық пластырлар, оларды дайындауда қолданылатын материалдар, конструкциялық және технологиялық ерекшеліктері, әзірлеу мен қолданудың заманауи бағыттары туралы ғылыми деректерді жүйелеу және салыстырмалы бағалау, сондай-ақ Қазақстан Республикасында тіркелген пластырлар ассортиментінің құрылымына талдау жүргізу.

Материалдар мен әдістер. PubMed, Scopus және Google Scholar дерекқорларында әдебиеттерді іздеу арқылы ғылыми жарияланымдарға нарративті шолу жүргізілді. Негізгі іздеу кезеңі 2016-2026 жылдарды қамтыды. Бұдан ертерек жарияланған нормативтік және фармакопеялық дереккөздер тек терминология мен реттеуші контекстті анықтау үшін енгізілді. Сонымен қатар 02.10.2026 ж. жағдай бойынша Қазақстан Республикасының дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізіліміне бөлек талдау жүргізілді.

Нәтижелері. Заманауи пластырлық технологиялар мақсаты мен реттеуші мәртебесі бойынша едәуір ерекшеленеді және жергілікті, трансдермальды әсер ететін дәрілік пластырларды, медициналық бұйымдар мен жара жабындарын, тері желімдерін, микроинелі жүйелерді, 3D-басып шығарылған және электрондық сенсорлық платформаларды қамтиды. Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде «медициналық пластырь», «пластырь», «трансдермальды пластырь» және «пластырь-трансдермальды терапиялық жүйе» дәрілік түрлері бойынша 13 саудалық атау анықталды. Медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімінде «пластырь» сұрауы бойынша 169 тіркеу позициясы (n=169) анықталды, оның 19-ы (11%) отандық, 150-і (89%) шетелдік өндіріс. Барлық медициналық бұйымдардың ішінде ең көп позиция Қытайға - 38/169 (22%), Ресейге - 26/169 (15%) және Түркияға - 19/169 (11%) тиесілі.

Талқылау. Клиникалық дайындық деңгейі дәстүрлі бекіткіш, бактерицидтік және тіркелген трансдермальды жүйелерде жоғары. Микроинелі, 3D-басып шығарылған және электрондық «ақылды» платформалардың едәуір бөлігі доклиникалық немесе ерте клиникалық кезеңде қалып отыр. Олардың ықтимал артықшылықтарын қауіпсіздік, тұрақтылық, өндірісті ауқымын кеңейту мүмкіндігі, сипаттамалардың қайталанғыштығы және реттеуші талаптар тұрғысынан бағалау қажет.

Қорытынды. Заманауи пластырь технологиялары мақсаты, құрылымы, әсер ету механизмі, қолданылатын материалдары және реттеушілік мәртебесі бойынша ерекшеленетін дәрілік түрлердің, медициналық бұйымдардың және перспективалы технологиялық жүйелердің біртекті емес тобын құрайды. Ғылыми әдебиеттерге жүргізілген талдау бұл бағыттың дамуы полимерлік және адгезивтік материалдарды жетілдірумен, гидрогельдік және биоыдырайтын жүйелерді жасаумен, микроинелік технологияларды, 3D-басып шығаруды қолданумен және сенсорлық компоненттерді интеграциялаумен байланысты екенін көрсетті.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік тізілімін талдау зерттелген пластырлар ассортиментінде шетелдік өндірістегі медициналық бұйымдардың басым екенін және отандық өнімдердің шектеулі деңгейде ұсынылғанын көрсетті. Отандық ассортиментті кеңейту медициналық қажеттілікті, технологиялық және экономикалық іске асырылу мүмкіндігін жеке бағалауды талап етеді.

Түйінді сөздер: медициналық пластырлар, трансдермальды пластырлар, жаралар, кесілген жарақаттар, гидрогельдер, 3D-басып шығару, сұйық пластырлар, адгезивті материалдар, полимерлі материалдар.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

MODERN MEDICAL PATCH SYSTEMS: DEVELOPMENT TECHNOLOGIES, PHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS, AND ANALYSIS OF REGISTERED PRODUCTS IN KAZAKHSTAN

Utegenov Sh.P.[1], Kozhanova K.K.[1], Tleubayeva M.I.[1], Satmbekova D.K.[2], Khamitova A.E.[1], Nokerbek Sh.[3]

[1]NJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Republic of Kazakhstan
[2]NJSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty, Republic of Kazakhstan
[3]LLP «Kelun-Kazpharm», Kokozek village, Almaty Region, Republic of Kazakhstan

Introduction. The article is devoted to a review of modern medical patches used for the local and transdermal delivery of medicinal substances. The main types of patches, the materials used, current directions of their development, as well as an analysis of the assortment of patches available on the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan are presented.
Objective. To systematize and comparatively evaluate current scientific data on medical patches, the materials used in their manufacture, their structural and technological features, and current trends in their development and application, as well as to analyze the structure of the registered range of patches in the Republic of Kazakhstan.
Materials and methods. A narrative review of the scientific literature was conducted using PubMed, Scopus, and Google Scholar. The main search period was 2016-2026, earlier regulatory and pharmacopoeial sources were included only to define terminology and the regulatory context. In addition, the State Register of Medicines and the State Register of medical devices of the Republic of Kazakhstan were analyzed separately as of 2 October 2026.
Results. Contemporary patch technologies differ substantially in intended use and regulatory status and include medicinal patches for local and transdermal delivery, medical devices and wound dressings, skin adhesives, microneedle systems, 3D-printed platforms, and electronic sensor patches. Thirteen trade names were identified in the State Register of Medicines under the dosage-form terms “medical patch”, “patch”, “transdermal patch”, and “patch - transdermal therapeutic system”. In the State Register of Medical Devices, the search term “patch” identified 169 registration entries (n=169), including 19 (11%) domestic and 150 (89%) imported entries. Among all medical-device entries, the largest numbers originated from China - 38/169 (22%), Russia - 26/169 (15%), and Türkiye - 19/169 (11%).
Discussion. Conventional fixation and antibacterial patches and approved transdermal systems have the highest level of clinical readiness, whereas many microneedle, 3D-printed, and electronic “smart” platforms remain at preclinical or early clinical stages. Their potential advantages should be considered together with safety, stability, manufacturability, scalability, reproducibility, and regulatory requirements.
Conclusion. Modern patch technologies represent a heterogeneous group of dosage forms, medical devices, and promising technological systems that differ in their intended use, design, mechanism of action, materials employed, and regulatory status. The analysis of the scientific literature showed that the development of this field is associated with the improvement of polymeric and adhesive materials, the development of hydrogel and biodegradable systems, the application of microneedle technologies and 3D printing, and the integration of sensor components.
The analysis of the State Register of the Republic of Kazakhstan demonstrated a predominance of foreign-manufactured medical devices within the evaluated range of patches and a limited representation of domestically manufactured products. Expansion of the domestic product range requires a separate assessment of medical need, technological feasibility, and economic feasibility.
Keywords: *medical patches, transdermal patches, wounds, cuts, hydrogels, 3D printing, liquid patches, adhesive materials, polymeric materials*

Введение. В современной клинической и фармацевтической практике применяются различные пластырные системы и смежные технологии, предназначенные для защиты поврежденных тканей, местного или трансдермального введения лекарственных веществ, фиксации медицинских материалов, а также мониторинга физиологических показателей [1]. Рассматриваемые системы различаются по назначению, конструкции, механизму действия и регуляторному статусу и могут относиться к лекарственным средствам, медицинским изделиям либо находиться на стадии экспериментальной разработки.

Медицинские пластыри согласно ГФ РК относятся к мягким лекарственным средствам для местного применения. Медицинские пластыри - эластичные препараты, состоящие из одного или более активных веществ. Они предназначены для наложения на кожу. Они предусмотрены для удерживания активного вещества (активных веществ) в закрытом контакте с кожей, таких веществ, которые медленно абсорбируют, или обладают защитными или кератолитическими свойствами [2].

В последние годы отмечается рост частоты поверхностных повреждений кожи, включая порезы, ссадины, ожоги, трещины, трофические нарушения и послеоперационные раны. Данные состояния широко распространены как в бытовых условиях, так и в амбулаторной медицинской практике и требуют своевременного и адекватного лечения для предотвращения инфицирования и осложнений. В этом контексте медицинские пластыри являются одним из основных средств первой доврачебной помощи, поскольку позволяют быстро изолировать раневую поверхность, обеспечить защиту от внешних факторов и создать благоприятные условия для регенерации тканей [3].

Особую значимость пластыри приобретают как средства первой помощи в домашних условиях, не требующие специальных навыков медицинского персонала. Простота применения, мобильность, доступность и минимальный риск системных побочных эффектов делают их незаменимыми для самостоятельного использования населением. Современные пластыри могут обладать антисептическим, противовоспалительным, обезболивающим, ранозаживляющим и защитным действием, что расширяет спектр их применения в профилактике и лечении кожных повреждений [4].

Сегодня медицинские пластыри используются не только как традиционные защитные покрытия для поврежденных участков кожи, но и как эффективные и безопасные средства для лечения поврежденных тканей и органов, а также как надежные инструменты мониторинга для получения физиологических и патофизиологических сигналов от человеческого организма [5].

Несмотря на значительное расширение спектра применения медицинских пластырей в последние десятилетия, использование пластырей для стимуляции процессов заживления ран во многих случаях по-прежнему носит вспомогательный характер. Область их применения охватывает как кожные покровы в частности, при лечении инфицированных ран, хронических и диабетических язв, так и ткани внутренних органов, например, в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств [6]. В настоящее время золотым стандартом для закрытия первичных разрезов в клинической практике являются швы и скобы, которые могут вызывать дополнительную травму окружающих тканей и осложнения, такие как воспаление, инфекция [7]. В этих случаях медицинские пластыри рассматриваются как альтернативный подход к герметизации и восстановлению поврежденных висцеральных тканей без дополнительной травматизации, выполняя двойную функцию: обеспечивая защиту очага повреждения от внешних воздействий и способствуя более физиологичной и контролируемой реконструкции тканей [8].

На фармацевтическом рынке представлено большое разнообразие пластырей, отличающихся по назначению, составу, механизму действия и технологии изготовления - от простых фиксирующих и защитных пластырей до лекарственных форм с контролируемым высвобождением активных веществ для системного действия. Это обусловливает необходимость систематизации данных о видах медицинских пластырей, их фармацевтических характеристиках и технологических подходах к их разработке.

В связи с вышеизложенным, обзор современного состояния разработки и применения медицинских пластырей местного действия является актуальным, поскольку позволяет обобщить существующие научные данные, выявить основные тенденции развития данной лекарственной формы и определить перспективные направления дальнейших исследований в области фармацевтической технологии.

Цель данного обзора - представить всесторонний обзор существующей обширной литературы по различным видам пластырей, систематизация современных научных данных о материалах, конструктивных особенностях и технологиях разработки медицинских пластырей, включая традиционные, гидрогелевые, жидкие, 3D-печатные и

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

«умные» пластыри, а также оценка их преимуществ и недостатков применения в качестве лекарственных форм местного и трансдермального действия.

Материалы и методы исследования. Поиск научных публикаций проводили в базах PubMed, Scopus и Google Scholar. Основной временной интервал составлял 2016-2026 гг. Для PubMed и Scopus использовали комбинированный поисковый запрос: ("medical patch" OR "transdermal patch" OR "wound dressing" OR "hydrogel patch" OR "liquid bandage" OR "skin adhesive" OR "microneedle patch" OR "smart patch" OR "3D-printed patch") AND ("drug delivery" OR wound OR material OR polymer OR adhesive). В Google Scholar дополнительно использовали русскоязычные сочетания терминов: «медицинский пластырь», «трансдермальный пластырь», «раневое покрытие», «гидрогелевый пластырь», «жидкий пластырь», «кожный клей», «микроигольчатый пластырь», «умный пластырь», «3D-печатный пластырь» в сочетании с терминами «доставка лекарств», «материалы», «полимеры», «адгезивы», «раны». Включали оригинальные исследования, обзоры и метааналитические публикации, непосредственно посвященные конструкции, материалам, технологии, безопасности, эффективности или применению пластырных систем. Последний поиск научной литературы проведен 31.07.2026 г. Первичный поиск выявил 180 записей. После удаления дубликатов (n=53) для скрининга по названию и аннотации осталось 127 публикаций. На этапе первичного скрининга исключено 34 публикаций как не соответствующих тематике обзора. Для полнотекстовой оценки отобрано 93 публикаций, из которых 44 исключено вследствие несоответствия критериям включения, отсутствия релевантных данных о материалах, конструкции или технологии пластырных систем либо дублирования представленных результатов. В итоговый нарративный анализ включено 49 публикаций. Исключали публикации без полнотекстового доступа, дублирующиеся записи, нерецензируемые материалы без значимых технических данных и работы, не относящиеся к медицинскому или фармацевтическому применению пластырных систем. Более ранние источники, включая Государственную фармакопею Республики Казахстан 2008 г., допускались только как нормативные, фармакопейные или исторически значимые источники для определения терминологии и регуляторного контекста и не включались в основной временной массив анализа.

Результаты. Пластыри медицинские - лекарственная форма в виде основы, нанесенной на подложку, содержащей одно или несколько действующих веществ, или в виде прокладки с действующим веществом (веществами), закрепленной на подложке с липким слоем, предназначенная для наружного или местного применения и обладающая способностью прилипать к коже или слизистым оболочкам. По технологии можно выделить: жидкие пластырные массы (кожные клеи), намазанные на подложку и трансдермальные. Жидкие пластырные массы (кожные клеи) - без подложки, наносятся на кожу раствором/пленкой. Намазанные на подложку - традиционные пластырные массы на тканях/лентах [9].

В фармацевтической технологии лекарственные пластыри могут классифицироваться по назначению, типу основы, наличию и характеру действующего вещества и способу применения (таблица 1) [10, 11].

Таблица 1 – Функциональная и конструктивная классификация пластырей

№	Виды пластырей	Краткая характеристика
	по назначению	
1	Лечебные	содержат активные вещества (обезболивающие, противовоспалительные и др.).
2	Защитные	для защиты ран, мозолей и ссадин.
3	Фиксирующие	для закрепления повязок, катетеров и др.
4	Косметические	для удаления прыщей, черных точек, подтяжки кожи.
5	Ортопедические	при болях в суставах, спине
	по типу основы, конструкции	
6	Тканевые	универсальны, хорошо дышат, но могут хуже приклеиваться и сниматься
7	Нетканые	часто гипоаллергенны и используются для фиксации повязок
8	Полимерные	могут быть прозрачными, используются для фиксации катетеров и крупных повязок. Водостойкие
9	Шелковые	подходят для людей с чувствительной кожей, используются в операционных
10	Бумажные	используются для фиксации
11	В катушке	клейкая лента, без подушечки, которую нужно отрезать нужной длины. Удобна для фиксации повязок
12	Полиуретановые (дышащие)	изготовленные из тонкой полиуретановой пленки, используются после инъекций, проколов, операций, для закрепления катетеров
13	Гидроколлоидные	содержащие гель-образующие вещества (желатин, пектин, карбоксиметилцеллюлозу), водостойкие. Оказывает ранозаживляющее действие, используется при мозолях и ожогах
14	Гидрогелевые	содержащие в основе водный гель, обеспечивающий охлаждающий и увлажняющий эффект. Не прилипают к ране, легко снимаются, не повреждая ткани
	по типу действующего вещества	
15	Обезболивающие	с лидокаином, кетопрофеном (Вольтарен, Версатис)
16	Противовоспалительные	при миалгии, артрите (Найспласт)
17	Никотиновые	для отказа от курения
18	Гормональные	с контрацептивным эффектом
19	Антибактериальные	для лечения ран, ожогов
20	Согревающие	обладают разогревающим эффектом, например, перцовые пластыри
21	Противомозольные	размягчают и помогают удалить мозоли
	по способу применения	
22	Трансдермальные	действуют через кожу (например, пластырь с фентанилом)
23	Окклюзионные	создают барьер для влаги и воздуха
24	Медицинские клеи	представляют собой жидкие или гелеобразные вещества, образуют тонкую прочную пленку на коже для закрытия мелких ран и защиты кожных покровов.

Аптечный ассортимент пластырей в Республике Казахстан характеризуется значительным разнообразием (рисунок 1) и включает рулонные фиксирующие пластыри (лейкопластыри), бактерицидные пластыри, перцовые пластыри, мозольные пластыри, а также комбинированные пластыри (например, «Мультипласт» с антисептическими компонентами, включая растворы бриллиантового зеленого), пластыри для обработки мелких порезов («Санипласт» и аналоги), и трансдермальные терапевтические системы (пластыри с НПВС) [12].

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)



Рисунок 1 - Основные категории лекарственных пластырей и медицинских изделий пластырного типа, представленных в Республике Казахстан

Примечание. *Схема составлена авторами в иллюстративных целях на основании анализа литературных источников и отражает основные категории продукции без оценки их количественного соотношения.*

Для оценки зарегистрированного ассортимента проведен раздельный анализ официальных государственных реестров Республики Казахстан по состоянию на 02.10.2026 г. Анализ лекарственных средств проводили по Государственному реестру лекарственных средств Республики Казахстан (официальный ресурс НЦЭЛС и МИ: https://register.ndda.kz/#/reestr). Единицей учета являлось отдельное торговое наименование/регистрационная позиция. Поиск по полю «Лекарственная форма» проводили последовательно по терминам «медицинский пластырь», «пластырь», «пластырь трансдермальный» и «пластырь-трансдермальная терапевтическая система». Включали действующие регистрационные позиции, соответствовавшие заданной лекарственной форме, исключали записи, не относящиеся к пластырным лекарственным формам. По запросу «медицинский пластырь» выявлено 3 торговых наименования: 2 производства Италии и 1 производства Германии. По лекарственной форме «пластырь» выявлено 4 торговых наименования, из них 2 отечественного производства. По лекарственной форме «пластырь трансдермальный» выявлено 4 торговых наименования, из которых 3 произведены в Республике Корея. По лекарственной форме «пластырь-трансдермальная терапевтическая система» выявлено 2 торговых наименования производства Германии. Таким образом, в указанных четырех категориях Государственного реестра лекарственных средств идентифицировано 13 торговых наименований (таблица 2).

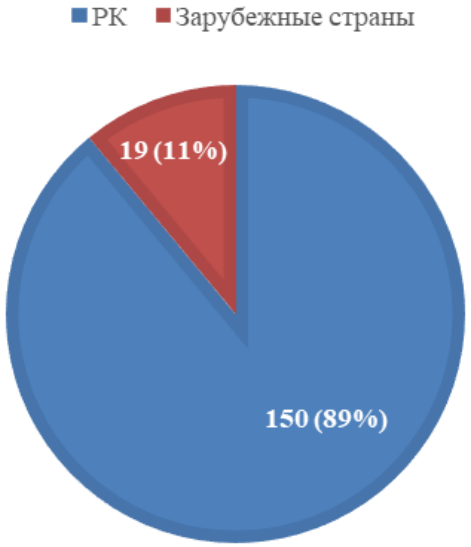
Таблица 2 - Ассортимент пластырей как лекарственных форм, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан

№	Торговое название	Производитель, страна	Лекарственная форма	Код и наименование АТХ
1	Вольтарен пластырь	Fidia farmaceutici S.p.A Италия	Медицинский пластырь	M02AA15 Диклофенак
2	Версатис	Грюненталь ГмбХ Германия		N01BB02 Лидокаин
3	Итами	Ибса Фармасьютицы Италия С.р.л., Италия		M02AA15 Диклофенак
4	Диклофенак-Тева	Тейка Фармасьютикал Ко Лтд, ЯПОНИЯ	Пластырь	M02AA15 Диклофенак
5	Кефентек	Джеил Хэлз Саинс		M02AA10 Кетопрофен

		Республика Корея		
6	Кетотоп	Химфарм, Казахстан		M01AE03 Кетопрофен
7	Горчичник	Горчичник, Казахстан		V03 Другие терапевтические препараты
8	Олфен™ 140 мг	Тейка Фармасьютикал Ко., Лтд., Япония	Пластырь трансдермальный	M02AA15 Диклофенак
9	Кетотоп	Пасификфарма Корпорейшн Республика Корея		M02AA10 Кетопрофен
10	Кетотоп	Хандонг инк. Республика Корея		
11	Кетотоп	Aestura Corporation Республика Корея		
12	Климара	Шеринг ГмбХ и Ко. Продукционс КГ Германия	Пластырь-трансдермальная терапевтическая система	G03CA03 Эстрадиол
13	Евра	ЛТС Ломанн Терапевтические системы АГ Германия		G03AA13 Норэлгестромин и этинилэстрадиол

Отдельно проанализирован Государственный реестр медицинских изделий Республики Казахстан (https://oldregister.ndda.kz/#/reestr), дата выгрузки - 02.10.2026 г. Поиск осуществляли по торговому наименованию с использованием ключевого слова «пластырь». Единицей учета являлась отдельная регистрационная позиция медицинского изделия. Включали позиции, в наименовании и/или назначении которых изделие идентифицировалось как медицинский пластырь или лейкопластырь. Исключали записи, не относящиеся к медицинским пластырям, а также повтор одной и той же регистрационной позиции.

По результатам поиска выявлено 169 регистрационных позиций (n=169), включая перцовые, бактерицидные, постинъекционные и рулонные лейкопластыри, а также медицинские нестерильные пластыри на тканевой, нетканой, полимерной, шелковой и других основах. Из 169 позиций 19 приходилось на производителей Республики Казахстан – 19 (11%), а 150 (89%) на зарубежных производителей. Среди зарубежных стран лидирующее место от общего числа регистрационных позиций (n=169) занимают Китай – 38 (22%), Россия – 26 (15%) и Турция – 19 (11%) (рисунок 2).



ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

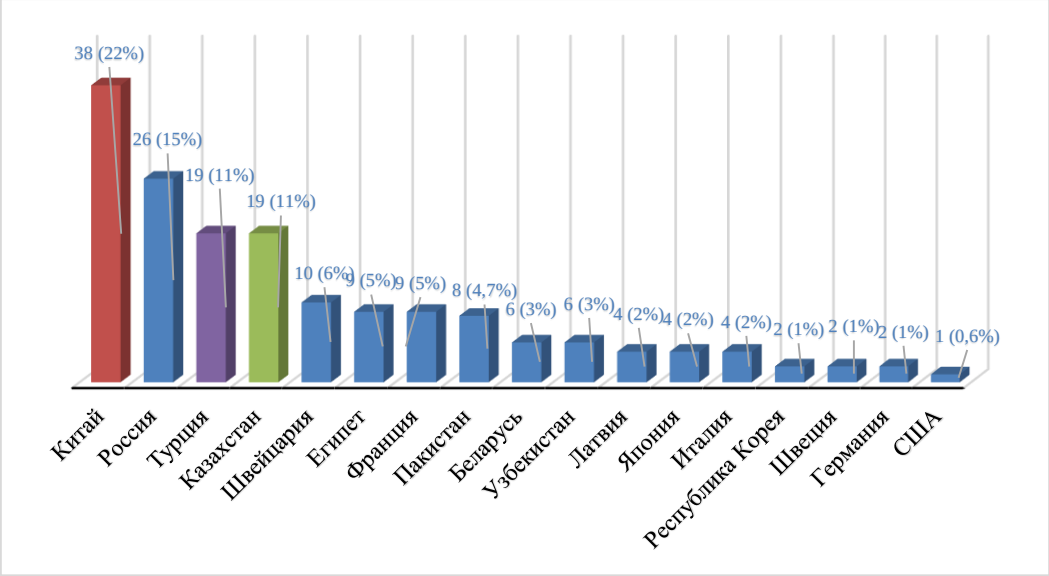


Рисунок 2 – Распределение регистрационных позиций медицинских изделий по странам-производителям (Государственный реестр медицинских изделий Республики Казахстан, дата выгрузки 02.10.2026 г. n=169)

Среди 19 регистрационных позиций медицинских изделий отечественного производства на ТОО «Medical Active Group» приходится 14/19 позиций (74%), на ТОО «ЭкоФарм Интернейшнл» - 2/19 (10%), на Can Medical - 3/19 (16%). ТОО «Medical Active Group» представлено медицинскими нестерильными пластырями на шелковой, полимерной, тканевой и нетканой основах, перцовыми пластырями, а также бактерицидными пластырями на полимерной и тканевой основах. ТОО «ЭкоФарм Интернейшнл» представлено гемостатическим постинъекционным пластырем и медицинским лейкопластырем на полиэтиленовой основе. Can Medical представлено медицинскими гипоаллергенными лейкопластырями на бумажной, шелковой и прозрачной основах.

В соответствии с литературными данными, при производстве медицинских пластырей применяются разнообразные полимерные материалы, отличающиеся физико-химическими свойствами, биосовместимостью и способностью к включению лекарственных веществ. Обобщение результатов отечественных и зарубежных исследований позволило выделить основные типы основ и адгезивных композиций, используемых в пластырях местного и трансдермального действия. В таблице 3 представлена сравнительная оценка наиболее часто используемых основ и адгезивных систем, применяемых в пластырях различного назначения.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика основ и адгезивных материалов, применяемых в медицинских пластырях [13-15].

Основа / адгезивный материал	Тип пластыря / область применения	Возможность введения активного вещества	Особенности высвобождения активного вещества	Преимущества	Недостатки
Акрилатные адгезивы	Бактерицидные, обезболивающие, противовоспалительные, фиксирующие	Высокая (совместимы с большинством ЛВ)	Диффузионное высвобождение из полимерной матрицы; возможно пролонгирование	Химическая стабильность, хорошая адгезия, прозрачность, низкая аллергенность	Ограниченная совместимость с сильно липофильными веществами; возможна сухость кожи
Каучуковые адгезивы (натуральный/синтетический)	Раздражающие, согревающие, кератолитические	Средняя	Быстрое высвобождение ЛВ,	Высокая липкость, хорошая фиксация	Риск аллергических реакций; нестабильность при

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

			преимущественно поверхностное		введении водных систем
Силиконовые адгезивы	Защитные, ранозаживляющие, профилактические	Ограниченная	Медленное, поверхностное высвобождение	Биосовместимость, минимальное раздражение кожи	Низкая удерживающая способность ЛВ; сложность введения гидрофильных веществ
Гидрогелевые основы	Ранозаживляющие, ожоговые, антисептические	Очень высокая	Контролируемое высвобождение за счет набухания геля	Увлажняющий эффект, высокая биосовместимость	Ограниченная механическая прочность; необходимость защитной подложки
Гидроколлоидные основы	Лечение хронических ран	Высокая	Высвобождение при контакте с экссудатом	Автолитическая очистка раны, пролонгированное действие	Не подходят для сухих ран; ограниченная загрузка ЛВ
Полиизобутилен (PIB)	Противовоспалительные, обезболивающие	Средняя–высокая	Медленное, устойчивое высвобождение	Химическая инертность, стабильность	Низкая проницаемость для гидрофильных ЛВ
Этиленвинилацетат (EVA)	Трансдермальные пластыри (для сравнения)	Высокая	Диффузионное, контролируемое высвобождение	Гибкость, возможность модификации	Требует пластификаторов
Поливиниловый спирт (PVA)	Гидрогелевые и защитные пластыри	Высокая	Зависит от степени сшивки	Нетоксичность, водорастворимость	Чувствительность к влаге
Целлюлозные производные (КМЦ, ГПМЦ)	Ранозаживляющиеантисептические	Высокая	Набухание и диффузионное высвобождение	Биодеградация, совместимость с ЛВ	Ограниченная адгезия без доп. клея

Выбор основы и адгезивного материала медицинского пластыря является ключевым фактором, определяющим возможность введения активного вещества, характер его высвобождения и клиническую эффективность лекарственной формы. Полимерные адгезивы на основе акрилатов и полиизобутилена наиболее универсальны и широко применяются в пластырях местного действия, обеспечивая стабильное и контролируемое высвобождение активных компонентов. Гидрогелевые и гидроколлоидные основы предпочтительны при лечении ран и ожогов благодаря высокой биосовместимости и способности поддерживать оптимальную влажную среду, однако требуют дополнительной механической защиты. Каучуковые и силиконовые адгезивы находят применение в специфических категориях пластырей, однако обладают ограничениями по введению и удержанию лекарственных веществ [16, 17].

В настоящее время известны рулоновые лейкопластыри, санипласты, перцовые пластыри, мозольные пластыри, хирургические пластыри и трансдермальные пластыри.

По функциональному назначению пластыри могут быть классифицированы как: *эпидерматические* - предназначенные для маскировки кожной поверхности или защиты ее от агрессивных факторов внешней среды, для закрепления повязок и др. (лейкопластыри). Пластыри данного вида не содержат действующих веществ; *эндерматические* - оказывающие влияние на пораженную поверхность кожи, содержащие в составе лекарственные вещества (бактерицидный, кровоостанавливающий, ранозаживляющий, мозольный); *диадерматические* - предназначенные для местного воздействия на подкожные ткани. К этой группе могут быть отнесены перцовый пластырь, горчичник; *трансдермальные* - предназначенные для оказания системного действия путем введения лекарственного вещества в кровоток через неповрежденную поверхность кожи [18].

В наше время в мире пластыри выпускает более 30 фирм, в основном это фирмы Японии, США, Германии, Англии. На территории СНГ ведущим предприятием по выпуску пластырей является ЗАО «Верофарм» (г. Воронеж, Россия) [19].

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Современные исследования в области пластырных систем направлены на создание новых конструкций, обеспечивающих повышение эффективности, безопасности и удобства применения лекарственных средств.

Трансдермальные пластыри

Одна из перспективных областей применения пластырей - доставка лекарств. Многие пластыри, представленные в настоящее время на рынке, содержат специфические агенты для трансдермальной доставки лекарств, что позволяет преодолеть ограничения системных путей введения лекарств, таких как внутривенные или пероральные. Трансдермальные пластыри - это неинвазивный метод введения лекарственных препаратов. Это клейкий пластырь, предназначенный для доставки определенной дозы лекарства через кожу в кровоток по всему организму. Трансдермальная доставка лекарств имеет ряд преимуществ перед другими путями введения, например, она менее инвазивна, удобна для пациента и позволяет обойти метаболизм первого прохождения и разрушительную кислую среду желудка, возникающую при пероральном приеме лекарств [20]. Однако потенциал пластырей для доставки лекарств не ограничивается только трансдермальным применением: он также может быть расширен до имплантируемых растворов для доставки терапевтических агентов *in situ*. В современной литературе для этой цели были выбраны различные органы и области тела, включая: глаза, заболевания которых трудно лечить традиционными методами из-за низкой проницаемости лекарственных средств, а также мягкости и чувствительности глаз, что значительно снижает приверженность пациентов к лечению [21], легкие, особенно при лечении рака, который крайне трудно лечить с помощью современных клинических подходов [22] и мозг, лечение которого с использованием традиционных процедур сильно затруднено гематоэнцефалическим барьером [23].

Традиционные трансдермальные пластыри выполняют только две функции: хранение и высвобождение лекарственных препаратов. Хотя этот метод имеет некоторые преимущества, традиционное использование пластырей сопряжено со многими проблемами и недостатками, например, ограниченной дозировкой или низким высвобождением. К настоящему времени в области трансдермальной доставки лекарственных препаратов достигнут ряд успехов. К ним относятся разработка новых пластырей, обладающих способностью точно определять и высвобождать лекарственные препараты, более высокой загрузкой и улучшенным проникновением и высвобождением лекарств [24-27]. На рынке известны такие трансдермальные пластыри как «Версатис (с лидокаином)», «Вольтарен (с диклофенаком)», «Нанопласт (от боли в мышцах и суставах)», «Никоретте (с никотином)», для гормональной терапии пластыри с эстрадиолом.

Пластыри на основе микроигл

Известны также пластыри на основе микроигл. Существует четыре основных типа пластырей на основе микроигл: твердые, полые, растворяющиеся и покрытые микроиглы. Твердые микроиглы - это простейший тип микроигл, представляющий собой твердые иглы, которые проникают в кожу, создавая крошечные каналы. Твердые микроиглы широко используются для доставки лекарств и косметических процедур [28].

Полые микроиглы имеют полое пространство, позволяющее вводить жидкости или лекарственные препараты в кожу. Полые микроиглы часто используются для трансдермальной доставки лекарств и забора образцов интерстициальной жидкости [29].

Микроиглы с покрытием имеют покрытие, которое растворяется при проникновении в кожу, позволяя высвобождать лекарства или другие вещества. Микроиглы с покрытием часто используются для трансдермальной доставки лекарств [30].

Растворяющиеся микроиглы изготовлены из материалов, которые растворяются в коже, что позволяет осуществлять контролируемое высвобождение лекарств или других веществ. Растворяющиеся

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

микроиглы часто используются для вакцин и других способов доставки лекарств [31, 32]. По сравнению с традиционными системами доставки лекарственных веществ микроигольчатые пластыри обладают рядом существенных преимуществ, включая минимальную болезненность и низкую инвазивность метода введения, удобство применения, а также отсутствие необходимости в использовании холодовой цепи при хранении и транспортировке. Дополнительными преимуществами данной технологии являются снижение риска травмирования иглами и уменьшение вероятности передачи инфекций, передающихся через кровь. Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в доклинических исследованиях микроигольчатых пластырей, их широкое внедрение в клиническую практику требует проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований [33]. Перспективные направления дальнейших работ включают углубленные исследования в области вакцинологии, иммунологии и материаловедения, направленные на оптимизацию конструкции микроигл, повышение эффективности доставки активных веществ и обеспечение безопасности применения [34].

«Умные» пластыри

В настоящее время многие исследования по пластырям направлены на разработку более усовершенственных видов пластырей. В научной работе Воробьева А.Е. описан первый электронный пластырь, представляющий собой гибкую электрическую наклейку, обеспечивающую стимуляцию организма человека в ограниченном месте с электрическим полем. Также рассматривается умный пластырь, который является портативным электронным инновационным устройством и используется для бесконтактного измерения различных показателей здоровья пациентов, с целью их дальнейшего улучшения [35].

«Умные» пластыри оснащены датчиками, которые могут отслеживать состояние пациента и соответствующим образом корректировать доставку лекарств. Исследователи Liu H. с коллегами разработали «умный» пластырь для мониторинга и лечения диабетических язв стопы (ДЯС). Эта система изготовлена из проводящих гидрогелевых пластырей со сверхвысокопрозрачной полимерной сеткой. Важно отметить, что высокопрозрачные проводящие гидрогелевые пластыри могут использоваться для визуального мониторинга состояния заживления ран, содействия гемостазу, улучшения межклеточной коммуникации, предотвращения инфекции ран. Способствуя ангиогенезу, он эффективно способствует заживлению ДЯС. Кроме того, универсальный интеллектуальный пластырь также может осуществлять косвенный мониторинг уровня глюкозы в крови путем определения уровня глюкозы в ранах [36].

Растворяющиеся/разлагаемые пластыри

Эти пластыри предназначены для растворения на коже и не требуют снятия и утилизации. Эти пластыри изготавливаются из биоразлагаемых материалов, которые абсорбируются организмом после использования. В экспериментальной статье, опубликованной в 2019 году, исследователи успешно вводили с помощью растворяющегося пластыря антибиотик гентамицин мышам с бактериальной инфекции [37]. Результаты показали, что растворяющийся микроматричный пластырь с гентамицином, наложенный на уши мышей, может контролировать инфекцию *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того, у мышей, получавших эти пластыри, наблюдалось снижение бактериальной инфекции в лимфоидной ткани носа и легких по сравнению с контрольной группой без лечения.

Растворяющиеся микроиглы демонстрируют высокую эффективность в доставке плохо проникающих лекарств и вакцин. Для локализации инсулина в игле и достижения эффективной трансдермальной доставки инсулина использовался двухэтапный процесс инъекции и центрифугирования. Относительная фармакологическая доступность и относительная биодоступность инсулина из МН-пластырей составили 95,6% и 85,7%

соответственно. Это исследование демонстрирует, что использование растворяющихся пластырей для доставки инсулина обеспечивает удовлетворительную относительную биодоступность по сравнению с обычной подкожной инъекцией, что демонстрирует эффективность растворяющихся пластырей для лечения диабета [38].

Другая исследовательская группа разработала гипотензивный биоразлагаемый пластырь для трансдермальной доставки нитропруссида натрия (SNP) в сочетании с тиосульфатом натрия (ST) [39].

Пластыри, напечатанные на 3D-принтере

Исследователи используют технологию 3D-печати для создания индивидуальных трансдермальных пластырей, которые можно адаптировать к индивидуальным потребностям каждого пациента [40]. Моделирование методом послойного наплавления (Fused Deposition Modeling, FDM) является одной из наиболее широко применяемых технологий экструзионной 3D-печати в области медицинских и фармацевтических изделий. В рамках данного метода термопластичные нити, преимущественно полимерной природы, подвергаются нагреванию до температуры плавления, после чего экструдируются через сопло с формированием заданной геометрии слоя и последующим послойным осаждением и отверждением на рабочей платформе. Применительно к разработке медицинских пластырей технология FDM позволяет получать изделия с воспроизводимой структурой, контролируемой толщиной и пористостью, что создает предпосылки для целенаправленного регулирования механических свойств и профиля высвобождения активных веществ [41].

В работе Хи Ген И представлены 3D-печатные пластыри, состоящие из смеси поли(лактид-CO-гликолида), поликапролактона и 5-фторурацила, для пролонгированной контролируемой доставки противоракового препарата в терапевтической дозе. Технология 3D-печати позволяет манипулировать геометрией пластыря и кинетикой высвобождения лекарственного препарата. Пластыри высвобождали препарат в течение четырех недель, тем самым подавляя рост подкожных ксенотрансплантатов рака поджелудочной железы у мышей с минимальными побочными эффектами. Данный подход показывает, что 3D-печать биоразлагаемых имплантатов, содержащих противораковые препараты, может стать эффективным методом локальной доставки химиотерапевтических средств для лечения рака [42].

В работе Рубина Айдари и соавт. предложена многофункциональная платформа 3D-печатных пластырей для длительной локальной доставки лекарственных веществ после инфаркта миокарда. Пластыри были получены методом экструзионной 3D-печати на основе композитных биоматериалов, включающих наноцеллюлозу, поли(глицеролсебакат) и проводящий полимер полипиррол, что обеспечило сочетание биосовместимости, эластичности и электропроводности. Разработанные конструкции демонстрировали контролируемое и пролонгированное высвобождение модельных лекарственных веществ без выраженного начального выброса, а также поддерживали адгезию и пролиферацию кардиомиоцитов *in vitro*. Полученные результаты подтверждают перспективность 3D-печатных пластырей как локальных терапевтических систем для регенерации сердечной ткани и длительной фармакотерапии [43].

В работе Чаудхари и соавт. описана разработка лекарственного кожного пластыря, полученного методом экструзионной 3D-печати с использованием предварительно сформированных медикаментозных филаментов, предназначенного для вспомогательной терапии деструктивных форм туберкулеза легких. Показано, что включение противотуберкулезных препаратов в полимерную матрицу филамента (полимерную нить) позволяет получить однородные по составу пластыри с контролируемым высвобождением действующего вещества через кожу.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Разработанная система продемонстрировала потенциал для снижения системной токсичности и повышения приверженности терапии за счет неинвазивного и пролонгированного способа доставки лекарственных средств, что подчеркивает перспективность 3D-печатных кожных пластырей в комплексном лечении хронических инфекционных заболеваний [44].

Гидрогели

В ряде современных разработок медицинские пластыри синтезируются в виде гидрогелевых систем, представляющих собой сшитую полимерную матрицу, содержащую лекарственное вещество и обеспечивающую его контролируемое высвобождение.

В работе был получен гидрогель на основе полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и формальдегида, изучена его ранозаживляющее действия при ожогах при эксперименте на мышах. По результатам исследования начиная с 10-го дня эксперимента площадь раневой поверхности у животных, получавших лечение гидрогелем и мазью «Левомеколь», достоверно отличалась от показателей контрольной группы. При этом наиболее выраженное суточное сокращение площади раны наблюдалось в группе животных, обработанных гидрогелем. Полученные данные свидетельствуют о выраженном репаративном действии гидрогеля, сопоставимом по эффективности с мазью «Левомеколь» [45].

В работе Легоньковой О.А. и Оганнисяна А.С. экспериментально обоснована возможность использования полимерных гидрогелей в качестве локального депо антимикробных препаратов. Показано, что включение противомикробных веществ в гелевую полимерную матрицу обеспечивает их пролонгированное высвобождение в зоне повреждения и поддержание терапевтически значимых концентраций. Результаты исследования подтверждают перспективность полимерных гелей как эффективных лекарственных форм местного действия для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных процессов [46].

Таким образом, многие исследования направлены на поиск синтеза гидрогелей, выбор оптимальных полимеров, для эффективного высвобождения лекарственного вещества, а также удобства применения в зависимости от назначения (места применения) гидрогеля [47-53].

Жидкие пластыри

Кожные клеи (жидкие пластыри) представляют собой отдельную группу пленкообразующих средств и не во всех случаях являются лекарственными пластырями в фармакопейном понимании. После нанесения на поверхность ткани или кожи жидкая композиция формирует эластичную защитную или адгезивную пленку. В зависимости от состава, назначения и заявленного механизма действия такие продукты могут иметь различный регуляторный статус. В хирургии тканевые клеи применяются для герметизации и соединения тканей, однако их следует разграничивать с наружными лекарственными пластырями и трансдермальными терапевтическими системами. Поэтому данные по кожным клеям в настоящем обзоре рассматриваются как смежная технологическая группа, а не как полностью эквивалентная лекарственная форма [54, 55].

Обсуждение. Сопоставление рассмотренных технологий показывает, что термин «пластырь» объединяет продукты с существенно различающимися уровнем доказательности, клинической готовности и регуляторным статусом. Наиболее зрелыми являются традиционные фиксирующие и бактерицидные медицинские изделия, а также зарегистрированные трансдермальные терапевтические системы: для них существуют устоявшиеся технологические процессы, требования к качеству и опыт масштабного производства. Их основные ограничения связаны с кожной переносимостью адгезивов, ограничениями лекарственной нагрузки, вариабельностью проницаемости кожи и необходимостью обеспечения стабильности в течение срока годности.

Гидрогелевые и гидроколлоидные системы имеют более высокую технологическую и клиническую готовность в области раневых

покрытий по сравнению с экспериментальными интеллектуальными платформами. Их преимуществами являются поддержание влажной среды, возможность включения активных компонентов и относительно простая адаптация производственного процесса. Ограничениями остаются механическая прочность, микробиологическая стабильность, контроль степени набухания, необходимость защитной упаковки и воспроизводимость высвобождения лекарственных веществ. Масштабирование таких систем в промышленном производстве возможно, однако требует валидации критических параметров состава, сшивки, влажности и адгезии.

Микроигольчатые системы обеспечивают преодоление рогового слоя и потенциально повышают эффективность доставки макромолекул и веществ с низкой кожной проницаемостью. Вместе с тем для значительной части разработок доказательная база ограничивается доклиническими исследованиями или ранними клиническими этапами. Для промышленного внедрения критичны воспроизводимость геометрии микроигл, механическая прочность, стерильность или микробиологическая чистота, однородность дозы и выбор регуляторной траектории для комбинированных продуктов. Эти факторы усложняют масштабирование по сравнению с традиционными пластырями.

3D-печать позволяет персонализировать геометрию и потенциально регулировать дозу и профиль высвобождения, однако клиническая готовность большинства описанных 3D-печатных пластырных систем остается ограниченной. Технологическими барьерами являются квалификация оборудования и цифровых моделей, воспроизводимость печати между сериями, стабильность лекарственного вещества при термической обработке, контроль пористости и механических характеристик, а также стандартизация контроля качества. Поэтому перспективность 3D-печати следует рассматривать как технологический потенциал, требующий дальнейшей валидации, а не как уже подтвержденное преимущество для широкого клинического применения.

Электронные сенсорные и «умные» пластыри находятся на стыке медицинских изделий, биосенсорики и систем доставки. Они способны обеспечивать мониторинг физиологических показателей и, в экспериментальных системах, управляемое высвобождение лекарственных веществ. Однако интеграция сенсоров, источников питания, беспроводной передачи данных и лекарственного модуля повышает сложность производства, требования к биосовместимости, надежности, кибербезопасности и регуляторной оценке. В связи с этим их клиническая и производственная готовность неоднородна и должна оцениваться для каждой конкретной системы отдельно.

Ограничения исследования. Настоящая работа представляет собой нарративный обзор и не является систематическим обзором или обзором области по PRISMA/PRISMA-ScR; поэтому полнота охвата литературы и риск селективного включения источников не могут быть исключены. Поиск ограничивался PubMed, Scopus и Google Scholar, а часть публикаций могла не быть индексирована в этих ресурсах. Анализ Государственных реестров отражает состояние данных на 02.10.2026 г. и может изменяться по мере регистрации, перерегистрации или исключения продукции. Подсчет проводился по регистрационным позициям, а не по объему продаж, количеству упаковок или фактической доступности в аптеках; следовательно, полученные доли характеризуют структуру реестра, но не рыночную долю в экономическом смысле. Кроме того, различия в написании наименований лекарственных форм и медицинских изделий могут влиять на полноту поисковой выдачи.

Заключение. Современные пластырные технологии представляют неоднородную совокупность лекарственных форм, медицинских изделий, раневых покрытий и экспериментальных платформ. Наиболее зрелыми с позиции доказательной базы, промышленной воспроизводимости и регуляторной определенности являются

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

традиционные медицинские пластыри и зарегистрированные трансдермальные системы; микроигольчатые, 3D-печатные и электронные «умные» системы обладают значительным исследовательским потенциалом, но для многих из них необходимы дополнительные клинические данные и решение вопросов стабильности, масштабирования и регулирования. Анализ Государственного реестра медицинских изделий Республики Казахстан показал преобладание регистрационных позиций зарубежного производства - 150 из 169 (89%), тогда как на продукцию отечественных производителей приходилось 19 позиций (11%). Полученные данные характеризуют структуру зарегистрированного ассортимента и свидетельствуют об ограниченной представленности продукции отечественного производства. Расширение отечественного ассортимента требует отдельной оценки медицинской потребности, технологической и экономической осуществимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Farahani M, Shafiee A. Wound healing: from passive to smart dressings. Adv Healthc Mater. 2021;10(16):e2100477. doi:10.1002/adhm.202100477.
2 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. Алматы: Жибек жолы; 2008. С. 527.
3 Жарова АА, Шарифуллина ЭР. Современные аспекты лечения ран. Modern Science. 2022:83–87.
4 Davis J, McLister A. History and evolution of bandages, dressings, and plasters. In: Smart Bandage Technologies: Design and Application. 2016. p. 63–92.
5 Wang X. et al. Subdural neural interfaces for long-term electrical recording, optical microscopy and magnetic resonance imaging. Biomaterials. 2022;281:121352.
6 Yuan M. et al. GelMA/PEGDA microneedles patch loaded with HUVECs-derived exosomes and Tazarotene promote diabetic wound healing. J Nanobiotechnology. 2022;20(1):147.
7 Wang Y. et al. Emerging functional Biomaterials as medical patches. ACS Nano. 2021;15(4):5977–6007.
8 Zhu J. et al. Smart bioadhesives for wound healing and closure. Bioact Mater. 2023;19:360–375.
9 Государственная фармакопея Российской Федерации. 15-е изд. Общая фармакопейная статья «Пластыри. Трансдермальные пластыри» [Интернет]. [дата обращения: 2026 окт 2].
10 Классификация пластырей [Интернет]. 2024 [дата обращения: 2026 апр 23]. Доступно: https://shprici.com.ua/klassyfykatsyia-plastyrei
11 Классификация пластырей по составу [Интернет]. [дата обращения: 2026 апр 23]. Доступно: https://minipress.ru/katalog/tehnologii-farmatsevticheskogo-proizvodstva/klassifikatsiya-plastyrej-po-sostavu/
12 Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Государственный реестр лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан [Интернет]. [дата обращения: 2026 окт 2]. Доступно: https://register.ndda.kz/#/reestr; https://oldregister.ndda.kz/#/reestr
13 Кильдияров ФХ, Катаев ВА, Габитов РМ. Использование низкомолекулярного полиэтилена для получения пластырей. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;13(3):62–65.
14 Conti AA. Evolving functions of plasters and patches in health care: the historical progress of classical medical devices. Acta Biomed. 2025;96(5):17290. doi:10.23750/abm.v96i5.17290.
15 Risdonne V. et al. Materials and techniques for the coating of nineteenth-century plaster casts: a review of historical sources. Stud Conserv. 2022;67(4):186–208.
16 Bird D., Ravindra N.M. Transdermal drug delivery and patches-An overview. Med Devices Sens. 2020;3(6) – P. e10069.
17 Citrome L., Zeni C.M., Correll C.U. Patches:established and emerging transdermal treatments in psychiatry. J Clin Psychiatry. 2019;80(4):21174.
18 Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. Nat Biotechnol. 2021;39(9):1073–1085.
19 Global transdermal drug delivery systems market report [Internet]. Fortune Business Insights; 2023 [cited 2026 Apr 23]. Available from: https://www.fortunebusinessinsights.com/transdermal-drug-delivery-system-market-102825
20 Wong W.F. et al. Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery. Medicina (Kaunas). 2023;59(4):778.
21 Chen Y, et al. Latest development and versatile applications of highly integrating drug delivery patch. Eur Polym J. 2022;170:111164. doi:10.1016/j.eurpolymj.2022.111164.
22 Xu L. et al. Temperature-responsive multilayer films of micelle-based composites for controlled release of a third-generation EGFR inhibitor. ACS Appl Polym Mater. 2020;2(2):741–750.
23 Lee J. et al. Flexible, sticky, and biodegradable wireless device for drug delivery to brain tumors. Nat Commun. 2019;10(1):5205.
24 Drosopoulou K. et al. Topical and transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for inflammation and pain:Current trends and future directions in delivery systems. Processes. 2025;13(3):907.
25 Mathews L., Roy A. Management of pain using transdermal patches-a review. MANAGEMENT. 2016;9(6):32.

26 Vaseem R. S. et al. Transdermal drug delivery systems:a focused review of the physical methods of permeation enhancement. Adv Pharm Bull. 2023;14(1):67.
27 Bácskay I. et al. Formulation and evaluation of transdermal patches containing BGP-15. Pharmaceutics. 2023;16(1):36.
28 Permana A.D. et al. Solid lipid nanoparticle-based dissolving microneedles:A promising intradermal lymph targeting drug delivery system with potential for enhanced treatment of lymphatic filariasis. J Control Release. 2019;316:34–52.
29 O'Mahony C. et al. Hollow silicon microneedles, fabricated using combined wet and dry etching techniques, for transdermal delivery and diagnostics. Int J Pharm. 2023;637:122888.
30 Chen B.Z. et al. A novel method for fabrication of coated microneedles with homogeneous and controllable drug dosage for transdermal drug delivery. Drug Deliv Transl Res. 2022;12(11):2730–2739.
31 Dalvi M. et al. Panorama of dissolving microneedles for transdermal drug delivery. Life Sci. 2021;284:119877.
32 Dillon C. et al. Formulation and characterisation of dissolving microneedles for the transdermal delivery of therapeutic peptides. Int J Pharm. 2017;526(1-2):125–136.
33 Siddique M. I. Microneedle Patches:Present State, Challenges, and the Way Forward. Asian J Pharm. 2025;19(2).
34 Li J. et al. Microneedle patches as drug and vaccine delivery platform. Curr Med Chem. 2017;24(22):2413–2422.
35 Воробьев АЕ, Раимбекова ДМ. Электронное развитие умных пластырей в Кыргызстане. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2022;8(2):50–58.
36 Liu H. et al. A smart hydrogel patch with high transparency, adhesiveness and hemostasis for all-round treatment and glucose monitoring of diabetic foot ulcers. J Mater Chem B. 2022;10(30):5804–5817.
37 Rodgers AM, et al. Control of Klebsiella pneumoniae infection in mice by using dissolving microarray patches containing gentamicin. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5):e02612-18. doi:10.1128/AAC.02612-18.
38 Lee I. C. et al. Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice. J Biomed Mater Res A. 2017;105(1):84–93.
39 Li Y. et al. Biodegradable therapeutic microneedle patch for rapid antihypertensive treatment. ACS Appl Mater Interfaces. 2019;11(34):30575–30584.
40 Economidou S.N. et al. Optimisation of design and manufacturing parameters of 3D printed solid microneedles for improved strength, sharpness and drug delivery. Micromachines. 2021;12(2):117.
41 Rajesh N.U. et al. 3D-printed microarray patches for transdermal applications. JACS Au. 2022;2(11):2426–2445.
42 Yi H.G. et al. A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. J Control Release. 2016;238:231–241.
43 Ajdary R. et al. Multifunctional 3D-printed patches for long-term drug release therapies after myocardial infarction. Adv Funct Mater. 2020;30(34):2003440.
44 Chaudhari V.S. et al. Extruded filaments derived 3D printed medicated skin patch to mitigate destructive pulmonary tuberculosis:Design to delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2021;18(2):301–313.
45 Лебедева С.Н. и др. Ранозаживляющее действие гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида при ожогах. Acta biomedica scientifica. 2017; 2(4 (116)):93–96.
46 Легонькова О.А. и др. Экспериментальное исследование возможности применения полимерного геля как локального депо антимикробных препаратов. Политравма. 2022;(3):67–73.
47 Кизи С.К.У. и др. Синтез новых высоконабухающих гидрогелей на основе местного сырья. Universum: технические науки. 2024; 8(11 (128)):61–63.
48 Швецов ИС. Аппликационные гемостатические средства. Возможности и перспективы альгината натрия и хитозана. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021;(5):230–235.
49 Зиновьев Е. В. и др. Экспериментальная оценка эффективности местного лечения ожогов кожи гидрогелем легкодиспергируемого карбопола 2020 с пептидом человеческого лейкозного фактора дифференцировки-6. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; 20(3):148–152.
50 Канаметов Т. Н. и др. Локальное эпикардиальное применение гидрогеля с амиодароном" Колегель" в эксперименте .Анналы аритмологии. 2017; 14(4):234–244.
51 Афиногенов Г.Е. и др. Современный антисептический гидрогель в лечении инфекционных осложнений ран в хирургии. Вестник хирургии имени ИИ Грекова. 2016; 175(3):26–31.
52 Rizzo F., Kehr N. S. Recent advances in injectable hydrogels for controlled and local drug delivery. Adv Healthc Mater. 2021;10(1):2001341.
53 Oliva N. et al. Designing hydrogels for on-demand therapy. Acc Chem Res. 2017;50(4):669–679.
54 Бахрушина ЕО, Геркушенко АА, Краснюк ИИ. Перспективы разработки кожных клеев для использования в терапии раневых процессов. Медицинское образование и вузовская наука. 2018;(3-4):160–163.
55 Горонков В.И. и др. Анализ требований, предъявляемых к лекарственным формам «жидкие пластыри (кожные клеи)». Восточно-европейский научный журнал. 2021;(3-2 (67)):64–67.

REFERENCES

1 Farahani M, Shafiee A. Wound healing: from passive to smart dressings. Adv Healthc Mater. 2021;10(16):e2100477. doi:10.1002/adhm.202100477.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

2 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan [Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan]. Vol. 1. Almaty: Zhibek Zholy; 2008. p. 527. [In Russian].
3 Zharova AA, Sharifullina ER. Sovremennye aspekty lecheniya ran [Current aspects of wound treatment]. Modern Science. 2022:83–87. [In Russian].
4 Davis J, McLister A. History and evolution of bandages, dressings, and plasters. In: Smart Bandage Technologies: Design and Application. 2016. p. 63–92.
5 Wang X. et al. Subdural neural interfaces for long-term electrical recording, optical microscopy and magnetic resonance imaging. Biomaterials. 2022;281:121352.
6 Yuan M. et al. GelMA/PEGDA microneedles patch loaded with HUVECs-derived exosomes and Tazarotene promote diabetic wound healing. J Nanobiotechnology. 2022;20(1):147.
7 Wang Y. et al. Emerging functional Biomaterials as medical patches. ACS Nano. 2021;15(4):5977–6007.
8 Zhu J. et al. Smart bioadhesives for wound healing and closure. Bioact Mater. 2023;19:360–375.
9 State Pharmacopoeia of the Russian Federation [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii]. 15th ed. Plasters. Transdermal patches [Internet]. [cited 2026 Oct 2]. [In Russian].
10 Klassifikatsiya plastyrey [Classification of patches] [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 23]. Available from: https://shprici.com.ua/klassyfykatsyia-plastyrei [In Russian].
11 Klassifikatsiya plastyrey po sostavu [Classification of patches by composition] [Internet]. [cited 2026 Apr 23]. Available from: https://minipress.ru/katalog/tehnologii-farmatsevticheskogo-proizvodstva/klassifikatsiya-plastyrej-po-sostavu/ [In Russian].
12 National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdeliy Respubliki Kazakhstan [State Register of Medicines and Medical Devices of Kazakhstan] [Internet]. [cited 2026 Oct 2]. Available from: https://register.ndda.kz/#/reestr; https://oldregister.ndda.kz/#/reestr [In Russian].
13 Kildiyarov FKh, Kataev VA, Gabitov RM. Ispolzovanie nizkomolekulyarnogo polietilena dlya polucheniya plastyrey [Use of low-molecular-weight polyethylene for patch production]. Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana. 2018;13(3):62–65. [In Russian].
14 Conti AA. Evolving functions of plasters and patches in health care: the historical progress of classical medical devices. Acta Biomed. 2025;96(5):17290. doi:10.23750/abm.v96i5.17290.
15 Risdonne V. et al. Materials and techniques for the coating of nineteenth-century plaster casts: a review of historical sources. Stud Conserv. 2022;67(4):186–208.
16 Bird D., Ravindra N.M. Transdermal drug delivery and patches-An overview. Med Devices Sens. 2020;3(6) – P. e10069.
17 Citrome L., Zeni C.M., Correll C.U. Patches:established and emerging transdermal treatments in psychiatry. J Clin Psychiatry. 2019;80(4):21174.
18 Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. Nat Biotechnol. 2021;39(9):1073–1085.
19 Global transdermal drug delivery systems market report [Internet]. Fortune Business Insights; 2023 [cited 2026 Apr 23]. Available from: https://www.fortunebusinessinsights.com/transdermal-drug-delivery-system-market-102825
20 Wong W.F. et al. Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery. Medicina (Kaunas). 2023;59(4):778.
21 Chen Y, et al. Latest development and versatile applications of highly integrating drug delivery patch. Eur Polym J. 2022;170:111164. doi:10.1016/j.eurpolymj.2022.111164.
22 Xu L. et al. Temperature-responsive multilayer films of micelle-based composites for controlled release of a third-generation EGFR inhibitor. ACS Appl Polym Mater. 2020;2(2):741–750.
23 Lee J. et al. Flexible, sticky, and biodegradable wireless device for drug delivery to brain tumors. Nat Commun. 2019;10(1):5205.
24 Drosopoulou K. et al. Topical and transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for inflammation and pain:Current trends and future directions in delivery systems. Processes. 2025;13(3):907.
25 Mathews L., Roy A. Management of pain using transdermal patches-a review. MANAGEMENT. 2016;9(6):32.
26 Vaseem R. S. et al. Transdermal drug delivery systems:a focused review of the physical methods of permeation enhancement. Adv Pharm Bull. 2023;14(1):67.
27 Bácskay I. et al. Formulation and evaluation of transdermal patches containing BGP-15. Pharmaceutics. 2023;16(1):36.
28 Permana A.D. et al. Solid lipid nanoparticle-based dissolving microneedles:A promising intradermal lymph targeting drug delivery system with potential for enhanced treatment of lymphatic filariasis. J Control Release. 2019;316:34–52.
29 O'Mahony C. et al. Hollow silicon microneedles, fabricated using combined wet and dry etching techniques, for transdermal delivery and diagnostics. Int J Pharm. 2023;637:122888.
30 Chen B.Z. et al. A novel method for fabrication of coated microneedles with homogeneous and controllable drug dosage for transdermal drug delivery. Drug Deliv Transl Res. 2022;12(11):2730–2739.
31 Dalvi M. et al. Panorama of dissolving microneedles for transdermal drug delivery. Life Sci. 2021;284:119877.
32 Dillon C. et al. Formulation and characterisation of dissolving microneedles for the transdermal delivery of therapeutic peptides. Int J Pharm. 2017;526(1-2):125–136.

33 Siddique M. I. Microneedle Patches:Present State, Challenges, and the Way Forward. Asian J Pharm. 2025;19(2).
34 Li J. et al. Microneedle patches as drug and vaccine delivery platform. Curr Med Chem. 2017;24(22):2413–2422.
35 Vorobyev AE, Raimbekova DM. Elektronnoe razvitie umnykh plastyrey v Kyrgyzstane [Electronic development of smart patches in Kyrgyzstan]. Zhurnal Telemeditsiny i Elektronnogo Zdravookhraneniya. 2022;8(2):50–58. [In Russian].
36 Liu H. et al. A smart hydrogel patch with high transparency, adhesiveness and hemostasis for all-round treatment and glucose monitoring of diabetic foot ulcers. J Mater Chem B. 2022;10(30):5804–5817.
37 Rodgers AM, et al. Control of Klebsiella pneumoniae infection in mice by using dissolving microarray patches containing gentamicin. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5):e02612-18. doi:10.1128/AAC.02612-18.
38 Lee I. C. et al. Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice. J Biomed Mater Res A. 2017;105(1):84–93.
39 Li Y. et al. Biodegradable therapeutic microneedle patch for rapid antihypertensive treatment. ACS Appl Mater Interfaces. 2019;11(34):30575–30584.
40 Economidou S.N. et al. Optimisation of design and manufacturing parameters of 3D printed solid microneedles for improved strength, sharpness and drug delivery. Micromachines. 2021;12(2):117.
41 Rajesh N.U. et al. 3D-printed microarray patches for transdermal applications. JACS Au. 2022;2(11):2426–2445.
42 Yi H.G. et al. A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. J Control Release. 2016;238:231–241.
43 Ajdary R. et al. Multifunctional 3D-printed patches for long-term drug release therapies after myocardial infarction. Adv Funct Mater. 2020;30(34):2003440.
44 Chaudhari V.S. et al. Extruded filaments derived 3D printed medicated skin patch to mitigate destructive pulmonary tuberculosis:Design to delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2021;18(2):301–313.
45 Lebedeva S.N. Ranozazhivlyayushchee deystvie gidrogelya poligeksametilenguanidin gidrokhlorida pri ozhogakh [Wound-healing activity of polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel in burns]. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(4):93–96. [In Russian].
46 Legon'kova O.A. Eksperimentalnoe issledovanie vozmozhnosti primeneniya polimernogo gelya kak lokalnogo depo antimikrobnykh preparatov [Experimental evaluation of polymer gel as a local depot for antimicrobial agents]. Politravma. 2022;(3):67–73. [In Russian].
47 Kizi C.K.U. Sintez novykh vysokonabukhayushchikh gidrogeley na osnove mestnogo syrya [Synthesis of novel highly swelling hydrogels from local raw materials]. Universum: Tekhnicheskie Nauki. 2024;8(11):61–63. [In Russian].
48 Shvetsov IS. Applikatsionnye gemostaticheskie sredstva. Vozmozhnosti i perspektivy alginata natriya i khitozana [Topical hemostatic agents: potential of sodium alginate and chitosan]. Sovremennaya Nauka: Aktualnye Problemy Teorii i Praktiki. Seriya: Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki. 2021;(5):230–235. [In Russian].
49 Zinovyev EV, et al. Eksperimentalnaya otsenka effektivnosti mestnogo lecheniya ozhogov kozhi gidrogelem legkodispergiruemogo karbopola 2020 s peptidom chelovecheskogo leykoznogo faktora differentsirovki-6 [Experimental evaluation of topical treatment of skin burns with Carbopol 2020 hydrogel containing human leukemia differentiation factor-6 peptide]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii. 2018;20(3):148–152. [In Russian].
50 Kanametov TN, et al. Lokalnoe epikardialnoe primenenie gidrogelya s amiodaronom Kolegel v eksperimente [Experimental local epicardial application of Colegel hydrogel containing amiodarone]. Annaly Aritmologii. 2017;14(4):234–244. [In Russian].
51 Afinogenov G.E. Sovremennyy antisepticheskiy gidrogel v lechenii infektsionnykh oslozhneniy ran v khirurgii [Modern antiseptic hydrogel in the treatment of surgical wound infections]. Vestnik Khirurgii imeni II Grekova. 2016;175(3):26–31. [In Russian].
52 Rizzo F., Kehr N. S. Recent advances in injectable hydrogels for controlled and local drug delivery. Adv Healthc Mater. 2021;10(1):2001341.
53 Oliva N. et al. Designing hydrogels for on-demand therapy. Acc Chem Res. 2017;50(4):669–679.
54 Bakhrushina EO, Gerkushenko AA, Krasnyuk II. Perspektivy razrabotki kozhnykh kleev dlya ispolzovaniya v terapii ranevykh protsessov [Prospects for the development of skin adhesives for wound treatment]. Meditsinskoe Obrazovanie i Vuzovskaya Nauka. 2018;(3-4):160–163. [In Russian].
55 Goronkov V.I. Analiz trebovaniy, predyavlyaemykh k lekarstvennym formam zhidkie plastyri (kozhnyye klei) [Analysis of requirements for liquid plaster (skin adhesive) dosage forms]. Vostochno-Evropeyskiy Nauchnyy Zhurnal. 2021;(3-2):64–67. [In Russian].

ВКЛАД АВТОРОВ:

Утегенов Ш.П. – концепция исследования, поиск и анализ научной литературы, сбор и систематизация материалов, формирование структуры статьи.

Кожанова К.К. – научное руководство исследованием, интерпретация результатов, научное редактирование рукописи.

Тлеубаева М.И. – анализ и критическая оценка литературных данных, участие в обсуждении результатов, редактирование статьи.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Сатмбекова Д.К. – анализ современных научных публикаций, проверка достоверности литературных источников, участие в подготовке рукописи.
Хамитова А.Е. – обобщение и систематизация литературных данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.
Нокербек Ш. – консультирование по вопросам современного ассортимента медицинских пластырей и практических аспектов их применения.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено без внешнего финансирования.
Заявление об оригинальности: Материал ранее не публиковался и в настоящее время не рассматривается для публикации в других изданиях

АВТОРЛАРДЫҢ ҮЛЕСІ
Утегенов Ш.П. – зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, ғылыми әдебиеттерді іздеу және талдау, материалдарды жинақтау және жүйелеу, мақаланың құрылымын қалыптастыру.
Кожанова К.К. – зерттеуге ғылыми жетекшілік жасау, нәтижелерді интерпретациялау, қолжазбаны ғылыми редакциялау.
Тлеубаева М.И. – әдеби деректерді талдау және сыни бағалау, нәтижелерді талқылауға қатысу, мақаланы редакциялау.
Сатмбекова Д.К. – заманауи ғылыми жарияланымдарды талдау, әдеби дереккөздердің сенімділігін тексеру, қолжазбаны дайындауға қатысу.
Хамитова А.Е. – әдеби деректерді жинақтау және жүйелеу, мақаланың мәтінін жазу, иллюстрациялық материалды дайындау.
Нокербек Ш. – медициналық пластырьлардың заманауи ассортименті және оларды қолданудың практикалық аспектілері бойынша кеңес беру.
Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.
Қаржыландыру. Зерттеу сыртқы қаржыландырусыз орындалды.
Түпнұсқалық туралы мәлімдеме. Материал бұрын жарияланбаған және қазіргі уақытта басқа басылымдарда жариялау үшін қарастырылып жатқан жоқ.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:
Sh.P. Utegenov – conceptualization of the study, literature search and analysis, collection and systematization of materials, development of the article structure.
K.K. Kozhanova – scientific supervision of the study, interpretation of the results, scientific editing of the manuscript.
M.I. Tleubayeva – analysis and critical evaluation of the literature, participation in the discussion of the results, manuscript editing.
D.K. Satmbekova – analysis of recent scientific publications, verification of the reliability of literature sources, participation in manuscript preparation.
A.E. Khamitova – summarization and systematization of literature data, writing the manuscript, preparation of illustrative materials.
Sh. Nokerbek – consultation on the current range of medical patches and practical aspects of their application.
Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.
Funding. The study was conducted without external funding.
Originality Statement. The material has not been previously published and is not currently under consideration for publication elsewhere.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Утегенов Шернияз Пердебаевич – PhD докторант, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: sherniyaz.90@mail.ru; https://orcid.org/0009-0006-6215-3741 +7 775 968 20 60
Кожанова Калданай Каржауовна – кандидат фармацевтических наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой инженерных дисциплин и надлежащих практик, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: kaldanay_k@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1512-6442 +7 701 738 86 25
Тлеубаева Меруерт Ильясовна – PhD, ассоциированный профессор кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: tleubayeva.m@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-0002-4494 + 7 707 274 03 60
Сатмбекова Динара Канатовна – PhD, ассоциированный профессор, доцент-исследователь НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: dskanatovna@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1087-3932 + 7 700 700 20 93

Хамитова Акжонас Ермековна - лектор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468 +7702-436-39-52
Нокербек Шамшабану – PhD, начальник производственного отдела ТОО «Kelun-Kazpharm», Республика Казахстан, Алматинская область, с. Кокозек, e-mail: shamshabanu.nokerbek@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-0344-7081 +7 777 396 50 58

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР:
Утегенов Шернияз Пердебаевич – PhD докторант, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: sherniyaz.90@mail.ru; https://orcid.org/0009-0006-6215-3741, +7 775 968 20 60
Кожанова Қалданай Қаржауқызы – фармацевтика ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: kaldanay_k@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1512-6442, +7 701 738 86 25
Тлеубаева Меруерт Илиясовна – PhD, Фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының қауымдастырылған профессоры, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: tleubayeva.m@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0003-0002-4494, +7 707 274 03 60
Сатмбекова Динара Канатовна – PhD, қауымдастырылған профессор, «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КеАҚ доцент-зерттеушісі, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: dskanatovna@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1087-3932 + 7 700 700 20 93
Хамитова Акжонас Ермековна – Ботаника курсымен фармакогнозия кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Қазақстан, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468; +7 702 436 39 52
Нөкербек Шәмшабану - PhD, «Kelun-Kazpharm» ЖШС өндірістік бөлімінің бастығы, Қазақстан Республикасы, Алматы облысы, Көкөзек ауылы, e-mail: shamshabanu.nokerbek@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0344-7081, +7 777 396 50 58

INFORMATION ABOUT AUTHORS:
Sherniyaz P. Utegenov – PhD student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: sherniyaz.90@mail.ru; https://orcid.org/0009-0006-6215-3741; +7 775 968 20 60.
Kaldanay K. Kozhanova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: kaldanay_k@mail.ru https://orcid.org/0000-0003-1512-6442; +7 701 738 86 25.
Meruert I. Tleubayeva – PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy Organization, Management and Economics and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: tleubayeva.m@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0003-0002-4494; +7 707 274 03 60.
Dinara K. Satmbekova – PhD, Associate Professor, Research Associate Professor Al-Farabi Kazakh National University, Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: dskanatovna@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1087-3932 + 7 700 700 20 93.
Akzhonas E. Khamitova - Lecturer of the Department of Pharmacognosy with the Course of Botany, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Republic of Kazakhstan, Almaty, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468; +7 702 436 39 52.
Shamshabanu Nokerbek – PhD, Head of the Production Department, Kelun-Kazpharm LLP, Republic of Kazakhstan, Almaty Region, Kokozek village, e-mail: shamshabanu.nokerbek@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-0344-7081, +7 777 396 50 58

Автор корреспондент/Corresponding author
Утегенов Шернияз Пердебаевич – PhD докторант, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: sherniyaz.90@mail.ru; https://orcid.org/0009-0006-6215-3741, +7 775 968 20 60
Утегенов Шернияз Пердебаевич – PhD докторант, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: sherniyaz.90@mail.ru; https://orcid.org/0009-0006-6215-3741 +7 775 968 20 60
Sherniyaz P. Utegenov – PhD student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: sherniyaz.90@mail.ru; https://orcid.org/0009-0006-6215-3741; +7 775 968 20 60.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Получено: 19 августа 2026 г.
Принято: 01 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.014.8:628.16
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.11

Тип статьи: *оригинальная научная статья*

ВАЛИДАЦИОННАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ВОДОПОДГОТОВКИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ С ПОТЕНЦИРУЮЩИМ АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Таганов Ж.И.[1], Сүйін Е.М.[1], Джумагазиева А.Б.[1], Каржаубаева Р.А.[1], Жакипбеков К.С.[2], Азаматова Ә.Қ.[1], Шепилов Д.А.[1], Жантуриев Б.М.[3], АзембаевА.А.[1]

[1]АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан
[2]НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан
[3]Испытательный центр с лабораториями территориального филиала в г. Алматы Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Қазахстан

Введение. Очищенная вода является одной из наиболее важных технологических сред фармацевтического производства и широко используется при синтезе фармацевтических субстанций, приготовлении технологических растворов, санитарной обработке оборудования и обеспечении производственных процессов. Стабильность ее физико-химических и микробиологических характеристик напрямую влияет на качество, безопасность и воспроизводимость выпускаемой продукции. В связи с этим квалификация и валидация систем водоподготовки являются обязательными требованиями надлежащей производственной практики (GMP).
Цель исследования. Оценка эффективности системы водоподготовки и подтверждение стабильности показателей качества очищенной воды в процессе квалификации и валидации системы на фармацевтическом предприятии.
Материалы и методы. Исследование выполнено на базе АО «Научный центр противоинфекционных препаратов». Перед проведением валидации системы водоподготовки выполнены этапы квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ). Валидация осуществлялась путем проведения квалификации эксплуатационных характеристик (PQ) в течение 12 месяцев. Для питьевой воды определяли органолептические показатели, pH, содержание нитратов, хлоридов, сульфатов, сухого остатка и общее микробное число. Для очищенной воды оценивали удельную электропроводность, содержание нитратов, тяжелых металлов, окисляющихся веществ и микробиологическую чистоту. Испытания проводились в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан и внутренней нормативной документации предприятия.
Результаты. Результаты IQ и OQ подтвердили соответствие системы водоподготовки установленным техническим и эксплуатационным требованиям. В ходе PQ установлено, что показатели питьевой воды на протяжении периода наблюдения соответствовали действующим санитарно-гигиеническим требованиям, несмотря на наличие сезонной вариабельности отдельных физико-химических и микробиологических параметров. Значения pH находились в диапазоне 6,68 - 7,45, содержание нитратов составляло 0,37-2,60 мг/л, а общее микробное число не превышало допустимых нормативов. Показатели очищенной воды характеризовались высокой стабильностью на протяжении всего периода наблюдения. Значения удельной электропроводности находились в пределах для питьевой воды 120,8 - 128,5, для очищенной воды 0,59 - 1,53 мкСм/см и соответствовали фармакопейным требованиям. Нитраты, тяжелые металлы и окисляющиеся вещества соответствовали установленным нормативам, а микробная контаминация в исследованных образцах не выявлена.
Обсуждение. Стабильность физико-химических и микробиологических показателей очищенной воды в течение 12 месяцев свидетельствует об эффективности сочетания обратного осмоса и деионизации. Сезонные изменения качества исходной питьевой воды не сопровождались ухудшением качества очищенной воды, что подтверждает устойчивость системы в исследованных условиях. Отсутствие выявленной микробной контаминации подчеркивает значение санитарного контроля и регулярного мониторинга для поддержания валидированного состояния системы.
Заключение. Проведенная квалификация и валидация подтвердили эффективность системы водоподготовки и ее способность обеспечивать получение очищенной воды стабильного качества независимо от сезонных колебаний характеристик исходной питьевой воды. Применение последовательной схемы очистки, включающей обратный осмос и деионизацию, обеспечивает эффективное удаление растворенных и микробиологических загрязнений и позволяет поддерживать валидированное состояние системы в течение длительного периода

эксплуатации. Полученные результаты могут быть использованы при проведении квалификации, валидации, ревалидации и организации программ мониторинга качества воды на фармацевтических предприятиях.
Ключевые слова: очищенная вода; водоподготовка; квалификация; валидация; IQ; OQ; PQ; обратный осмос; деионизация; GMP; фармацевтическое производство.

МИКРОБҚА ҚАРСЫ ӘСЕРДІ КҮШЕЙТЕТІН ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯ ӨНДІРІСІНДЕГІ СУ ДАЙЫНДАУ ЖҮЙЕСІН ВАЛИДАЦИЯЛЫҚ БАҒАЛАУ

Таганов Ж.И.[1], Сүйін Е.М.[1], Джумагазиева А.Б.[1], Каржаубаева Р.А.[1], Жакипбеков К.С.[2], Азаматова Ә.Қ.[1], Шепилов Д.А.[1], Жантуриев Б.М.[3], Азембаев А.А.[1]

[1]«Инфекцияға қарсы препараттарды зерттеу ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан
[2]«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[3]Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы Алматы қаласындағы аумақтық филиалының зертханалары бар Сынақ орталығы, Алматы, Қазақстан

Түйін. Тазартылған су фармацевтикалық өндірістегі маңызды технологиялық орталардың бірі болып табылады және фармацевтикалық субстанцияларды синтездеуде, технологиялық ерітінділерді дайындауда, жабдықтарды санитариялық өңдеуде және өндірістік процестерді қамтамасыз етуде кеңінен қолданылады. Оның физика-химиялық және микробиологиялық сипаттамаларының тұрақтылығы өндірілетін өнімнің сапасына, қауіпсіздігіне және қайта өндірілуіне тікелей әсер етеді. Осыған байланысты су дайындау жүйелерін біліктендіру және валидациялау GMP талаптарының міндетті элементі болып табылады.
Зерттеудің мақсаты. Фармацевтикалық кәсіпорындағы су дайындау жүйесінің тиімділігін бағалау және жүйені біліктендіру мен валидациялау барысында тазартылған су сапасының тұрақтылығын растау.
Материалдар мен әдістер. Зерттеу «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ базасында жүргізілді. Валидация алдында жүйенің монтаждық біліктілігі (IQ) және жұмыс қабілеттілігі біліктілігі (OQ) орындалды. Валидация эксплуатациялық сипаттамалар біліктілігін (PQ) 12 ай бойы жүргізу арқылы іске асырылды. Ауыз су үшін органолептикалық көрсеткіштер, pH, нитраттар, хлоридтер, сульфаттар, құрғақ қалдық және жалпы микроб саны анықталды. Тазартылған суда меншікті электрөткізгіштік, нитраттар, ауыр металдар, тотықтырғыш заттар және микробиологиялық тазалық бағаланды. Зерттеулер Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес жүргізілді.
Нәтижелер. IQ және OQ нәтижелері су дайындау жүйесінің техникалық және пайдалану талаптарына сәйкестігін растады. PQ барысында ауыз су көрсеткіштері маусымдық өзгерістерге қарамастан санитариялық-гигиеналық нормативтерге сәйкес болғаны анықталды. pH мәндері 6,68 - 7,45 аралығында, нитраттар мөлшері 0,37 - 2,60 мг/л аралығында болды, ал жалпы микроб саны рұқсат етілген деңгейден аспады. Тазартылған су көрсеткіштері зерттеу кезеңінде жоғары тұрақтылықпен сипатталды. Меншікті электрөткізгіштік мәндері ауыз су үшін 120,8 - 128,5 мкСм/см**,** ал тазартылған су үшін 0,59 - 1,53 мкСм/см аралығында болды және фармакопеялық талаптарға сәйкес келді. Нитраттар, ауыр металдар және тотықтырғыш заттар нормативтік талаптарға сай болды, ал микробтық контаминация анықталған жоқ.
Талқылау. 12 ай бойы тазартылған судың физика-химиялық және микробиологиялық көрсеткіштерінің тұрақтылығы кері осмос пен деионизацияны біріктіріп қолданудың тиімділігін көрсетеді. Бастапқы ауыз су сапасының маусымдық өзгерістері тазартылған су сапасының нашарлауына әкелмеді, бұл зерттелген жағдайларда жүйенің тұрақтылығын растайды. Микробтық контаминацияның анықталмауы жүйенің валидацияланған күйін сақтау үшін санитариялық бақылау мен тұрақты мониторингтің маңызын көрсетеді.
Қорытынды. Жүргізілген біліктендіру және валидация су дайындау жүйесінің тиімділігін және бастапқы ауыз су сапасының маусымдық өзгерістеріне қарамастан тұрақты сападағы тазартылған суды алуға қабілетті екенін растады. Кері осмос пен деионизацияны қамтитын көпсатылы тазарту схемасы еріген қоспалар мен микроорганизмдерді тиімді жоюды қамтамасыз етеді және жүйенің валидацияланған күйін ұзақ уақыт бойы сақтауға мүмкіндік береді.
Түйінді сөздер: тазартылған су; суды дайындау; біліктендіру; валидация; IQ; OQ; PQ; кері осмос; деионизация; GMP; фармацевтикалық өндіріс.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

VALIDATION ASSESSMENT OF A WATER TREATMENT SYSTEM IN THE PRODUCTION OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE WITH ANTIMICROBIAL POTENTIATING ACTIVITY

Zhassur Taganov[1], Suiin Yenglik[1], Ardak Jumagaziyeva[1], Roza Karzhaubayeva[1], Kairat Zhakipbekov[2], Anel Azamatova[1], Daniil Shepilov[1], Zhanturiyev Bolat[3], Amirkan Azembayev[1]

[1]JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs", Almaty, Kazakhstan
[2]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
[3]Biological Testing Laboratory of the Testing Center (Almaty Territorial Branch), National Center for Expertise of Drugs and Medical Devices (NCED), Almaty, Kazakhstan

Introduction. Purified water is one of the most important technological utilities in pharmaceutical manufacturing and is widely used in the synthesis of pharmaceutical substances, preparation of technological solutions, equipment sanitation, and production processes. The stability of its physicochemical and microbiological characteristics directly affects the quality, safety, and reproducibility of pharmaceutical products. Therefore, qualification and validation of water treatment systems are essential requirements of Good Manufacturing Practice (GMP).
Objective. To evaluate the efficiency of a water treatment system and to confirm the stability of purified water quality parameters during qualification and validation at a pharmaceutical manufacturing facility.
Materials and Methods. The study was conducted at the pilot production facility of the Scientific Center for Anti-Infectious Drugs JSC. Prior to validation, Installation Qualification (IQ) and Operational Qualification (OQ) of the water treatment system were performed. Validation was carried out through Performance Qualification (PQ) over a 12-month period. Drinking water was analyzed for organoleptic properties, pH, nitrates, chlorides, sulfates, dry residue, and total microbial count. Purified water was evaluated for conductivity, nitrates, heavy metals, oxidizable substances, and microbiological purity. All analyses were performed in accordance with the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan and internal quality control procedures.
Results. IQ and OQ confirmed compliance of the water treatment system with technical and operational requirements. During PQ, drinking water parameters complied with sanitary standards despite seasonal variations in individual physicochemical and microbiological indicators. The pH values ranged from 6.68 to 7.45, nitrate concentrations from 0.37 to 2.60 mg/L, and total microbial counts remained within acceptable limits. Purified water demonstrated high stability throughout the observation period. The electrical conductivity values ranged from 120.8 to 128.5 µS/cm for drinking water and from 0.59 to 1.53 µS/cm for purified water, and complied with pharmacopeial requirements. Nitrates, heavy metals, and oxidizable substances complied with established specifications, while no microbial contamination was detected.
Discussion. The stability of the physicochemical and microbiological parameters of purified water over 12 months indicates the effectiveness of combining reverse osmosis with deionization. Seasonal variations in the quality of incoming drinking water were not accompanied by deterioration in purified water quality, supporting the system's operational stability under the conditions studied. The absence of detected microbial contamination highlights the importance of sanitary control and routine monitoring in maintaining the validated state of the system.
Conclusion. The performed qualification and validation confirmed the efficiency of the water treatment system and its ability to consistently produce purified water of stable quality regardless of seasonal variations in the source drinking water. The sequential purification scheme combining reverse osmosis and deionization effectively removes dissolved and microbiological contaminants and supports maintenance of the validated state of the system during long-term operation.
Keywords: purified water; water treatment; qualification; validation; IQ; OQ; PQ; reverse osmosis; deionization; GMP; pharmaceutical manufacturing.

Введение. Вода является одним из важнейших компонентов фармацевтического производства и широко используется на различных стадиях технологического процесса получения фармацевтических субстанций и лекарственных средств. В зависимости от назначения вода применяется в качестве растворителя, экстрагента, промывного агента, технологической среды, а также для санитарной обработки оборудования и производственных помещений. Качество воды оказывает непосредственное влияние на безопасность, эффективность и воспроизводимость фармацевтической продукции, поэтому обеспечение ее соответствия установленным требованиям является обязательным условием функционирования системы качества предприятия [1, 2].

Современные требования GMP предусматривают постоянный контроль качества воды и подтверждение способности систем водоподготовки

стабильно обеспечивать получение воды требуемого качества на протяжении всего периода эксплуатации. Особое внимание уделяется микробиологической безопасности воды, поскольку развитие биопленок, микробная контаминация и изменение состава исходной воды могут приводить к снижению эффективности технологических процессов и повышению рисков загрязнения продукции [1, 7]. Кроме того, в последние годы все большее внимание уделяется присутствию в воде следовых количеств неорганических и органических примесей, способных оказывать влияние на качество фармацевтических субстанций и лекарственных средств [3-6].

Одним из ключевых элементов обеспечения качества является валидация систем водоподготовки, представляющая собой документированное подтверждение того, что система способна стабильно функционировать в заданных условиях и обеспечивать получение воды, соответствующей установленным требованиям. Современный подход к валидации основан на принципах управления рисками, непрерывного мониторинга критических параметров процесса и оценки эксплуатационных характеристик инженерных систем [2, 5, 8]. Особое значение при этом имеет анализ влияния изменений качества исходной воды на показатели воды после очистки, поскольку сезонные колебания физико-химических и микробиологических характеристик питающей воды могут существенно влиять на эффективность отдельных стадий водоподготовки.

Как отмечают Азембаев А.А. и соавторы, инженерные системы являются неотъемлемой частью фармацевтического производства и оказывают существенное влияние на соответствие процессов требованиям GMP. В этой связи особое значение приобретают принципы надлежащей инженерной практики (Good Engineering Practice, GEP), предусматривающие проектирование, квалификацию, эксплуатацию и мониторинг инженерных систем на протяжении всего жизненного цикла оборудования [9]. Одной из наиболее критически значимых инженерных систем фармацевтического предприятия является система водоподготовки, обеспечивающая получение очищенной воды требуемого качества и стабильности.

Особую актуальность вопросы качества воды приобретают при производстве новых фармацевтических субстанций. В АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» проводятся исследования по разработке потенциатора антимикробного действия, предназначенного для повышения эффективности антибиотикотерапии инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Одним из этапов данных исследований стало масштабирование технологии получения фармацевтической субстанции-потенциатора антимикробного действия в условиях опытного производства [10]. В таких условиях стабильность качества очищенной воды является важным фактором, определяющим воспроизводимость технологического процесса, надежность производственных операций и качество получаемой субстанции.

Несмотря на наличие регуляторных требований к системам водоподготовки, вопросы влияния сезонных изменений качества питьевой воды на стабильность показателей очищенной воды в условиях реального фармацевтического производства остаются недостаточно изученными. Большинство исследований посвящено характеристике отдельных технологий очистки воды либо вопросам проектирования систем водоподготовки, тогда как данные длительного мониторинга качества питьевой и очищенной воды в производственных условиях представлены ограниченно.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка физико-химических и микробиологических показателей питьевой и очищенной воды в течение полного годового цикла наблюдений и подтверждение эффективности системы водоподготовки путем доказательства

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

отсутствия влияния сезонных колебаний качества исходной воды на показатели очищенной воды, используемой при производстве фармацевтической субстанции с потенцирующим антимикробным действием.

Материалы и методы

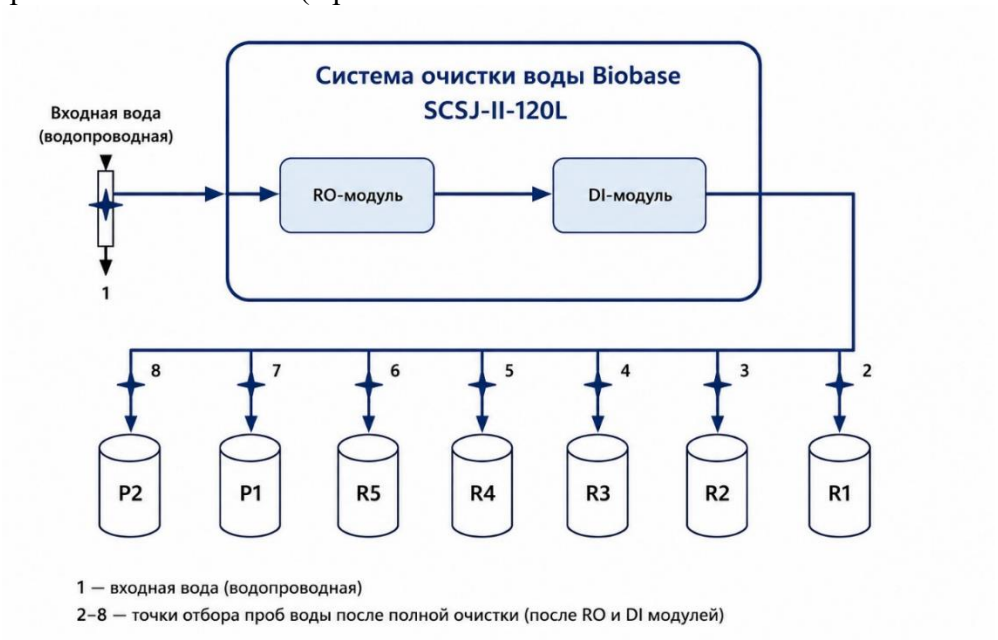
Исследование выполнено на базе опытного производства АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» (г. Алматы, Республика Казахстан). Объектом исследования являлась система водоподготовки SCSJ-II-120L (BIOBASE BIOLIN Co., Ltd., Китай), обеспечивающая получение воды очищенной для технологических нужд производства фармацевтической субстанции с потенцирующим антимикробным действием.

В работе проводилась сравнительная оценка качества питьевой воды, поступающей из городской системы водоснабжения, и воды очищенной, получаемой после прохождения стадий обратноосмотической и деионизационной очистки. Исследование охватывало полный годовой цикл наблюдений с марта 2025 года по февраля 2026 года и включало периоды сезонных колебаний качества исходной воды.

Перед проведением валидации системы водоподготовки были выполнены этапы квалификации монтажа (Installation Qualification, IQ) и квалификации функционирования (Operational Qualification, OQ). На этапе IQ подтверждали соответствие монтажа оборудования технической документации производителя и проектным требованиям. Этап OQ включал проверку работоспособности системы в установленных эксплуатационных режимах и подтверждение корректного функционирования основных технологических узлов и контрольно-измерительных приборов.

Валидация системы осуществлялась путем проведения квалификации эксплуатационных характеристик (Performance Qualification, PQ) в течение 12 месяцев эксплуатации. Целью PQ являлось подтверждение способности системы стабильно обеспечивать получение очищенной воды, соответствующей требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан в условиях реального производственного процесса.

Система водоподготовки включала модуль обратного осмоса (Reverse Osmosis, RO) и деионизационный модуль (Deionization, DI). Принцип работы системы и схема точек отбора проб представлены на рисунке 1. Очищенная вода после полного цикла очистки использовалась для приготовления технологических растворов, санитарной обработки оборудования и обеспечения производственных процессов опытного производства.



1 — входная вода (водопроводная)
2–8 — точки отбора проб воды после полной очистки (после RO и DI модулей)

Рисунок 1 – Принцип работы лабораторной системы очистки воды SCSJ-II-120L и схема точек отбора воды

Отбор проб осуществлялся в соответствии с утвержденным планом мониторинга качества воды. Для питьевой воды контроль проводился на входе системы водоподготовки. Для воды очищенной отбор проб выполнялся после полного цикла очистки (после модулей RO и DI), а также в точках потребления, расположенных на производственном участке (реакторы P-1, P-2, R-1, R-2, R-3, R-4 и R-5).

Программа PQ включала три последовательных этапа. Первый этап предусматривал интенсивный ежедневный контроль качества воды в течение первых двух недель эксплуатации системы (таблица 1). Второй этап был направлен на подтверждение стабильности функционирования системы и осуществлялся в течение последующих двух недель (таблица 2). Третий этап включал длительный эксплуатационный мониторинг качества воды в течение одиннадцати месяцев и позволял оценить устойчивость работы системы в условиях сезонных колебаний показателей исходной воды (таблица 3).

Таблица 1 – Этап 1

Первый месяц плана пробоотбора воды питьевой и очищенной в производстве в течение 2 недель

Точка пробоотбора	**Микробиологические анализы**	**Физико-химические анализы**
Вход из городской сети	Ежедневно	Ежедневно
Очищенная вода после полного цикла очистки:		
Реактор P-1	Ежедневно	Ежедневно
Реактор P-2	Ежедневно	Ежедневно
Реактор R-1	Ежедневно	Ежедневно
Реактор R-2	Ежедневно	Ежедневно
Реактор R-3	Ежедневно	Ежедневно
Реактор R-4	Ежедневно	Ежедневно
Реактор R-5	Ежедневно	Ежедневно

Таблица 2 – Этап 2

Второй месяц плана пробоотбора воды питьевой и очищенной в производстве в течение 2 недель

Точка пробоотбора	**Микробиологические анализы**	**Физико-химические анализы**
Вход из городской сети	Ежедневно	1 раз в неделю
Очищенная вода после полного цикла очистки:		
Реактор P-1	1 раз в неделю	Ежедневно
Реактор P-2	1 раз в неделю	Ежедневно
Реактор R-1	1 раз в неделю	Ежедневно
Реактор R-2	1 раз в неделю	Ежедневно
Реактор R-3	1 раз в неделю	Ежедневно
Реактор R-4	1 раз в неделю	Ежедневно
Реактор R-5	1 раз в неделю	Ежедневно

Таблица 3 – Этап 3

План пробоотбора воды питьевой и очищенной в производстве в течение 11 месяцев

Точка пробоотбора	**Микробиологические анализы**	**Физико-химические анализы**
Вход из городской сети	1 раз в неделю	2 раза в месяц
Очищенная вода после полного цикла очистки:		

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Реактор Р-1	1 раз в неделю	1 раз в месяц
Реактор Р-2	1 раз в неделю	1 раз в месяц
Реактор R-1	1 раз в неделю	1 раз в месяц
Реактор R-2	1 раз в неделю	1 раз в месяц
Реактор R-3	1 раз в неделю	1 раз в месяц
Реактор R-4	1 раз в неделю	1 раз в месяц
Реактор R-5	1 раз в неделю	1 раз в месяц

Для питьевой воды определяли органолептические показатели, pH, содержание нитратов, хлоридов, сульфатов, величину сухого остатка и общее микробное число. Для воды очищенной контролировали органолептические показатели, удельную электропроводность, содержание окисляющихся веществ, нитратов, тяжелых металлов и микробиологическую чистоту.

Физико-химические испытания выполнялись в контрольно-аналитической лаборатории АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан и действующих внутренних методик контроля качества. Микробиологические исследования проводились в лаборатории микробиологии предприятия с использованием фармакопейных методов определения общего микробного числа.

Оценка эффективности системы водоподготовки осуществлялась путем сравнительного анализа показателей питьевой и очищенной воды на протяжении всего периода наблюдений. Особое внимание уделялось исследованию влияния сезонных изменений качества исходной воды на физико-химические и микробиологические характеристики воды после очистки. Критерием эффективности системы являлось устойчивое соответствие показателей очищенной воды требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан независимо от колебаний качества исходной воды.

Полученные результаты обрабатывали методами описательной статистики. Для количественных показателей рассчитывали минимальные и максимальные значения за период наблюдений. Результаты представлены в виде таблиц и графических зависимостей, отражающих динамику изменения показателей качества питьевой и очищенной воды в течение годового цикла мониторинга.

3. Результаты

3.1 Результаты квалификации монтажа и функционирования системы водоподготовки (IQ и OQ)

Перед проведением квалификации эксплуатационных характеристик (PQ) была выполнена квалификация монтажа (Installation Qualification, IQ) и квалификация функционирования (Operational Qualification, OQ) системы водоподготовки SCSJ-II-120L.

В ходе IQ проведена оценка соответствия монтажа оборудования требованиям технической документации производителя и проектной документации предприятия. Проверены комплектность системы, корректность подключения модулей обратного осмоса (RO) и деионизации (DI), наличие эксплуатационной документации, паспортов и сертификатов оборудования.

На этапе OQ осуществлялась проверка функционирования системы в установленных рабочих режимах. Оценивали работоспособность насосного оборудования, модулей обратного осмоса и деионизации, а также корректность работы контрольно-измерительных приборов и системы контроля удельной электропроводности.

Результаты квалификации представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ) системы водоподготовки

Этап	Контролируемый параметр	Результат
IQ	Соответствие монтажа оборудования проектной и технической документации	Соответствует
IQ	Наличие эксплуатационной документации, паспортов и сертификатов	Соответствует
IQ	Корректность подключения модуля обратного осмоса (RO)	Соответствует
IQ	Корректность подключения деионизационного модуля (DI)	Соответствует
OQ	Работоспособность насосного оборудования	Соответствует
OQ	Функционирование модуля обратного осмоса (RO)	Соответствует
OQ	Функционирование деионизационного модуля (DI)	Соответствует
OQ	Работа системы контроля удельной электропроводности	Соответствует
OQ	Работа контрольно-измерительных приборов и системы мониторинга	Соответствует

В ходе проведения IQ и OQ отклонений, способных оказать влияние на качество получаемой очищенной воды, выявлено не было. Все контролируемые параметры соответствовали установленным критериям приемлемости. Полученные результаты подтвердили готовность системы водоподготовки к проведению квалификации эксплуатационных характеристик (PQ) и дальнейшей эксплуатации в условиях опытного производства.

3.2 Результаты квалификации эксплуатационных характеристик системы водоподготовки (PQ)

3.2.1 Результаты контроля качества питьевой воды

Сводные результаты мониторинга качества питьевой воды представлены в таблице 5. Установлено, что на протяжении всех этапов PQ исследуемые показатели питьевой воды соответствовали действующим санитарно-гигиеническим требованиям и находились в пределах установленных нормативных значений.

Таблица 5 – Сводные результаты мониторинга показателей питьевой воды на различных этапах валидации системы водоподготовки

Показатель	Нормативное значение	Этап 1 (03.03-16.03.2025)	Этап 2 (17.03-30.03.2025)	Этап 3 (апрель 2025 – февраль 2026)
Описание	Прозрачная бесцветная жидкость, без запаха и вкуса	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	6,0-9,0	6,68-7,20	6,68-6,85	6,85-7,45
Удельная электропроводность, мкСм·см$^{-1}$	50–500	120,8-128,5	121,8-127,4	120,9-126,9
Нитраты, мг/л	Не более 45	0,37-2,60	0,87-1,10	0,80-2,50
Хлориды, мг/л	Не более 350	0,06-0,23	0,01-0,20	0,05-0,20
Сульфаты, мг/л	Не более 500	6,0-9,0	3,30-7,33	7,30-15,00
Сухой остаток, мг/л	Не более 1000	0,02-0,11	0,03-0,16	0,08-0,14
Окисляющиеся вещества, мг/л	Не более 5,0	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Общее микробное число, КОЕ/мл	≤50	42-48	40-47	39-45

Примечание: на всех этапах мониторинга показатели питьевой воды соответствовали установленным санитарно-гигиеническим требованиям.

Превышений нормативных значений в течение периода наблюдения не зарегистрировано.

Анализ динамики показателя pH показал наличие незначительных колебаний в диапазоне от 6,68 до 7,45 (рисунок 2), что

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

свидетельствует о стабильных кислотно-основных свойствах исходной воды. На протяжении всего периода наблюдения значения pH оставались в пределах допустимого диапазона и не демонстрировали критических отклонений.

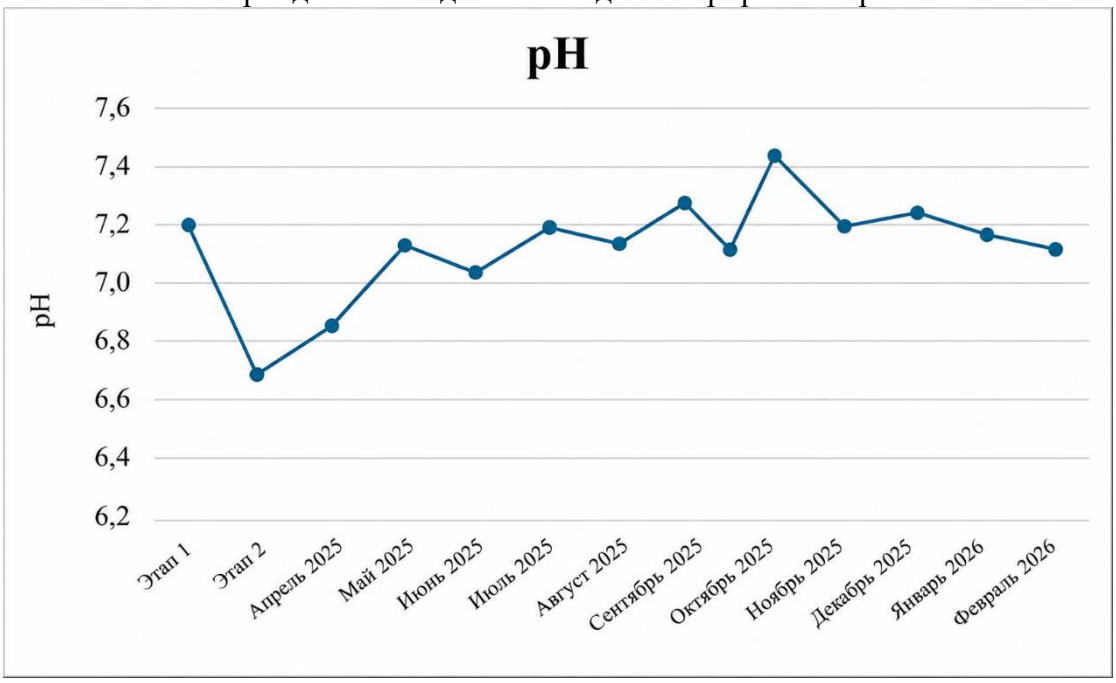


Рисунок 2 - Динамика показателя pH питьевой воды в течение периода мониторинга (март 2025 г. – февраль 2026 г.)

Концентрация нитратов варьировала от 0,37 до 2,60 мг/л при нормативном значении не более 45 мг/л. Содержание хлоридов находилось в пределах 0,01–0,23 мг/л, а концентрация сульфатов изменялась от 3,30 до 15,00 мг/л, оставаясь значительно ниже предельно допустимых уровней. Несмотря на сезонную вариабельность отдельных показателей, качество исходной воды на протяжении всего периода наблюдения соответствовало установленным требованиям и было пригодно для дальнейшей очистки.

Микробиологический мониторинг показал, что общее микробное число находилось в диапазоне от 39 до 48 КОЕ/мл при нормативном значении не более 50 КОЕ/мл. Превышений допустимого уровня не выявлено.

Таким образом, результаты мониторинга свидетельствуют о стабильном качестве исходной питьевой воды и отсутствии факторов, способных негативно повлиять на работу системы водоподготовки.

3.2.2 Результаты контроля качества очищенной воды

Результаты контроля очищенной воды показали стабильное соответствие требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан на протяжении всех этапов валидации.

Во всех исследованных точках отбора очищенная вода представляла собой прозрачную бесцветную жидкость без запаха и вкуса. Испытания на окисляющиеся вещества, нитраты и тяжелые металлы подтвердили соответствие фармакопейным требованиям во всех анализируемых образцах.

Одним из основных показателей эффективности системы водоподготовки являлась удельная электропроводность. Значения электропроводности во всех точках контроля находились в пределах фармакопейного норматива (не более 5,1 мкСм/см при 25 °С). Для большинства производственных точек значения не превышали 1,53 мкСм/см на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 3).

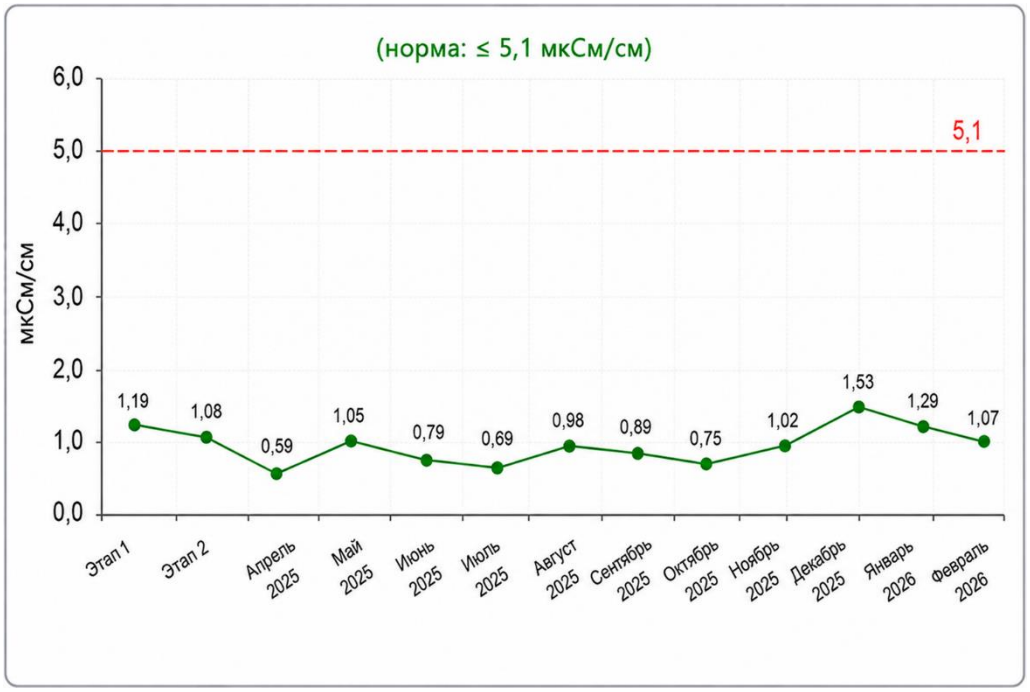


Рисунок 3 – Динамика удельной электропроводности очищенной воды в течение периода мониторинга (март 2025 г. – февраль 2026 г.)

На всех этапах контроля PQ значения электропроводности в точках потребления преимущественно находились в диапазоне 0,59-1,53 мкСм/см.

В период длительного мониторинга значения электропроводности оставались низкими независимо от сезонных изменений качества исходной воды, что свидетельствует о высокой эффективности процессов обратного осмоса и деионизации. Испытания на содержание тяжелых металлов, окисляющихся веществ и нитратов подтвердили соответствие очищенной воды установленным требованиям нормативной документации на протяжении всего периода наблюдения. Во всех исследованных пробах значения контролируемых показателей находились в пределах допустимых норм, а случаев превышения регламентированных уровней выявлено не было.

Результаты микробиологического мониторинга очищенной воды проводились в соответствии с требованиями ГФ РК т.2 и спецификации СП-с22 "Вода очищенная", результаты общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов представлены на рисунке 4. На протяжении всего периода наблюдения микроорганизмы в исследованных образцах очищенной воды не обнаружены. Отсутствие микробной контаминации подтверждает эффективность санитарной обработки системы и соблюдение установленных режимов эксплуатации.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

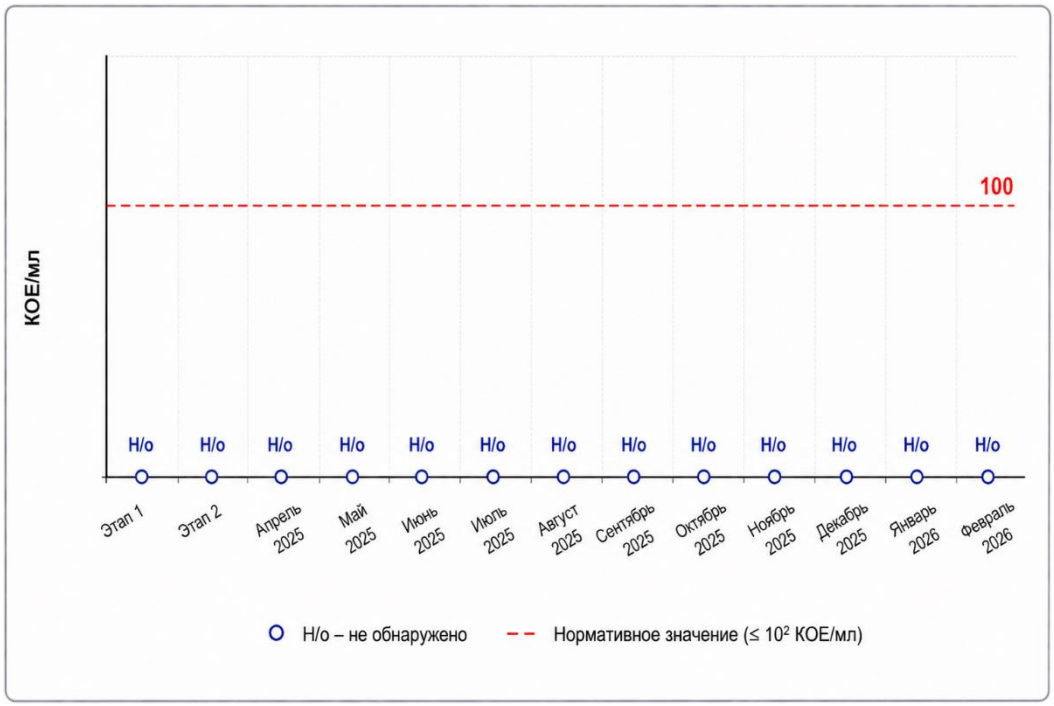


Рисунок 4 – Динамика показателей микробиологической чистоты очищенной воды в течение периода мониторинга

Таким образом, результаты PQ подтвердили способность системы водоподготовки стабильно обеспечивать получение очищенной воды, соответствующей требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан по физико-химическим и микробиологическим показателям в течение всего периода эксплуатации.

3.2.3 Сравнительный анализ качества питьевой и очищенной воды

Для оценки эффективности системы водоподготовки был проведен сравнительный анализ результатов мониторинга качества исходной питьевой и очищенной воды. Сводные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей питьевой и очищенной воды в период мониторинга

Показатель	**Нормативное значение**	**Результаты питьевой воды за весь период**	**Нормативное значение**	**Результаты очищенной воды за весь период**
Описание	Прозрачная бесцветная жидкость, без запаха и вкуса	Соответствует	Прозрачная бесцветная жидкость, без запаха и вкуса	Соответствует
pH	6,0-9,0	6,68-7,45	-	-
Удельная электропроводность, мкСм·см$^{-1}$	50–500	120,8-128,5	Не более 5,1	0,59-1,53
Нитраты, мг/л	Не более 45	0,37-2,60	Не более 0.2 млн$^{-1}$	Не обнаружено
Хлориды, мг/л	Не более 350	0,01-0,23	-	-
Сульфаты, мг/л	Не более 500	3,30-15,00	-	-
Сухой остаток, мг/л	Не более 1000	0,02-0,16	-	-
Тяжелые металлы (Pb), мг/л	Не более 0,01	-	Не более 0,1 млн$^{-1}$	Не обнаружено
Окисляющиеся вещества, мг/л	Не более 5,0	Соответствует	Раствор должен оставаться слабо-розовым	Соответствует
Общее микробное число, КОЕ/мл	Общее число аэробных	39-48	Общее количество жизнеспособных	Не обнаружено

	бактерий не более 50		аэробных микроорганизмов, не более 10^2	

Как видно из таблицы 6, все исследованные показатели питьевой воды соответствовали установленным санитарно-гигиеническим требованиям. Среднее значение pH составило 7,07 и находилось в пределах нормативного диапазона 6,0-9,0. Концентрация нитратов варьировала от 0,37 до 2,60 мг/л, содержание хлоридов – от 0,01 до 0,23 мг/л, а сульфатов – от 3,30 до 15,00 мг/л, что значительно ниже предельно допустимых значений. Среднее значение общего микробного числа составило 43,0 КОЕ/мл при нормативе не более 50 КОЕ/мл. В отличие от исходной воды, очищенная вода характеризовалась значительно более низким содержанием растворенных примесей и высокой микробиологической чистотой. Среднее значение удельной электропроводности составило 1,06 мкСм/см при установленном фармакопейном пределе не более 5,1 мкСм/см. На протяжении всего периода наблюдения показатели нитратов, тяжелых металлов и окисляющихся веществ соответствовали требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан.

Особое значение имеют результаты микробиологического контроля. Если в питьевой воде общее микробное число находилось в диапазоне 39–48 КОЕ/мл, то в очищенной воде микроорганизмы не обнаруживались во всех исследованных точках системы распределения. Это свидетельствует о высокой эффективности процессов очистки и санитарного контроля системы водоподготовки.

Проведенный сравнительный анализ показал, что независимо от сезонных колебаний показателей исходной питьевой воды система водоподготовки обеспечивала стабильное получение очищенной воды фармакопейного качества. Полученные результаты подтверждают эффективность применяемой схемы очистки и способность системы поддерживать валидированное состояние на протяжении всего периода проведения квалификации эксплуатационных характеристик (PQ).

Обсуждение

Стабильность показателей очищенной воды может быть объяснена особенностями применяемой схемы очистки, включающей последовательное использование обратного осмоса и деионизации. Мембраны обратного осмоса обеспечивают удаление основной части растворенных солей, органических веществ и микроорганизмов, тогда как деионизационный модуль дополнительно снижает содержание остаточных ионов за счет процессов ионного обмена. Совокупное действие указанных стадий способствует формированию воды с низким уровнем минерализации и высокой степенью чистоты.

Особое значение при оценке эффективности системы имеет показатель удельной электропроводности, отражающий суммарное содержание ионных примесей. Отсутствие тенденции к увеличению электропроводности в течение всего периода наблюдения указывает на сохранение эксплуатационных характеристик модулей очистки и стабильность работы системы в целом.

Известно, что эффективность водоподготовки может зависеть от изменений качества исходной воды, связанных с сезонными факторами, температурой, содержанием растворенных веществ и уровнем микробной нагрузки. Однако результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой устойчивости системы к вариациям параметров питающей воды, поскольку изменения характеистик исходной воды не сопровождались ухудшением качества очищенной воды.

Важным аспектом оценки систем водоподготовки является микробиологическая безопасность. Согласно современным требованиям GMP, микробиологические показатели и электропроводность относятся к

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

критическим параметрам качества очищенной воды. Отсутствие микробной контаминации в течение всего периода наблюдения свидетельствует об эффективности санитарного контроля и отсутствии условий для развития биопленок в системе.

Полученные результаты согласуются с современными литературными данными. Kumar и соавт. подчеркивают необходимость строгого контроля химических примесей в фармацевтической воде, поскольку даже их следовые количества способны оказывать влияние на качество продукции [6]. Cui и соавт. указывают на риск формирования биопленок в системах водоподготовки и необходимость эффективного санитарного режима эксплуатации [7]. Подход к проведению квалификации монтажа, функционирования и эксплуатационных характеристик также соответствует рекомендациям, представленным в работе Subramaniam и соавт. [8].

Практическая значимость исследования заключается в подтверждении возможности применения исследуемой системы водоподготовки для обеспечения технологических процессов производства фармацевтических субстанций, где качество технологической воды является одним из критических факторов обеспечения качества продукции.

Выводы

Проведенная квалификация и валидация системы водоподготовки подтвердили ее способность стабильно обеспечивать получение очищенной воды, соответствующей требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан по физико-химическим и микробиологическим показателям. В течение 12-месячного периода мониторинга показатели качества очищенной воды сохранялись в пределах установленных нормативов, при этом микробная контаминация в исследованных образцах не выявлялась.

Установлено, что сезонные колебания характеристик исходной питьевой воды не оказывали существенного влияния на качество очищенной воды после прохождения стадий обратного осмоса и деионизации, что свидетельствует о высокой эффективности и стабильности работы системы в условиях длительной эксплуатации.

Полученные результаты подтверждают возможность использования исследуемой системы водоподготовки для обеспечения технологических процессов производства фармацевтических субстанций и могут служить основой для проведения квалификации, валидации, ревалидации и организации программ производственного мониторинга качества воды на фармацевтических предприятиях.

REFERENCES

1 Röder F, Sandle T. Microbial contamination in water systems. PDA J Pharm Sci Technol. 2022;76(5):434-443. https://doi.org/10.5731/pdajpst.2021.012636.

2 Rana V, Saini S, Tyagi A, Vishwakarma DK. Modern strategies for pharmaceutical water quality management: Types, standards, and validation protocols. Nat J Pharm Sci. 2025;5(2):44-51. https://doi.org/10.22271/27889262.2025.v5.i2a.139.

3 Khan AHA, Barros R. Pharmaceuticals in water: Risks to aquatic life and remediation strategies. Hydrobiology. 2023;2(2):395-409. https://doi.org/10.3390/hydrobiology2020026.

4 Milovac T. Pharmaceuticals in the water: The need for environmental bioethics. J Med Humanit. 2023;44(2):245-250. https://doi.org/10.1007/s10912-022-09774-x.

5 Najmi MH, Khan SA. Analytical framework development for industrial standardization-A WHO-guided pharmaceutical water management system. Eng Proc. 2024;76(1):50. https://doi.org/10.3390/engproc2024076050.

6 Kumar ABS, Dey D, Balaji TS, Karthik H, Sathishkumar K, McDaid P, Fitzpatrick B, Awasthi A, Davies S, Dirat O. Nitrite in pharmaceutical manufacturing water: Development of an ultra-sensitive analytical method, typical data, and discussion of potential nitrosamine formation in drug substance and drug product from water. Org Process Res Dev. 2024;28(7):1967-1980. https://doi.org/10.1021/acs.oprd.4c00037.

7 Cui Z, Ma J, Zhang Y, Song Z, Xu X. A review on membrane biofouling during downtime of pharmaceutical water treatment equipment: Risks, mechanisms, and control strategies. J Microbiol Methods. 2026; 242:107415. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2026.107415.

8 Subramaniam VS, Prakash J, Kamaruddin S, Khoo SW. A comprehensive validation framework addressing utility parameter validation for application in small and medium enterprises (SMEs): A case study in pharmaceutical industry. Cogent Eng. 2023;10(1):2166219. https://doi.org/10.1080/23311916.2023.2166219.
9 Azembayev AA, Izotov AA, Bekesheva KB, Taganov ZhI. Vozdukhopodgotovka v proizvodstve lekarstvennykh sredstv v ramkakh trebovanii nadlezhashchei inzhenernoi praktiki – Good Engineering Practice (GEP). Farmatsiya Kazakhstana. 2023;(1):197-203. https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2023.43.23.028.
10 Azembaev AA, Taganov ZhI, Suyin EM, Mombekov SE, Turganbai S, Karzhaubaeva RA, Ashimkhanova ZS, Dzhumagazieva AB, Azamatov AK. Masshtabirovanie tekhnologii proizvodstva iodosoderzhashchei farmatsevticheskoi substantsii-potentsiatora antimikrobnogo deistviya = Scaling-up technology for production of an iodine-based antimicrobial potentiator pharmaceutical substance. Vestnik Kazakhstan-Rossiia Medical University. 2025;50(4):78-87. https://doi.org/10.64854/2790-1289-2025-50-4-08.

Авторлардың үлесі.
Ж.И. Таганов, Е.М. Сүйін, А.Б. Джумагазиева, Р.А. Каржаубаева, К.С. Жакипбеков, Ә.Қ. Азаматова, Шепилов Д.А., Жантуриев Б.М. және А.А. Азембаев зерттеуді орындауға және қолжазбаны дайындауға тең дәрежеде үлес қосты. Авторлар зерттеу дизайнын әзірлеуге, материалдар мен әдістер бөлімін дайындауға, эксперименттік деректерді жинау мен талдауға, алынған нәтижелерді түсіндіру және талқылауға, қорытындыларды тұжырымдауға, сондай-ақ қолжазбаны рецензиялау мен редакциялауға қатысты.
Мүдделер қақтығысы. Мәлімделген жоқ. Осы мақала бұрын басқа басылымдарда жарияланбаған және қарауға ұсынылмаған.
Қаржыландыру. Зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің қаржылық қолдауымен орындалды (Грант № BR24992760).
Алғыс білдіру. Мақаланы дайындау барысында авторлар мәтіннің академиялық стилін жақсарту, грамматикасын түзету және оқылымдылығын арттыру үшін ChatGPT (OpenAI, GPT-5) құралын пайдаланды.

Вклад авторов.
Ж.И. Таганов, Е.М. Сүйін, А.Б. Джумагазиева, Р.А. Каржаубаева, К.С. Жакипбеков, Азаматова Ә.Қ., Шепилов Д.А., Жантуриев Б.М. и А.А. Азембаев внесли равнозначный вклад в выполнение исследования и подготовку рукописи. Авторы принимали участие в разработке дизайна исследования, подготовке материалов и методов, сборе и анализе экспериментальных данных, интерпретации и обсуждении полученных результатов, формулировании выводов, а также в рецензировании и редактировании рукописи.
Конфликт интересов. Не заявлен. Данная рукопись ранее не публиковалась и не находится на рассмотрении в других изданиях.
Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки МНВО РК (Грант № BR24992760).
Благодарности. При подготовке рукописи авторы использовали ChatGPT (OpenAI, GPT-5) для улучшения академического стиля, грамматики и читаемости текста.

Authors' Contribution.
Zhassur Taganov, Suiin Yenglik, Ardak Jumagaziyeva, Roza Karzhaubayeva, Kairat Zhakipbekov, Anel Azamatova, Daniil Shepilov, Zhanturiyev Bolat and Amirkan Azembayev contributed equally to the conduct of the study and the preparation of the manuscript. The authors participated in the study design, development of the materials and methods section, collection and analysis of experimental data, interpretation and discussion of the results, formulation of conclusions, as well as reviewing and editing the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Conflict of interest. None declared. This manuscript has not been previously published and is not under consideration elsewhere.
Funding. This research was carried out with the financial support of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR24992760).
Acknowledgements. During the preparation of this manuscript, the authors used ChatGPT (OpenAI, GPT-5) to improve academic writing style, grammar, and readability.

Сведения об авторах:
Таганов Жасур Ибрагимович - Магистр технических наук, Заведующий опытного производства, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», город Алматы, РК, тел.: +77767253735, e-mail: taganovjasur@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2765-785X
Сүйін Еңлік Мұратқызы – Магистр технических наук, главный специалист по обеспечению качества GMP, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», город Алматы, РК, тел.: +77085533190, e-mail: aisaoff@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-0618-4034

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Джумагазиева Ардак Бисенбаевна – PhD, Заведующий лабораторией микробиологии, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», город Алматы, РК, тел.: +77753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8610-7321
Каржаубаева Роза Аскаровна – Кандидат технических наук, Заведующий контрольно-аналитической лабораторией, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», город Алматы, РК, тел.: +77772549919. e-mail: karzhaubayeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5321-3232
Жакипбеков Кайрат Сапарханович – PhD, ассоцированный профессор, Заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», город Алматы, РК, e-mail: zhakipbekov.k@kaznmu.kz
Азаматова Әнел Қайратқызы – Магистр медицинских наук, инженер технолог, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», город Алматы, РК, тел.: +77473859268, e-mail: azamatovaanel@mail.ru , https://orcid.org/0009-0001-1344-2882
Шепилов Даниил Алексеевич – магистр технических наук**,** научный сотрудник АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан, e-mail: shepilov2002@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-0471-0587
Жантуриев Болат Меирбекович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией биологических испытаний Испытательного центра с лабораториями территориального филиала в г. Алматы Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Қазақстан, e-mail: bubameyer62@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-0775-4226
Азембаев Амиркан Аканович – доктор фармацевтических наук, директор АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», город Алматы, РК, тел.: +77013526847; e-mail: amirakan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0044-9233

Авторлар жайлы ақпарат:
Таганов Жасур Ибрагимович – Техника ғылымдарының магистрі, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Тәжірибелік өндіріс меңгерушісі, Алматы қ., ҚР, +77767253735, e-mail: taganovjasur@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2765-785X
Сүйін Еңлік Мұратқызы – Техника ғылымдарының магистрі, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, GMP сапаны қамтамасыз ету жөніндегі бас маман, Алматы қ., ҚР, aisaoff@mail.ru, тел.: +77085533190, https://orcid.org/0009-0002-0618-4034
Джумагазиева Ардак Бисенбаевна – PhD, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Микробиология зертханасының меңгерушісі, Алматы қ., ҚР. тел.: +77753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8610-7321
Каржаубаева Роза Аскаровна – Техника ғылымдарының кандидаты, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Бақылау-аналитикалық зертхана меңгерушісі, Алматы қ., ҚР. тел.: +77772549919. e-mail: karzhaubayeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5321-3232
Жакипбеков Кайрат Сапарханович – PhD, қауымдастырылған профессор, дәріхана ісін ұйымдастыру, басқару және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының меңгерушісі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: zhakipbekov.k@kaznmu.kz
Азаматова Әнел Қайратқызы – Медицина ғылымдарының магистрі, инженер технолог, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Алматы қ., ҚР, тел.: +77473859268, e-mail: azamatovaanel@mail.ru, https://orcid.org/0009-0001-1344-2882
Шепилов Даниил Алексеевич – техника ғылымдарының магистрі, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ ғылыми қызметкері, Алматы, Қазақстан, e-mail: shepilov2002@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-0471-0587
Жантуриев Болат Меирбекович – медицина ғылымдарының кандидаты, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы Алматы қаласындағы аумақтық филиалының зертханалары бар Сынақ орталығы биологиялық сынақтар зертханасының меңгерушісі, Алматы, Қазақстан, e-mail: bubameyer62@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-0775-4226
Азембаев Амиркан Аканович – фармацевтика ғылымдарының докторы, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ директоры, Алматы қ., ҚР, тел: +77013526847; e-mail: amirakan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0044- 9233

Information about the authors:
Taganov Zhassur Ibragimovich – Master of Technical Sciences, Head of Experimental production JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK, phone: +77767253735, e-mail: taganovjasur@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2765-785X
Suiin Yenglik Muratkyzy – Master of Technical Sciences, Senior GMP Quality Assurance Specialist, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK, aisaoff@mail.ru, phone: +77085533190, https://orcid.org/0009-0002-0618-4034
Jumagaziyeva Ardak Bissenbayevna - PhD, Head of microbiology laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK, phone: +77753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8610-7321

Karzhaubayeva Roza Askarovna - Candidate of Technical Sciences, Head of the Contral Analytical laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK, phone: +77772549919. E-mail: karzhaubayeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5321-3232
Zhakipbekov Kairat Saparkhanovich – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. e-mail: zhakipbekov.k@kaznmu.kz.
Azamatova Anel Kairatkyzy – master of Medical Sciences, engineer-technologist, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK, phone: +77473859268, e-mail: azamatovaanel@mail.ru, https://orcid.org/0009-0001-1344-2882
Shepilov Daniil Alexeyevich – master of engineering sciences, scientific researcher, JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs", Almaty, Kazakhstan, e-mail: shepilov2002@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-0471-0587
Zhanturiyev Bolat Meirbekovich – candidate of medical sciences, head of the biological testing laboratory, testing center with laboratories, Almaty territorial branch of the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan, e-mail: bubameyer62@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-0775-4226
Azembayev Amirkan Akanovich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Director of «Scientific Center for Anti-Infectious Drugs», Email: amirakan@mail.ru, phone: +77013526847, https://orcid.org/0000-0002-0044-9233
Автор для корреспонденции: **Таганов Жасур Ибрагимович** - e-mail: taganovjasur@mail.ru, +77767253735.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

ФАРМАКОГНОЗИЯ
ФАРМАКОГНОЗИЯ
PHARMACOGNOSY

Алынды: 2026 жылғы 27 шілде
Қабылданды: 2026 жылғы 05 қазан
Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 қазан
ӘОЖ: 615.322:615.076.8
10.53511/pharmkaz.2026.5.12

Мақала түрі: *Түпнұсқа ғылыми мақала*

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДА ӨСЕТІН *Galium Spurium* L. ШӨБІНДЕГІ ГИПЕРОЗИД ПЕН ЖАЛПЫ ФЛАВОНОИДТАРДЫ САНДЫҚ АНЫҚТАУ

Шерхан А.М.[1*], Орынбасарова К.К.[2], Турсубекова Б.И.[1], Рахманова Г.С.[2]
[1]М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ.
[2]Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ.

Кіріспе. Мақалада Түркістан облысында өсетін *Galium spurium* L. шөбіндегі флавоноидтар спектрофотометрия және жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖЭСХ) әдістерімен зерттелді. Зерттелген шикізат үлгісінде жалпы флавоноидтардың мөлшері гиперозидке шаққанда 2,10 ± 0,16% (n=5), ал гиперозид мөлшері ЖЭСХ әдісімен 1,383% болды.
Зерттеудің мақсаты. Түркістан облысынан жиналған *Galium spurium* L. шөбіндегі гиперозидті ұсталу уақыты бойынша алдын ала сәйкестендіру және оның мөлшерін ЖЭСХ әдісімен, ал жалпы флавоноидтардың мөлшерін спектрофотометриялық әдіспен сандық анықтау.
Материалдар мен әдістер. Зерттеу нысаны – Түркістан облысы Қазығұрт ауданында 2026 жылғы маусымда гүлдеу кезеңінде жиналған және кептірілген *Galium spurium* L. шөбі. ЖЭСХ нәтижесі біріккен шикізат үлгісіне жүргізілген бір анықтаудан (n=1), ал жалпы флавоноидтарды қорытынды сандық анықтау бес параллель өлшеуден (n=5) алынды. Сандық талдауда ЖЭСХ және алюминий хлоридімен кешен түзу реакциясына негізделген спектрофотометриялық әдіс қолданылды.
Экстракция параметрлерін таңдауда 40%, 50%, 70% және 90% этанол, 0,5–3,0 мм ұсақталу дәрежесі және 30–90 минут аралығы зерттелді.
ЖЭСХ Agilent 1260 Infinity хроматографында, ал СФ-2000 спектрофотометрінде 378 нм толқын ұзындығында жүргізілді. Бес параллель өлшеу тек жалпы флавоноидтарды қорытынды спектрофотометриялық анықтауға қатысты; ЖЭСХ нәтижесі біріккен үлгінің бір анықтауымен (n=1) берілді.
Нәтижелері. ЖЭСХ бойынша гиперозидтің ұсталу уақыты 1,704 мин, мөлшері 1,383% болды. Спектрофотометриялық әдіспен жалпы флавоноидтар 2,10 ± 0,16% (n=5; RSD=7,53%) деңгейінде анықталды. Зерттелген жағдайларда оңтайлы параметрлер 1,0 мм, 70% этанол және 60 минут болды.
Талқылау. *Galium* түрлерінде флавоноидтар мен басқа фенолдық қосылыстардың болуы әдеби деректермен расталған. Бұл зерттеуде алынған көрсеткіштер бір шикізат жиынтығына қатысты. УК әдісіндегі RSD=7,53% қайталанғыштықтың шектеулі екенін көрсетті, ал ЖЭСХ әдісі толық валидацияланбағандықтан, нәтижелер алдын ала сандық сипаттама ретінде қарастырылды**.**
Қорытынды. Түркістан облысы Қазығұрт ауданынан жиналған *Galium spurium* L. шөбінің зерттелген үлгісінде ЖЭСХ әдісімен гиперозид мөлшері 1,383%, ал спектрофотометриялық әдіспен гиперозидке шаққандағы жалпы флавоноидтар мөлшері 2,10 ± 0,16% болды. Зерттеу нәтижелері бір ғана шикізат партиясы негізінде алынғандықтан, олар бүкіл түрге немесе дәрілік өсімдік шикізатына тән тұрақты көрсеткіштер ретінде алдын ала бағаланады. Алынған нәтижелер алғашқы сипаттама және болжамды қорытынды ретінде қарастырылып, зерттеу жұмыстары бірнеше шикізат партиясында жалғастырылады.
Түйінді сөздер: *Galium spurium* L., флавоноидтар, УК-спектроскопия, ЖЭСХ, сандық талдау, дәрілік өсімдік шикізаты.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПЕРОЗИДА И СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ *Galium Spurium* L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Шерхан А. М.[1*], Орынбасарова К. К.[2], Турсубекова Б. И.[1], Рахманова Г.С.[2]
[1]Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М. Ауэзова, Республика Казахстан, г. Шымкент
[2]АО "Южно-Казахстанская медицинская академия", Республика Казахстан, г. Шымкент

Введение. Флавоноидный состав травы *Galium spurium* L., произрастающей в Туркестанской области, изучали методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В исследованном образце содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид составило 2,10 ± 0,16% (n=5), содержание гиперозида по данным ВЭЖХ – 1,383%.
Цель исследования. Предварительно идентифицировать гиперозид по времени удерживания и количественно определить его методом ВЭЖХ, а также определить сумму флавоноидов спектрофотометрическим методом в траве *Galium spurium* L., собранной в Туркестанской области.
Материалы и методы. Объектом служила высушенная трава *Galium spurium* L., собранная в июне 2026 г. в период цветения в Казыгуртском районе Туркестанской области. Результат ВЭЖХ получен для одной объединенной пробы (n=1), а итоговое спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов выполнено в пяти параллельных измерениях (n=5).
Для выбора условий экстракции исследовали 40%, 50%, 70% и 90% этанол, степень измельчения 0,5–3,0 мм и продолжительность экстракции 30–90 мин.
ВЭЖХ выполняли на Agilent 1260 Infinity; оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-2000 при 378 нм. Пять параллельных измерений относились только к итоговому спектрофотометрическому определению суммы флавоноидов; результат ВЭЖХ представлен для одной объединенной пробы (n=1).
Результаты. Время удерживания гиперозида составило 1,704 мин, содержание – 1,383%. Сумма флавоноидов по данным спектрофотометрии составила 2,10 ± 0,16% (n=5; RSD=7,53%). Оптимальными в исследованном диапазоне были степень измельчения 1,0 мм, 70% этанол и экстракция в течение 60 мин.
Обсуждение. Полученные данные согласуются с сообщениями о наличии флавоноидов и других фенольных соединений у видов *Galium*. Значение RSD=7,53% указывает на ограниченную повторяемость УФ-методики. Поскольку ВЭЖХ-методика не прошла полную валидацию, результаты следует рассматривать как предварительную количественную характеристику исследованного образца.
Заключение. В исследованном образце травы *Galium spurium* L. из Казыгуртского района Туркестанской области содержание гиперозида по данным ВЭЖХ составило 1,383%, а сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид – 2,10 ± 0,16%. Поскольку результаты исследования получены на основе одной партии сырья, они оцениваются как предварительные показатели, характерные для данного вида лекарственного растительного сырья. Полученные данные рассматриваются как первичная характеристика и предварительное заключение, а исследования продолжаются на нескольких партиях сырья.
Ключевые слова: *Galium spurium* L., подмаренник ложный, флавоноиды, УФ-спектроскопия, ВЭЖХ, количественный анализ, лекарственное растительное сырье.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF HYPEROSIDE AND TOTAL FLAVONOIDS IN *Galium Spurium* L. HERB GROWING IN THE TURKESTAN REGION

Sherkhan A. M.[1]*, Orynbassarova K. K.[2], Tursubekova B. I.[1], Rakhmanova G. S.[2]
[1]M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan
[2]South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, Republic of Kazakhstan

Introduction. The flavonoid composition of *Galium spurium* L. herb growing in the Turkestan Region was studied using spectrophotometry and high-performance liquid chromatography (HPLC). In the investigated sample, the total flavonoid content calculated as hyperoside was 2,10 ± 0,16% (n=5), while the hyperoside content determined by HPLC was 1,383%.
Aim of the study. To preliminarily identify hyperoside by comparing retention times and quantify it by HPLC, as well as to determine the total flavonoid content in *Galium spurium* L. herb collected in the Turkestan Region using spectrophotometry.
Materials and Methods. The study material was dried *Galium spurium* L. herb collected during the flowering period in June 2026 in the Kazygurt District of the Turkestan Region. The HPLC result was obtained from one pooled sample (n=1), while the final spectrophotometric determination of total flavonoids was performed in five parallel measurements (n=5).
To select the extraction conditions, ethanol concentrations of 40%, 50%, 70%, and 90%, particle sizes ranging from 0,5 to 3,0 mm, and extraction times ranging from 30 to 90 min were investigated.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

HPLC analysis was performed using an Agilent 1260 Infinity system. Absorbance was measured at 378 nm using an SF-2000 spectrophotometer. The five parallel measurements applied only to the final spectrophotometric determination of total flavonoids; the HPLC result was obtained from one pooled sample (n=1).

Results. The retention time of hyperoside was 1,704 min, and its content was 1,383%. The total flavonoid content determined by spectrophotometry was 2,10 ± 0,16% (n=5; RSD=7,53%). Within the investigated ranges, the selected extraction conditions were a particle size of 1,0 mm, 70% ethanol, and an extraction time of 60 min.

Discussion. The obtained data are consistent with reports on the presence of flavonoids and other phenolic compounds in *Galium* species. The RSD value of 7,53% indicates limited repeatability of the UV spectrophotometric method. Since the HPLC method has not undergone full validation, the results are considered a preliminary quantitative characterization of the investigated sample.

Conclusion. In the investigated sample of *Galium spurium* L. herb from the Kazygurt District of the Turkestan Region, the hyperoside content determined by HPLC was 1,383%, while the total flavonoid content calculated as hyperoside was 2,10 ± 0,16%. Since the results were obtained from a single batch of plant material, they are considered preliminary indicators for this type of medicinal plant material. The obtained data are regarded as an initial characterization and a preliminary conclusion, while studies involving several batches of plant material are ongoing.

Keywords: *Galium spurium* L., false cleavers, flavonoids, UV spectrophotometry, HPLC, quantitative analysis, medicinal plant material.

Кіріспе. *Galium spurium* L. – Rubiaceae тұқымдасының *Galium* туысына жататын біржылдық шөптесін өсімдік. *Galium* туысының фитохимиялық шолуларында флавоноидтар, фенол қышқылдары, иридоидтар және сапониндер сипатталған [1-2].

Galium spurium L. сығындысының фитохимиялық құрамы UPLC–TOF-MS көмегімен зерттеліп, негізгі қосылыстар қатарында фенол қышқылдары, флавоноидтар және иридоидтар көрсетілген [3]. Осыған байланысты Қазақстанда өсетін түр үлгілерінің құрамын салыстырмалы зерттеу өзекті.

Galium spurium L. табиғи жағдайда бұталар арасында, өзен жағалауларында, құмды алқаптарда, тау беткейлерінде, сондай-ақ егістік пен бақтарда кездеседі. Гүлдеу кезеңі негізінен маусым–тамыз айларына сәйкес келеді [4-8].

Зерттеудің мақсаты – Түркістан облысынан жиналған *Galium spurium* L. шөбіндегі гиперозидті ұсталу уақыты бойынша алдын ала сәйкестендіру және оның мөлшерін ЖЭСХ әдісімен, ал жалпы флавоноидтардың мөлшерін спектрофотометриялық әдіспен сандық анықтау.

Нәтижелер осы зерттеуде қолданылған біріккен шикізат үлгісіне қатысты бағаланды.

Материалдар мен әдістер. Жалған қызылбояу (*Galium spurium* L.) шөбінің флавоноидтық құрамы жоғары тиімді сұйық хроматография (ЖЭСХ) және спектрофотометрия әдістерімен зерттелді. Салыстырудың стандарттық үлгілері ретінде рутин, кверцетин және гиперозид қолданылды.

Өсімдіктің ботаникалық сәйкестендірілуін Н.В.Павловтың бас редакторлығымен жарық көрген «Қазақстан флорасы» анықтағышы бойынша жүргізді[9]. Гербарийлік үлгі М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университетінің Биология және география кафедрасы қорында SKU-BG-GS-2026-01 коды бойынша сақталады (сурет-1). Өсімдік шикізаты Түркістан облысы Қазығұрт ауданында, N 42°09.2071′, E 070°22.6041′ географиялық координаттарында 2026 жылғы маусым айында, гүлдеу кезеңінде жиналды. Жиналған шикізат бөлме температурасында, жақсы желдетілетін бөлмеде табиғи жолмен кептірілді. Кептірілген шикізат қағаз қаптарда, құрғақ әрі желдетілетін бөлмеде сақталды. Шикізаттың белгіленген сақтау мерзімі – 2 жыл. Зерттеуде GS-2026-01 нөмірімен тіркелген, жалпы массасы 1,0 кг болатын біріккен өсімдік шикізатының партиясы пайдаланылды.

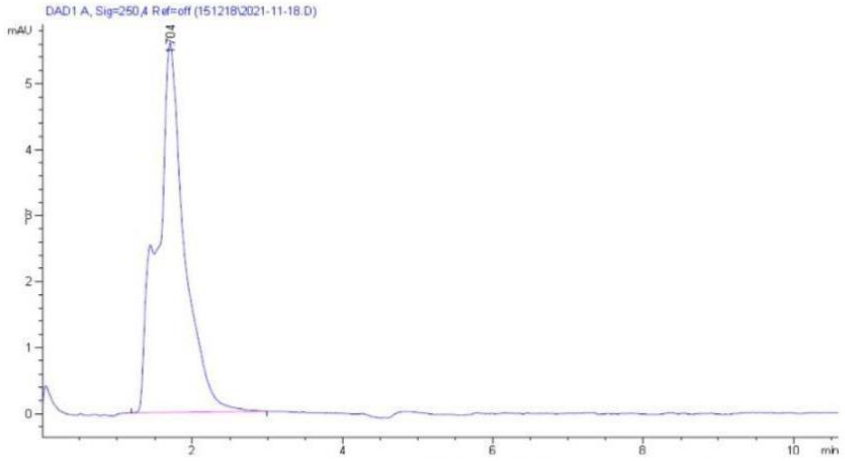


Сурет 1 – *Galium spurium* L. өсімдігінің гербарийлік үлгісі

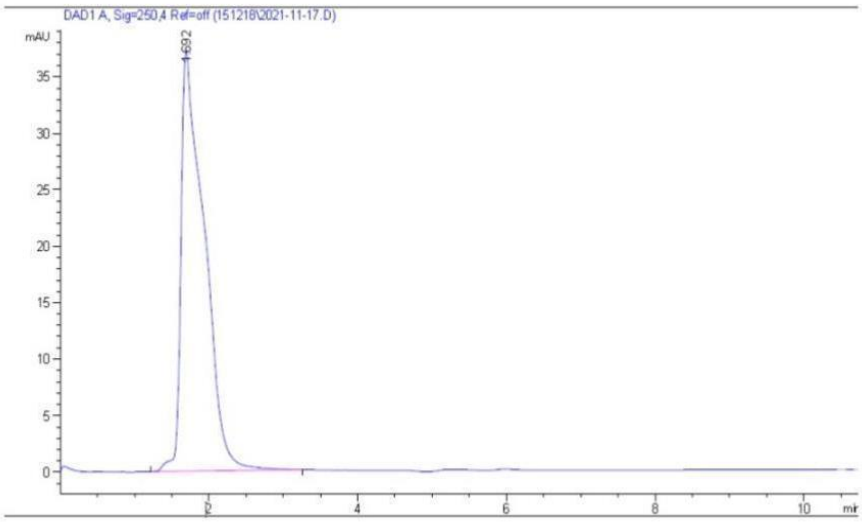
Флавоноидтардың жалпы мөлшерін сандық анықтау майдаланған *Galium spurium* L. шөбінде «2.5.1 Флавоноидтарды спектрофотометриялық әдіспен сандық анықтау әдістемесі» бөлімінде келтірілген әдістемеге сәйкес жүргізілді. Зерттеу барысында СФ-2000 спектрофотометрі («ОКБ Спектр», Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы) пайдаланылды. Зерттелетін ерітінді мен стандарттық үлгі ерітіндісінің оптикалық тығыздығы толқын ұзындығы 378 нм болғанда, оптикалық жолының ұзындығы 10 мм кюветада параллель өлшенді.

ЖЭСХ талдауы «ОҚМА» АҚ «Дәрілік өсімдіктер» ғылыми-зерттеу зертханасында Agilent 1260 Infinity жүйесінде (Agilent Technologies, АҚШ), диодты-матрицалық детекторды пайдалану арқылы 250,4 нм толқын ұзындығында жүргізілді. Жалпы талдау уақыты – 10 мин. Хроматографиялық бөлу Zorbax Eclipse XDB-C18 колонкасында (150 × 4,6 мм, бөлшектерінің өлшемі 5 мкм) жүргізілді. Қозғалмалы фаза ретінде 0,1%-дық фосфор қышқылының сулы ерітіндісі мен ацетонитрилдің 80:20 көлемдік қатынастағы қоспасы қолданылып, талдау изократиялық режимде орындалды. Қозғалмалы фазаның ағын жылдамдығы 1,0 мл/мин**,** колонка температурасы 25 °С, енгізілетін үлгі көлемі 10 мкл болды. Зерттелетін үлгінің көрсеткіштері рутин, кверцетин және гиперозидтің стандартты үлгілерімен салыстырылды; гиперозид ұсталу уақыты бойынша алдын ала сәйкестендірілді.

Зерттеу нәтижелері. ЖЭСХ әдісімен жалған қызылбояу шөбінің флавоноидтық құрамы зерттелді. Рутин, кверцетин және гиперозид стандартты үлгілерімен ұсталу уақыттарын салыстыру нәтижесінде гиперозид алдын ала сәйкестендірілді. Бір ғана ұсталу уақыты түпкілікті құрылымдық сәйкестендіру үшін жеткіліксіз болғандықтан, нәтиже алдын ала сәйкестендіру ретінде бағаланды.



Сурет 1 – *Galium spurium* L. шөбінің 70 %-дық сулы-спиртті сығындысының хроматограммасы (абсцисса осі – ұсталу уақыты, мин; ордината осі – сигнал, mAU; гиперозид шыңы tR = 1,704 мин)



Сурет 2 – Гиперозид стандартты үлгісі ерітіндісінің хроматограммасы (абсцисса осі – ұсталу уақыты, мин; ордината осі – сигнал, mAU; tR = 1,692 мин)

Зерттелетін үлгінің сандық мөлшерін мына формула (1) бойынша анықталады, құрғақ шикізатқа шаққандағы:

$$X = \frac{S_1 * n * 100 * 100 * 100}{S * 50 * m * (100 - W)} \quad (1)$$

Мұндағы S_1 – зерттелетін үлгідегі гиперозид шыңының ауданы; S – гиперозидтің стандартты үлгісі шыңының ауданы; m – талдауға алынған шикізат массасы, г; n – стандарт ерітіндісінің жалпы сұйылту коэффициенті; 50 – үлгі ерітіндісін дайындаудағы аликвотаға байланысты коэффициент; W – шикізаттың ылғалдылығы, %. Формуладағы үш «100» көбейткіші нәтижені пайызға және қолданылған көлемдік сұйылтуларға қайта есептеуден туындайды.

Кесте 1 – Жалған қызылбояу шөбіндегі гиперозидтің сандық мөлшерін анықтау нәтижелері

№	Атауы	Ұсталу уақыты, мин	Сандық мөлшері, %
1	Гиперозид	1,704	1,383

УК – спектроскопия әдісі арқылы жалған қызылбояу шөбіндегі флавоноидтардың сандық мөлшерін анықтау

Жалған қызылбояу шөбінің құрамындағы флавоноидтардың сандық мөлшерін анықтау үшін бірнеше талдау тәсілдері пайдаланылды. Зерттеу нәтижелерінің нақтылығы мен сенімділігін қамтамасыз ету мақсатында инструментальды талдау әдістеріне басымдылық берілді. Солардың ішінде кеңінен қолданылатын әдістердің бірі – спектрофотометриялық әдіс.

Дәрілік өсімдік шикізатынан флавоноидты қосылыстардың барынша толық экстракциялануын қамтамасыз ету үшін экстракция процесіне әсер ететін негізгі факторлар зерттелді. Атап айтқанда, шикізаттың ұсақталу дәрежесі, экстракциялау ұзақтығы, қолданылатын еріткіштің табиғаты және еріткіш пен шикізаттың арақатынасының ықпалы бағаланды.

Шикізаттың ұсақталу дәрежесінің флавоноидтарды экстракциялау тиімділігіне ықпалын алдын ала бағалау үшін бөлшектерінің мөлшері 0,5; 1,0; 2,0 және 3,0 мм болатын үлгілер бірдей жағдайларда зерттелді. Нәтижелер абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептелді. Бұл аралық технологиялық алдын ала скрининг жүргізу үшін таңдалды. Әрбір зерттеу жағдайында бес параллель өлшеу жүргізілді. Нәтижелер орташа мән ± стандартты ауытқу (орташа ± SD) түрінде ұсынылды. Факторлардың әсері бірфакторлы дисперсиялық талдау (ANOVA), ал жұптық айырмашылықтар Tukey тесті арқылы бағаланды; статистикалық мәнділік деңгейі $p<0,05$ деп қабылданды. Нәтижелер 2–4-кестелерде келтірілді.

Кесте 2 – *Galium spurium* L. шөбінен флавоноидтарды экстракциялауға шикізаттың ұсақталу дәрежесінің әсерін алдын ала скринингтеу (n=5)

Ұсақталу дәрежесі, мм	Флавоноидтардың абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегендегі мөлшері, %, орташа ± SD
0,5	1,1± 0,16[ab]
1,0	1,2± 0,16[ab]
2,0	1,0± 0,16[ab]
3,0	0,9± 0,16[ab]

Ескерту: нәтижелер орташа ± SD түрінде берілген (n=5). Бірфакторлы ANOVA: F=7,161; p=0,0029. Әртүрлі әріптермен белгіленген мәндер Tukey тесті бойынша статистикалық тұрғыдан ерекшеленеді (p<0,05).

Флавоноидтардың ең жоғары орташа мөлшері шикізаттың ұсақталу дәрежесі 1,0 мм болғанда анықталды — 1,2 ± 0,16%. Ұсақталу дәрежесінің әсері жалпы алғанда статистикалық мәнді болды (ANOVA, p=0,0029); Tukey тесті бойынша 1,0 және 3,0 мм топтары арасында мәнді айырмашылық анықталды (p=0,0017), ал қалған жұптық айырмашылықтар статистикалық мәнді болмады. Осы нәтижелерге сүйене отырып, 1,0 мм кейінгі зерттеулер үшін жұмыс жағдайы ретінде таңдалды.

Флавоноидтарды экстракциялауға қолайлы экстрагентті таңдау мақсатында концентрациясы 40, 50, 70 және 90% болатын этанол ерітінділері зерттелді. Барлық тәжірибелерде шикізаттың ұсақталу дәрежесі 1,0 мм деңгейінде сақталды. Зерттеу нәтижелері 3-кестеде көрсетілген.

Кесте 3 – Экстрагент концентрациясының флавоноидтар шығымына әсерін алдын ала скринингтеу (ұсақталу дәрежесі 1,0 мм; n=5)

Спирттің концентрациясы,%	Флавоноидтардың абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегендегі мөлшері, %, орташа ± SD
40	1,0 ± 0,16[ab]
50	1,1 ± 0,16[ab]
70	1,2 ± 0,16[a]
90	0,9 ± 0,16[b]

Ескерту: нәтижелер орташа ± SD түрінде берілген (n=5). Бірфакторлы ANOVA: F=3,333; p=0,0461. Әртүрлі әріптермен белгіленген мәндер Tukey тесті бойынша статистикалық тұрғыдан ерекшеленеді (p<0,05).

Зерттелген экстрагенттердің ішінде флавоноидтардың ең жоғары орташа мөлшері 70%-дық этанол қолданылғанда анықталды - 1,2 ± 0,16%. 90%-дық этанолда бұл көрсеткіш 0,9 ± 0,16% болды. Этанол концентрациясының әсері статистикалық мәнді болды (ANOVA, p=0,0461); Tukey тесті 70 және 90% этанол топтары арасындағы айырмашылықты растады (p=0,0382). Осыған байланысты 70%-дық этанол кейінгі тәжірибелер үшін жұмыс экстрагенті ретінде таңдалды.

Экстракция ұзақтығының флавоноидтардың бөлініп шығуына әсерін бағалау мақсатында үдеріс 30, 45, 60, 75 және 90 минут бойы жүргізілді. Тәжірибелерде шикізаттың ұсақталу дәрежесі 1,0 мм және экстрагент ретінде 70%-дық этанол қолданылды. Алынған нәтижелер 4-кестеде берілген.

Кесте 4 – Экстракция уақытының флавоноидтар шығымына әсерін алдын ала скринингтеу (1,0 мм; 70 %-дық этанол; n=5)

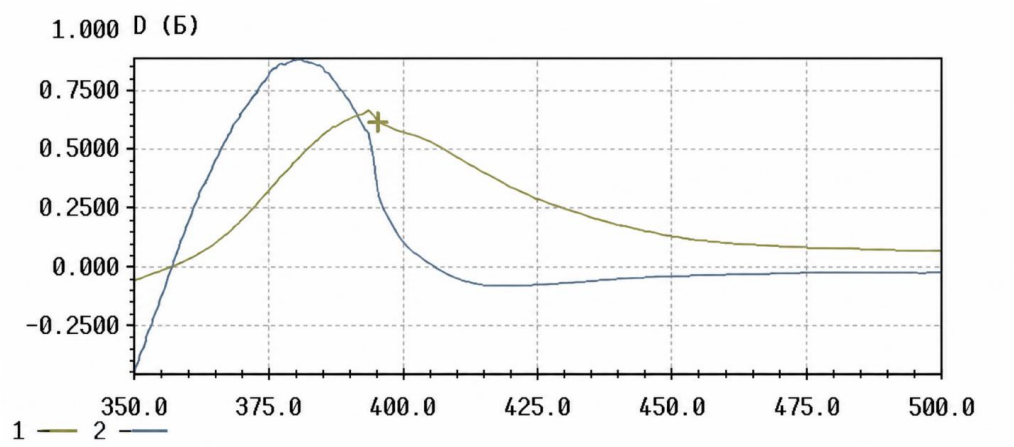
Экстракциялау уақыты, мин	Абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегендегі флавоноидтар мөлшері, %, орташа ± SD
30	1,1 ± 0,16[a]
45	1,0 ± 0,16[a]
60	1,2 ± 0,16[a]
75	1,15 ± 0,14[a]
90	0,98 ± 0,19[a]

Ескерту: нәтижелер орташа ± SD түрінде берілген (n=5). Бірфакторлы ANOVA нәтижесінде экстракция уақытының әсері статистикалық мәнді болмады: F=1,764; p=0,1758. Бірдей әріптер топтар арасында мәнді айырмашылық жоқ екенін көрсетеді (Tukey тесті, p>0,05).

Флавоноидтардың ең жоғары орташа мөлшері 60 минуттық экстракция кезінде анықталды - 1,2 ± 0,16%; 75 минутта алынған нәтиже 1,15 ± 0,14% болды. Экстракция уақытының әсері статистикалық мәнді болған жоқ (ANOVA, p=0,1758; Tukey тесті, барлық салыстыруларда p>0,05). Сондықтан 60 минут ең жоғары орташа мән алынған жұмыс экстракция уақыты ретінде қабылданды, алайда оның басқа уақыт нүктелерінен статистикалық артықшылығы дәлелденбеді.

Осылайша, жүргізілген алдын ала зерттеулердің нәтижелері бойынша *Galium spurium* L. шөбінен флавоноидтарды бөліп алудың жұмыс жағдайлары ретінде шикізатты 1,0 мм-ге дейін ұсақтау, 70%-дық этанолды қолдану және экстракцияны 60 минут бойы жүргізу таңдалды.

Жүргізілген талдау нәтижелері 4 – кестеде келтірілген. Сонымен қатар, жалған қызылбояу шөбінің алюминий хлориді ерітіндісімен түзілген сығындысының және гиперозидтің стандартты ерітіндісінің алюминий хлоридімен алынған УК – спектрлері төменде көрсетілген (сурет 3).



Сурет 3 – *Galium spurium* L. шөбі сығындысының алюминий хлоридімен түзілген кешенінің (1) және гиперозид стандартты үлгісінің (СУ) алюминий хлоридімен түзілген кешенінің УК-спектрлері (абсцисса осі – толқын ұзындығы, нм; ордината осі – оптикалық тығыздық, D)

Гиперозидке шаққандағы флавоноидтардың жалпы мөлшері Х (%) 2-формула бойынша анықталды:

$$X = \frac{D * m_0 * 100 * 25 * 100}{D_0 * m * 2 * (100 - W)} \quad (2)$$

Мұндағы D – зерттелетін ерітіндінің алюминий хлоридімен 378 нм-де өлшенген оптикалық тығыздығы; D_0 – гиперозид стандартты үлгісі ерітіндісінің алюминий хлоридімен 378 нм-де өлшенген оптикалық тығыздығы; m – талдауға алынған шикізат массасы, г; m_0 – гиперозид стандартты үлгісінің массасы, г; W – шикізатты кептіргендегі масса шығыны (ылғалдылық), %. Формуладағы 25 – стандарт ерітіндісінің көлемі, мл; 2 – зерттелетін ерітінді аликвотасының қайта есептеу коэффициенті; 100 көбейткіштері көлемдік сұйылтуларды және нәтижені пайызға қайта есептеуді көрсетеді.

Кесте 5 – Жалған қызылбояу шөбінің құрамындағы жалпы флавоноидтардың сандық анықтау нәтижелері

Флавоноидтардың құрамы Х, %	Оптикалық тығыздығы	Метрологиялық сипаттама
2,3	0,4009	n=5 X=2,1 S_x^2=0,025 S_x=0,15811 d=0,12 e=7.53%
2,0	0,3477	
2,1	0,3651	
2,2	0,3825	
1,9	0,3304	

Зерттеу нәтижелері бойынша гиперозидке шаққандағы жалпы флавоноидтардың мөлшері 2,10 ± 0,16 % (n=5; RSD=7,53 %) болды [10-16].

Талқылау. Экстракция параметрлерін алдын ала салыстыруда ең жоғары мәндер 1,0 мм ұсақталу дәрежесінде, 70 %-дық этанол қолданғанда және 60 минут экстракциялағанда алынды (әр жағдайда 1,20 %). 2–4-кестелерде факторлық скрининг нәтижелері орташа мәндер түрінде ұсынылды. Зерттеу барысында факторлардың флавоноидтар мөлшеріне әсері салыстырылып, ең жоғары көрсеткіштер негізінде кейінгі зерттеулерге арналған оңтайлы жұмыс жағдайлары таңдалды. ЖЭСХ нәтижесінде гиперозидтің ұсталу уақыты 1,704 мин, мөлшері 1,383 % болды.

Maximilian Sixt және Jochen Strube долана (Crataegus monogyna Jacq.) шикізатын зерттеу барысында фенолдық қосылыстарды экстракциялау үшін 70%-дық этанолды қолданудың тиімді екенін

көрсеткен [17]. Jun Wang, Haibo Sun және әріптестері доланадан гиперозидті бөліп алу үшін 70%-дық этанолды қолданып, тазалығы 98%-дан жоғары гиперозид алған [18]. Lu Zhang, Qi-Min Zhou және әріптестері лотос жапырағынан гиперозидті бөліп алудың оңтайлы жағдайы ретінде 70%-дық этанолмен 40 минут бойы ультрадыбыстық экстракция жүргізуді ұсынған [19]. Ho-Shin Huang және Yien-Tun Liau флавоноидтардың ең жоғары шығымы 73,5%-дық этанолмен экстракциялау кезінде алынатынын анықтаған [20].

Спектрофотометрия әдісіндегі бес өлшеудің орташа мәні 2,10%, стандарттық ауытқуы 0,158%, RSD көрсеткіші 7,53% болды. Бұл қайталанғыштықтың орташа деңгейде екенін көрсетеді. Shen және әріптестері гиперозидті ЖЭСХ арқылы анықтау әдісін валидациялап, сызықтылық, LOD, LOQ, дәлдік, қайталанғыштық, тұрақтылық және қалпына келуі 0,42-3,285% аралығында болған [21]. Бұл зерттеуде ЖЭСХ әдісіне толық валидация жүргізілмегендіктен және бір ғана ұсталу уақыты қосылысты абсолютті сәйкестендіру үшін жеткіліксіз болғандықтан, алынған нәтиже алдын ала сандық сипаттама ретінде ұсынылды.

Қорытынды. Зерттелген біріккен *Galium spurium* L. шикізат үлгісі үшін 1,0 мм ұсақталу дәрежесі, 70 %-дық этанол және 60 минуттық экстракция кейінгі талдауларға арналған жұмыс жағдайлары ретінде таңдалды. ЖЭСХ әдісімен ұсталу уақыты бойынша алдын ала сәйкестендірілген гиперозидтің мөлшері 1,383 % (n=1), ал спектрофотометриялық әдіспен анықталған жалпы флавоноидтардың мөлшері гиперозидке шаққанда 2,10 ± 0,16 % (n=5; RSD=7,53 %) болды. ЖЭСХ әдісімен жүргізілген бір реттік талдау нәтижелері зерттелген шикізат үлгісінің құрамын сипаттайтын алдын ала болжамдық деректер ретінде қолданылды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Bradic J, Petkovic A, Tomovic M. Phytochemical and pharmacological properties of some species of the genus *Galium* L. (*Galium* verum and *Galium mollugo*). Experimental and Applied Biomedical Research. 2021;22(3). https://doi.org/10.1515/SJECR-2017-0057.

2 Kanso MA, Hijazi MA, El-Lakany A, Aboul-Ela M. Review on phytochemical constituents and pharmacological activities of genus *Galium*. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2024;14(9):46–56. https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.195572.

3 Orhan N, Orhan DD, Aslan M, Şüküroğlu M, Orhan IE. UPLC–TOF-MS analysis of *Galium spurium* towards its neuroprotective and anticonvulsant activities. Journal of Ethnopharmacology. 2012;141(1):220–227. https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.056.

4 Thompson, I.R. (2009). A revision of *Asperula* and *Galium* (Rubieae: Rubiaceae) in Australia. *Muelleria*, 27, 36-112.

5 Веселова П.В., Кудабаева Г.М., Нелина Н.В., Билибаева Б.К., Осмонали Б.Б. Антропофильный элемент флоры пустынной части долины р. Сырдарья (Кызылординская область). Алматы: Институт ботаники и фитоинтродукции; 2017. 38 с. ISBN 978-601-7511-31-9.

6 Chen T., Ehrendorfer F. *Galium spurium* L. In: Wu Z.Y., Raven P.H., Hong D.Y., editors. *Flora of China*. Vol. 19: Cucurbitaceae through Valerianaceae, with Annonaceae and Berberidaceae. Beijing: Science Press; St. Louis: Missouri Botanical Garden Press; 2011.

7 Nasir E., Ali S.I., editors. *Galium spurium* L. In: *Flora of Pakistan*. Karachi: Department of Botany, University of Karachi.

8 Lauber K., Wagner G., Gygax A. Flora Helvetica: Illustrierte Flora der Schweiz. 6th ed. Bern: Haupt Verlag; 2018.

9 Флора Казахстана: в 9 т. / под главной редакцией Н.В. Павлова. — Алма-Ата: Издательство Академии наук Казахской ССР; Наука, 1956–1966.

10 Фармакопея Соединенных Штатов Америки: USP 29–NF 24 — USP 33–NF 28. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. С. 637–640.

11 Смирнова Л. П., Первых Л. Н. Количественное определение суммы флавоноидов в цветках бессмертника песчаного. Химико-фармацевтический журнал. 1998;32(6):35–38.

12 Zhao CC, Shao JH, Li X, Kang XD, Zhang YW, Meng DL, Li N. Flavonoids from *Galium verum* L. Journal of Asian Natural Products Research. 2008;10(7–8):613–617. https://doi.org/10.1080/10286020802133217.

13 Shynkovenko I.L., Ilyina T.V., Goryacha O.V., Kovalyova A.M., Komissarenko A.M., Shemchuk N.S., Golembiovska O.I. Phenolic compounds of the liquid extract from cleavers herb (*Galium aparine* L.) // *News of Pharmacy*. 2018. DOI: https://doi.org/10.24959/nphj.18.2213.

14 Sagaradze V.A., Babaeva E.Yu., Kalenikova E.I. HPLC-UV Method for Determining Flavonoids in Hawthorn Flowers and Leaves // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017. Vol. 51. P. 277–280. DOI: https://doi.org/10.1007/s11094-017-1597-0.

15 Pękal A., Pyrzynska K. Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay // *Food Analytical Methods*. 2014. Vol. 7. P. 1776–1782. DOI: https://doi.org/10.1007/s12161-014-9814-x.
16 Shraim A.M., Ahmed T.A., Rahman M.M., Hijji Y.M. Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: A critical evaluation // *LWT – Food Science and Technology*. 2021. Vol. 150. Article 111932. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111932.
17 Sixt M, Strube J. Systematic design and evaluation of an extraction process for traditionally used herbal medicine on the example of hawthorn (Crataegus monogyna Jacq.). Processes. 2018;6(7):73. https://doi.org/10.3390/pr6070073.
18 Wang J, Sun H, Su M, Li Z, Li L, Zhao F, et al. Natural hyperoside extracted from hawthorn exhibits antiviral activity against porcine epidemic diarrhea virus in vitro and in vivo. Virology. 2024;594:110037. https://doi.org/10.1016/j.virol.2024.110037.
19 Zhang L, Zhou QM, et al. Extraction optimization and identification of four advanced glycation end-product inhibitors from lotus leaves and interaction mechanism analysis. Food Chemistry. 2023;414:135712. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135712.
20 Huang HS, Liaw ET. Extraction optimization of flavonoids from Hypericum formosanum and matrix metalloproteinase-1 inhibitory activity. Molecules. 2017;22(12):2172. https://doi.org/10.3390/molecules22122172.
21 Shen J, Yang K, Jiang C, Ma XQ, Zheng MX, Sun CH. Development and application of a rapid HPLC method for simultaneous determination of hyperoside, isoquercitrin and eleutheroside E in Apocynum venetum L. and Eleutherococcus senticosus. BMC Chemistry. 2020;14:35. https://doi.org/10.1186/s13065-020-00687-1.

REFERENCES

1 Bradic J, Petkovic A, Tomovic M. Phytochemical and pharmacological properties of some species of the genus *Galium* L. (*Galium verum* and *Galium mollugo*). Experimental and Applied Biomedical Research. 2021;22(3). https://doi.org/10.1515/SJECR-2017-0057.
2 Kanso MA, Hijazi MA, El-Lakany A, Aboul-Ela M. Review on phytochemical constituents and pharmacological activities of genus *Galium*. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2024;14(9):46–56. https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.195572.
3 Orhan N, Orhan DD, Aslan M, Şüküroğlu M, Orhan IE. UPLC–TOF-MS analysis of *Galium spurium* towards its neuroprotective and anticonvulsant activities. Journal of Ethnopharmacology. 2012;141(1):220–227. https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.056.
4 Thompson, I.R. (2009). A revision of *Asperula* and *Galium* (Rubieae: Rubiaceae) in Australia. *Muelleria*, 27, 36-112.
5 Veselova P.V., Kudabayeva G.M., Nelina N.V., Bilibayeva B.K., Osmonali B.B. Anthropophilic Element of the Flora of the Desert Part of the Syr Darya River Valley (Kyzylorda Region). Almaty: Institute of Botany and Phytointroduction; 2017. 38 p. ISBN 978-601-7511-31-9.
6 Chen T., Ehrendorfer F. *Galium spurium* L. In: Wu Z.Y., Raven P.H., Hong D.Y., editors. *Flora of China*. Vol. 19: Cucurbitaceae through Valerianaceae, with Annonaceae and Berberidaceae. Beijing: Science Press; St. Louis: Missouri Botanical Garden Press; 2011.
7 Nasir E., Ali S.I., editors. *Galium spurium* L. In: *Flora of Pakistan*. Karachi: Department of Botany, University of Karachi.
8 Lauber K., Wagner G., Gygax A. Flora Helvetica: Illustrierte Flora der Schweiz. 6th ed. Bern: Haupt Verlag; 2018.
9 Flora of Kazakhstan: in 9 vols. / under the general editorship of N.V. Pavlov. Alma-Ata: Publishing House of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR; Nauka; 1956–1966.
10 United States Pharmacopeia: USP 29–NF 24 — USP 33–NF 28. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. pp. 637–640.
11 Smirnova L.P., Pervykh L.N. Quantitative determination of total flavonoids in sandy immortelle flowers. Pharmaceutical Chemistry Journal. 1998;32(6):35–38.
12 Zhao CC, Shao JH, Li X, Kang XD, Zhang YW, Meng DL, Li N. Flavonoids from *Galium verum* L. Journal of Asian Natural Products Research. 2008;10(7–8):613–617. https://doi.org/10.1080/10286020802133217.
13 Shynkovenko I.L., Ilyina T.V., Goryacha O.V., Kovalyova A.M., Komissarenko A.M., Shemchuk N.S., Golembiovska O.I. Phenolic compounds of the liquid extract from cleavers herb (*Galium aparine* L.) // *News of Pharmacy*. 2018. DOI: https://doi.org/10.24959/nphj.18.2213.
14 Sagaradze V.A., Babaeva E.Yu., Kalenikova E.I. HPLC-UV Method for Determining Flavonoids in Hawthorn Flowers and Leaves // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017. Vol. 51. P. 277–280. DOI: https://doi.org/10.1007/s11094-017-1597-0.
15 Pękal A., Pyrzynska K. Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay // *Food Analytical Methods*. 2014. Vol. 7. P. 1776–1782. DOI: https://doi.org/10.1007/s12161-014-9814-x.
16 Shraim A.M., Ahmed T.A., Rahman M.M., Hijji Y.M. Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: A critical evaluation // *LWT – Food Science and Technology*. 2021. Vol. 150. Article 111932. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111932.
17 Sixt M, Strube J. Systematic design and evaluation of an extraction process for traditionally used herbal medicine on the example of hawthorn (Crataegus monogyna Jacq.). Processes. 2018;6(7):73. https://doi.org/10.3390/pr6070073.
18 Wang J, Sun H, Su M, Li Z, Li L, Zhao F, et al. Natural hyperoside extracted from hawthorn exhibits antiviral activity against porcine epidemic diarrhea virus in vitro and in vivo. Virology. 2024;594:110037. https://doi.org/10.1016/j.virol.2024.110037.

19 Zhang L, Zhou QM, et al. Extraction optimization and identification of four advanced glycation end-product inhibitors from lotus leaves and interaction mechanism analysis. Food Chemistry. 2023;414:135712. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135712.
20 Huang HS, Liaw ET. Extraction optimization of flavonoids from Hypericum formosanum and matrix metalloproteinase-1 inhibitory activity. Molecules. 2017;22(12):2172. https://doi.org/10.3390/molecules22122172.
21 Shen J, Yang K, Jiang C, Ma XQ, Zheng MX, Sun CH. Development and application of a rapid HPLC method for simultaneous determination of hyperoside, isoquercitrin and eleutheroside E in Apocynum venetum L. and Eleutherococcus senticosus. BMC Chemistry. 2020;14:35. https://doi.org/10.1186/s13065-020-00687-1.

Авторлардың үлесі:
Шерхан А.М.* - жалған қызылбояу шөбінің фитохимиялық құрамын зерттеу, биологиялық белсенді заттарды (флавоноидтар, иілік заттар, полисахаридтер, сапониндер) анықтау және ЖЭСХ мен УК-спектроскопия әдістері бойынша зертханалық талдаулар жүргізу, алынған эксперименттік нәтижелерді өңдеу.
Орынбасарова К.К. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, мақсаты мен міндеттерін айқындау, Түркістан облысында өсетін жалған қызылбояу шөп шикізатын жинауды ұйымдастыру, зерттеу нәтижелерін талдау және қолжазбаны ғылыми редакциялау.
Турсубекова Б.И. - зерттеудің әдістемелік қамтамасыз етілуіне қатысу, фитохимиялық талдау әдістерді таңдау және негіздеу, алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу және ғылыми тұрғыда талдау.
Рахманова Г.С - зертханалық зерттеулерді жүргізуге қатысу, эксперименттік деректерді өңдеу және түсіндіру, сандық талдау нәтижелерін бағалау, қолданылған әдістемелердің дұрыстығын негіздеуге қатысу.
Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.
Қаржыландыру: Зерттеу сыртқы ұйымдар, фармацевтикалық компаниялар немесе медициналық өкілдіктер тарапынан қаржыландырылмаған.
Түпнұсқалық туралы мәлімдеме: Бұл материал бұрын жарияланбаған және қазіргі уақытта басқа басылымдарда қарастырылып жатқан жоқ.

Вклад авторов:
Шерхан А.М.* - исследование фитохимического состава травы подмаренника ложного, выявление биологически активных веществ (флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов, сапонинов), проведение лабораторных анализов методами ВЭЖХ и УФ-спектроскопии, обработка полученных экспериментальных результатов.
Орынбасарова К.К. - разработка концепции исследования, определение цели и задач, организация сбора растительного сырья подмаренника ложного, произрастающего в Туркестанской области, анализ результатов исследования и научное редактирование рукописи.
Турсубекова Б.И. - участие в методическом обеспечении исследования, выбор и обоснование методов фитохимического анализа, статистическая обработка полученных результатов и их научная интерпретация.
Рахманова Г.С. - участие в проведении лабораторных исследований, обработка и интерпретация экспериментальных данных, оценка результатов количественного анализа, участие в обосновании корректности применяемых методик.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование не финансировалось внешними организациями, фармацевтическими компаниями или медицинскими представительствами.
Заявление об оригинальности: Данный материал ранее не публиковался и в настоящее время не находится на рассмотрении в других изданиях.

Author Contributions:
Sherkhan A.M.* - investigation of the phytochemical composition of *Galium spurium* herb, identification of biologically active compounds (flavonoids, tannins, polysaccharides, and saponins), conducting laboratory analyses using HPLC and UV spectroscopy methods, and processing the obtained experimental results.
Orynbassarova K.K. - development of the research concept, formulation of the aim and objectives, organization of the collection of *Galium spurium* plant material growing in the Turkestan Region, analysis of the research results, and scientific editing of the manuscript.
Tursubekova B.I. - participation in the methodological support of the study, selection and justification of phytochemical analysis methods, statistical processing of the obtained results, and their scientific interpretation.
Rakhmanova G.S. - participation in laboratory studies, processing and interpretation of experimental data, evaluation of quantitative analysis results, and participation in substantiating the validity of the applied analytical methods.
Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.
Funding: This research did not receive funding from external organizations, pharmaceutical companies, or medical representatives.
Statement of Originality: This material has not been previously published and is not currently under consideration by other journals.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Авторлар туралы мәліметтер:
*Шерхан Арайлым Маратқызы: магистрант, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: sherkhanovaa03@mail.ru, +77082855913, https://orcid.org/0009-0000-4090-0108
Орынбасарова Кулпан Кенжебаевна: фарм.ғ.к., профессор, Фармация ғылыми зерттеу орталығының басшысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: kulpan_ok@mail.ru , +77017537260, https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Рахманова Гулнара Саттархановна: жаратылыстану ғылымдарының магистрі, Фармация ғылыми зерттеу орталығының ғылыми қызметкері, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru , https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Турсубекова Баян Изтелуовна: доцент, химия және фармацевтикалық инженерия кафедрасының меңгерушісі, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: btursubekova@inbox.ru , https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
***Корреспонденцияға жауапты автор:** Шерхан А. М., М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.
E-mail: sherkhanovaa03@mail.ru

Сведения об авторах:
*Шерхан Арайлым Маратовна: магистрант, Южно-Казахстанский университет имени М. Ауезова, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: sherkhanovaa03@mail.ru, тел.: +7 708 285 5913, ORCID: https://orcid.org/0009-0000-4090-0108
Орынбасарова Кулпан Кенжебаевна: кандидат фармацевтических наук, профессор, руководитель Научно-исследовательского центра фармации, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: kulpan_ok@mail.ru, тел.: +7 701 753 7260, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Рахманова Гулнара Саттархановна: магистр естественных наук, научный сотрудник Научно-исследовательского центра фармации, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Турсубекова Баян Изтелуовна — доцент, заведующая кафедрой химии и фармацевтической инженерии Южно-Казахстанского университета имени М. Ауэзова, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail:btursubekova@inbox.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
***Автор для корреспонденции:** Шерхан А. М., Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М. Ауэзова, г. Шымкент, Республика Казахстан.
E-mail: sherkhanovaa03@mail.ru

Information about the Authors:
Sherkhan Arailym Maratkyzy*: Master's student, M. Auezov South Kazakhstan University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: sherkhanovaa03@mail.ru, tel.: +7 708 285 5913, ORCID: https://orcid.org/0009-0000-4090-0108
Orynbassarova Kulpan Kenzhebaevna: Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Research Center for Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: kulpan_ok@mail.ru, tel.: +7 701 753 7260, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Rakhmanova Gulnara Sattarkhanovna: Master of Natural Sciences, Researcher at the Research Center for Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru, ORCID:https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Bayan I. Tursubekova — Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, M. Auezov South Kazakhstan University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail:btursubekova@inbox.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
***Corresponding author:** A. M. Sherkhan, M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: sherkhanovaa03@mail.ru

Алынды: 2026 жылғы 18 тамыз
Қабылданды: 2026 жылғы 13 қазан
Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 қазан
ӘОЖ: 615.322:547.9:582.998.1
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.13

Мақала түрі: *Шолу мақаласы*

CIRSIUM ARVENSE (L.) SCOP.: ҚОЛДА БАР ҒЫЛЫМИ ДӘЛЕЛДЕРДІ СЫНИ БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СТАНДАРТТАУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Серикбаева Э.А.[1], Жакипбеков К.С.[1], Бақытжанова А.Б.[1], Pavel Mucaji[2], Аширов М.З[1], Рахымбаев Н.А.[1]

[1]С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
[2] Братиславадағы Коменский университеті, Братислава қ., Словакия Республикасы

Кіріспе. *Cirsium arvense* (L.) Scop. - дәстүрлі медицинада қолданылған және құрамында әртүрлі биологиялық белсенді қосылыстары бар Asteraceae тұқымдасының өкілі. Бұл өсімдікке ғылыми қызығушылық оның фитохимиялық құрамы мен ықтимал фармакологиялық белсенділігіне байланысты.
Мақсаты. *Cirsium arvense* өсімдігі бойынша жарияланған фитохимиялық және фармакологиялық деректердің дәлел деңгейін сыни бағалау, зерттеулердің әдістемелік шектеулерін анықтау және өсімдік шикізаты мен экстрактыларын фармацевтикалық стандарттауға қажетті негізгі көрсеткіштерді негіздеу.
Материалдар мен әдістер. PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect және Google Scholar дерекқорларында ұсынылған жарияланымдарға сыни шолу жүргізілді. Іздеу 2026 жылғы мамыр айына дейін жарияланған еңбектерді қамтыды және «*Cirsium arvense*», «phytochemistry», «traditional use», «antioxidant activity», «antimicrobial activity», «pharmacological activity» түйінді сөздері мен олардың комбинацияларын пайдалану арқылы жүзеге асырылды. Талдауға қарастырылып отырған өсімдікке тікелей қатысты түпнұсқалық зерттеулер, шолу мақалалары, кітаптар және ресми дереккөздер енгізілді.
Нәтижелер. Қолжетімді зерттеулердің басым бөлігі стандартталмаған сығындыларды пайдаланған *in vitro* жұмыстардан тұрады. Антиоксиданттық және микробқа қарсы белсенділіктер бойынша деректер салыстырмалы түрде көбірек болғанымен, өсімдік бөліктері, экстракция әдістері, еріткіштер, дозалар және бағалау модельдері арасындағы елеулі айырмашылықтар нәтижелерді тікелей салыстыруды шектейді. Шолуға енгізілген жарияланымдар арасында адамдарға жүргізілген клиникалық зерттеулер анықталған жоқ. Шикізаттың сәйкестендірілуі, маркерлік қосылыстардың сандық мөлшері, экстрактылардың құрамы, қоспалар, тұрақтылық және серияаралық біркелкілік жөніндегі мәліметтер жеткіліксіз. Осы деректер негізінде *C. arvense* шикізаты мен экстрактыларын бағалауға арналған стандарттау көрсеткіштерінің ұсыныстық матрицасы әзірленді.
Талқылау. Әдебиеттерді талдау Cirsium arvense (L.) Scop. өсімдігінің фитохимиялық құрамы мен биологиялық белсенділігі зерттеуге қызығушылық тудырады болғанымен, қолжетімді дәлелдердің әдістемелік тұрғыдан біркелкі еместігін көрсетті. Зерттеулерде қолданылған өсімдік бөліктерінің, экстракция әдістерінің және бағалау модельдерінің айырмашылықтары нәтижелерді салыстыруды қиындатады, ал клиникалық зерттеулердің болмауы өсімдіктің тиімділігі мен қауіпсіздігін толық бағалауға мүмкіндік бермейді. Сондықтан болашақ зерттеулер өсімдік шикізатын фармацевтикалық стандарттауға, химиялық маркерлерді анықтауға және стандартталған клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізуге бағытталуы тиіс.
Қорытынды. Қазіргі дәлелдер *C. arvense* өсімдігін клиникалық қолдануға немесе дайын дәрілік өсімдік препараты ретінде ұсынуға жеткіліксіз. Болашақ зерттеулер ботаникалық сәйкестендіруге, химиялық маркерлерді таңдауға, сандық стандарттауға, экстрактылардың серияаралық біркелкілігіне, қауіпсіздігіне және стандартталған клиникаға дейінгі модельдерге бағытталуы тиіс.

Түйінді сөздер: *Cirsium arvense;* дәлел деңгейі; сыни бағалау; фармацевтикалық стандарттау; сапаны бақылау; дәрілік өсімдік шикізаты; клиникаға дейінгі зерттеулер.

CIRSIUM ARVENSE (L.) SCOP.: КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАУЧНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Серикбаева Э.А.[1], Жакипбеков К.С.[1], Бакытжанова А.Б.[1], Pavel Mucaji[2], Аширов М.З[1], Рахымбаев Н.А[1]

[1]Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан
[2] Университет Коменский в Братиславе, г. Братислава, Словацкая Республика

Введение. *Cirsium arvense* (L.) Scop. - представитель семейства Asteraceae, традиционно используемый в качестве лекарственного и пищевого растения. Научный интерес к данному виду связан с его разнообразным фитохимическим составом и потенциальной биологической активностью.
Цель. Провести критическую оценку уровня доказательности опубликованных фитохимических и фармакологических данных о *Cirsium arvense*, определить методологические ограничения имеющихся исследований и обосновать основные показатели, необходимые для фармацевтической стандартизации сырья и экстрактов.
Материалы и методы. Проведен нарративный обзор публикаций, представленных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect и Google Scholar. Поиск охватывал публикации до мая 2026 года и выполнялся с использованием ключевых слов «*Cirsium arvense*», «phytochemistry», «traditional use», «antioxidant activity», «antimicrobial activity», «pharmacological activity» и их комбинаций. В анализ включали оригинальные исследования, обзоры, книги и официальные источники, непосредственно относящиеся к рассматриваемому растению.
Результаты. Большинство доступных данных получено в исследованиях *in vitro* с использованием нестандартизированных экстрактов. Несмотря на сравнительно больший объем сведений об антиоксидантной и антимикробной активности, существенные различия в используемых частях растения, способах экстракции, растворителях, дозах и экспериментальных моделях ограничивают прямое сопоставление результатов. Среди публикаций, включённых в настоящий обзор, клинических исследований с участием людей не выявлено. Недостаточно данных об идентификации сырья, количественном содержании маркерных соединений, составе экстрактов, примесях, стабильности и межсерийной воспроизводимости. На основе выявленных пробелов предложена матрица показателей для стандартизации сырья и экстрактов *C. arvense*.
Обсуждение. Анализ литературы показал, что, несмотря на перспективный фитохимический состав и биологическую активность *Cirsium arvense* (L.) Scop., имеющиеся данные остаются методологически неоднородными. Различия в используемых частях растения, методах экстракции и моделях оценки ограничивают сопоставимость результатов, а отсутствие клинических исследований не позволяет объективно оценить эффективность и безопасность растения. В связи с этим дальнейшие исследования должны быть направлены на фармацевтическую стандартизацию растительного сырья, идентификацию химических маркеров и проведение стандартизированных доклинических исследований.
Заключение. Имеющиеся доказательства недостаточны для рекомендации *C. arvense* к клиническому применению или для признания его готовым источником лекарственного растительного препарата. Дальнейшие исследования должны быть направлены на ботаническую идентификацию, выбор химических маркеров, количественную стандартизацию, межсерийную воспроизводимость экстрактов, оценку безопасности и применение стандартизированных доклинических моделей.
Ключевые слова: *Cirsium arvense*; уровень доказательности; критическая оценка; фармацевтическая стандартизация; контроль качества; лекарственное растительное сырьё; доклинические исследования.

CIRSIUM ARVENSE (L.) SCOP.: A CRITICAL APPRAISAL OF THE AVAILABLE EVIDENCE AND PROSPECTS FOR PHARMACEUTICAL STANDARDIZATION

Elmira Serikbayeva[1], Kairat Zhakipbekov[1], Ardak Bakytzhanova[1], Pavel Mucaji[2], Murat Ashirov[1], Nurgali Rakhymbayev[1]

[1]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan
[2]Comenius University in Bratislava, Bratislava, Slovak Republic

Introduction. *Cirsium arvense* (L.) Scop. is a member of the Asteraceae family that has traditionally been used as a medicinal and edible plant. Scientific interest in this species is associated with its diverse phytochemical composition and potential biological activities.
Objective. To critically appraise the level of evidence supporting the published phytochemical and pharmacological data on *Cirsium arvense*, identify the methodological limitations of the available studies, and propose key parameters required for the pharmaceutical standardization of its plant material and extracts.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Materials and methods. A narrative review of publications indexed in PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and Google Scholar was conducted. The search covered publications available up to May 2026 and used the keywords «*Cirsium arvense*», «phytochemistry», «traditional use», «antioxidant activity», «antimicrobial activity», and «pharmacological activity», alone and in combination. Original research articles, reviews, books, and official sources directly related to the plant were included.

Results. Most of the available evidence was derived from *in vitro* studies using non-standardized extracts. Although antioxidant and antimicrobial activities were investigated more frequently, substantial heterogeneity in plant parts, extraction procedures, solvents, doses, and experimental models limits direct comparison of the findings. No human clinical studies were identified among the publications included in this review. Data on botanical authentication, quantitative marker compounds, extract composition, impurities, stability, and batch-to-batch consistency remain insufficient. Based on these gaps, a proposed matrix of parameters for the standardization of *C. arvense* plant material and extracts was developed.

Discussion. The literature review demonstrated that, despite the promising phytochemical composition and biological activity of *Cirsium arvense* (L.) Scop., the available evidence remains methodologically heterogeneous. Differences in plant parts, extraction procedures, and evaluation models limit the comparability of the reported findings, while the absence of clinical studies prevents a comprehensive assessment of its efficacy and safety. Therefore, future research should focus on the pharmaceutical standardization of the plant material, identification of chemical markers, and the implementation of standardized preclinical studies.

Conclusion. The available evidence is insufficient to support the clinical use of *C. arvense* or its consideration as a ready source of a herbal medicinal product. Future studies should focus on botanical authentication, selection of chemical markers, quantitative standardization, batch-to-batch consistency, safety assessment, and standardized preclinical models.

Keywords: *Cirsium arvense;* level of evidence; critical appraisal; pharmaceutical standardization; quality control; herbal raw material; preclinical studies.

1.Кіріспе. Ежелден бері дәрілік өсімдіктер әртүрлі халықтардың емшілік тәжірибесінде кеңінен қолданылып, олардың негізінде аюрведа, дәстүрлі қытай медицинасы және ежелгі грек медицинасы сияқты емдеу жүйелері қалыптасқан [1, 2]. Соңғы жылдары дәрілік өсімдіктерге ғылыми қызығушылықтың артуы синтетикалық дәрілік заттардың жағымсыз әсерлерімен, кейбір препараттардың жоғары құнымен және микроорганизмдердің дәрілік заттарға төзімділігінің күшеюімен байланыстырылады. Табиғи текті қосылыстар жаңа дәрілік заттарды іздеу мен әзірлеудің маңызды көздерінің бірі болып табылады. Алайда өсімдік текті өнімдердің табиғи шығу тегі олардың қауіпсіздігін автоматты түрде қамтамасыз етпейді. Сондықтан олардың химиялық құрамын, фармакологиялық белсенділігін, уыттылығын, ықтимал дәрілік өзара әрекеттесулерін және клиникалық қолдану мүмкіндіктерін кешенді бағалау қажет [3, 4]. Астралылар (*Asteraceae*) тұқымдасына жататын *Cirsium* туысына негізінен Солтүстік жарты шардың қоңыржай климаттық белдеуінде таралған екіжылдық және көпжылдық тікенекті шөптесін өсімдіктер жатады. Бұл туыстың өкілдері Еуропада, Азияда, Солтүстік Америкада және Солтүстік Африкада кездеседі [5]. *Cirsium* атауы гректің *kirsos* – «ісінген көктамыр» деген сөзінен шыққан және бұл туыс өсімдіктерінің көктамыр ауруларын емдеуде дәстүрлі түрде қолданылуымен байланыстырылады [6, 7]. Фитохимиялық және фармакологиялық зерттеулер *Cirsium* туысына жататын кейбір өсімдіктердің гепатопротекторлық, антиоксиданттық, микробқа қарсы және антипролиферативтік белсенділік танытуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұл әсерлер олардың құрамындағы флавоноидтармен, фенолдық қосылыстармен, терпеноидтармен және басқа да биологиялық белсенді заттармен байланысты болуы ықтимал. Сонымен қатар туыстың жекелеген түрлерінің химиялық құрамы айтарлықтай ерекшеленеді, сондықтан бір түрге қатысты алынған нәтижелерді екінші түрге тікелей қолдануға болмайды. Осыған байланысты *Cirsium* туысы өкілдерінің фитохимиялық құрамы мен биологиялық белсенділігін түрлік деңгейде зерттеу ғылыми және практикалық тұрғыдан маңызды [8, 9].

Cirsium туысының көптеген өкілдерінің ішінде *Cirsium arvense* (L.) Scop. (дала тікенқурайы; ағылшынша *creeping thistle* немесе *Canada thistle*) кең таралған және ауыл шаруашылығы мен фармацевтикалық зерттеулер тұрғысынан қызығушылық тудыратын өсімдіктердің бірі болып табылады. Бұл түр жоғары экологиялық бейімделгіштігімен, қолайсыз орта

жағдайларына төзімділігімен және вегетативтік жолмен қарқынды таралу қабілетімен ерекшеленеді. *C. arvense* құрамынан әртүрлі биологиялық белсенді қосылыстардың анықталуы және өсімдіктің дәстүрлі медицинада қолданылуы оның ықтимал фармакологиялық қасиеттерін зерттеуге негіз болды. Алайда жарияланған зерттеулерде өсімдік шикізатының түрлік сәйкестендірілуі, жиналған орны мен мерзімі, пайдаланылған өсімдік мүшесі, экстракция жағдайлары және алынған экстрактылардың химиялық сипаттамалары әрдайым толық көрсетіле бермейді. Сонымен қатар *C. arvense* жоғары инвазивтілігімен ерекшеленетіндіктен, оны жинау, таралуын бақылау және шикізат көзі ретінде қауіпсіз пайдалану мәселелері экологиялық талаптарды ескере отырып қарастырылуға тиіс [9, 10].

Бұған дейін жарияланған шолуда *C. arvense* өсімдігінің ботаникалық сипаттамасы, дәстүрлі қолданылуы, фитохимиялық құрамы және ықтимал фармакологиялық әсерлері жүйеленген [48]. Бастапқы зерттеулердегі өсімдік үлгілерінің түрлік сәйкестігі, қолданылған тәжірибелік модельдердің негізділігі, экстрактылардың химиялық сипатталу дәрежесі, нәтижелердің әдістемелік шектеулері және олардың фармацевтикалық стандарттау үшін қолданылу мүмкіндігі арнайы сыни тұрғыдан бағаланбаған. Бұл жұмыста бұрын жарияланған мәліметтерді сипаттамалық тұрғыдан қайталауға емес, қолда бар зерттеулердің дәлелділік деңгейін және фармацевтикалық стандарттау мақсаттары үшін жарамдылығын бағалауға басымдық берілді. Бағалау нәтижелері өсімдік шикізатына, экстрактыларға және биологиялық белсенділікті бағалау әдістеріне қойылатын талаптарды қамтитын үш бөлімді ұсыныстар матрицасы түрінде жүйеленді.

Осы сыни әдеби шолудың мақсаты – *Cirsium arvense* (L.) Scop. бойынша жарияланған фитохимиялық және фармакологиялық деректердің сенімділігі мен дәлелділік деңгейін бағалау, қолданылған зерттеу әдістерінің негізгі шектеулерін анықтау және өсімдік шикізаты мен одан алынатын экстрактыларды фармацевтикалық стандарттауға қажетті көрсеткіштерді ғылыми тұрғыдан негіздеу.

2. Зерттеу әдістері. Жұмыс *Cirsium arvense* (L.) Scop. өсімдігінің фитохимиялық құрамы, фармакологиялық белсенділігі, қауіпсіздігі және фармацевтикалық стандарттау мүмкіндіктері жөніндегі жарияланған деректерді сыни бағалауға арналған әдеби шолу ретінде орындалды. Ғылыми әдебиеттерді іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect және Google Scholar ақпараттық ресурстарында жүргізілді. Іздеу барысында 2026 жылғы мамыр айына дейін жарияланған еңбектер қарастырылды. Іздеу стратегиясында “*Cirsium arvense*”, “Canada thistle”, “creeping thistle”, “phytochemistry”, “chemical composition”, “extract standardization”, “quality control”, “antioxidant activity”, “antimicrobial activity”, “pharmacological activity”, “toxicity” және “safety” терминдері пайдаланылды. Кілт сөздер әрбір ақпараттық ресурстың іздеу мүмкіндіктеріне сәйкес AND және OR логикалық операторлары арқылы біріктірілді. Қосымша дереккөздерді анықтау мақсатында іріктелген мақалалардың әдебиеттер тізімдері қолмен қаралды.

Шолуға *C. arvense* өсімдігіне тікелей қатысты түпнұсқалық фитохимиялық, аналитикалық, фармакологиялық, токсикологиялық және этнофармакологиялық зерттеулер енгізілді. Шолу мақалалары, анықтамалық және әдістемелік еңбектер зерттеу мәселесінің жалпы ғылыми мәнмәтінін сипаттау және қосымша бастапқы дереккөздерді анықтау үшін пайдаланылды, алайда дербес бастапқы эксперименттік дәлел ретінде бағаланбады. Бұрын жарияланған тақырыптас шолу [48] осы жұмыстың ғылыми бағыты мен жаңалығын ажырату мақсатында қарастырылды.

C. arvense түріне тікелей қатысы жоқ зерттеулер, қайталанған жарияланымдар, жеткілікті эксперименттік немесе әдістемелік мәліметтер берілмеген конференция материалдары және толық мәтіні қолжетімсіз еңбектер талдаудан

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

алынып тасталды. Басқа *Cirsium* түрлеріне қатысты зерттеу нәтижелері салыстырмалы ғылыми мәнмәтін ретінде ғана пайдаланылып, *C. arvense* үшін тікелей дәлел ретінде қабылданбады.

Әрбір енгізілген зерттеу зерттелген таксонның нақты көрсетілуі және сәйкестендіру әдісі, пайдаланылған өсімдік мүшесі мен шикізаттың шығу тегі, экстракция әдісі мен экстрагенттің құрамы, тәжірибелік модель, бақылау тобы және салыстыру жағдайлары, биологиялық қайталамалар мен статистикалық өңдеу әдістері, экстрактының химиялық профилі мен сандық маркерлері, негізгі нәтижелердің тәуелсіз зерттеулерде расталуы, уыттылық пен қауіпсіздік жөніндегі мәліметтердің болуы және зерттеу әдістемелік шектеулері бойынша талданды.

Жарияланымда белгілі бір көрсеткіш туралы ақпарат болмаған жағдайда, ол «хабарланбаған» деп белгіленді. Химиялық профилі немесе сандық маркерлері көрсетілмеген экстрактылар құрамы мен биологиялық әсері бойынша баламалы деп саналмады. Бағалау «таксон – өсімдік мүшесі – экстракция әдісі – тәжірибелік модель – өлшенген көрсеткіш – бақылау – аналитикалық стандарттау – негізгі шектеу» тізбегі бойынша жүргізілді. Формалды GRADE жүйесі, жүйелі қателік қаупін бағалау құралдары және сандық сапа балдары қолданылмады. Зерттеулер алдын ала белгіленген көрсеткіштер бойынша сапалық-сипаттамалық әдіспен бағаланып, нәтижелер метаталдаусыз, қолжетімді дәлелдерді сыни жинақтау арқылы ұсынылды.

Әдебиеттерді іздеудің бастапқы журналдары толық сақталмағандықтан, әрбір ақпараттық ресурстан табылған, қайталануына байланысты шығарылған, толық мәтіні қаралған және қорытынды талдауға енгізілген жарияланымдардың нақты санын сенімді түрде анықтау мүмкін болмады. Расталмаған сандық мәліметтер мен әдебиеттерді іріктеу ағын-схемасы ұсынылған жоқ. Бұл жағдай іздеу рәсімінің толық қайта орындалуын шектейді. Сондықтан жұмыс жүйелі шолу ретінде емес, қолжетімді әдеби деректерді сыни сапалық тұрғыдан жинақтайтын әдеби шолу ретінде қарастырылды.

3. Зерттеу нысанының қысқаша сипаттамасы. *Cirsium arvense* (L.) Scop. - Asteraceae тұқымдасына жататын, Еуропа, Азия және Солтүстік Америкада кең таралған көпжылдық өсімдік. Дәстүрлі медицинада оның әртүрлі бөліктері қан кету, қабыну және жұқпалы аурулар кезінде қолданылған, ал жапырақтары мен жас өркендері кейбір өңірлерде тағам ретінде пайдаланылған [9,10,14,15]. Алайда этноботаникалық қолданылу терапиялық тиімділіктің дәлелі болып табылмайды және оны эксперименттік әрі клиникалық деректерден бөлек қарастыру қажет.

4. *C. arvense* фитохимиялық деректерінің сыни бағалануы. Жарияланған еңбектерде *C. arvense* құрамынан көптеген қосылыстар анықталғанымен, зерттеулердің елеулі бөлігі сапалық идентификациямен шектеледі. Бірдей химиялық маркерлерді пайдаланатын салыстырмалы сандық зерттеулер аз, ал өсімдіктің географиялық шығу тегі, жинау мерзімі, кептіру жағдайлары және экстракция параметрлері көптеген жұмыстарда толық көрсетілмеген. Сондықтан жеке зерттеулерде қосылыстардың анықталуы олардың өсімдік шикізаты үшін тұрақты стандарттау маркерлері бола алатынын автоматты түрде білдірмейді.

4.1 Флавоноидтар және биологиялық белсенді гликозидтер. *C. arvense* өсімдігінің фитохимиялық құрамы оның биохимиялық тұрғыдан күрделі екенін көрсетеді. Өсімдік құрамындағы екіншілік метаболиттердің ішінде флавоноидтар басым орын алады және оның көптеген фармакологиялық қасиеттерінің қалыптасуында маңызды рөл атқарады. Әсіресе *C. arvense* флавондар мен флавонолдарға бай болғандықтан, олардың болуы өсімдіктің биологиялық белсенділігіне елеулі үлес қосуы мүмкін. Қазіргі уақытқа дейін *C. arvense* құрамынан апигенин, лютеолин, кверцетин, кемпферол, рутин, эспидулин, линарин, пектолинаригенин-7-О-глюкозиді, апигенин-7-О-глюкозиді, лютеолин-7-О-глюкозиді, кемпферол-7-О-глюкозиді және кверцетин-7-О-глюкозиді сияқты көптеген

флавоноидтар мен олардың гликозидтері анықталған. Бұл қосылыстар әртүрлі фармакологиялық әсерлерге ие болып, өсімдіктің антиоксиданттық, қабынуға қарсы және басқа да биологиялық белсенділіктерінің қалыптасуына елеулі үлес қосады. Аталған фитохимиялық компоненттерді анықтау үшін негізінен диодты матрицалық детектормен жабдықталған жоғары тиімді сұйық хроматография (HPLC-DAD) әдісі қолданылған. Сонымен қатар, оларды бөліп алу және тазарту мақсатында вакуумдық сұйық хроматография және басқа да классикалық хроматографиялық әдістер пайдаланылған [21-25].

4.2 Фенолдық қышқылдар мен гидроксибензой қышқылының туындылары. Фенолдық қышқылдар *C. arvense* өсімдігінің фитохимиялық құрамындағы маңызды қосылыстардың бірі болып табылады. Олардың ішінде хлороген қышқылы, кофе қышқылы және ферул қышқылы басым компоненттер ретінде анықталған. *Cirsium* туысына жататын әртүрлі түрлерді салыстырмалы түрде зерттеу нәтижелері фенолдық қышқылдардың сапалық және сандық құрамы қоршаған орта жағдайларына, өсімдіктің өсу ортасына және маусымдық өзгерістерге тәуелді екенін көрсетеді. Дегенмен, дәл осындай факторлардың *C. arvense* құрамындағы фенолдық қышқылдардың жиналуына әсері жөніндегі зерттеулер әлі де жеткіліксіз және қосымша ғылыми ізденістерді қажет етеді [21,26]. Соңғы жылдары кофе қышқылының туындылары болып саналатын кафтар қышқылы мен неохлороген қышқылына ерекше назар аударылуда. Бұдан басқа, *C. arvense* өсімдігінің әртүрлі морфологиялық мүшелерінен гидроксибензой қышқылының туындылары, соның ішінде протокатехин қышқылы мен протокатехин альдегиді анықталған. Бұл фенолдық қосылыстар өсімдіктің антиоксиданттық белсенділігіне және басқа да фармакологиялық қасиеттерінің қалыптасуына ықпал ететін маңызды фитохимиялық компоненттер болып табылады [9,22].

4.3 Ұшпа және олармен байланысты фитохимиялық компоненттер. *C. arvense* құрамында өсімдіктің өзіне тән иісін қалыптастыратын және оның биологиялық белсенділігіне ықпал ететін көптеген ұшпа және жартылай ұшпа қосылыстар кездеседі. Олардың қатарына цитронеллол, 2-пентадеканон, сондай-ақ бензопиран және кумарин туындылары, оның ішінде 6,7-диметоксикумарин жатады. Бұл қосылыстар газды хроматография-масс-спектрометрия (GC-MS) әдісі арқылы анықталған [27]. Сонымен қатар, өсімдік құрамынан акацетин мен пектолинаригениннің гликозидтері, сондай-ақ скополетин сияқты флавоноидтармен құрылымдық жағынан байланысты қосылыстар табылған. Бұл заттар өсімдіктің фитохимиялық профилінің құрамдас бөлігі болып табылады, фитонцидтік қасиеттерімен ерекшеленеді [28]. Деректер бойынша, өсімдікті патогенді микроорганизмдерден қорғауға, микробқа қарсы белсенділік көрсетуге және қоршаған ортамен өзара әрекеттесуіне, ішінде тозаңдандырғыш жәндіктерді тартуға қатысады. *C. arvense* құрамындағы полиацетилендер туралы мәліметтер әзірге шектеулі болғанымен, *Cirsium* туысының басқа түрлерінде анықталған ұқсас қосылыстар олардың осы өсімдіктің биологиялық белсенділігіне де белгілі бір дәрежеде үлес қосуы мүмкін екенін көрсетеді [9, 29,30].

Бұдан басқа ирандық ғалымдар тобы жүргізген зерттеуде *C. arvense* құрамынан эфир майының бар екенін анықтаған және негізгі құрамына α-пинен, δ-3-карен, 1,8-цинеол, камфора, борнеол және эстрагол сияқты монотерпендер, сондай-ақ δ-элемен, (E)-β-кариофиллен, α-гумулен, гермакрен, D,β-селинен, δ-кадинен және кариофиллен оксиді сияқты сесквитерпендер кіреді. Сонымен қатар, кейбір экстрактілерден α-бисаболол мен оплопанон сияқты оттекті қосылыстардың басым мөлшерде кездесетіні анықталған. Сондай-ақ құрамында октадекан, эйкозан, докозан, тетракозан, гексакозан, гептакозан және нанокозан тәрізді ұзын тізбекті алифатты көмірсутектер, фитол сияқты биологиялық белсенді дитерпеноидтар және басқа да

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

липофильді компоненттер кездеседі [31]. Эфир майларының сандық құрамын салыстыру нәтижесінде гүл майында α-бисаболол (17,4%), гексакозан (12,6%), δ-кадинен (9,7%) негізгі компоненттер ретінде анықталған. Жапырақ майында α-бисаболол (34,8%), δ-кадинен (20,7%) мен β-селинен (15,6%) басым болса, сабақ майында α-бисаболол (45,8%), δ-кадинен (23,2%) ең жоғары мөлшерде кездескен [31].

4.4 Тритерпендер, стеролдар және липофильді компоненттер. *C. arvense* құрамында тритерпендер, стеролдар және басқа да липофильді табиғаттағы қосылыстардың алуан түрлі тобы анықталған. Бұл заттар өсімдіктің биологиялық белсенділігі мен фармакологиялық қасиеттерінің қалыптасуына елеулі үлес қосатын негізгі фитохимиялық компоненттердің қатарына жатады. Жүргізілген фитохимиялық зерттеулер нәтижесінде өсімдіктің, әсіресе жерүсті бөліктері мен гүлдерінен алынған метанолды экстрактілерінен α-амирин, β-амирин және тараксастерол сияқты тритерпеноидтар анықталған. Сонымен қатар, γ-ситостерол мен стигмастерин сияқты фитостеролдардың, сондай-ақ олеан-12-ен-3-ол ацетатының өсімдік құрамында болатыны туралы мәліметтер келтірілген. Газды хроматография-масс-спектрометрия (GC-MS) әдісінің көмегімен *C. arvense* құрамынан май қышқылдары, олардың метил эфирлері, фитол, камфора және басқа да полярлығы төмен липофильді молекулалары анықталған [32,9,27]. Бұдан басқа, өсімдіктен стероидты гликозидтер тобына жататын даукостерол, сондай-ақ көмір қышқылының 2-этилгексилгептадецил эфирі сияқты ұзын тізбекті эфирлері бөлініп алынған. Аталған қосылыстарды анықтау және сәйкестендіру үшін әртүрлі хроматографиялық әдістер қолданылған [24,28].

Кесте 1 - *C. arvense* өсімдігінің фитохимиялық құрамының анықталған компоненттері

Фитохимиялық класс	**Анықталған қосылыстар**	**Өсімдік бөлігі/экстракт**	**Әдебиет**
Флавоноидтар	Апигенин, лютеолин, кверцетин, кемпферол, рутин, эспидулин, линарин, апигенин-7-О-глюкозиді, лютеолин-7-О-глюкозиді, кемпферол-3-О-глюкозиді, кверцетин-3-О-глюкозиді, пектолинаригенин-7-глюкозиді	Жерүсті бөліктері, жапырақтары, гүлдері	[11,21,22-26,29]
Фенолдық қышқылдар	Хлороген қышқылы, кофе қышқылы, ферул қышқылы, кафтар қышқылы, неохлороген қышқылы, протокатехин қышқылы, протокатехин альдегиді, р-кумар қышқылы	Бүтін өсімдік, жерүсті бөліктері	[9,21,26,30]
Тритерпендер және стеролдар	α-Амирин, β-амирин, тараксастерол, γ-ситостерол, стигмастерин, олеан-12-ен-3-ол ацетаты, даукостерол	Гүл, жерүсті бөліктері	[11,24,27]
Ұшпа қосылыстар	Цитронеллол, 2-пентадеканон, камфора, фитол, скополетин, акацетин, пектолинаригенин	Гүл, жапырақ және сабақ экстрактілері	[27,31]
Эфир майының компоненттері	α-Пинен, δ-3-карен, 1,8-цинеол, борнеол, эстрагол, δ-элемен, Е-β-кариофиллен, α-гумулен, гермакрен D, β-селинен, δ-кадинен, кариофиллен оксиді, α-бисаболол, оплопенон	Гүл, жапырақ және сабақ экстрактілері	[31]
Май қышқылдары және туындылары	9,12,15-октадекатриен қышқылы, гексадекан қышқылының метил эфирі, 10-октадецен қышқылының метил эфирі, 9,12-октадекадиен қышқылының метил эфирі	Гүлдері	[27,28]
Басқа компоненттер	Холин, алкалоидтар, гликозидтер, сапониндер, цианогенді гликозидтер, таниндер, каротиноидтар, токоферолдар	Өсімдіктің әртүрлі бөліктері	[32,9,21]

1-кестедегі флавоноидтар мен фенолдық қышқылдар өсімдіктің антиоксиданттық, микробқа қарсы және басқа да фармакологиялық белсенділігіне ықпал ететін негізгі метаболиттер болып табылады. Олардың құрамы өсімдік

мүшесіне, экстракция әдісіне, географиялық аймақ пен қоршаған орта жағдайларына байланысты өзгеріп отырады.

Әдебиеттерді талдау фитохимиялық зерттеулердің көбіне қосылыстарды сапалық анықтаумен шектелетінін көрсетті. Сондықтан C. arvense метаболиттерінің нақты фармакологиялық әсерлерге қосатын үлесі толық анықталмаған. Болашақ зерттеулерде белсенді қосылыстарды бөліп алу, сандық мөлшерін анықтау, құрылым–белсенділік байланысын (SAR) және терапевтік әлеуетін бағалау маңызды.

5. Биологиялық белсенділік бойынша дәлел деңгейін бағалау

5.1 Антиоксиданттық белсенділік: салыстырмалы түрде жақсырақ зерттелген доклиникалық бағыт. Антиоксиданттар - бос радикалдар мен оттегінің белсенді түрлерін бейтараптандыру арқылы жасушаларды тотығу стрессінің зиянды әсерінен қорғайтын биологиялық белсенді заттар. Тотығу стрессі қатерлі ісік, жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары, нейродегенеративті патологиялар және созылмалы қабыну процестері сияқты көптеген аурулардың дамуында маңызды патогенетикалық факторлардың бірі болып саналады. *C. arvense* өсімдігінің әртүрлі морфологиялық бөліктерінен алынған сығындылардың бірнеше антиоксиданттық механизмдер арқылы жоғары белсенділік көрсететіні анықталған. Мысалы тамырдан алынған сығындылар DPPH бос радикалдарын залалсыздандыру қабілеті бойынша α-токоферол мен бутилденген гидрокситолуол (BHT) сияқты стандартты антиоксиданттардан жоғары нәтиже көрсеткен. Сонымен қатар, бұл сығындылар FRAP әдісі бойынша тотықсыздандыру қабілеті мен супероксид аниондарын бейтараптандыру белсенділігі жағынан да жоғары көрсеткіштерге ие болған [24]. ABTS әдісі арқылы анықталған жалпы антиоксиданттық белсенділік көрсеткіштері 2,31-2,78 ммоль/л аралығында өзгергені анықталды [33]. Бұдан басқа, *C. arvense* гүлдерінің метанолды сығындысы жоғары жалпы антиоксиданттық белсенділік (TAS = 2,2 ммоль/л) және фенолдық қосылыстардың жоғары жалпы мөлшерін көрсеткен. Әртүрлі еріткіштік фракцияларды салыстырғанда, *n*-бутанол фракциясында TAS антиоксиданттық белсенділік көрсеткіші жоғары болып, 2,69 ммоль/л-ге жеткен [34]. Бұл нәтижелер фенолдық қосылыстардың C. arvense сығындыларының антиоксиданттық белсенділігіне елеулі үлес қосуы мүмкін екенін көрсетеді.

Сонымен қатар, DPPH, азот оксиді, сутегі асқын тотығы және супероксид аниондарының радикалдарын залалсыздандыруға негізделген әртүрлі *in vitro* модельдерде *C. arvense* этанолды сығындыларының антиоксиданттық белсенділігі дозаға тәуелді сипатта болатыны анықталған. Мұндай әсер, ең алдымен, құрамындағы кверцетин, рутин, кемпферол және *p*-кумар қышқылы сияқты фенолдық қосылыстармен байланысты екендігі көрсетілген [30]. Осы қосылыстардың ішінде кверцетиннің мөлшері жоғары болғандықтан, оның антиоксиданттық әсерге қосатын үлесі маңызды. Сонымен қатар, метанол және этанол негізінде алынған жапырақ пен гүл сығындылары ең жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсеткен, бұл олардың құрамындағы хлороген қышқылы мен лютеолин туындыларының мол болуымен түсіндіріледі [21].

Жануарлардың гиперхолестеринемия моделінде *C. arvense* сығындысының антиоксиданттық көрсеткіштерге ықтимал оң әсері байқалған. Гиперхолестеринемия моделінде өсімдіктің метанолды сығындысы жалпы антиоксиданттық белсенділікті (TAC), супероксиддисмутаза (SOD), каталаза, параоксоназа, және арилэстераза ферменттерінің белсенділігін едәуір арттырған. Сонымен қатар, жалпы тотығу статусы (TOS) мен малондиальдегид (MDA) деңгейлері айтарлықтай төмендеген. Бұған қоса, сығынды жалпы холестериннің, төмен тығыздықтағы липопротеиндердің (LDL) және триглицеридтердің мөлшерін азайтып, жоғары тығыздықтағы липопротеиндердің (HDL) деңгейін жоғарылатқан. Бұл нәтижелер *C. arvense* өсімдігін тотығу

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

стрессімен байланысты метаболикалық өзгерістер кезінде табиғи антиоксиданттардың ықтимал көзі ретінде әрі қарай зерттеуге негіз береді. Алайда жануарлар моделінде алынған нәтижелерді адамның клиникалық тиімділігіне тікелей көшіруге болмайды [35]. Соған қарамастан, қолда бар зерттеулердің нәтижелері бірқатар шектеу. Зерттеулердің басым бөлігінде әртүрлі еріткіштер арқылы алынған стандартталмаған сығындылар пайдаланылғандықтан, олардың нәтижелерін өзара салыстыру қиынға соғады [24,30,34]. Жалпы антиоксиданттық белсенділіктің қалыптасуындағы жекелеген фитохимиялық қосылыстардың нақты үлесі толық анықталмаған. Көптеген авторлар флавоноидтар, фенолдық қышқылдар және басқа метаболиттер арасындағы синергиялық өзара әрекеттесудің маңызды рөл атқаруы мүмкін екенін атап өтеді [21]. *in vivo* зерттеулер тотығу стрессінің биомаркерлеріне оң әсерін көрсеткенімен [35], бұл қосылыстардың молекулалық әсер ету механизмдері, биожетімділігі, фармакокинетикалық ерекшеліктері және ұзақ мерзімді қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтер әлі де жеткіліксіз [36]. Осыған байланысты жүргізілетін болашақ зерттеулер *C. arvense* негізіндегі стандартталған сығындыларды әрі қарай клиникаға дейінгі бағалаудың ғылыми негізін қалыптастыруда маңызды рөл атқарады *C. arvense* өсімдігінің антиоксиданттық белсенділігіне қатысты негізгі мәліметтер 2-кестеде жинақталған.

Бес Cirsium түрінің жапырақтарының сулы сығындыларын салыстырған [33] зерттеудегі TAS 2,31–2,78 ммоль/л аралығы барлық қарастырылған түрлерге тиесілі жиынтық диапазон болып табылады. Бұл аралықты C. arvense түріне тән жеке нәтиже ретінде көрсету дұрыс емес. Түрге тән сандық мән бастапқы жарияланымнан бөлек расталмайынша келтірілмейді.

Кесте 2 - *C. arvense* өсімдігінің антиоксиданттық белсенділігі

Өсімдік бөлігі/сығынды	Талдау әдісі	Белсенділігі/нәтижесі	Оң бақылау	Дереккөз
Тамыр сығындысы	DPPH	Жоғары концентрацияларда α-токоферол мен BHT-тен жоғары белсенділік (C. arvense subsp. vestitum)	α-токоферол, BHT	[24]
Тамыр сығындысы	FRAP	Жоғары тотықсыздандыру қабілеті	BHT	[24]
Тамыр сығындысы	Супероксид радикалдарын залалсыздандыру	BHT-тен жоғары	BHT	[24]
Гүлдің метанолды сығындысы	TAS	TAS = 2,2 ммоль/л	-	[34]
Гүлдің n-бутанолды фракциясы	TAS	Ең жоғары антиоксиданттық белсенділік (TAS = 2,69 ммоль/л)	-	[34]
Этанолды сығынды	DPPH, NO, H_2O_2, супероксид	Дозаға тәуелді белсенділік	Стандартты антиоксиданттар	[30]
етанолды сығынды (жануарларға тәжірибе)	TAC, SOD, CAT, MDA	Антиоксиданттық статус пен липидтік профиль жақсарды	Бақылау тобы	[35]

DPPH - 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; FRAP - ferric reducing antioxidant power; TAS - total antioxidant status; TAC - total antioxidant capacity; SOD - superoxide dismutase;

CAT - catalase; MDA - malondialdehyde; BHT - butylated hydroxytoluene.

5.2 Микробқа қарсы белсенділік: салыстырмалы түрде жақсырақ зерттелген доклиникалық бағыт. Микробқа қарсы агенттерге ғылыми қызығушылық антибиотиктерге төзімді микроорганизмдердің кең таралуымен және қолданыстағы микробқа қарсы препараттар тиімділігінің төмендеуімен байланысты [36,37].

C. arvense сығындыларының әртүрлі бактериялық және саңырауқұлақтық қоздырғыштарға қарсы микробқа қарсы белсенділік көрсетуі мүмкін екені туралы эксперименттік мәліметтер бар. Бірқатар эксперименттік зерттеулерде *C. arvense* өсімдігінің әртүрлі мүшелерінен алынған сығындылардың бактерияға және саңырауқұлақтарға қарсы белсенділігі бағаланған. Жапырақ, сабақ, тамыр және гүлдерінің метанолды сығындылары *Macrophomina phaseolina* саңырауқұлағына қарсы әртүрлі деңгейдегі фунгицидтік әсер көрсеткен. Олардың ішінде жапырақ сығындысы ең жоғары белсенділік танытып, саңырауқұлақ биомассасын шамамен 74 %-ға дейін төмендеткен. Белсенді жапырақ сығындысын GC-MS әдісімен талдау нәтижесінде 10-октадецен қышқылының метил эфирі, бензопиран туындылары, гексадекан қышқылының метил эфирі және 9,12-октадекадиен қышқылының метил эфирі сияқты саңырауқұлаққа қарсы белсенділігі жоғары деп саналатын қосылыстар анықталған. Сол сияқты метанолды сығындының әртүрлі фракциялары *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* және *Micrococcus luteus* сияқты грамоң және грамтеріс бактерияларға қатысты айқын бактерияға қарсы белсенділік көрсеткен. Зерттеу нәтижелері бойынша хлороформды фракцияның *Staphylococcus aureus*-қа қарсы ең жоғары тиімділік танытқаны анықталса, *n*-гексан және хлороформ фракциялары *Aspergillus niger* саңырауқұлағына қарсы күшті фунгицидтік әсер көрсеткен (3-кесте) [39]. Кейінгі уақытта жүргізілген зерттеулерде *C. arvense* сығындыларын дәстүрлі антибиотиктермен бірге қолданудың тиімділігі бағаланған. Атап айтқанда, *C. arvense* сығындысы мен цефиксимнің комбинациясы метицилинге төзімді *Staphylococcus aureus (MRSA), Escherichia coli* және *Acinetobacter baumannii* штамдарына қарсы толық немесе ішінара синергиялық әсер көрсеткен. Өсу кинетикасын талдау барысында бактериялардың көбею қарқыны мен жалпы ақуыз синтезінің айқын төмендігі анықталған, бұл өсімдік сығындыларының антибиотиктердің әсерін күшейте алатынын көрсетеді [40]. Сонымен қатар, өсімдіктің жерүсті бөліктерінен алынған сығындылары әртүрлі патогенді бактерияларға қатысты концентрацияға тәуелді бактерияға қарсы белсенділік танытқан [40]. Жалпы алғанда, қолда бар *in vitro* нәтижелер *C. arvense* сығындыларының микробқа қарсы әлеуетін көрсетеді. Алайда оларды резистентті бактериялық инфекцияларды емдеуде қолдану мүмкіндігін бағалау үшін белсенді қосылыстарды анықтау, қауіпсіздігін зерттеу және стандартталған клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу қажет. *C. arvense* өсімдігінің микробқа қарсы белсенділігіне қатысты негізгі мәліметтер 3-кестеде жинақталып ұсынылған.

Әдеби деректерге сәйкес, флавоноидтар, фенолдық қышқылдар, терпеноидтар және ұшпа қосылыстар микроорганизмдерге бірнеше ықтимал механизм арқылы әсер етуі мүмкін. Оларға жасуша мембранасының өткізгіштігін өзгерту, кейбір ферменттердің белсенділігін төмендету және жасушалық метаболизмге ықпал ету жатады. Алайда бұл механизмдердің нақты *C. arvense* сығындылары үшін тікелей эксперименттік дәлелдері шектеулі. Сондықтан оларды дәлелденген механизмдер емес, ықтимал әсер ету жолдары ретінде қарастырған жөн.

Соған қарамастан, қазіргі таңда жарияланған зерттеулердің нәтижелері әлі де жүйеленбеген және қолданылған экстракция әдістеріне, өсімдік материалының шығу тегіне, сондай-ақ тәжірибе жүргізу шарттарына айтарлықтай тәуелді [17,22,38]. Өсімдіктің әртүрлі морфологиялық бөліктерінен алынған және

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

әртүрлі еріткіштер пайдаланылған сығындылардың микробқа қарсы белсенділігі арасында елеулі айырмашылықтардың болуы зерттеулер нәтижелерін тікелей салыстыруды қиындатады [27,38]. Сонымен қатар, жұмыстардың аз ғана бөлігінде нақты белсенді қосылыстар анықталған, ал олардың фармакокинетикалық қасиеттері, қауіпсіздігі және клиникалық тиімділігі жөніндегі мәліметтер жеткіліксіз [17]. Сондықтан алдағы зерттеулер белсенді компоненттерді биологиялық белсенділікке негізделген тәсілдер арқылы оқшаулауға, микробқа қарсы белсенділікті бағалаудың стандартталған хаттамаларын әзірлеуге, әсер ету механизмдерін молекулалық деңгейде зерттеуге және *C. arvense* негізіндегі препараттарды дәстүрлі микробқа қарсы емдеуге қосымша терапия ретінде қолдану мүмкіндігін бағалауға бағытталуы тиіс.

S. aureus микроорганизміне қатысты [39] зерттеуінде MIC = 0,312 мг/мл тіркелген. Бастапқы авторлар MIC мәндерін жоғары деп сипаттағандықтан, оны алдын ала анықталған белсенділік шегінсіз «күшті әсер» деп бағалау негізсіз. Цефиксиммен біріктіріп қолдану жөніндегі [40] дерек конференция материалында жарияланған және клиникалық синергияны дәлелдемейді.

Кесте 3 - *C. arvense* өсімдігінің микробқа қарсы белсенділігі

Сығынды	**Өсімдік бөлігі**	**Нысана микроорганизм**	**Белсенділігі**	**Негізгі нәтижелері**	**Дереккөз**
Метанолды сығынды	Жапырақ	*Macrophomina phaseolina*	Саңырауқұлаққа қарсы	Биомассаның 10-74% төмендеуі	[27]
Метанолды сығынды	Сабақ	*M. phaseolina*	Саңырауқұлаққа қарсы	Биомассаның 6-57% төмендеуі	[27]
Метанолды сығынды	Тамыр	*M. phaseolina*	Саңырауқұлаққа қарсы	Биомассаның 11-39% төмендеуі	[27]
Хлороформ фракциясы	Бүкіл өсімдік	*Staphylococcus aureus*	Бактерияға қарсы	MIC = 0,312 мг/мл	[39]
Әртүрлі фракциялар	Бүкіл өсімдік	*E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae*	Бактерияға қарсы	Белсенділігі әртүрлі	[39]
n-Гексан фракциясы	Бүкіл өсімдік	*Aspergillus niger*	Саңырауқұлаққа қарсы	Салыстырылған фракциялар арасында белсенділік байқалды	[39]
Жерүсті бөлігінің сығындысы + цефиксим	Жерүсті бөлігі	*MRSA, E. coli, A. baumannii*	Синергиялық әсер	Біріктірілген әсер туралы конференциялық хабарлама; клиникалық растау жоқ	[40]
Жерүсті бөлігінің сығындысы	Жерүсті бөлігі	Әртүрлі бактериялар	Бактерияға қарсы	Дозаға тәуелді тежелу	[40]

5.3 Алдын ала фармакологиялық деректер. C. arvense subsp. vestitum таксонын тікелей зерттеген [24] еңбекте антипролиферативтік және антиоксиданттық көрсеткіштер қарастырылған. Нәтижелер нақты осы түр тармағына, алынған экстрактіге және қолданылған in vitro модельдерге қатысты түсіндіріледі; оларды C. arvense түрінің барлық популяцияларына немесе адамдарға жалпылауға болмайды. Asteraceae өкілдеріне арналған салыстырмалы скрининг [41] тек қосымша контекст береді және C. arvense әсерінің негізгі тікелей дәлелі ретінде қарастырылмайды.

Қабынуға, диабетке қарсы, нейропротекторлық, гепатопротекторлық және акарицидтік әсерлер жөніндегі деректер жеткіліксіз әрі сапасы шектеулі. Сондықтан олар қосымша зерттеуді қажет ететін ықтимал әсерлер ретінде қарастырылады.

Кесте 4 - C. arvense жөніндегі зерттеулердің үлгісі мен әдістемелік шектеулерінің сипаттамалық салыстырылуы

Зерттеу бағыты	Қолжетімді дәлелдер	Дәлелдердің сапалық бағасы	Негізгі шектеулер
Антиоксидантты қ белсенділік	Бірнеше *in vitro* зерттеу және жануарлар моделіндегі жекелеген зерттеу	Бірнеше доклиникалық модельде байқалған; сапаны толық бағалау үшін дерек жеткіліксіз	Стандартталмаған сығындылар, әртүрлі әдістер мен еріткіштер, клиникалық зерттеулердің болмауы
Микробқа қарсы белсенділік	Бактериялар мен саңырауқұлақтарға жүргізілген *in vitro* зерттеулер	Бірнеше доклиникалық модельде байқалған; сапаны толық бағалау үшін дерек жеткіліксіз	MIC анықтау тәсілдерінің әркелкілігі, белсенді қосылыстардың толық анықталмауы, қауіпсіздік деректерінің жеткіліксіздігі
Антипролифератив тік белсенділік	Жасушалық желілердегі жекелеген *in vitro* зерттеулер	Шектеулі бастапқы in vitro деректер	*C. arvense* әсерінің басқа Asteraceae түрлерінен толық ажыратылмауы, механизмдердің расталмауы
Қабынуға қарсы, диабетке қарсы және нейропротекторлық әсерлер	Жекелеген эксперименттік немесе жанама мәліметтер	Жекелеген немесе жанама эксперименттік деректер	Зерттеулер саны аз, стандартталған модельдер мен тәуелсіз растаулар жоқ
Клиникалық тиімділік	Шолуға енгізілген әдебиеттерде клиникалық зерттеулер анықталмады	Қарастырылған әдебиеттерде клиникалық зерттеу анықталмады	Адамдарға жүргізілген зерттеулердің болмауы

Ескерту: кесте сандық немесе GRADE шкаласы бойынша дәлел дәрежесін бермейді. «Бірнеше», «шектеулі» және «жекелеген» деген атаулар тек жарияланған зерттеу бағыттарының сипаттамасы болып табылады; зерттеу сапасы туралы тексерілетін балдық қорытынды шығарылмайды. C. arvense өсімдігінің фитохимиялық топтары мен тәжірибелік белсенділік бағыттарының жинақталған сызбасы 1-суретте ұсынылған. Сызба клиникалық тиімділік деңгейін немесе сандық дәлел рейтингін білдірмейді.



Сурет 1 - Cirsium arvense (L.) Scop. бойынша зерттелген фитохимиялық топтар мен тәжірибелік белсенділік бағыттарының сызбасы (клиникалық дәлел дәрежесі көрсетілмейді)

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

C. arvense өсімдігінің фармакологиялық әсерлері негізінен in vitro, in silico, сығындыларды бағалау және шектеулі жануарлар тәжірибелері арқылы зерттелген. Бұл нәтижелер өсімдіктің биологиялық әлеуетін көрсеткенімен, клиникалық тиімділігін дәлелдемейді. Сондықтан оларды сақтықпен түсіндіріп, стандартталған клиникаға дейінгі зерттеулермен, молекулалық механизмдерді анықтаумен және клиникалық сынақтармен растау қажет.

6. *C. arvense* шикізаты мен экстрактыларын фармацевтикалық стандарттауға ұсынылатын көрсеткіштер. Қолжетімді әдебиеттерді сыни бағалау *C. arvense* өсімдігінің фармацевтикалық қолдануды шектейтін негізгі мәселелердің бірі зерттелген шикізат пен экстрактылардың жеткіліксіз стандартталуы екенін көрсетті. Әртүрлі жұмыстарда өсімдіктің әртүрлі бөліктері, еріткіштер, экстракция режимдері және биологиялық модельдер пайдаланылғандықтан, зерттеу нәтижелерін қайталау және салыстыру қиын.

Осыған байланысты *C. arvense* шикізаты мен экстрактыларын болашақта фармацевтикалық әзірлеу үшін төмендегі минималды сапа көрсеткіштерін қолдану ұсынылады.

Кесте 5 - C. arvense шикізаты, экстрактісі және зерттеу биосынақтары үшін ұсынылатын көрсеткіштердің алдын ала матрицасы

Нысан	Параметр	Бағалау мазмұны	Мәртебесі
А. Өсімдік шикізаты	Ботаникалық сәйкестендіру	Макро-, микроскопиялық белгілер; гербарий ваучері; қажет болса ДНҚ-баркодтау	Фармакопеялық қағидат; түрге тән әдіс нақтыланады
А. Өсімдік шикізаты	Өсімдік мүшесі, шыққан жері және жинау кезеңі	Өсімдік бөлігі, географиялық орын, жинау, кептіру және сақтау құжаттамасы	Болашақ спецификацияға үміткер
А. Өсімдік шикізаты	Кептіргендегі масса жоғалту / ылғал	Тиісті фармакопеялық әдіспен анықтау; шектік норма тәжірибемен белгіленеді	Фармакопеялық қағидат
А. Өсімдік шикізаты	Жалпы күл; қышқылда ерімейтін күл	Минералдық қалдық пен минералдық қоспаларды бақылау	Фармакопеялық қағидат
А. Өсімдік шикізаты	Экстрактивті заттар	Белгіленген еріткішпен, қолдануға жарамдылығы негізделсе анықтау	Шартты фармакопеялық көрсеткіш
А. Өсімдік шикізаты	Бөгде қоспалар	Бөтен өсімдік бөліктері мен өзге механикалық қоспаларды жеке бағалау	Фармакопеялық қағидат
А. Өсімдік шикізаты	Қауіпті ластағыштар және микробиологиялық тазалық	Ауыр металдар, пестицидтер, микотоксиндер, микробтық контаминация тәуекеліне сәйкес	Фармакопеялық қағидат; шектер қолданылуына тәуелді
Б. Экстракт	Экстракция параметрлері	Экстрагент, шикізат/экстракт қатынасы, шығым, температура, уақыт, құрғақ қалдық	Болашақ спецификацияға үміткер
Б. Экстракт	Химиялық профиль	HPLC-DAD / LC-MS арқылы сәйкестендіру, партияаралық салыстыру	Әдіс әзірлеу және валидациялау қажет
Б. Экстракт	Кандидат маркерлер	Хлороген, кофе қышқылдары; лютеолин/апигенин туындылары. Селективтілік, тұрақтылық, стандарт қолжетімділігі тексеріледі	Валидацияны талап ететін кандидаттар
Б. Экстракт	Сандық талдау және тұрақтылық	Маркерлердің мөлшері, сериияаралық вариабельдік, сақтау кезіндегі өзгерістер	Валидацияны талап етеді
Б. Экстракт	Қалдық еріткіштер және ластағыштар	Экстрагентке, дәрілік нысан мен қауіптерге сай бақылау	Фармакопеялық қағидат

B. Зерттеу көрсеткіштері	Антиоксиданттық сынақтар	DPPH/FRAP/TAS: протокол, бақылаулар, қайталаным және химиялық профильмен байланыс	Зерттеушілік тест; сапа нормасы емес
B. Зерттеу көрсеткіштері	Микробқа қарсы және өзге биотесттер	MIC, жасушалық модельдер: бақылаулар, биологиялық қайталаным, қауіпсіздік	Зерттеушілік тест; клиникалық әсерді дәлелдемейді

Кесте 5 нормативтік спецификация емес. Маркер ретінде ұсынылған қосылыстардың селективтілігі, аналитикалық анықталуы, референс-стандарттарының қолжетімділігі, химиялық тұрақтылығы, партияаралық өзгергіштігі және зерттелетін биологиялық көрсеткішпен ықтимал байланысы эксперименттік түрде дәлелденуі қажет [21,26,30]. Нақты рұқсат етілетін шектер жеткілікті сериялар бойынша валидациялық деректер жиналғаннан кейін ғана белгіленеді.

Антиоксиданттық немесе микробқа қарсы белсенділікке арналған тәжірибелік тесттер шикізаттың сәйкестендіру, тазалық және сандық анықтау көрсеткіштерін алмастырмайды. Оларды өнімнің болашақ сапа спецификациясына қосу үшін талдамалық әдістің жарамдылығы, сынақтың қайталанғыштығы және мақсатты қолданумен байланысы бөлек негізделуі тиіс.

7. Болашақ зерттеу бағыттары. *C. arvense* өсімдігінің фармацевтикалық әлеуетін объективті бағалау үшін болашақ зерттеулер төрт негізгі бағытта жүргізілуі тиіс. Біріншіден, өсімдіктің әртүрлі географиялық аймақтарда және жинау кезеңдерінде алынған үлгілерінің фитохимиялық профилін HPLC-MS, UPLC-MS және басқа да заманауи аналитикалық әдістер арқылы салыстыру қажет [42,43]. Екіншіден, биологиялық белсенді қосылыстарды бөліп алып, олардың сандық құрамын және әсер ету механизмдерін анықтау маңызды. Үшіншіден, стандартталған экстрактылардың жедел және ұзақ мерзімді уыттылығын, фармакокинетикасын және биожетімділігін бағалайтын клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілуі тиіс. Төртіншіден, шикізат пен экстрактылардың сапа көрсеткіштерін әзірлеп, доклиникалық деректер жеткілікті болған жағдайда ғана клиникалық зерттеулерді жоспарлау қажет. Бұл бағыттар *C. arvense* негізіндегі өнімдердің тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелді түрде бағалауға мүмкіндік береді.

8. Шолудың шектеулері. Осы жұмыстың бірқатар шектеулері бар. Біріншіден, шолу сыни сипатта болғандықтан, жарияланымдарды іріктеу жүйелі шолуларға тән толық хаттама бойынша жүргізілген жоқ. Екіншіден, зерттеулерде өсімдіктің әртүрлі бөліктері, экстракция әдістері, еріткіштер, концентрациялар және биологиялық модельдер қолданылған, бұл нәтижелерді тікелей салыстыруды қиындатады. Үшіншіден, қолжетімді деректердің басым бөлігі *in vitro* зерттеулерге негізделген, ал жануарларға және адамдарға жүргізілген зерттеулер саны шектеулі. Сондықтан шолуда сипатталған фармакологиялық әсерлерді клиникалық тиімділік ретінде түсіндіруге болмайды.

Қауіпсіздік деректері жөніндегі шектеу: токсикологиялық зерттеулердің, фармакокинетика мен биожетімділік деректерінің жеткіліксіздігі қауіптің жоқтығын білдірмейді. Қолжетімді клиникалық жарияланымдардың анықталмауы да толыққанды клиникалық іздеудің теріс нәтижесімен тең емес. Сондықтан емдік доза, қауіпсіздік шегі немесе клиникалық көрсетілім туралы қорытынды жасалмайды.

9. Қорытынды. *Cirsium arvense* бойынша жарияланған зерттеулер өсімдіктің әртүрлі фенолдық қосылыстардың, флавоноидтардың, тритерпендер мен стеролдардың көзі екенін көрсетеді. Антиоксиданттық және микробқа қарсы белсенділіктер жөніндегі деректер басқа фармакологиялық бағыттармен салыстырғанда көбірек болғанымен, олардың басым бөлігі стандартталмаған сығындыларды пайдаланған in vitro зерттеулерден алынған.

Ұсынылған матрица фармакогностикалық зерттеулерді жоспарлауға арналған

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

бастапқы әдістемелік негіз болып табылады. Антиоксиданттық және микробқа қарсы бағыттарда бастапқы эксперименттік деректер бар, ал антипролиферативтік және өзге ықтимал әсерлерді растау шектеулі. Шикізат пен экстрактілер үшін бекітілген түрге тән сандық нормалар, салыстырылатын сериялар және клиникалық қауіпсіздік дәлелдері жеткіліксіз. Сондықтан зерттелген объектіні стандартталған дайын дәрілік өнім ретінде бағалау ерте.

Зерттеулер арасындағы өсімдік бөліктері, экстракция тәсілдері, еріткіштер, дозалар және бағалау модельдері бойынша айырмашылықтар нәтижелердің қайталанғыштығын шектейді. Клиникалық тиімділік, ұзақ мерзімді қауіпсіздік, фармакокинетика және биожетімділік жөніндегі дәлелдер жеткіліксіз.

Қазіргі кезеңде *C. arvense* клиникалық қолдануға дайын дәрілік өсімдік шикізаты ретінде емес, әрі қарай зерттеуді қажет ететін перспективалы фармакогностикалық нысан ретінде бағалануы тиіс. Келесі кезеңі ботаникалық сәйкестендіруді, химиялық маркерлерді таңдауды, экстрактылардың серияаралық біркелкілігін, қауіпсіздігін және стандартталған доклиникалық модельдерді қамтуы қажет.

Осы шолуда ұсынылған стандарттау көрсеткіштерінің матрицасы *C. arvense* шикізаты мен экстрактыларына арналған болашақ сапа спецификацияларын әзірлеудің бастапқы әдістемелік негізі ретінде қолданылуы мүмкін.

REFERENCES

1 Latif R, Nawaz T. Medicinal plants and human health: A comprehensive review of bioactive compounds, therapeutic effects, and applications. Phytochemistry Reviews. 2026;25:2299-2342. https://doi.org/10.1007/s11101-025-10194-7

2 Shah AB, Kim YJ, Lee KS, Han SH, Byun Y, Lee KY, Natural products modulating interleukin-mediated pathways for anti-allergic and immunomodulatory effects. Natural Product Reports. 2026;43:685–717. https://doi.org/10.1039/d5np00074b/v1/review2

3 Chihomvu P, Ganesan A, Gibbons S, Woollard K, Hayes MA. Phytochemicals in Drug Discovery-A Confluence of Tradition and Innovation. Int J Mol Sci. 2024;25(16):8792. doi:10.3390/ijms25168792.

4 Hasan F, Thippamma K, Kumar V, Baiseitova A, Ikram M, Shah AB. Natural products targeting Alzheimer's disease via NF-κB pathway: A review. CNS & Neurological Disorders Drug Targets. 2025;24. https://doi.org/10.2174/0118715273397045250922054643

5 Vaou N, Stavropoulou E, Voidarou C, Tsigalou C, Bezirtzoglou E. Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. Microorganisms. 2021;9:2041. https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041

6 Plants of the World Online. Kew Science. Cirsium Mill. Available online: http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30001899-2 (accessed on 14 April 2026).

7 Aggarwal G, Kaur G, Bhardwaj G, Mutreja V, Sohal HS, Nayik GA, Bhardwaj A, Sharma A. Traditional uses, phytochemical composition, pharmacological properties, and the biodiscovery potential of the genus Cirsium. Chemistry. 2022;4(4):1161-1192. https://doi.org/10.3390/chemistry4040079

8 Luo W, Wu B, Tang L, Li G, Chen H, Yin X. Recent research progress of Cirsium medicinal plants in China. J Ethnopharmacol. 2021;280:114475. https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114475

9 Balkrishna A, Sharma H, Kukreti A, Kumari A, Saini P, Arya V, Kumar A. Traditional uses and phytopharmacology of *Cirsium arvense*: Bioprospecting potential of a weed from temperate biome. J Appl Pharm Sci. 2024;14(7):30-37. https://doi.org/10.7324/japs.2024.168589

10 Ebel R, Eating Instead of Managing It?—A systematic literature review on potential uses of Creeping thistle as food and medicinal plant. J Crop Improv. 2023;37(4):595-625. https://doi.org/10.1080/15427528.2022.2126419

11 Khan ZUH, Ali F, Khan SU, Ali I. Phytochemical study on the constituents from *Cirsium arvense*. Mediterr J Chem. 2011;1(2):64-69. https://doi.org/10.13171/mjc.1.2.2011.07.10.00

12 Duke JA, Ayensu ES. Medicinal plants of China; Algonac (MI): Reference Publications, Inc.; USA, 1985.

13 Wu JN, Wu JN. An illustrated Chinese materia medica. Oxford (NY): Oxford University Press; 2005.

14 DoganY, Nedelcheva A, Łuczaj Ł, Drăgulescu C, Stefkov G, Maglajlic´ A, Ferrier J, Papp N, Hajdari A, Mustafa B. Of the importance of a leaf: the ethnobotany of sarma in Turkey and the Balkans. J Ethnobiol Ethnomed. 2015;11:26. https://doi.org/10.1186/s13002-015-0002-x

15 Kalle R, Sõukand R. Historical ethnobotanical review of wild edible plants of Estonia (1770s–1960s). Acta Soc Bot Pol. 2012;81(4):271-281. https://doi.org/10.5586/asbp.2012.033

16 McClay AS, Saunders C. *Cirsium arvense* (L.) Scopoli, Canada thistle/Chardon des champs (Asteraceae). In: Biological Control Programmes in Canada, 2013-2023. Oxfordshire: CABI; 2024. p. 448-464. https://doi.org/10.1079/9781800623279.0049
17 Tang X, Xie M, Gou J, Chen L, Tian J, Zhang X, Lu Y, Wang H. Antibacterial activity of plants in Cirsium: A comprehensive review. Chin J Integr Med. 2024;30(9):835-841. https://doi.org/10.1007/s11655-024-3757-2
18 Ashmita C, Pretty R, Lalita S, Dheeraj G, Reena A, Pushpa D. *Cirsium arvense*: A Multi-potent weed. Ann. Biol. 2020;36:442–447.
19 Tiley GED. Biological Flora of the British Isles: *Cirsium arvense* (L.) Scop. J. Ecol 2010;98(4):938–983. https://doi.org/10.1111/j.1365-2745.2010.01678.x
20 Davis S, Mangold J, Menalled F, Orloff N, Miller Z, Lehnhoff E. A meta-analysis of Canada thistle (*Cirsium arvense*) management. Weed Sci. 2018;66(4):548–557. doi:10.1017/wsc.2018.6.
21 Kartbayeva E, Seitimova G, Satmbekova D, Mukhitdin M, Kabdylkanova E, Kipchakbayeva A. *Cirsium arvense* and Cirsium vulgare: comparative ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological review. Molecules. 2026;31:1211. https://doi.org/10.3390/molecules31071211
22 Khan ZUH, Khan S, Chen Y, Wan P. In vitro antimicrobial activity of the chemical constituents of *Cirsium arvense* (L.). J. Med. Plants Res. 2013;7:1894–1898.
23 Akhtar N, Haq IU, Mirza B. Phytochemical analysis and comprehensive evaluation of antimicrobial and antioxidant properties of 61 medicinal plant species. Arab. J. Chem. 2018;11(8):1223–1235. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.01.013
24 Demirtas I, Tufekci AR, Yaglioglu AS, Elmastas M. Studies on the antioxidant and antiproliferative potentials of *Cirsium arvense* Subsp. vestitum. J. Food Biochem. 2017;41:e12299. https://doi.org/10.1111/jfbc.12299
25 Naveed M, Malak N, Ullah Z, Ullah S, Amin N, Ahmad I, Khan MA, Ben Said M, Belkahia H, Giantsis IA. In vitro and in silico study and pharmacokinetic analysis of the acaricidal effectiveness of *Cirsium arvense* extract against Rhipicephalus microplus. Sci. Rep. 2025;15:25717. https://doi.org/10.1038/s41598-025-11276-4
26 Kozyra M, Skalicka-Woz´niak K. Quantitative analysis of flavonoids and phenolic acids from inflorescences and aerial parts of selected Cirsium species using ASE method. Acta Pol. Pharm. 2014;71(5):877–881.
27 Banaras S, Javaid A, Shoaib A, Ahmed E. Antifungal activity of *Cirsium arvense* extracts against phytopathogenic fungus Macrophomina phaseolina. Planta Daninha 2017;35:e017162738. https://doi.org/10.1590/s0100-83582017350100014
28 Ferdosi MFH, Khan IH, Javaid A, Fardosi MFA. GC-MS examination of methanolic extract of *Cirsium arvense* flowers. Pak. J. Weed Sci. Res. 2021;27(2):207–214. https://doi.org/10.28941/pjwsr.v27i2.946
29 Nugroho A, Choi JS, Park HJ. Analysis of flavonoid composition of Korean herbs in the family of Compositae and their utilization for health. Nat. Prod. Sci. 2016;22(1):1–12. https://doi.org/10.20307/nps.2016.22.1.1
30 Hossain ML, Monjur-Al-Hossain ASM, Sadhu SK. HPLC profiling and evaluation of in-vitro antioxidant activity of *Cirsium arvense* L. (Family: Asteraceae). J. Pharmacogn. Phytochem. 2016;5(2):272–277.
31 Dehjurian A, Lari J, Motavalizadehkakhky A. Anti-bacterial activity of extract and the chemical composition of essential oils in *Cirsium arvense* from Iran. J. Essent. Oil Bear. Plants 2017;20(5):1162–1166. https://doi.org/10.1080/0972060x.2017.1377639
32 Shivani DP. Review article on *Cirsium arvense*. Int. J. Pharm. Sci. 2024;2:1793–1808.
33 Nazaruk J, Czechowska SK, Markiewicz R, Borawska MH. Polyphenolic compounds and in vitro antimicrobial and antioxidant activity of aqueous extracts from leaves of some Cirsium species. Nat. Prod. Res. 2008;22(18):1583–1588. https://doi.org/10.1080/14786410701825053
34 Nazaruk J. Antioxidant activity and total phenolic content in Cirsium five species from north–east region of Poland. Fitoterapia. 2008;79(3):194–196. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.11.008
35 Nisar Z, Shah SMA, Ayaz S, Rashid A, Mustafa I. Taraxacum officinale and *Cirsium arvense* methanolic extracts ameliorate oxidative stress and lipid profile in high fat diet-induced hypercholesterolemic rats. J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol. 2023;30:e472–e482. https://doi.org/10.53555/jptcp.v30i19.3630
36 Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, Lyu Y, Chen X, Liu K. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. Acta Pharm. Sin. B 2019;9(6):1113–1144. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.001
37 Büyüker SM, Jamal SB, Abbasi SW, Faheem M, Jahan S. Virtual screening of a series of phytocompounds from Polygonum cuspidatum for identification of potential antibacterial drug candidates: An in-silico and drug design approaches. Nat. Prod. Sci. 2024;30(2):148–160. https://doi.org/10.20307/nps.2024.30.2.148
38 Zouine N, Ghachtouli NE, Abed SE, Koraichi SI. A comprehensive review on medicinal plant extracts as antibacterial agents: Factors, mechanism insights and future prospects. Sci. Afr. 2024;26:e02395. https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02395
39 Khan A, Amin A, Khan MA, Ali I. In vitro screening of *Cirsium arvense* for potential antibacterial and antifungal activities. Pak. J. Pharm. Sci. 2011;24(4):519–522.
40 Zahid Z, Kyyaly A, Jubrail J. Potentiation of antibacterial activity of cefixime in synergy with *Cirsium arvense* (L.) Scop. Against resistant bacterial isolates. Med. Sci. Forum 2025;35:9. https://doi.org/10.3390/msf2025035009

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

41 Csupor-Löffler B, Hajdú Z, Réthy B, Zupkó I, Máthé I, Rédei T, Falkay G, Hohmann J. Antiproliferative activity of Hungarian Asteraceae species against human cancer cell lines. Part II. Phytother. Res. 2009;23(8):1109–1115. https://doi.org/10.1002/ptr.2755
42 La Barbera G, Capriotti AL, Cavaliere C, Montone CM, Piovesana S, Samperi R, Zenezini Chiozzi R, Laganà A. Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for the analysis of phytochemicals in vegetal-derived food and beverages. Food Res. Int. 2017;100:28–52. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.080
43 Nagar PS, Rane S, Dwivedi M. LC-MS/MS standardization and validation of glycyrrhizin from the roots of Taverniera cuneifolia: A potential alternative source of Glycyrrhiza glabra. Heliyon 2022;8:e10234. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10234
44 Hurkul MM, Cetinkaya A, Yayla S, Ozkan SA. Advanced sample preparation and chromatographic techniques for analyzing plant-based bioactive chemicals in nutraceuticals. J Chromatogr Open. 2024;5:100131. https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2024.100131
45 Shah AB, Lee KY. Integrative metabolomics and system pharmacology reveal the antioxidant blueprint of Psoralea corylifolia. Sci. Rep 2025;15:28632 https://doi.org/10.1038/s41598-025-14469-z
46 Donno D, Boggia R, Zunin P, Cerutti AK, Guido M, Mellano MG, Prgomet Z, Beccaro GL. Phytochemical fingerprint and chemometrics for natural food preparation pattern recognition: An innovative technique in food supplement quality control. J. Food Sci. Technol. 2016;53(2):1071–1083. https://doi.org/10.1007/s13197-015-2115-6
47 Upton R, Agudelo I, Cabrera Y, Caceres A, Calderón A, Calzada F, Camacho R, da Costa F, Dobrecky C, Enciso R. A U.S. Pharmacopeia (USP) overview of Pan American botanicals used in dietary supplements and herbal medicines. Front. Pharmacol. 2024;15:1426210. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1426210
48 Zhakipbekov KS, Ashirov MZ, Umurzakhova GZ, Kapsalyamova EN, Bakytzhanova AB, Omirbayeva AY., Kayupova E., Zhumalina KZ., Ibragimova AG., Serikbayeva EA., Farkhatova AD. Cirsium arvense (L.) Scop.: Phytochemistry, Traditional Uses, Pharmacological Activities, and Future Therapeutic Potential. Plants. 2026;15(12):1835. doi:10.3390/plants15121835.

Авторлардың үлесі:
Серикбаева Э. А. - Зерттеудің ғылыми тұжырымдамасын қалыптастыруға, дизайны бойынша әдістемелік кеңес беруге, нәтижелерді интерпретациялауға және қолжазбаны ғылыми редакциялауға қатысты.
Жакипбеков К. С. - *Cirsium* түрлерінің таралуы, биологиясы мен табиғи популяцияларын қорғау бойынша ғылыми кеңес беріп, фитохимиялық және фармакологиялық деректерді талдауға қатысты.
Бақытжанова А. Б. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеуге, сыни, мақаланың негізгі мәтінін дайындауға және қолжазбаны рәсімдеуге қатысты.
Pavel M. - фитохимиялық және фармакологиялық бөлімдер бойынша ғылыми кеңес берді, морфологиялық сипаттамалардың дұрыстығын тексеруге және жұмыстың ғылыми мазмұнын жетілдіруге қатысты.
Аширов М. З. - фитохимиялық зерттеулер бойынша ғылыми кеңес беріп, биологиялық белсенді қосылыстарға қатысты мәліметтерді жүйелеуге қатысты.
Рахымбаев Н. А. - фармакологиялық бөлімдер бойынша ғылыми кеңес беріп, нәтижелерді талқылауға қатысты.
Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді. Қолжазба бір мезгілде басқа журналдың қарауында емес.
Байланысты жарияланым. Бұған дейін авторлар ұжымының бір бөлігі *Cirsium arvense* өсімдігінің ботаникасы, дәстүрлі қолданылуы, фитохимиясы және фармакологиялық әлеуетіне арналған жалпы ағылшын тіліндегі шолуды дайындауға қатысқан. Осы қолжазба басқа зерттеу мәселесіне — дәлел деңгейін, зерттеулердің әдістемелік шектеулерін және шикізат пен экстрактылардың фармацевтикалық стандарттауға дайындығын сыни бағалауға арналған. Байланысты жарияланым мәтінде көрсетіліп, редакцияға ашық түрде хабарланды.
Қаржыландыру. Зерттеу «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ-ның ішкі гранттық қаржыландыруы аясында № 0125РКИ0346 «Дала тікенқурайы (*Cirsium arvense* L.) шикізатын фармакогностикалық зерттеу және өсімдік субстанциясын әзірлеу» жобасы бойынша орындалды

Вклад авторов:
Серикбаева Э. А. - участие в разработке концепции исследования, научно-методическое руководство, интерпретация результатов и научное редактирование рукописи.
Жакипбеков К. С. - научное консультирование по вопросам распространения, биологии и рационального использования видов рода *Cirsium*, участие в анализе фитохимических и фармакологических данных.
Бакытжанова А. Б. - разработка концепции исследования, проведение поиска и анализа литературы для нарративного обзора, сбор и систематизация данных, подготовка основного текста и оформление рукописи.
Pavel M.- научное консультирование по фитохимическим и фармакологическим разделам, проверка морфологических характеристик и участие в совершенствовании научного содержания работы.
Аширов М. З. - консультирование по фитохимическим исследованиям и участие в систематизации данных о биологически активных соединениях.
Рахымбаев Н. А. - консультирование по фармакологическим разделам и участие в обсуждении результатов исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Рукопись не находится одновременно на рассмотрении другого журнала.
Связанная публикация. Ранее часть авторов участвовала в подготовке англоязычного обзора, посвященного ботанике, традиционному применению, фитохимии и фармакологическому потенциалу *Cirsium arvense*. Рукопись посвящена другому исследование - критической оценке уровня доказательств, методологических ограничений исследований и готовности сырья и экстрактов к фармацевтической стандартизации. Связанная публикация процитирована в тексте и раскрыта редакции.
Финансирование
Исследование выполнено при финансовой поддержке внутреннего гранта НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова» в рамках проекта № 0125РКИ0346 «Фармакогностическое исследование сырья бодяка полевого (*Cirsium arvense* L.) и разработка растительной субстанции»

Authors' Contributions:
Elmira Serikbayeva contributed to the study concept, provided scientific supervision, participated in data interpretation, and critically revised the manuscript.
Kairat Zhakipbekov provided scientific consultation on the distribution, biology, and sustainable use of *Cirsium* species and contributed to the interpretation of phytochemical and pharmacological data.
Ardak Bakytzhanova contributed to the study concept, conducted the literature search and analysis for the narrative review, systematized the data, and prepared the manuscript.
Pavel Mucaji provided expert consultation on the phytochemical and pharmacological sections, verified the morphological descriptions, and contributed to strengthening the scientific content of the manuscript.
Murat Ashirov contributed to the phytochemical section and assisted in the systematization of data on bioactive compounds.
Nurgali Rakhymbayev provided scientific consultation on the pharmacological sections and contributed to the discussion of the results.
Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest. The manuscript is not under simultaneous consideration by another journal.
Related Publication. Some members of the author group previously contributed to a broad English-language review addressing the botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacological potential of *Cirsium arvense*. The present manuscript addresses a different research question: the critical appraisal of the level of evidence, methodological limitations, and readiness of the plant material and extracts for pharmaceutical standardization. The related publication is cited in the manuscript and has been disclosed to the editor.
Funding
This research was funded by an internal research grant from Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan) under project No. 0125РКИ0346, “Pharmacognostic Study of *Cirsium arvense* L. Raw Material and Development of a Herbal Substance.”

Авторлар туралы мәліметтер:
Серикбаева Э. А. - PhD, қауым.проф., «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, e-mail: elmira.asyl@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3576-0993
Жакипбеков К. С. - PhD, қауым.проф., «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, e-mail: kairat_phd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Бақытжанова А. Б. – PhD докторант, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, E-mail: ardakbakytzhanova@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0009-0008-8177-1865
Pavel M. – PharmDr, PhD, проф., Коменский университеті, Братислава, Словакия. E-mail: mucaji@fpharm.uniba.sk, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4490-2615
Аширов М. З. - PhD, ғылыми атағы жоқ қауым.проф., С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, E-mail: m_pharm@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6056-0224
Рахымбаев Н. А. - PhD, ғылыми атағы жоқ қауым.проф., С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, E-mail: nr_farma@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1183-2083
Хат-хабарға жауапты автор: Бақытжанова Ардақ Бақытжанқызы, E-mail: ardakbakytzhanova@gmail.com

Сведения об авторах:
Серикбаева Э. А. - PhD, ассоц.проф., НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», E-mail: elmira.asyl@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3576-0993
Жакипбеков К. С. - PhD, ассоц.проф., заве.кафедрой, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», E-mail: kairat_phd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Бакытжанова А. Б. - PhD докторант, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», E-mail: ardakbakytzhanova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-8177-1865
Pavel M. - PharmDr, PhD, проф. Университет Коменского, Братислава, Словакия. E-mail: mucaji@fpharm.uniba.sk, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4490-2615

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Аширов М. З. – PhD, ассоц.проф. без ученого, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», E-mail: m_pharm@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6056-0224
Рахымбаев Н. А. - PhD, ассоц.проф. без ученого звания, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», E-mail: nr_farma@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1183-2083
Автор для корреспонденции: Бақытжанова А.Б., E-mail: ardakbakytzhanova@gmail.com

Information about the Authors:
Elmira Serikbayeva - PhD, Associate Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, E-mail: elmira.asyl@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3576-0993
Kairat Zhakipbekov - PhD, Associate Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, E-mail: kairat_phd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Ardak Bakytzhanova - PhD Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, E-mail: ardakbakytzhanova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-8177-1865
Pavel Mučaji - PharmDr, PhD, Professor, Comenius University, Bratislava, Slovakia. E-mail: mucaji@fpharm.uniba.sk, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4490-2615
Murat Ashirov - PhD, Associate Professor (without academic title), Asfendiyarov Kazakh National Medical University, E-mail: m_pharm@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6056-0224
Nurgali Rakhymbayev - PhD, Associate Professor (without academic title), Asfendiyarov Kazakh National Medical University, E-mail: nr_farma@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1183-2083
Corresponding Author: Ardak Bakytzhanova, E-mail: ardakbakytzhanova@gmail.com

Алынды: 2026 жылғы 22 шілде
Қабылданды: 2026 жылғы 09 қазан
Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 қазан
ӘОЖ: 615.322:543.06
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.14

Мақала түрі: *Түпнұсқа ғылыми мақала*

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДА ӨСЕТІН МАСАҚША ДЕНДРОСТЕЛЛЕРА (DENDROSTELLERA AMMODENDRON) ШӨБІНІҢ ФИЗИКА-ХИМИЯЛЫҚ САПА КӨРСЕТКІШТЕРІН ЭКСПЕРИМЕНТТІК БАҒАЛАУ

Мерханова Б.Н. [1], Орынбасарова К.К. [2], Рахманова Г.С. [2], Турсубекова Б.И. [1]
[1]М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы
[2]«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Дәрілік өсімдік шикізатының физика-химиялық сапа көрсеткіштерін зерттеу оны бастапқы сипаттау және болашақтағы фармакогностикалық стандарттау үшін қажет.
Мақсаты. Түркістан облысында жиналған Dendrostellera ammodendron жерүсті бөліктерінің жекелеген физика-химиялық сапа көрсеткіштерін алдын ала сипаттау.
Материалдар мен әдістер. 2026 жылғы маусымда Түркістан облысының Шардара өңірінде гүлдеу кезеңінде жиналған Dendrostellera ammodendron өсімдігінің жерүсті бөліктері зерттелді. Електік талдау, кептіру кезіндегі масса жоғалуын, жалпы және қышқылда ерімейтін күлді, бөгде қоспаларды, сондай-ақ әртүрлі еріткіштермен алынған құрғақ қалдықты анықтау әдістері қолданылды. Әр еріткішпен экстракция бір рет жүргізілді (n=1).
Нәтижелер. Жалпы күл мөлшері 2,20 ± 0,20% (n=5) болды. Кестедегі деректер бойынша қышқылда ерімейтін күлдің орташа мөлшері 0,461% құрады. Бастапқы және соңғы өлшеу массаларынан қайта есептелген кептіру кезіндегі масса жоғалуы орта есеппен 6.27 ± 1.75% (n=5) болды; өлшеу хаттамасында бір үлгінің кептіру барысында массасы артқаны тіркелгендіктен, бұл нәтиже алдын ала деп бағаланады. Экстракция кезінде алынған құрғақ қалдық массалары 0,06–0,63 г аралығында болды.
Қорытынды. Алынған нәтижелер зерттелген өсімдік материалындағы кейбір физика-химиялық көрсеткіштерді алдын ала сипаттайды. Бір реттік экстракция нәтижелері еріткіштердің салыстырмалы тиімділігі туралы түпкілікті қорытынды жасауға жеткіліксіз.
Түйінді сөздер: Dendrostellera ammodendron; дәрілік өсімдік шикізаты; физика-химиялық көрсеткіштер; жалпы күл; қышқылда ерімейтін күл; ылғалдылық; экстрактивті заттар.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ТРАВЫ ДЕНДРОСТЕЛЛЕРЫ КОЛОСОВИДНОЙ (DENDROSTELLERA AMMODENDRON), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Мерханова Б.Н. [1], Орынбасарова К.К. [2], Рахманова Г.С. [2], Турсубекова Б.И. [1]
[1] Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М.Ауезова, г.Шымкент, Республика Казахстан.
[2]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан

Введение. Лекарственное растительное сырьё требует воспроизводимой оценки физико-химических показателей качества. Исследование представляет первичную характеристику надземных частей Dendrostellera ammodendron из Туркестанской области.
Цель. Описать отдельные физико-химические показатели надземных частей Dendrostellera ammodendron, собранных в Туркестанской области.
Материалы и методы. Изучены надземные части растения, собранные в июне 2026 г. в окрестностях Шардары. Определяли размерные фракции, потерю массы при высушивании, общую и кислотонерастворимую золу, посторонние примеси и сухой остаток после экстракции водой, этанолом, хлороформом и гексаном. Каждая экстракция выполнялась однократно (n=1).
Результаты. Среднее содержание общей золы составило 2,20 ± 0,20% (n=5), кислотонерастворимой золы - 0,461%. Пересчёт потери массы при высушивании по опубликованным исходным и конечным массам дал 6.27 ± 1.75% (n=5). В одной серии измерений отмечена нестабильность массы при сушке. При различных растворителях

масса сухого остатка находилась в диапазоне 0,06–0,63 г; процентный выход экстрактивных веществ не рассчитывали ввиду отсутствия данных об испарённом объёме аликвоты.
Заключение. Полученные результаты характеризуют отдельные физико-химические свойства исследованного материала и служат предварительной основой для дальнейшего изучения. Для установления нормативов качества необходимы исследования независимых партий и подтверждение ботанической идентичности.
Ключевые слова: Dendrostellera ammodendron; лекарственное растительное сырьё; физико-химические показатели; общая зола; кислотонерастворимая зола; влажность; экстрактивные вещества.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF PHYSICOCHEMICAL QUALITY PARAMETERS OF DENDROSTELLERA AMMODENDRON HERB COLLECTED IN THE TURKISTAN REGION, KAZAKHSTAN

Merkhanova B.N. [1], **OrynbasarovaK.K.** [2], **Rakhmanova G.S.**[2], **Turusbekova B.I.** [1]
[1] *M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan*
[2] *JSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent, Republic of Kazakhstan*

Introduction. Measurement of physicochemical parameters is an initial step toward quality assessment of herbal raw materials. This study describes selected characteristics of Dendrostellera ammodendron aerial parts collected in southern Kazakhstan.
Objective. To provide a preliminary description of selected physicochemical parameters of Dendrostellera ammodendron aerial parts collected in the Turkistan Region, Kazakhstan.
Methods. Aerial parts collected near Shardara during flowering in June 2026 were analyzed for sieve fractions, loss on drying, total ash, acid-insoluble ash, foreign matter and the dry residue obtained with six solvents. Each solvent extraction was performed once (n=1).
Results. Mean total ash was 2.20 ± 0.20% (n=5), and the reported mean acid-insoluble ash was 0.461%. Recalculation of loss on drying from the recorded initial and final masses yielded 6.27 ± 1.75% (n=5); one drying sequence showed an inconsistent mass trajectory. Dry-residue masses for the tested solvents ranged from 0.06 to 0.63 g. Percentage extractive yields could not be reliably determined without aliquot-volume data.
Conclusion. The measurements provide a preliminary description of selected physicochemical quality parameters. Confirmation of botanical identity and analysis of independent batches are necessary before establishing general raw-material quality specifications.
Keywords: Dendrostellera ammodendron; herbal raw material; physicochemical quality; total ash; acid-insoluble ash; loss on drying; extractive matter.

Кіріспе. Дәрілік өсімдік шикізатының сапасын бағалау оның сапалық көрсеткіштерін анықтау, тазалығын бақылау және белгіленген талаптарға сәйкестігін қамтамасыз етуде маңызды рөл атқарады [1]. Шикізат сапасын стандарттау кезінде морфологиялық және анатомиялық белгілерімен қатар, ылғалдылық, күлділік, ұсақталу дәрежесі, бөгде қоспалар және экстрактивті заттар мөлшері сияқты физика-химиялық көрсеткіштер ескеріледі.
Масақша дендростеллера (Dendrostellera ammodendron) Орталық Азияның құмды аймақтарында таралған өсімдік түрі ретінде сипатталған [2,3]. Аталған өсімдікке қатысты анатомиялық-морфологиялық зерттеулер жарияланған [5], алайда оның жекелеген физика-химиялық сапа көрсеткіштерін зерттеу туралы мәліметтер шектеулі. Осы жұмыстың мақсаты - Түркістан облысынан алынған жерүсті бөліктерін бастапқы физика-химиялық тұрғыдан сипаттау.
Материалдар мен әдістер. Зерттеу үшін 2026 жылғы маусымда Түркістан облысының Шардара өңірінде гүлдеу кезеңінде жиналған Dendrostellera ammodendron өсімдігінің жерүсті бөліктері пайдаланылды. Шикізат бөгде қоспалардан тазартылып, кептіріліп, талдауға дейін құрғақ жерде сақталған. Гербарийлік үлгінің тіркеу нөмірі мен жеке ботаникалық сәйкестендіру хаттамасы тіркелмеген. Жинау нүктесінің координаттары, кептіру температурасы және сақтау ұзақтығы туралы егжей-тегжейлі деректер қарастырылып отырған зерттеу құжаттамасында жоқ.
Шикізаттың ұсақталу дәрежесі анықтау. Шикізаттың ұсақталу дәрежесі 4; 2,8; 2; 1 және 0,5 мм тесіктері бар електер арқылы елеу әдісімен анықталды. Елеу барысында шикізаттың қосымша ұсаталуына жол

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

берілмеді. Елеу процесі Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеяға сәйкес жүргізілді [6].

Ұсақталу дәрежесін бағалау кезінде әрбір електе қалған және електен өткен шикізат өлшеніп алынды. Үлгі алдын ала өлшенген бюкске орналастырылып кептіру шкафында тұрақты массаға дейін кептірілді. Електен өткен шикізат мөлшері елек үстінде қалған шикізаттың жалпы массасының 1%-нан аспаса, елеу процессі аяқталды деп есептеледі [6].

Жалпы күлділікті және 10%-дық тұз қышқылы ерітіндісінде ерімейтін күл мөлшерін анықтау

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының I басылымы, 1-томының 2.4.16 жалпы фармакопеялық мақаласына сәйкес жалпы күл мөлшері анықталады. Жалпы күл дәрілік өсімдік шикізатын 500°С температурада тұрақты массаға дейін қыздыру нәтижесінде алынатын минералды қалдық болып табылады. Оның құрамында өсімдікке тән табиғи минералды заттар, сонымен қатар, шикізатты жинау және кептіру барысында түсетін құм, топырақ және ұсақ тас бөлшектері және бөгде минералды қоспалар кіреді [6].

Шикізаттағы жалпы күлдің мөлшері (%) келесі формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{m1x100x100}{mx(100-W)}(\%) \quad (1)$$

m- күйдіруге дейінгі шикізат сынамасының массасы, г;

m_1 – күйдіргеннен кейін алынған күлдің массасы, г;

W – шикізатты кептіру кезіндегі массаның жоғалуы, % (2-кесте)

Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл мөлшері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының I басылымы, 1-томының 2.8 жалпы фармакопеялық әдістемесіне сәйкес анықталды. Бұл көрсеткіш 10%-дық хлорсутек қышқылында ерімейтін минералды қалдықтың мөлшерін сипаттайды және 100 г шикізатқа шаққанда есептеледі [6].

10%-дық хлорсутек қышқылы ерітіндісінде ерімейтін күлдің мөлшері (%) келесі формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{(m2-m1)x100x100}{mx(100-W)}(\%) \quad (2)$$

m_1 – күлдің массасы, г;

m – сүзгінің массасы, г;

m_2 – шикізаттың массасы, г;

W – шикізатты кептіру кезіндегі массаның жоғалуы, % (3-кесте)

Ылғалдылықты анықтау

Тауартанулық талдау кезінде дәрілік өсімдік шикізатының ылғалдылығы оның құрамындағы гигроскопиялық ылғал мен басқа да ұшқыш заттардың мөлшері ретінде бағаланалы [6]. Ауада кептірілген дәрілік өсімдік шикізатының құрамында 10–15% мөлшерде гигроскопиялық ылғал болады. Ылғалдың мөлшері шамадан тыс жоғары болса, шикізат сапасы төмендеп және бұзылуына алып келеді. Осындай жағдайда шикізат түсі өзгеріп, өзіне тән емес жағымсыз иіс пайда болуы, зең саңырауқұлақтарының түзілуі және әсер етуші заттардың құрамының өзгерісі байқалады. Шикізатты бұл түрі фармацевтикалық мақсатта қолдануға жарамсыз болып табылады.

Дәрілік өсімдік шикізаты үшін нормативтік-техникалық құжаттарда ылғалдылықтың рұқсат етілетін шекті мөлшері бекітілген. Ылғалдылықты анықтау әдістемесі Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясында (ҚР МФ) көрсетілген талаптар мен ұсыныстарға сәйкес жүргізілді [6].

Шикізаттың ылғалдылығы келесі формула бойынша есептеледі:

$$x = \frac{(m-m1)x100}{m}(\%), \quad (3)$$

m- кептіруге дейінгі шикізаттың массасы;

m_1- кептіруден кейінгі шикізаттың массасы (6-кесте)

Экстрактивті заттардың мөлшерін анықтау

Шикізат құрамындағы экстрактивті заттардың мөлшері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы талаптарына сәйкес анықталды (ҚР МФ, 1-том, 564-бет) [6]. Зерттеу барысында экстрагенттер ретінде тазартылған су, 40%, 70% және 90%-дық этил спирті, хлороформ және гексан қолданылды.

Экстрактивті заттарды анықтау үшін 3,0 г ұсақталған өсімдік шикізаты пайдаланылды. Шикізат пен экстрагент қатынасы 1:10, экстракция уақыты 120 минут болды. Тазартылған су, 40%, 70%, 90% этанол, гексан және хлороформ қолданылды. Әр экстрагентпен бір реттік экстракция жүргізілді (n=1). Алынған сүзіндіден аликвота буландырылып, құрғақ қалдық 102 ± 2,5 °С температурада тұрақты массаға дейін кептірілген. Аликвота көлемінің бастапқы өлшеу жазбаларында нақты көрсетілмеуіне байланысты алынған құрғақ қалдық массасы ғана салыстырмалы сипаттамалық көрсеткіш ретінде берілді.

$$x = \frac{m1x100}{m2}(\%),$$

m_1 – қоспалардың массасы, г;

m_2 – талдауға алынған шикізат массасы, г (9-кесте)

Статистикалық талдау. Бес қайталама өлшеудің нәтижелері үшін арифметикалық орташа және таңдама стандартты ауытқу есептелді. Кептіру кезіндегі масса жоғалуы бастапқы үлгі массасы мен кептіруге дейінгі және кейінгі жалпы массаның айырмасына сәйкес қайта есептелді.

Экстрактивті заттар мөлшерін пайызбен есептеу әдісі толық экстракт көлемі мен буландырылған аликвота үлесін ескереді; осы тәжірибеде аликвота көлемі құжатталмағандықтан, пайыздық мәндер қолданылмады.

Бөгде қоспалардың мөлшерін анықтау

Дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептіру барысында түсуі мүмкін бөгде қоспаларды анықтау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының «2.8.2 Бөгде қоспалар» бөлімі талаптарына сәйкес жүргізілді (ҚР МФ, I том, 2.8.2, 223-бет) [6].

Зерттеу үшін 100 г шикізатты таза қағаз бетіне жұқа қабатпен жайып, бөгде қоспаларды көзбен шолу және 6^x үлкейткіш әйнек көмегімен анықталды. Анықталған органикалық және минералды қоспалар шикізаттан бөлініп алынып, жеке-жеке өлшенді. Бөгде қоспалардың мөлшері шикізат массасына шыққандағы пайыздық мөлшерде есептеледі.

Бөгде қоспалардың мөлшері (%) мына формула бойынша есептелді:

(5)

Қайталамалар жеке өсімдік партиялары емес, бір жиналған материалға жүргізілген аналитикалық анықтаулар ретінде түсіндірілді. Әр экстрагентпен бір ғана экстракция (n=1) жасалғандықтан, экстрагенттер арасында статистикалық салыстыру жүргізілмеді.

Зерттеу нәтижесі.

Шикізаттың ұсақталу дәрежесі

Кесте 1 – Масақша дендростеллера шикізатының ұсақталу дәрежесі

№	Елек өлшемі, мм	Електен өтпеген ДӨШ, %	Електен өткен ДӨШ, %
1	4 мм	18,17	—
2	2,8 мм	3,11	
3	2 мм	1,8	
4	1 мм	1,5	
5	0,5 мм	0,54	
Барлығы		25,12	74,88

Електік талдау нәтижелері 1-кестеде келтірілген. Шикізаттың ірі және ұсақ бөлшектер үлесі фракциялық құрамды сипаттайды; материалдың фракциялық біркелкілігін бағалау үшін әрбір електегі қалдықтың үлесі пайдаланылды.

Жалпы күлді анықтау

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Кесте 2 - Масақша дендростеллера шикізатының жалпы күл мөлшері

№	Тигельдің массасы, г	ДӨШ массасы,г	Тигель+ ДӨШ, г	1 сағ, кейін ДӨШ массасы,г	1 сағ. кейінгі ДӨШ массасы, г	30 минут. кейінгі ДӨШ массасы,г	30 мин. кейінгі ДӨШ масасы,г	Күл массасы	Күл мөлшері %
1	44,8988	3	47,8988	44,9812	44,9733	44,9728	44,9723	0,074	2,46
2	44,5945	3	47,5945	44,9731	44,6586	44,6531	44,6526	0,0581	1,93
3	51,5095	3	54,5095	51,5861	51,5777	51,5768	51,5765	0,067	2,23
4	38,3241	3	41,3241	38,3943	38,3867	38,3866	38,3860	0,0625	2,08
5	35,5123	3	38,5123	35,5903	35,5810	35,5808	35,5806	0,0685	2,28

Кесте 3 - Зерттеудің метрологиялық сипаттамасы

Көрсеткіштер	Зерттеудің метрологиялық сипаттамасы					
	n	$X_{орт}$, %	S_x^2	S_x	d	E
Жалпы күл	5	2,196	0,04053	0,20132	0,09003	4,10%

Зерттеу нәтижесінде жалпы күл мөлшері 1,93-2,46% аралығында болды. Орташа мәні 2,196% құрады.

10%-дық хлорсутек қышқылы ерітіндісінде ерімейтін күлдің мөлшері

Кесте 4. Масақша дендростеллера шикізатының 10%-дық хлорсутек қышқылы ерітіндісінде ерімейтін күл мөлшері

№	Тигельдің массасы, г	Күл массасы, г	Тигель мен сүзгі күлінің массасы, г	30 минут. кейінгі ДӨШ массасы,г	10%-дық хлорсутек қышқылында ерімейтін күл массасы, г	10%-дық хлорсутек қышқылында ерімейтін күл мөлшері, %
1	44,898	0,0740	0,00085	44,9174	0,0186	0,592
2	44,594	0,0581	0,00085	44,6080	0,0135	0,422
3	51,5095	0,0670	0,00085	51,5243	0,0148	0,465
4	38,3241	0,0625	0,00085	38,3373	0,0132	0,412
5	35,5123	0,0685	0,00085	35,5256	0,0133	0,415

Кесте 5 - Зерттеудің метрологиялық сипаттамасы

Көрсеткіштер	Зерттеудің метрологиялық сипаттамасы					
	n	$X_{орт}$, %	S_x^2	S_x	d	E
10%-дық хлорсутек қышқылы ерітіндісінде ерімейтін күлдің мөлшері	5	0,4612	0,0058	0,07618	0,03407	7,39 %

Қышқылда ерімейтін күлдің жеке анықтауларында 0,412–0,592% мәндері көрсетілген (4-кесте). Бес анықтау бойынша орташа мәні 0,461% болды. Өлшеу нәтижелері зерттелген үлгідегі қышқылда ерімейтін минералдық қалдықтың аз мөлшерін сипаттайды.

Дәрілік өсімдік шикізатының ылғалдылығын анықтау

Кесте 6 - Масақша дендростеллера шикізатының ылғалдылық мөлшері

№	Бюкстің массасы, г	ДӨШ массасы, г	Бюкс+ ДӨШ, г	2 сағ. кептіруден кейінгі	1 сағ. Кептіруден кейінгі	30 минут. кейінгі ДӨШ массасы,г	Кептіруден кейінгі ДӨШ масасы,г	Ылғалдылық %

				ДӨШ массасы,г	ДӨШ массасы, г			
1	25,37	3	28,37	28,19	28,18	28,16	2,79	7,00
2	52,75	3	55,75	55,56	55,55	55,51	2,76	8,00
3	23,46	3	26,46	26,25	26,25	26,24	2,78	7,33
4	24,25	3	27,25	27,06	27,06	27,14	2,89	3,67
5	36,37	3	39,37	39,22	39,22	39,21	2,84	5,33

Кесте 7 - Зерттеудің метрологиялық сипаттамасы

Көрсеткіштер	Зерттеудің метрологиялық сипаттамасы					
	n	$X_{орт}$, %	S_x^2	S_x	d	E
Ылғалдылық	5	6,27	3,078	1,754	—	—

Кептіру кезіндегі масса жоғалуын бастапқы және соңғы өлшеу деректерінен қайта есептегенде 7,00; 8,00; 7,33; 3,67 және 5,33% алынды (6-кесте). Орташа мәні 6.27 ± 1.75% болды (n=5). Төртінші сынамада кептірудің соңғы кезеңінде масса 27,06 г-нан 27,14 г-ға артқан, бұл өлшеу тұрақтылығын шектейді; сондықтан көрсеткіш алдын ала бағалау ретінде қарастырылады.

Экстрактивті заттардың мөлшері

Кесте 8 - Әртүрлі экстрагенттермен алынған құрғақ қалдықтың тіркелген массалары (бір реттік экстракциялар)

№	Экстрагент	Шикізат пен экстрагенттің арақатынасы	Экстракция уақыты, мин	Құрғақ қалдық мөлшері	Экстрактивтілік, % (анықталмаған)
1	40% -дық этил спирті	1:10	120	0,55	—
2	70% -дық этил спирті	1:10	120	0,57	—
3	90% -дық этил спирті	1:10	120	0,63	—
4	Тазартылған су	1:10	120	0,26	—
5	Гексан	1:10	120	0,06	—
6	Хлороформ	1:10	120	0,15	—

Экстракциядан кейінгі құрғақ қалдықтың ең жоғары тіркелген массасы 90%-дық этанол қолданылған үлгіде болды (0,63 г). 70%-дық этанол үшін 0,57 г, 40%-дық этанол үшін 0,55 г тіркелді. Экстракт көлемі мен буландырылған аликвота көлемінің толық қатынасы көрсетілмегендіктен, салыстырмалы пайыздық шығым анықталмады. Қайталаулар болмағандықтан, еріткіштердің салыстырмалы артықшылығы жөнінде қорытынды жасалмайды.

Бөгде қоспалардың мөлшерін

Кесте 9 - Шикізат құрамындағы органикалық және минералды қоспалардың мөлшері

Шикізат атауы	Қоспа, %	
	Органикалық	Минералды
Масақша дендростеллера	0,33±0,01 0,35±0,01 0,38±0,01 0,43±0,01 0,46±0,01	0,16±0,01 0,25±0,01 0,17±0,01 0,22±0,01 0,18±0,01

Зерттеу нәтижесінде органикалық және минералды бөгде қоспалардың мөлшері 0,5%-дан аспады.

Талқылау

Бұл зерттеуде Түркістан облысынан алынған Dendrostellera ammodendron жерүсті бөліктерінің жекелеген сапа көрсеткіштері қарастырылды. Басқа өсімдіктерге қатысты жарияланған нәтижелермен [1,7,9] сандық салыстыру тек бағдарлық мәнге ие: әртүрлі түрлердің морфологиясы, жинау мезгілі, жергілікті

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

жағдайы, кептіруі және әдістемесі өзгеше. Сондықтан салыстырмалы мәндердің төмен немесе жоғары болуы зерттелетін шикізаттың фармакопеялық жарамдылығын өздігінен дәлелдемейді.

Зерттелген өсімдік материалының жалпы күлінің орташа мәні 2,20% болды; бұл өлшем шикізаттағы минералдық қалдықты сипаттайды. Қышқылда ерімейтін күлдің орташа мәні 0,461% ретінде тіркелді. Аталған көрсеткіштер морфологиялық немесе химиялық сәйкестендіруді алмастырмайды және өздігінен дәрілік мақсатта қолдануға жарамдылықты дәлелдемейді.

Еріткіштермен жүргізілген экстракция нәтижелері тек бір реттік тәжірибелерді сипаттайды. 90%-дық этанолмен алынған құрғақ қалдықтың тіркелген массасы басқалардан жоғары болғанымен, пайдаланылған аликвоталардың толық көлемдері белгісіз және статистикалық қайталаулар жүргізілмеген. Осыған байланысты пайыздық экстрактивтілік немесе экстракцияның оңтайлы режимі туралы дәлелді қорытынды жасауға негіз жоқ.

Зерттеудің шектеулері. Өсімдік үлгісін растаушы гербарийлік тіркеу және тәуелсіз биологиялық партиялар туралы толық ақпарат жоқ; шикізатты кептіру және сақтау шарттары шектеулі сипатталған. Экстракциялар жеке қайталаусыз жасалған, ал кейбір бастапқы өлшеулерде массалардың тұрақтылығы бұзылған. Химиялық профиль мен қауіпсіздік көрсеткіштері талданбаған. Сондықтан қорытындылар зерттелген материалдың алдын ала физика-химиялық сипаттамасымен шектеледі.

Қорытынды. Түркістан облысының Шардара өңірінде жиналған Dendrostellera ammodendron жерүсті бөліктерінің жекелеген физика-химиялық көрсеткіштері бағаланды. Жалпы күл мөлшері 2,20 ± 0,20%, қышқылда ерімейтін күл 0,461% болды. Кептіру кезіндегі масса жоғалуы бастапқы жазбалар бойынша қайта есептеліп, өлшеу тұрақтылығына байланысты алдын ала нәтижеге жатқызылды.

Өсімдік шикізатының сапасына ортақ нормативтерді негіздеу үшін ботаникалық түрін гербарий арқылы сәйкестендіру, тәуелсіз партияларды зерттеу және химиялық профильді анықтау қажет. Қазіргі деректер одан арғы зерттеулерге арналған бастапқы сипаттама болып табылады.

Қолда бар деректер бір өсімдік материалы бойынша бастапқы сапа сипаттамасын береді, бірақ фармакопеялық шекті нормаларды белгілеуге және еріткіштердің салыстырмалы тиімділігін статистикалық дәлелдеуге жеткіліксіз.

Болашақ зерттеулер үшін ботаникалық сәйкестендіруді гербарийлік үлгімен рәсімдеу, кемінде бірнеше тәуелсіз партияны талдау, хроматографиялық химиялық профиль алу, экстракцияны қайталау және деректердің есептік дұрыстығын тексеру ұсынылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Uminska K, Georgiyants V, Drapak I, Ivanauskas L, Mykhailenko O. Qualitative and quantitative standardisation of Epilobium angustifolium L. leaves according to pharmacopoeial requirements. Pharm Sci Adv. 2026;4:100114. doi:10.1016/j.pscia.2026.100114.

2 Dendrostellera ammodendron (Kar. & Kir.) Botsch. Плантариум: растения и лишайники России и сопредельных стран [Интернет]. Доступно по: https://www.plantarium.ru/

3 Фархад ТЕ, Елеусіз ИӘ, Абдухашимов ЕФ. Өсімдіктердің кейбір түрлері экстракттарының химиялық құрамын анықтау. Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының хабаршысы. 2022;4(98), т. 5:93-94.

4 Datkhayev YU, Seitimova GA, Burasheva GSh. Acidic and vitamin composition of Dendrostellera stachyoides, Thymelaeaceae family. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020;(1-1):71-76.

5 Kalzhan AB, Anes AT, Makhatov BK, Bukharbayeva AE. Анатомо-морфологические исследования травы Dendrostellera ammodendron, произрастающей в Туркестанской области. Қазақстан медицина және фармация журналы. 2025;4.

6 Государственная фармакопея Республики Казахстан. 1-е изд. Т. 1. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы»; 2008.

7 Levaya YK, Atazhanova GA, Ishmuratova MY, Zholdasbayev ME, Medeshova AT. Evaluation of histochemical profile and numerical indicators of Salvia dumetorum, growing in Central Kazakhstan. Res J Pharm Technol. 2025;18(12). doi:10.52711/0974-360X.2025.00879.
8 Абдуллабекова РМ и др. Определение технологических параметров и экстрактивных веществ растительного сырья. Фармация Казахстана. 2022;(6).
9 Medeshova A, Orazbayeva P, Dosai A, Essedova A, Kaiyrbekova K, Mukhametzhanova Z, et al. The study of technological parameters and numerical indicators of the quality of raw materials Inula helenium L. Res J Pharm Technol. 2025;18(10):4810-4814. doi:10.52711/0974-360X.2025.00693.
10 Dauletova MD, Umbetova AK, Burasheva GSh, Chaudhari MI, Gemedieva NZh. Сравнительное изучение минерального состава и доброкачественности растений рода Atraphaxis virgata, Atraphaxis pyrifolia. Известия НАН РК. Серия химических наук. 2023;3(456):50-60. doi:10.32014/2023.2518-1491.176.

REFERENCES

1 Uminska K, Georgiyants V, Drapak I, Ivanauskas L, Mykhailenko O. Qualitative and quantitative standardisation of Epilobium angustifolium L. leaves according to pharmacopoeial requirements. Pharm Sci Adv. 2026;4:100114. doi:10.1016/j.pscia.2026.100114.
2 Dendrostellera ammodendron (Kar. & Kir.) Botsch. Плантариум: растения и лишайники России и сопредельных стран [Интернет]. Доступно по: https://www.plantarium.ru/
3 Фархад ТЕ, Елеусіз ИӘ, Абдухашимов ЕФ. Өсімдіктердің кейбір түрлері экстракттарының химиялық құрамын анықтау. Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының хабаршысы. 2022;4(98), т. 5:93-94.
4 Datkhayev YU, Seitimova GA, Burasheva GSh. Acidic and vitamin composition of Dendrostellera stachyoides, Thymelaeaceae family. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020;(1-1):71-76.
5 Kalzhan AB, Anes AT, Makhatov BK, Bukharbayeva AE. Анатомо-морфологические исследования травы Dendrostellera ammodendron, произрастающей в Туркестанской области. Қазақстан медицина және фармация журналы. 2025;4.
6 Государственная фармакопея Республики Казахстан. 1-е изд. Т. 1. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы»; 2008.
7 Levaya YK, Atazhanova GA, Ishmuratova MY, Zholdasbayev ME, Medeshova AT. Evaluation of histochemical profile and numerical indicators of Salvia dumetorum, growing in Central Kazakhstan. Res J Pharm Technol. 2025;18(12). doi:10.52711/0974-360X.2025.00879.
8 Абдуллабекова РМ и др. Определение технологических параметров и экстрактивных веществ растительного сырья. Фармация Казахстана. 2022;(6).
9 Medeshova A, Orazbayeva P, Dosai A, Essedova A, Kaiyrbekova K, Mukhametzhanova Z, et al. The study of technological parameters and numerical indicators of the quality of raw materials Inula helenium L. Res J Pharm Technol. 2025;18(10):4810-4814. doi:10.52711/0974-360X.2025.00693.
10 Dauletova MD, Umbetova AK, Burasheva GSh, Chaudhari MI, Gemedieva NZh. Сравнительное изучение минерального состава и доброкачественности растений рода Atraphaxis virgata, Atraphaxis pyrifolia. Известия НАН РК. Серия химических наук. 2023;3(456):50-60. doi:10.32014/2023.2518-1491.176.

Авторлардың үлесі

Мерханова Б.Н. – Масақша дендростеллера шөбіне тауартанулық талдау бойынша зертханалық талдаулар жүргізу, эксперименттік деректерді өңдеу.

Орынбасарова К.К. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, зерттеудің мақсаты мен міндеттерін қою, Түркістан облысында Шардара аудандарында масақша дендростеллера өсімдік шикізатын жинауды ұйымдастыру, алынған деректерді түсіндіруге және қолжазбаны дайындауға қатысу.

Турсубекова Б.И.- зерттеудің әдістемелік қамтамасыз етілуіне қатысу, аналитикалық әдістерді таңдау және негіздеу, нәтижелерді статистикалық өңдеу және оларды ғылыми тұрғыдан түсіндіру.

Рахманова Г.С. - зерттеу нәтижелерін жинақтау, ғылыми мақаланы рәсімдеу, мәтінді сыни редакциялау және жариялауға дайындау.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру және демеушілік қолдау: Зерттеу жұмысы сыртқы қаржыландырусыз орындалды.

Бұл қолжазба бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда қарастырылмаған және ешбір журналға бір уақытта ұсынылмаған.

Деректердің қолжетімділігі. Мақалада өлшеу нәтижелері мен есептелген жиынтық көрсеткіштер келтірілген; жекелеген лабораториялық хаттамалар және шикізаттың тіркелген гербарийлік үлгісі жарияланбаған.

Вклад авторов:

Мерханова Б.Н. - проведение лабораторных исследований по товароведческому анализу травы дендростеллеры колосовидной, обработка и анализ экспериментальных данных.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Орынбасарова К.К. - разработка концепции исследования, постановка цели и задач исследования, организация сбора растительного сырья дендростеллеры колосовидной в Шардаринском районе Туркестанской области, участие в интерпретации полученных данных и подготовке рукописи.
Турсубекова Б.И. - участие в методическом обеспечении исследования, выбор и обоснование аналитических методов, статистическая обработка результатов и их научная интерпретация.
Рахманова Г.С.- обобщение результатов исследования, оформление научной статьи, критическое редактирование текста и подготовка рукописи к публикации.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования.
Заявление о публикации: Настоящая рукопись ранее не публиковалась, не находится на рассмотрении в других изданиях и не была одновременно направлена в какой-либо другой журнал.

Author Contribution:
B.N. Merkhanova - conducted laboratory studies on the pharmacognostic analysis of *Dendrostellera ammodendron* herb and performed the processing and analysis of the experimental data.
K.K. Orynbasarova - developed the research concept, defined the study objectives and tasks, organized the collection of *Dendrostellera ammodendron* plant material in the Shardara District of the Turkistan Region, and participated in the interpretation of the obtained data and manuscript preparation.
B.I. Tursubekova - contributed to the methodological support of the study, selected and justified the analytical methods, performed the statistical analysis of the results, and provided their scientific interpretation.
G.S. Rakhmanova - summarized the research findings, prepared the scientific manuscript, critically revised the text, and finalized the manuscript for publication.
Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.
Funding: This research received no external funding.
Publication Statement: This manuscript has not been published previously, is not under consideration by any other journal, and has not been submitted simultaneously to any other publication.
Data availability. Aggregate results and recorded measurements are presented in the manuscript. Individual laboratory records and a deposited botanical voucher are not included in the publication.

Авторлар туралы мәліметтер:
Мерханова Балжан Нұрланқызы 1-ші оқу жылының магистранты, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: m.b.n_2004@bk.ru, 87071438334, https://orcid.org/0009-0006-3013-9830
Орынбасарова Күлпан Кенжебаевна: фарм.ғ.к., профессор, Фармация ғылыми зерттеу орталығының басшысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: kulpan_ok@mail.ru, +77017537260 https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Рахманова Гулнара Саттархановна: жаратылыстану ғылымдарының магистрі, Фармация ғылыми зерттеу орталығының ғылыми қызметкері, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Турсубекова Баян Изтелуовна: доцент, химия және фармацевтикалық инженерия кафедрасының меңгерушісі, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: btursubekova@inbox.ru, https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Хат-хабарға жауапты автор: Мерханова Балжан Нұрланқызы E-mail: m.b.n_2004@bk.ru

Сведения об авторах:
Мерханова Балжан Нурлановна – магистрант 1-го года обучения, Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М. Ауэзова, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: m.b.n_2004@bk.ru, тел.: +7 707 143 8334. https://orcid.org/0009-0006-3013-9830
Орынбасарова Кульпан Кенжебаевна – кандидат фармацевтических наук, профессор, руководитель Научно-исследовательского центра фармации, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: kulpan_ok@mail.ru, тел.: +7 701 753 7260. https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Рахманова Гульнара Саттархановна – магистр естественных наук, научный сотрудник Научно-исследовательского центра фармации, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru. https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Турсубекова Баян Изтелуовна – доцент, заведующая кафедрой химии и фармацевтической инженерии, Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М. Ауэзова, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: btursubekova@inbox.ru.
Автор для корреспонденции:
Мерханова Балжан Нурлановна. E-mail: m.b.n_2004@bk.ru. https://orcid.org/0009-0006-3013-9830

Information about the Authors:
Balzhan N. Merkhanova – First-year Master's student, M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan.
E-mail: m.b.n_2004@bk.ru, Tel.: +7 707 143 8334. https://orcid.org/0009-0006-3013-9830
Kulpan K. Orynbasarova - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Research Center of Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: kulpan_ok@mail.ru, Tel.:+77017537260 https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Gulnara S. Rakhmanova - Master of Natural Sciences, Researcher at the Research Center of Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru. https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Bayan I. Tursubekova – Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: btursubekova@inbox.ru. https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Corresponding Author: Balzhan N. Merkhanova E-mail: m.b.n_2004@bk.ru

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Алынды: 2026 жылғы 22 шілде
Қабылданды: 2026 жылғы 09 қазан
Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 қазан
ӘОЖ: 582.6/.9
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.15

Мақала түрі: *Түпнұсқалық ғылыми мақала*

ШЫҒЫСТЫҚ ТЕКЕСАҚАЛ (*DODARTIA ORIENTALIS*) ШӨБІНДЕГІ ФЛАВОНИДТАРДЫ АНЫҚТАУ

Мұхидин Ж.Н. [1], Орынбасарова К.К. [2], Рахманова Г.С. [2], Турсубекова Б.И. [1]
[1]М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент, Қазақстан
[2]«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан

Кіріспе. Мақала отандық фармацевтика ғылымы мен өндірісі үшін қолжетімді өсімдік шикізаты негізінде тиімді фитопрепараттар жасаудың өзекті мәселесіне арналған. Әдеби мәліметтерге сүйенсек өсімдіктің биологиялық белсенді қосылыстарға бай екені және қабынуға қарсы, микробқа қарсы, сондай-ақ аллергияға қарсы белсенділік танытады деген мәліметтер кездеседі. Алайда, отандық флорада кең таралған бұл өсімдіктің химиялық құрамы мен флавоноидтар профилі заманауи фармацевтика тұрғысынан әлі де терең зерттеуді қажет етеді. Фитотерапияның дамуын ескере отырып, шығыстық текесақалдың химиялық құрамын жүйелі түрде талдау өте маңызды. Сонымен қатар, бұл нәтижелер аталған өсімдік шикізаты негізінде тиімділігі жоғары, қауіпсіз отандық фитопрепараттар мен сұйық экстрактілерді жасаудың, оларды стандарттаудың және фармакологиялық әлеуетін одан әрі бағалаудың ғылыми-тәжірибелік негізі болып табылады.
Мақсаты. Шығыстық текесақал (*Dodartia orientalis* L.) шөбінің жерүсті бөлігінен флавоноидтарды бөліп алуға тиімді концентрациядағы экстрагентті таңдау, алынған экстрактан флавоноидтарға талдау жүргізу үшін ИҚ-спектроскопия және ЖЭСХ әдістерін қолдану.
Әдістер. Зерттеу барысында әртүрлі концентрациядағы этанол ерітінділері қолданылып, флавоноидтарды бөліп алуға арналған экстрагент ретінде 70% этанолдың жарамдылығы бағаланды. Экстрактідегі флавоноидтардың жалпы мөлшерін сандық бағалау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес ИҚ-спектроскопия және ЖЭСХ әдістерімен орындалды.
Нәтижелер. ИҚ-спектроскопия шығыстық текесақал сығындысында флавоноидтарға тән функционалдық топтардың бар екенін және гиперозидті СҮ-мен бірдей екенін көрсетті. ЖЭСХ әдісімен гиперозид (0,963%), рутин (0,412%) және дигидрокверцетин (0,341%) сәйкестендірілді. Үш флавоноидтың жиынтық мөлшері абсолютті құрғақ шикізатқа шаққанда 1,716% құрады.
Талқылаулар. Алынған нәтижелер шығыстық текесақал шөбінің құрамындағы флавоноидтардың сандық сипаттамаларын айқын көрсетті. Өсімдік шикізатында жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие негізгі фенолды қосылыстар - рутин, гиперозид және дигидрокверцетин бары анықталды.
Қорытынды. Алынған нәтижелер шығыстық текесақал дәрілік шөбінің шикізат базасын кеңейту үшін негіз болып табылады

Түйін сөздер: шығыстық текесақал, *Dodartia orientalis*, химиялық талдау, экстракция, флавоноидтар, ИҚ-спектроскопия, биологиялық белсенді заттар, Мемлекеттік фармакопея, ЖЭСХ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ ДОДАРЦИИ ВОСТОЧНОЙ (*DODARTIA ORIENTALIS*)

Мұхидин Ж.Н. [1], К.К.Орынбасарова[2], Г.С.Рахманова[2], Б.И.Турсубекова[1]
[1]Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М.Ауезова, г.Шымкент, Республика Казахстан
[2]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан

Введение. Статья посвящена актуальной проблеме создания эффективных фитопрепаратов на основе доступного растительного сырья для отечественной фармацевтической науки и промышленности. Согласно литературным данным, данное растение богато биологически активными соединениями и обладает противовоспалительной, антимикробной, а также антиаллергической активностью. Однако химический состав и профиль флавоноидов этого растения, широко распространенного в отечественной флоре, все еще требуют глубокого изучения с точки зрения современной фармацевтики. Учитывая развитие фитотерапии, систематический анализ химического состава додарции восточной имеет важное значение. Кроме того, полученные результаты служат научно-практической основой для разработки, стандартизации и дальнейшей

оценки фармакологического потенциала высокоэффективных и безопасных отечественных фитопрепаратов и жидких экстрактов на основе данного растительного сырья.
Цель. Подбор экстрагента с оптимальной концентрацией для выделения флавоноидов из надземной части травы додарции восточной (*Dodartia orientalis* L.), исследование флавоноидного состава полученного экстракта с методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ.
Методы. В ходе исследования использовались растворы этанола различных концентраций и была оценена пригодность 70% этанола в качестве экстрагента для извлечения флавоноидов. Количественная оценка общего содержания флавоноидов в экстрактах выполнялась методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан.
Результаты. ИК-спектроскопия показала наличие функциональных групп, характерных для флавоноидов, в экстракте додарции восточного и подтвердила их идентичность стандартному образцу гиперозида. Методом ВЭЖХ были идентифицированы гиперозид (0,963%), рутин (0,412%) и дигидрокверцетин (0,341%). Суммарное содержание трех флавоноидов в пересчете на абсолютно сухое сырье составило 1,716%.
Обсуждение. Полученные результаты четко продемонстрировали количественные характеристики флавоноидов в траве додарции восточной. В растительном сырье установлено наличие основных фенольных соединений, обладающих высокой антиоксидантной активностью-рутина, гиперозида и дигидрокверцетина.
Заключение. Полученные результаты служат основой для расширения сырьевой базы лекарственной травы додарции восточной.
Ключевые слова: додарция восточная, *Dodartia orientalis*, химический анализ, экстракция, флавоноиды, ИК-спектроскопия, биологически активные вещества, Государственная фармакопея, ВЭЖХ.

IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN *DODARTIA ORIENTALIS* HERB

MukhidinZh.N. [1], Orynbasarova K.K. [2], RakhmanovaG.S. [2], TursubekovaB.I. [1]
[1]M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan
[2]JSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent, Republic of Kazakhstan

Introduction. The article is devoted to the urgent issue of developing effective phytopreparations based on accessible plant raw materials for domestic pharmaceutical science and industry. According to literature data, the plant is rich in biologically active compounds and exhibits anti-inflammatory, antimicrobial, and anti-allergic activities. However, the chemical composition and flavonoid profile of this plant, which is widespread in the local flora, still require in-depth study from the perspective of modern pharmacy. Given the development of phytotherapy, a systematic analysis of the chemical composition of *Dodartia orientalis* is of great importance. Furthermore, these results serve as a scientific and practical basis for the development, standardization, and further evaluation of the pharmacological potential of highly effective and safe domestic phytopreparations and liquid extracts derived from this herbal raw material.
Aim. Select an extracting agent with an optimal concentration for isolating flavonoids from the aerial parts of *Dodartia orientalis* L. and using the result extract for IR spectroscopy and HPLC methods for analyzing flavonoids.
Methods. In the course of the study, ethanol solutions of various concentrations were used, and the suitability of 70% ethanol as an extractant for the isolation of flavonoids was evaluated. Quantitative evaluation of the total flavonoid content in the extracts was performed using IR spectroscopy and HPLC methods in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan.
Results. FT-IR spectroscopy revealed the presence of functional groups characteristic of flavonoids in the extract of Dodartia orientalis. Hyperoside (0,963%), rutin (0,412%), and dihydroquercetin (0,341%) were identified using HPLC. The total content of the three flavonoids was 1,716% based on absolutely dry raw material.
Discussion. IR-spectroscopy revealed the presence of functional groups characteristic of flavonoids in the extract of *Dodartia orientalis* and showed identity to the hyperoside reference standard. The main phenolic compounds with high antioxidant activity - rutin, hyperosid, and dihydroquercetin - were identified in the plant material.
Conclusion. The results obtained serve as a foundation for expanding the raw material base of the medicinal herb *Dodartia orientalis*.
Keywords: *Dodartia orientalis*, chemical analysis, extraction, flavonoids, IR-spectroscopy, biologically active substances, State Pharmacopoeia, HPLC.

Кіріспе

Отандық фармацевтика өндірісін дамытудың негізгі бағыттарының бірі - қолжетімді өсімдік шикізаты негізінде тиімді, қауіпсіз және бәсекеге қабілетті фитопрепараттарды жасау болып табылады. Өсімдіктер құрамындағы полифенолды қосылыстар, атап айтқанда флавоноидтар, өзінің айқын антиоксиданттық, қабынуға қарсы және бактерияға қарсы белсенділігімен заманауи медицина мен фармацияда алар үлесі көп. Өсімдік текті фитопрепараттардың фармакологиялық белсенділігі олардың

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

құрамындағы биологиялық белсенді заттарға, әсіресе флавоноидтарға тығыз байланысты [1]. Бірнеше in vitro зерттеулері флавоноидтардың тотығу стресінің деңгейін төмендетуге, қабынуға қарсы медиаторлардың бөлінуін азайтуға, апоптоздың алдын алуға және басқа да пайдалы әсерлер көрсетуге қабілетті екенін растады [2]. Бұдан бөлек, флавоноидтардың көптеген биологиялық әсерлері олардың жасушалық сигналдық жолдарды реттеу (модуляциялау) қабілетімен байланысты. Жануарларға жүргізілген зерттеулер де флавоноидтардың қабынуға қарсы, ісікке қарсы, нейропротективті және денсаулыққа пайдалы басқа да қасиеттерін дәлелдеді. Ең бастысы, бірнеше рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер (РБЗ) флавоноидтарды тұтыну зат алмасуға және жүрек-қан тамырлары жүйесінің саулығына оң әсер ететінін көрсетті [3]. Осы тұрғыдан алғанда, Қазақстан флорасында кездесетін, бірақ химиялық құрамы мен фармакологиялық қасиеті жүйелі түрде толық зерттелмеген шығыстық текесақал (*Dodartia orientalis*) өсімдігін кешенді зерттеу жоғары өзектілікке ие. Шығыстық текесақал Иранннан басқа, бұл түр Түрікменстанда, Ауғанстанда, Кавказда, Орталық Азияда, Моңғолияда, Өзбекстанда, Батыс Сібірде және Польшада тіркелген [4].

Ғылыми мақалаларға сүйенетін болсақ шығыстық текесақалдың құрамында сапониндер, алкалоидтар (0,1%.), С дәрумені, кумариндер, карденолидтер (0,6%), флавоноид (0,86%) және гиперозид кездесетіні жайында айтылған [5].

Қытайлық ғалымдар өсімдіктің жер үсті бөлігінен жаңа флавоноидты гликозид - трицин-7-О-(β-глюкуронид-6″-бутил эфирін), сондай-ақ бұрыннан белгілі он қосылысты, соның ішінде бес флавоноидты, үш тритерпеноидты, бір иридоидты гликозидті және бір фитостеролды бөліп алды [6].

Dodartia orientalis L. өсімдігі дәстүрлі медицинада тері ауруларын, қабыну процестерін емдеуде және гепатопротекторлық құрал ретінде кеңінен қолданылады [7]. Заманауи фармакологиялық зерттеулер оның құрамындағы флавоноидтар мен фенолды қосылыстардың жоғары антиоксиданттық, микробқа қарсы және цитотоксикалық белсенділік көрсететінін дәлелдейді [8].

Ең көп зерттелген заманауи бағыттардың бірі - шығыстық текесақал (*Dodartia orientalis*) эфир майының антибактериалды белсенділігі. Fei Wang жариялаған жұмыста *D. orientalis* эфир майы *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* және *Salmonella enteritidis* бактерияларына қарсы айқын белсенділік танытқанын жазған. Авторлар антибактериалды эффектіні микроорганизмдердің жасушалық құрылымдарының зақымдануымен және биопленкалардың түзілуін бәсеңдетумен байланыстырады. Алынған нәтижелер өсімдік эфир майын тамақ өнеркәсібінде табиғи консервант ретінде және микробқа қарсы құралдарды әзірлеуге арналған потенциалды табиғи компонент ретінде қарастыруға мүмкіндік береді [9].

Шығыстық текесақалдың жерүсті бөліктеріндегі флавоноидтардың сапалық профилі мен олардың жиынтық мөлшерін Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының (ҚР МФ) заманауи талаптарына сай сандық тұрғыдан бағалау мәселесі әлі де болса ғылыми тұрғыдан белгісіз және ашық қалып отыр.

Материалдар мен әдістер

Өсімдік шикізаты. Зерттеу нысаны ретінде шығыстық текесақал (*Dodartia orientalis*) өсімдігі 2026 жылдың мамыр-шілде айларында, гүлдеу кезеңінде Түркістан облысы, Бәйдібек ауданы, Боралдай ауылынан жиналған. Мемлекеттік фармакопея талаптарына сай көлеңкеде кептірілген жерүсті бөліктері (шөбі) қолданылды. Тәжірибе алдында шикізат ұсақталып, өлшемі 1–2 мм-ге дейін Вилитек фирмасының FDS модельді ұнтақтағыш-диірменінде ұнтақталды.

Экстракт алу кезеңі. Оңтайлы концентрацияны таңдау барысында экстрагент ретінде 40% этил спирті 70% этил спирті және 90% этил спирті қолданылды. 3 г ұсақталған шикізатты 250 мл колбаға салып, 60 мл экстрагент құйылып, колба тығынмен жабылды және 1

сағат тұндырылуға қалдырылды. Колба кері тоңазытқышпен жалғанып, 2 сағат ақырын қыздырылды. 2 сағаттан кейін колба кері тоңазытқыштан ажыратылып, салқындатуға жіберілді. Колбаның ішіндегісі 200 мл құрғақ колбаға құрғақ қағаз фильтр арқылы сүзілді. 25 мл фильтратты су моншасында алдын-ала тұрақты салмаққа дейін кептіріліп, өлшенген фарфор табақшасында құрғақ болғанша буландырады. Құрғақ қалдық кептіргіш шкафта (102,5±2,5^{0}С) тұрақты салмаққа дейін кептірілді, одан кейін эксикаторда 30 минут салқындатылып, салмағы өлшенді. Абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде экстрактивті заттардың пайыздық мөлшері келесі формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{m \times 200 \times 100}{m_1 \times (100 - W)}$$

мұндағы,

m – құрғақ қалдық массасы, г;

m_1 – шикізат массасы, г;

W – шикізатты кептіргендегі масса шығыны, %.

ИҚ-спектроскопия әдісімен шығыстық текесақал шөбі құрамындағы биологиялық белсенді заттарды зерттеу.

Зерттелінетін үлгінің ИҚ-спектрлері 400-ден 4000 см$^{-1}$-ге дейінгі аймақта «Люмекс» фирмасының (Ресей) «Инфралюм ФТ-08» маркалы ИҚ Фурье спектрометрде калий бромидімен зерттелінетін және стандартты үлгілерді пресстеп, таблетка жасау арқылы және сұйық ерітінді түрінде түсірілді.

Үлгіні дайындау. Шығыстық текесақал шөбінен алынған экстрактты буландыру және кептіру арқылы ұнтақ үлгілері алынды. Престелген таблеткаларды дайындау үшін стандартты субстанцияның 1 мг мөлшерін және алынған экстракттың құрғақ қалдығын 1:300 қатынаста калий бромиді кристалдарымен араластырып, агат келіде кристалдық жылтыры жоғалғанша ұнтақталды. Біртекті ұнтақ алынған соң пресс формаға енгізіп, зертханалық пресс көмегімен диаметрі 13 мм болатын микротаблеткалар дайындалды.

ЖЭСХ әдісімен шығыстық текесақал шөбіндегі флавоноидтардың сандық мөлшерін анықтау.

Флавоноидтар үшін әдетте үлгінің құрамына байланысты кері фазалық ЖЭСХ әдісі қолданылады [10]. ЖЭСХ әдісі Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясының 1 томындағы 2.2.29 мақаласы бойынша жүргізілді.

Хроматографиялау шарттары. Хроматографиялық зерттеу ЖЭСХ құрылғысында («Agilent Technologies», АҚШ, моделі 1260 Infinity) изократтық режимде жүргізілді. Өлшемдері 5мкм, 4,6х250мм болатын C_{18} бағанасы қолданылды. Бағана температурасы – 25°С. Элюент ағынының берілу жылдамдығы - 1,0 мл/мин, енгізілетін сынама көлемі - 5,0 мкл. Жылжымалы фаза ретінде 0,1% ортофосфор қышқылы мен ацетонитрил (70:30) қолданылды.

Жылжымалы фазаны таңдау.

30 мл ацетонитрилге pH 3,5-ке дейін ортофосфор қышқылымен қышқылданған судан 70 мл қосылды, қоспаны саңылауларының өлшемі 0,45 мкм болатын фильтрдің [11] көмегімен фильтрленді.

Гиперозидтің стандартты үлгі (СҮ) ерітіндісін дайындау. Алдын ала 130-135°С температурада 3 сағат кептірілген гиперозидтің СҮ-ін шамамен 0,05 г (дәл өлшем) өлшеп алып, көлемі 50 см^3 өлшеуіш колбаға салып, су моншасында 40 мл 70% спиртте ерітілді. Ерігеннен кейін бөлме температурасына дейін салқындатылып, көлемі сол еріткішпен белгіге дейін жеткізіліп араластырылды. Дайын болған ерітінді саңылауларының өлшемі 0,45 мкм болатын мембраналы фильтр арқылы фильтрленді.

Рутиннің стандартты үлгі (СҮ) ерітіндісін дайындау. Алдын ала 130-135°С температурада 3 сағат кептірілген рутиннің СҮ-ін шамамен 0,05 г (дәл өлшем) өлшеп алып, көлемі 50 см^3 өлшеуіш колбаға салып, су моншасында 40 мл 70% спиртте ерітілді. Ерігеннен кейін бөлме температурасына дейін салқындатылып, көлемі сол еріткішпен белгіге дейін жеткізіліп араластырылды. Дайын болған ерітінді саңылауларының өлшемі 0,45 мкм болатын мембраналы фильтр арқылы фильтрленді.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Дигидрокверцетиннің стандартты үлгі (СҮ) ерітіндісін дайындау. Алдын ала 130-135°С температурада 3 сағат кептірілген дигидрокверцетиннің СҮ-ін шамамен 0,05 г (дәл өлшем) өлшеп алып, көлемі 50 $см^3$ өлшеуіш колбаға салып, су моншасында 40 мл 70% спиртте ерітілді. Ерігеннен кейін бөлме температурасына дейін салқындатылып, көлемі сол еріткішпен белгіге дейін жеткізіліп араластырылды. Дайын болған ерітінді саңылауларының өлшемі 0,45 мкм болатын мембраналы фильтр арқылы фильтрленді.

Сыналатын ерітіндіні дайындау. Аналитикалық таразыда 5,0 г майдаланған шығыстық текесақал шөбін өлшеп, сыйымдылығы 300 мл доғал түпті колбаға салынды. Үстіне 50 мл 70% этанол ерітіндісі құйылды, 2 сағат бойы магниттік араластырғыш көмегімен қарқынды араластыра отырып, 70-80°С температурада кері тоңазытқышпен жалғанды. Бөлме температурасында салқындатылып, сүзілді. Қалған бөлігіне 25 мл 70% этанол қосылып, 2 рет қайта экстракцияланды. Бөлме температурасында салқындатылып, сүзілді. Сүзінділер біріктіріліп, 100 мл өлшегіш колбада 70% этанолмен белгісіне дейін жеткізілді. Алынған ерітіндіні 6000-8000 айн/мин жылдамдықпен 30 минут центрифугада (SIGMA 2-16P, Германия) центрифугаланды. Центрифуга стаканындағы тұнба үсті сұйықтығы мембраналы фильтрден өткізілді.

Құрғақ шикізатқа шаққандағы зерттелетін үлгінің сандық мөлшерінің құрамы пайызбен төмендегі формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times 100 \times (100 - W_0) \times P}{S_0 \times 50 \times m_1 \times (100 - W_1)} \times 100\%$$

мұндағы,

S_1 – зерттелетін ерітінді шыңының аймағы;

S_0 – СҮ ерітінді шыңының аймағы;

m_1 – шикізат массасы, г;

m_0 – СҮ массасы, г;

W_1 – ДӨШ-ның кептіргендегі масса шығыны, %;

W_0 – СҮ-нің кептіргендегі масса шығыны, %;

Р – СҮ-нің құрамындағы таза заттың массалық үлесі, %.

Нәтижелері

Экстракт алу кезіндегі оңтайлы концентрациядағы экстрагентті таңдау (кесте 1).

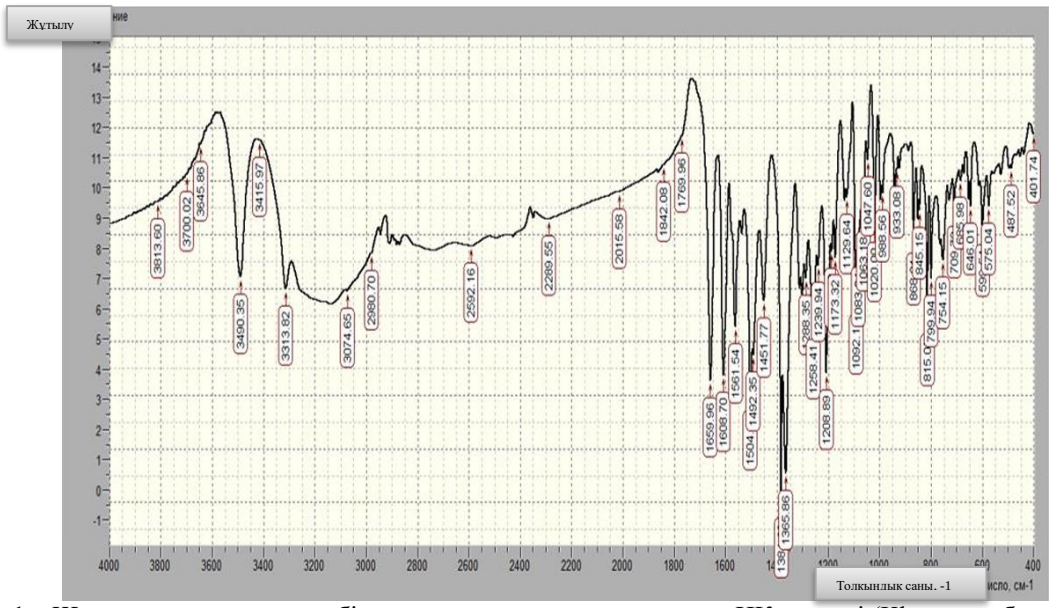
Кесте 1 – Шығыстық текесақал шөбіндегі экстрактивті заттардың құрамы

Экстрагент	Шикізат пен экстрагент қатынасы	Экстракция уақыты, мин	Құрғақ қалдық мөлшері	Экстрактивті заттардың құрамы, %
Этил спирті 40%	1:20	90	0,2413	16,906±0,01%
Этил спирті 70%	**1:20**	**90**	**0,2527**	**17,705±0,01%**
Этил спирті 90%	1:20	90	0,1871	13,109±0,01%

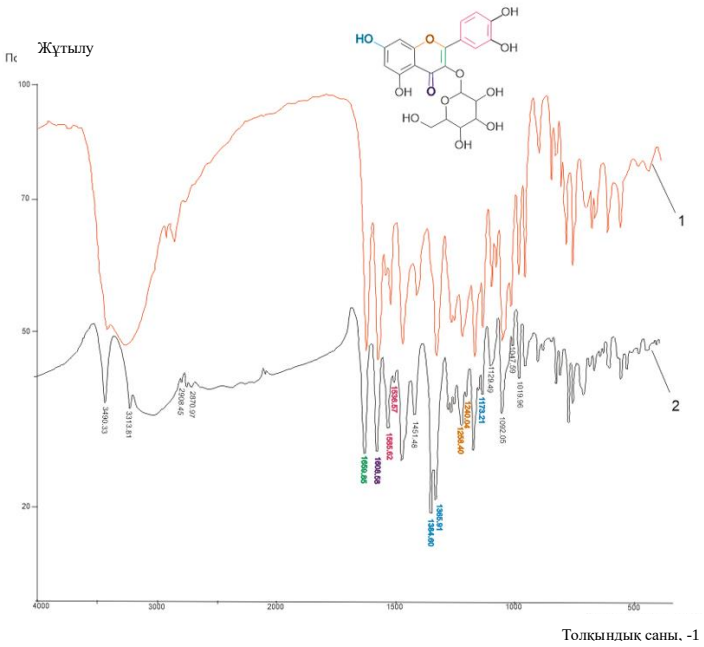
Шығыстық текесақал шөбіндегі экстрактивті заттардың көп мөлшері 70% этил спиртін қолдану кезінде байқалды.

ИҚ-спектроскопия әдісімен шығыстық текесақал шөбі құрамындағы биологиялық белсенді заттарды зерттеу нәтижесі.

Алынған жартылай түссіз таблеткалар спектрометрдің кюветалық бөліміне орналастырып, ИҚ-спектрлері түсірілді *(сурет 1, 2).* Шығыстық текесақал шөбінен алынған экстракттың фракция №10 сұйық түріндегі ерітіндісі және сұйық ертінді түріндегі гиперозидтің ИҚ-спектрлері ИҚ-Фурье спектрометрдің НПВО қондырмасы көмегімен түсірілді *(сурет 3,4).*



Сурет 1 – Шығыстық текесақал шөбінен алынған құрғақ экстрактың ИҚ-спектрі (Kbr-пен таблетка түрінде)



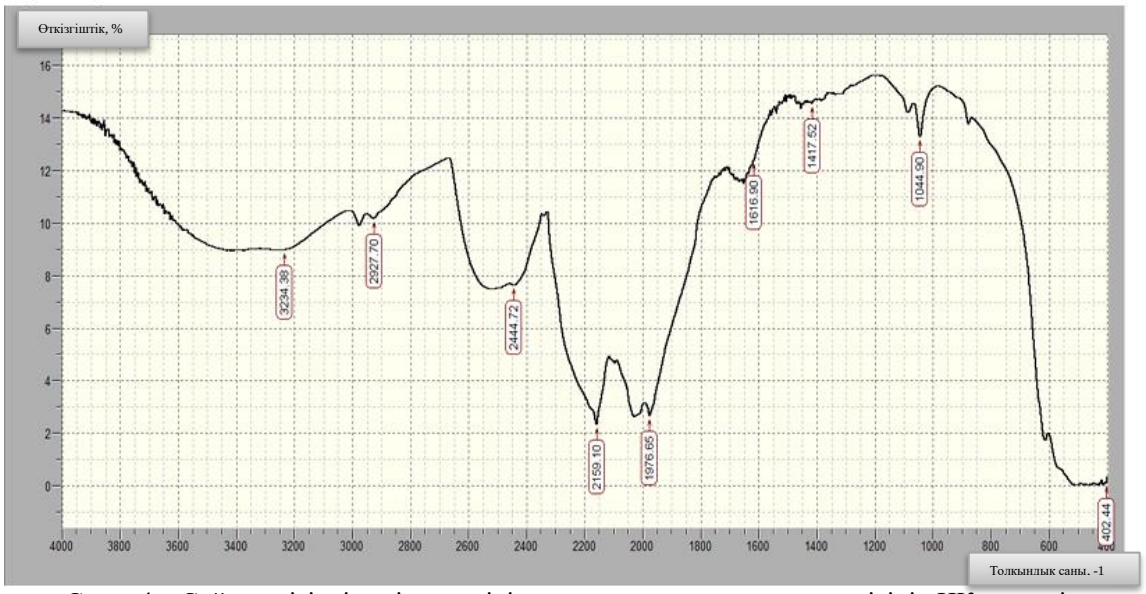
Сурет 2 – Шығыстық текесақал шөбі мен гиперозидтің стандартты үлгісінің ИҚ спектрлері
1 – Гиперозидтің стандартты үлгісінің ИҚ-спектрі (Kbr-пен таблетка түрінде);
2 – Шығыстық текесақал шөбінен алынған құрғақ экстрактың ИҚ-спектрі (Kbr-пен таблетка түрінде)

Зерттеу нәтижесінде 1384.60, 1365.91, 1173.21 $см^{-1}$ жұту аймақтары фенолдық (C-O-H) тобына тән. Инфрақызыл спектрінде гидроксил топтарына (-OH) тән жұтылу жолақтары 1585.62, 1536.57 $см^{-1}$ сіңірудің болуы экстрактта полиендерге, 1659.85 алкендерге және дикарбон қосылыстарына тән жұптасқан қос байланыстардың (C=C) болуын көрсетеді. 1608.58 $см^{-1}$ аймағында жұтылу тербелісі карбонил тобының (C=O) бар екендігін, ал 1258.40, 1240.04 $см^{-1}$ жолақтары циклді эфир тобын көрсетеді. 2908.45, 2870.97 $см^{-1}$ жұтылу жолақтары алифатты көміртектерге тән. Бұл алынған жұтылу жолақтары флавоноидтарға тән. Нәтижесі 2-кестеде көрсетілген.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

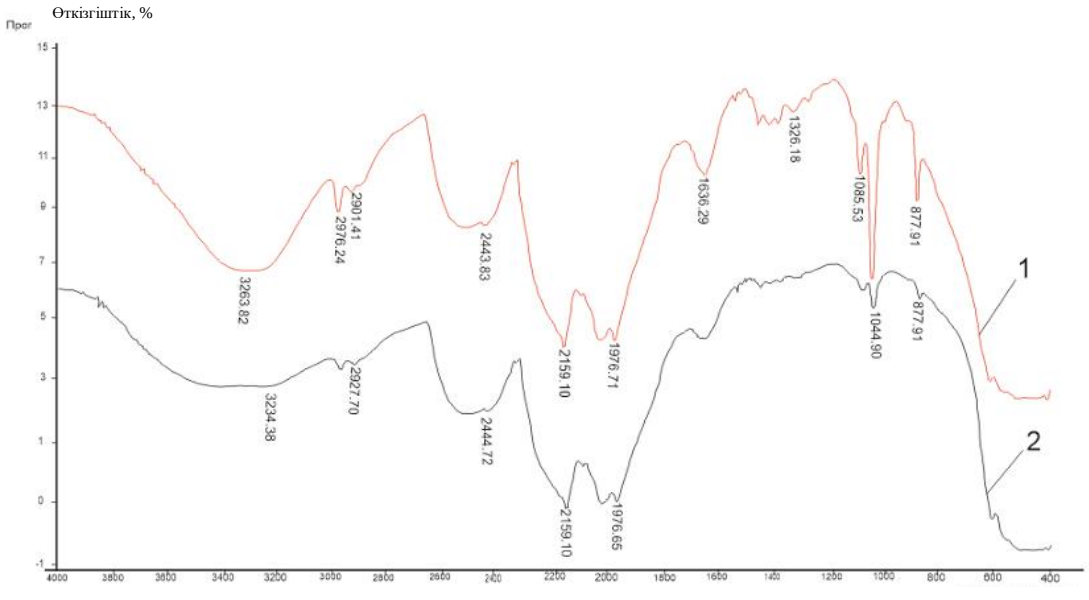


Сурет 3 – Шығыстық текесақал шөбінен алынған сұйық экстракттың ИҚ- спектрі



Сурет 4 – Сұйық ерітінді түрінде түсірілген гиперозид стандартты үлгісінің ИҚ-спектрі

Өзі екендігін анықтау барысында шығыстық текесақал шөбінен алынған сұйық экстракттың ИҚ-спектрі мен сұйық ерітінді түрінде түсірілген гиперозид стандартты үлгісінің ИҚ-спектрлерінің ұқсас екендігі 5-суретте көрсетілді.



Сурет 5 – Шығыстық текесақал шөбінен алынған сұйық экстракттың және сұйық ерітінді түрінде түсірілген гиперозид стандартты үлгісінің ИҚ-спектрлері

1 – Шығыстық текесақал шөбінен алынған сұйық экстракттың ИҚ-спектрі;

2 – Сұйық ерітінді түрінде түсірілген гиперозид стандартты үлгісінің ИҚ-спектрі.

Кесте 2 - Шығыстық текесақал шөбі және гиперозид стандартты үлгісі ИҚ спектрлерінің сипаттамасы

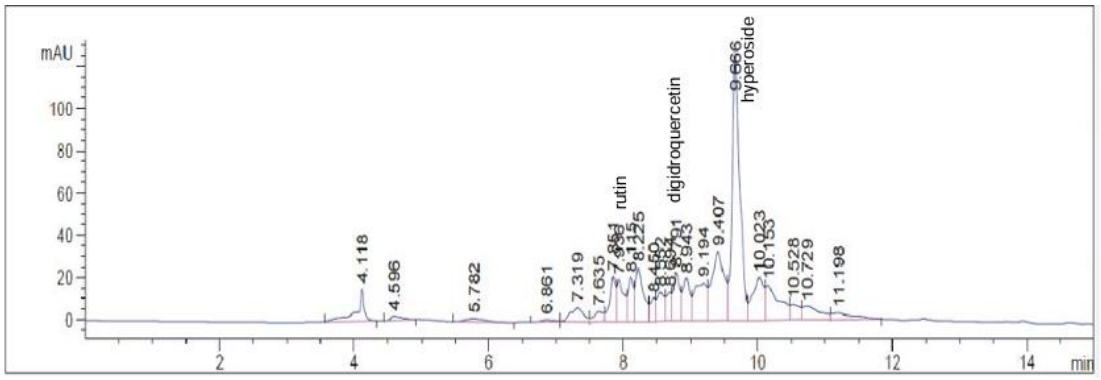
Функционалды топтар	Жолақтар мен минимумдар		Сәйкес функционалдық топтың жиілік диапазоны, $см^{-1}$
	Шығыстық текесақал шөбі	Гиперозид стандартты үлгісі	
1	2	3	4
Фенолдық (С-О-Н)	1384.60 1365.91 1173.21	1365.02 1206.06 1173.16	1230-1140 1430-1310
Гидроксил тобы (-ОН)	1585.62 1536.57	1575.33 1558.23	1600-1520
Карбонил тобы (С=О)	1608.58	1608.04	1660-1580
Эфир тобы (С-О-С)	1258.40 1240.44	1259.13 1249.16	1260-1240
С=С валентті тербелістер	1659.85	1666.08	1680-1620
Алифатты көміртектер (-CH_2)	2908.45 2870.97	2933.47 2903.44	2940-2900 2870-2845
С-Н валентті тербелістер	3490.33	3466.16	3080-3030

Зерттеу жүргізу кезіндегі шығыстық текесақал шөбінен алынған ИҚ-спектрлер гиперозид стандартты үлгісінің ИҚ-спектрлеріне ұқсас.

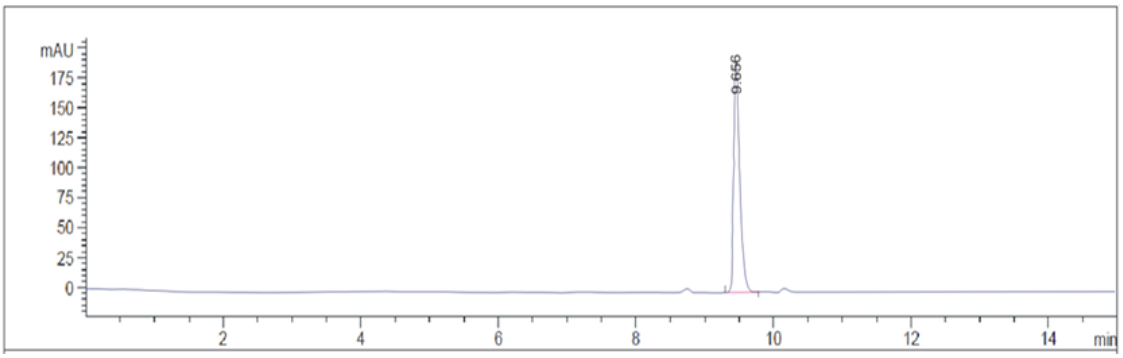
ЖЭСХ әдісімен шығыстық текесақал шөбіндегі флавоноидтардың сандық мөлшерін анықтау нәтижесі.

Сыналатын ерітіндінің және тиісті стандартты ерітінділердің ЖЭСХ-хроматограммалары түсірілді. Детектрлеу 360 нм толқын ұзындығында жүргізілді *(сурет 6-9)*.

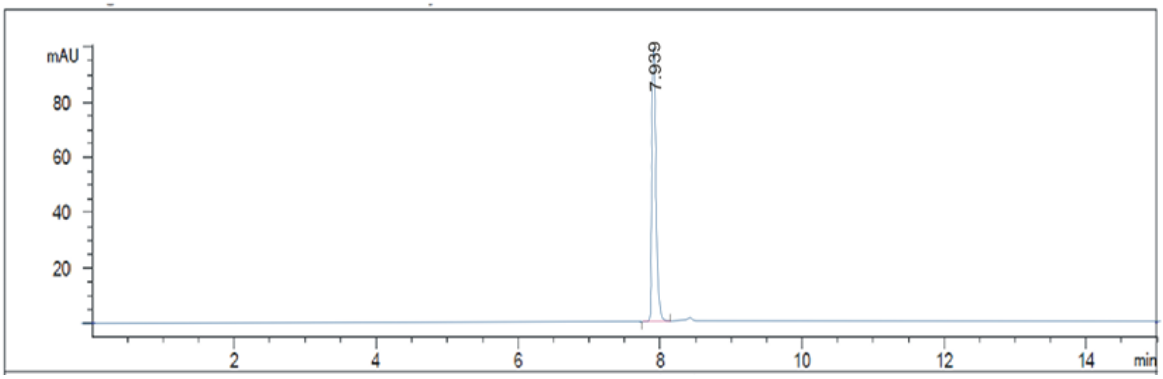
ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)



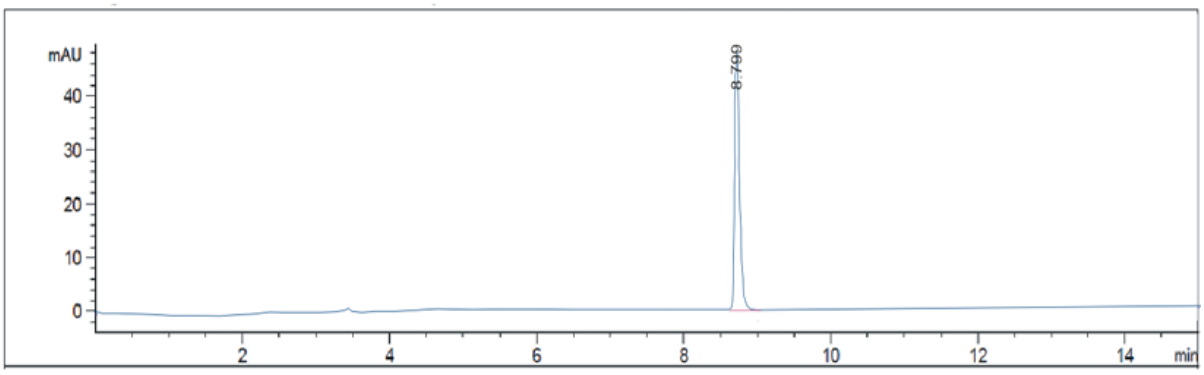
Сурет 6 - Шығыстық текесақал шөбінің хроматограммасы



Сурет 7 – Гиперозидтің СҮ ерітіндісінің хроматограммасы



Сурет 8 – Рутиннің СҮ ерітіндісінің хроматограммасы



Сурет 9 – Дигидрокверцетиннің СҮ ерітіндісінің хроматограммасы

Шығыстық текесақал шөбіндегі флавоноидтардың мөлшері 3-кестеде көрсетілген.

Кесте 3 - Шығыстық текесақал шөбіндегі флавоноидтардың сандық мөлшерінің нәтижелері

№	Атауы	Уақыты, мин	Сандық мөлшері, %
1	Гиперозид	9,656±0,01	0,963
2	Рутин	7,939±0,003	0,412
3	Дигидрокверцетин	8,799±0,008	0,341

ЖЭСХ әдісімен шығыстық текесақал шөбіндегі флавоноидтарға сандық талдау жүргізілді. Гиперозидтің стандартты үлгісін еріту кезінде оның негізгі шыңы t_R=9,656 минут өтуінде байқалды. Зерттелетін экстрактың хроматограммасы гиперозидтің бар екенін көрсетті.

Рутиннің стандартты ерітіндісіндегі негізгі заттың ұсталу уақыты-t_R=7,939 минут. Сыналатын үлгінің хроматограммасы ұсталу уақытына сәйкес рутиннің бар екенін расталады.

Хроматографияға арналған дигидрокверцетиннің стандартты ерітіндісіндегі негізгі шыңы t_R=8,799 минутта байқалды. Сыналатын ерітіндінің хроматограммасы дигидрокверцетиннің бар екенін көрсетті. Хроматографиялық зерттеу деректері өсімдік шикізатындағы басым белсенді зат гиперозид екенін көрсетті.

Талқылау. Алынған нәтижелер шығыстық текесақал шөбінің құрамындағы фенолды қосылыстардың өзіндік сапалық және сандық сипаттамаларын айқын көрсетті. Өсімдік шикізатында жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие негізгі фенолды қосылыстар - рутин, гиперозид және дигидрокверцетин бары анықталды.

Жоғарыда көрсетілген сандық анықтамалар *Dodartia orientalis* өсімдігінің флавоноидтық қосылыстарға бай екенін көрсеткен бұрынғы фитохимиялық зерттеулермен сәйкес келеді. Әдебиеттерде *Dodartia orientalis*-тің 70 пайыздық этанолды экстрактынан 10 қосылыс, соның ішінде 5 флавоноид бөлініп алынғаны хабарланған [6]. Осы зерттеуде 70 пайыздық этанолды экстракты пайдаланылды және рутин, дигидрокверцетин мен гиперозидті анықтау үшін оны ЖЭСХ көмегімен хроматографиялық талдау қолданылды. Осылайша, алынған деректер *Dodartia orientalis* өсімдігінің флавоноидтық қосылыстары туралы бұрынғы фитохимиялық мәліметтерді толықтырады.

Y. Xu жүргізген фитохимиялық зерттеу мен бұл жұмыстың ұқсастығы - екі жағдайда да *Dodartia orientalis*-тің спиртті экстракты зерттеліп, табиғи флавоноидтық қосылыстар анықталды. Айырмашылықтар зерттеудің мақсаты мен аналитикалық әдісінде жатыр. Зерттеудің осы жұмыстан айырмашылығы - шығыстық текесақалдан қытай зерттеушілері негізінен жекелеген қосылыстарды бөліп, олардың құрылысын спектрлік әдістермен зерттеген болса, бұл жұмыста 70% этанолды сығындыдағы флавоноидтар кешені ЖЭХС әдісімен зерттелді. Гиперозид, рутин және дигидрокверцетин стандартты үлгілермен салыстыру арқылы сәйкестендіріліп, экстракциялауға тиімді экстрагент таңдалуы да рөл ойнады.

Зерттеу барысында алынған деректерді *Scrophulariaceae* тұқымдасының өзге өкілі - *Scrophularia striata* бойынша жарияланған деректермен салыстыру барысында экстрагент таңдауының фенолдық және флавоноидтық қосылыстардың шығымына белгілі бір дәрежеде әсер ететіндігі анықталды. Mahboubi және оның әріптестері [12] *Scrophularia striata* шөбінің әртүрлі экстрактілерін зерттей келе, 70%-дық этанолдық экстрактта жалпы фенолдық қосылыстар мөлшері ең жоғары - 79,7 мг галл қышқылының эквиваленті/г (ГҚЭ/г), ал этилацетатты экстрактта жалпы флавоноидтар мөлшері ең жоғары - 27,5 мг кверцетин эквиваленті/г (КЭ/г) екендігін (этанолды экстрактта - 9,8 мг КЭ/г) көрсетті. Біздің зерттеуімізде де 70%-дық этанол экстрагент ретінде таңдалып, ЖЭСХ әдісі арқылы *Dodartia orientalis* L. шөбінен гиперозид, рутин және дигидрокверцетин нақты идентификацияланды. Бұл деректер 70%-дық этанолдың аталған тұқымдас өсімдіктерінен полифенолдық және флавоноидтық қосылыстарды тиімді бөліп алуға мүмкіндік беретін әмбебап еріткіш екенін дәлелдейді.

Алынған нәтижелердің ғылыми маңызы – *Dodartia orientalis*-тің флавоноидтық

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

профилін анықтауға қажетті сандық деректерді алуда жатыр. Гиперозидтің салыстырмалы түрде жоғары мөлшері оны шығыстық текесақалды сипаттау кезінде перспективалы маркерлік компонент ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Рутин мен дигидрокверцетиннің болуы өсімдіктің флавоноидтық кешенінің әртүрлілігін дәлелдейді. Бұл деректер әртүрлі аймақтардан жиналған өсімдіктер құрамының құбылмалылығын бағалауға және флавоноидтық фракциялардың биологиялық белсенділігін зерттеуге негіз бола алады.

Қорытынды. *Dodartia orientalis* L. шөбінің фитохимиялық құрамы ИҚ-спектроскопия және ЖЭСХ әдістерімен зерттелді. ИҚ-спектроскопиялық талдау нәтижесінде экстракт құрамында фенолдық және флавоноидты құрылымдарға тән функционалдық топтардың бар екені байқалды. Аталған функционалдық топтардың анықталуы экстрактта фенолдық және флавоноидты табиғатты қосылыстар бар екенін жанама түрде растайды. ЖЭСХ талдауы шығыстық текесақал шөбінің сығындысында рутин, дигидрокверцетин және гиперозид бар екенін көрсетті. Сандық анықтау нәтижесі бойынша гиперозид 0,963%, рутин 0,412% және дигидрокверцетин 0,341% құрады. Аталған үш флавоноидтың жиынтық мөлшері 1,716% құрады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Музычкина Р. А., Корулькин Д. Ю., Абилов Ж. А. *Качественный и количественный анализ основных биологически активных веществ в растительном сырье.* 2011;288 с.

2 Juan C. A. et al. *The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies //International journal of molecular sciences.* 2021;22(9): 4642. DOI:10.3390/ijms22094642

3 Liao G. et al. *Beneficial effects of flavonoids on animal models of atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis //Iscience.* 2023;26(11). DOI:10.1016/j.isci.2023.108337

4 Meighani F. et al. *Dodartia orientalis reproduction under temperature, salinity, and burial constraints //Journal of Crop Protection.* 2025;14(2):145-159. DOI:10.48311/jcp.2025.76136.0

5 Sharipova V. *Features of the structure of vegetative organs Dodartia orientalis L. (Scrophulariaceae Juss.) from different ecological conditions / BIO Web of Conferences.* 2020;24. DOI: https://doi.org/10.1051/bioconf/20202400078

6 Xu Y. et al. *A new flavonoid glycoside from Dodartia orientalis and antitumor activity evaluation of its constituents //Chemistry of Natural Compounds.* 2016;52(5):798-801. DOI:10.1007/s10600-016-1781-6

7 Mamadalieva, N. Z., Akramov, D. K., Ovidi, E., Tiezzi, A., & Azimova, S. S. *Aromatic Medicinal Plants of the Lamiaceae Family from Uzbekistan: Ethnopharmacology, Essential Oils Composition, and Biological Activities. // Medicines*. 2017;4(1),article 8. DOI:10.3390/medicines4010008

8 Mamedov, N., Gardner, Z., & Craker, L. E. *Medicinal plants used in Central Asia for treatment of diabetes. Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants.* 2005;11(1-2):191–222. DOI:10.1300/J044v11n01_07

9 Fei Wang et al. *Dodartia orientalis L. essential oil exerts antibacterial activity by mechanisms of disrupting cell structure and resisting biofilm. Industrial Crops and Products.* 2017;109:358-366. DOI:10.1016/j.indcrop.2017.08.058

10 Зимина Л. Н., Куркин В. А., Рыжов В. М. *Исследование флавоноидного состава травы зверобоя пятнистого методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Медицинский альманах.* 2012;2(21):227 - 229.

11 Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы, Том 1. –Алматы: баспа үйі «Жібек жолы». 2008:79-83 с.

12 Mahboubi M, Kazempour N, Boland Nazar AR. *Total phenolic, total flavonoids, antioxidant and antimicrobial activities of scrophularia striata boiss extracts. Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2013;8(1):15-9. DOI:10.5812/jjnpp.7621

REFERENCES

1 Muzychkina, R. A., Korulkin, D. Yu., & Abilov, Zh. A. *Qualitative and quantitative analysis of main biologically active substances in plant raw materials*. 2011. 288 p.

2 Juan C. A. et al. *The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies //International journal of molecular sciences.* 2021;22(9): 4642. DOI:10.3390/ijms22094642

3 Liao G. et al. *Beneficial effects of flavonoids on animal models of atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis //Iscience.* 2023;26(11). DOI:10.1016/j.isci.2023.108337

4 Meighani F. et al. *Dodartia orientalis reproduction under temperature, salinity, and burial constraints //Journal of Crop Protection.* 2025;14(2):145-159. DOI:10.48311/jcp.2025.76136.0
5 Sharipova V. *Features of the structure of vegetative organs Dodartia orientalis L. (Scrophulariaceae Juss.) from different ecological conditions / BIO Web of Conferences.* 2020;24. DOI: https://doi.org/10.1051/bioconf/20202400078
6 Xu Y. et al. *A new flavonoid glycoside from Dodartia orientalis and antitumor activity evaluation of its constituents //Chemistry of Natural Compounds.* 2016;52(5):798-801. DOI:10.1007/s10600-016-1781-6
7 Mamadalieva, N. Z., Akramov, D. K., Ovidi, E., Tiezzi, A., & Azimova, S. S. *Aromatic Medicinal Plants of the Lamiaceae Family from Uzbekistan: Ethnopharmacology, Essential Oils Composition, and Biological Activities. // Medicines*. 2017;4(1),article 8. DOI:10.3390/medicines4010008
8 Mamedov, N., Gardner, Z., & Craker, L. E. *Medicinal plants used in Central Asia for treatment of diabetes. Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants.* 2005;11(1-2):191–222. DOI:10.1300/J044v11n01_07
9 Fei Wang et al. *Dodartia orientalis L. essential oil exerts antibacterial activity by mechanisms of disrupting cell structure and resisting biofilm. Industrial Crops and Products.* 2017;109:358-366. DOI:10.1016/j.indcrop.2017.08.058
10 Zimina, L. N., Kurkin, V. A., & Ryzhov, V. M. *Study of the flavonoid composition of Hypericum maculatum herb by high-performance liquid chromatography. Medical Almanac*. 2012;21(2):227–229.
11 Kazakstan Respublikasynyn memlekettik farmakopeiasy, Tom 1, - Almaty: baspa үii «Zhibek zholy», 2008:79-83 p.
12 Mahboubi M, Kazempour N, Boland Nazar AR. *Total phenolic, total flavonoids, antioxidant and antimicrobial activities of scrophularia striata boiss extracts. Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2013;8(1):15-9. DOI:10.5812/jjnpp.7621

Авторлардың үлесі:
Орынбасарова К.К. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, мақсаттар мен міндеттерді қою, Боралдай ауылына (*Dodartia orientalis*) өсімдік шикізатын жинауды ұйымдастыру, алынған деректерді интерпретациялауға қатысу және қолжазбаны дайындау.
Мұхидин Ж.Н. - биологиялық белсенді заттардың құрамын анықтау бойынша фитохимиялық зерттеулер мен зертханалық талдаулар жүргізу, эксперименттік деректерді өңдеу.
Турсубекова Б.И. — зерттеудің әдістемелік қамтамасыз етілуіне қатысу, аналитикалық әдістерді таңдау және негіздеу, нәтижелерді статистикалық өңдеу және ғылыми тұрғыда түсіндіру.
Рахманова Г.С. - зерттеу нәтижелерін жинақтау, ғылыми мақаланы рәсімдеу, мәтінді сыни редакциялау және жариялауға дайындау.
Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.
Қаржыландыру және демеушілік қолдау: Зерттеу жұмысы сыртқы қаржыландырусыз орындалды.
Бұл қолжазба бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарда қарастырылмаған және ешбір журналға бір уақытта ұсынылмаған.

Вклад авторов:
Орынбасарова К.К. - разработка концепции исследования, постановка цели и задач, организация сбора растительного сырья (*Dodartia orientalis*) в районе Боралдай, участие в интерпретации полученных данных и подготовке рукописи.
Мұхидин Ж.Н - проведение фитохимических исследований и лабораторных анализов по определению состава биологически активных веществ, обработка экспериментальных данных.
Турсубекова Б.И. - участие в методическом обеспечении исследования, подбор и обоснование аналитических методов, статистическая обработка результатов и их научная интерпретация.
Рахманова Г.С. - обобщение результатов исследования, оформление научной статьи, критическое редактирование текста и подготовка к публикации.
Конфликт интересов: не заявлен.
Финансовая и спонсорская поддержка: не проводилось
Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Author contribution:
Orynbasarova K.K. - conceptualization of the study, formulation of aims and objectives, organization of plant material collection (*Dodartia orientalis*) in the Boraldai area, participation in data interpretation, and manuscript preparation.
Mukhidin Zh.N. - conducting phytochemical studies and laboratory analyses to determine the composition of biologically active substances (flavonoids, phenolic acids, essential oils), and processing of experimental data.
Tursubekova B.I. - contribution to methodological support of the study, selection and justification of analytical methods, statistical data analysis, and scientific interpretation of results.
Rakhmanova G.S. - generalization of research results, manuscript formatting, critical revision of the text, and preparation for publication.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Conflict of Interest
The authors declare no conflict of interest.
Funding
This research received no external funding.
Publication Statement
This manuscript has not been previously published, is not under consideration for publication elsewhere, and has not been submitted to any other journal.

Авторлар туралы мәліметтер:
Орынбасарова Күлпан Кенжебаевна: фарм.ғ.к., профессор, Фармация ғылыми зерттеу орталығының басшысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: kulpan_ok@mail.ru, +77017537260, ORCID идентификаторы: https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Мұхидин Жаңылсын Нұридінқызы: магистрант, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» бағдарламасы, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: zhanylmukhidin@gmail.com, +777161282707. ORCID идентификаторы: https://orcid.org/0009-0001-5374-384X
Турсубекова Баян Изтелуовна: доцент, химия және фармацевтикалық инженерия кафедрасының меңгерушісі, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: btursubekova@inbox.ru , ORCID идентификаторы: https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Рахманова Гулнара Саттархановна: жаратылыстану ғылымдарының магистрі, Фармация ғылыми зерттеу орталығының ғылыми қызметкері, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru , ORCID идентификаторы: https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Хат-хабарға жауапты автор: Мұхидин Жаңылсын Нұридінқызы
E-mail: zhanylmukhidin@gmail.com

Сведения об авторах:
Орынбасарова Күлпан Кенжебаевна: к.фарм.н, профессора, руководитель НИЦФ, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. e-mail: kulpan_ok@mail.ru , +77017537260, ORCID идентификатор: https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Мұхидин Жаңылсын Нұридінқызы: магистрант, образовательная программа «Технология фармацевтического производства» Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М.Ауезова, г. Шымкент, Республика Казахстан. e-mail: zhanylmukhidin@gmail.com, +777161282707. ORCID идентификатор: https://orcid.org/0009-0001-5374-384X
Турсубекова Баян Изтелуовна: доцент, заведующая кафедры химии и фармацевтической инженерии, Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М.Ауезова, г. Шымкент, Республика Казахстан. e-mail: btursubekova@inbox.ru , ORCID идентификатор: https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Рахманова Гулнара Саттархановна: магистр естественных наук, научный сотрудник НИЦФ, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. e-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru , ORCID идентификатор: https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Автор для корреспонденции: Мұхидин Жаңылсын Нұридінқызы
E-mail: zhanylmukhidin@gmail.com

Information about the Authors
Orynbasarova Kulpan Kenzhebaevna — Candidate of Pharmaceutical Sciences (PhD), Professor, Head of the Research Center for Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: kulpan_ok@mail.ru, +7 701 753 7260, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Mukhidin Zhanylsyn Nuridinkyzy — Masters student, educational program «Pharmaceutical production technology», M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: zhanylmukhidin@gmail.com, +777161282707. ORCID идентификаторы: https://orcid.org/0009-0001-5374-384X
Tursubekova Bayan Izteluovna — Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: btursubekova@inbox.ru . ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Rakhmanova Gulnara Sattarkhanovna — Master of Natural Sciences, Researcher at the Research Center for Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Corresponding Author: Mukhidin Zhanylsyn Nuridinkyzy
E-mail: zhanylmukhidin@gmail.com

Получено: 19 августа 2026 г.
Принято: 05 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.322
МРНТИ: 31.23.39
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.16

Тип статьи: *обзорная научная статья*

ПОЛУЧЕНИЕ ПЕПТИДОВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОСМЕТОЛОГИИ (НАРРАТИВНЫЙ ОБЗОР)

Таласбай Қ.С. [1], Устенова Г.О. [1], Сатмбекова Д.К. [2], Сарсенова Л.К. [2]
[1] НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан
[2] НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Казахстан

Введение. Косметический рынок Казахстана характеризуется высокой зависимостью от импортной продукции, доля которой превышает 98%. В этих условиях поиск доступного и перспективного отечественного сырья для разработки косметических средств приобретает особую актуальность. Значительный интерес представляют лекарственные растения, поскольку содержащийся в них комплекс биологически активных веществ может обеспечивать широкий спектр полезных для кожи эффектов. Одним из перспективных, но недостаточно изученных компонентов растительного происхождения являются биоактивные пептиды.
Целью данного обзора является анализ растительных источников пептидов, их биологических свойств, механизмов действия и перспектив использования в косметологии.
Методы. Проведен нарративный обзор публикаций, представленных в PubMed, Scopus, Google Scholar и CyberLeninka, посвященных растительным пептидам, способам их получения, биологической активности и применению в косметологии. Результаты сопоставляли качественно, с учетом характера экспериментальных данных.
Результаты и обсуждение. Анализ литературы показывает, что растительные пептиды обладают значительным потенциалом в качестве функциональных компонентов косметических средств. Вместе с тем имеющиеся сведения о составе, свойствах, механизмах действия и практическом применении таких соединений в косметологии остаются ограниченными и фрагментарными. Одной из ключевых проблем является недостаточная изученность взаимосвязи между структурой пептидов и их биологической активностью, а также сложность получения стабильных и стандартизированных пептидных фракций из растительного сырья.
Выводы. Дальнейшее развитие данного направления требует совершенствования методов выделения и очистки пептидов, изучения их стабильности и биологической активности, а также разработки подходов к стандартизации растительных пептидных компонентов в составе косметических формул.
Ключевые слова: растительные пептиды, косметология, лекарственные растения, биоактивные соединения, антиоксидантная активность.

ДӘРІЛІК ӨСІМДІКТЕРДЕН ПЕПТИДТЕР АЛУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ КОСМЕТОЛОГИЯДА ҚОЛДАНУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ (НАРРАТИВТІК ШОЛУ)

Таласбай Қ.С. [1], Устенова Г.О. [1], Сатмбекова Д.К. [2], Сарсенова Л.К. [2]
[1]С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан
[2]Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан

Кіріспе. Қазақстанның косметика нарығы импорттық өнімдерге айтарлықтай тәуелділігімен сипатталады, олардың нарықтағы үлесі 98%-дан асады. Осы жағдайда косметикалық өнімдерді әзірлеу үшін қолжетімді әрі перспективалы отандық шикізат көздерін іздеу ерекше өзектілікке ие. Дәрілік өсімдіктер құрамындағы биологиялық белсенді заттардың алуан түрлілігіне байланысты үлкен қызығушылық тудырады. Олардың құрамындағы қосылыстар теріге пайдалы әсерлердің кең спектрін қамтамасыз етуі мүмкін. Өсімдік текті қосылыстардың ішінде биоактивті пептидтер косметологияда қолдану әлеуеті жоғары, алайда жеткілікті зерттелмеген табиғи компоненттердің бірі болып табылады.
Мақсаты. Шолудың мақсаты - пептидтердің өсімдік көздерін, олардың биологиялық қасиеттері мен әсер ету механизмдерін, сондай-ақ косметологияда қолдану перспективаларын талдау.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Әдістері. PubMed, Scopus, Google Scholar және CyberLeninka дерекқорларындағы өсімдік текті пептидтерге, оларды алу тәсілдеріне, биологиялық белсенділігіне және косметологияда қолданылуына қатысты жарияланымдарға нарративтік шолу жүргізілді. Нәтижелер эксперименттік деректердің сипатын ескере отырып, сапалық тұрғыдан талданды.
248
Нәтижелері және талқылау. Әдебиеттерді талдау өсімдік текті пептидтердің косметикалық өнімдердің функционалдық ингредиенттері ретінде елеулі әлеуетке ие екенін көрсетті. Алайда олардың құрамы, қасиеттері, әсер ету механизмдері және косметологиядағы практикалық қолданылуы туралы қазіргі кездегі ғылыми деректер әлі де шектеулі әрі жүйеленбеген. Негізгі мәселелердің бірі – пептидтердің құрылымы мен биологиялық белсенділігі арасындағы өзара байланыстың жеткіліксіз зерттелуі, сондай-ақ өсімдік шикізатынан тұрақты әрі стандартталған пептидтік фракцияларды алу қиындығы.
Қорытынды. Бұл бағытты одан әрі дамыту пептидтерді бөліп алу және тазарту әдістерін жетілдіруді, олардың тұрақтылығы мен биологиялық белсенділігін кешенді бағалауды, сондай-ақ косметикалық формулалар құрамындағы өсімдік текті пептидтік ингредиенттерді стандарттау тәсілдерін әзірлеуді талап етеді. Осы бағыттағы зерттеулерді тереңдету өсімдік текті пептидтерді тиімді пайдалануға және олардың косметикалық индустрияда кеңінен қолданылуына мүмкіндік береді.
Түйінді сөздер: өсімдік пептидтері, косметология, дәрілік өсімдіктер, биоактивті қосылыстар, антиоксиданттық белсенділік.

OBTAINING PEPTIDES FROM MEDICINAL PLANTS AND PROSPECTS FOR THEIR USE IN PHARMACEUTICAL COSMETOLOGY (NARRATIVE REVIEW)

Talasbay K.S. [1], Ustenova G.O. [1], Satmbekova D.K. [2], Sarsenova L.K. 2
[1]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
[2]Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

Introduction. The cosmetic market in Kazakhstan is highly dependent on imported products, which account for more than 98% of the market. Under these circumstances, the search for accessible and promising locally sourced materials for the development of cosmetic products is of particular importance. Medicinal plants have attracted considerable interest due to their rich composition of biologically active compounds, which may provide a wide range of beneficial effects on the skin. Among plant-derived compounds, bioactive peptides represent a promising yet insufficiently studied group of natural ingredients with potential applications in cosmetology.
This review aims to analyze plant sources of peptides, their biological properties and mechanisms of action, as well as their potential applications in cosmetology.
Methods. A narrative review of publications available through PubMed, Scopus, Google Scholar, and CyberLeninka was conducted, focusing on plant-derived peptides, their production methods, biological activity, and potential applications in cosmetology. Findings were qualitatively compared with attention to the nature of the experimental evidence.
Results and Discussion. The literature analysis indicates that plant-derived peptides have considerable potential as functional ingredients in cosmetic products. However, the available evidence regarding their composition, properties, mechanisms of action, and practical applications in cosmetology remains limited and fragmented. One of the major challenges is the insufficient understanding of the relationship between peptide structure and biological activity, as well as the difficulties associated with obtaining stable and standardized peptide fractions from plant materials.
Conclusions. Further development of this field requires improvements in peptide isolation and purification methods, comprehensive evaluation of their stability and biological activity, and the development of approaches for standardizing plant-derived peptide ingredients in cosmetic formulations. Advancing research in these areas may contribute to the more effective utilization of plant-derived peptides and support their broader application in the cosmetic industry.
Keywords: plant peptides, cosmetology, medicinal plants, bioactive compounds, antioxidant activity.

Введение

Косметический рынок Казахстана характеризуется высокой зависимостью от импортной продукции, которая составляет более 98% от общего объема рынка. В 2023 году объем импортных поставок превысил внутреннее производство в 17,5 раз, с отрицательным сальдо торгового баланса в 116,2 тыс. тонн. Основным поставщиком является Россия, на долю которой приходится более 57% импорта, а основными экспортерами казахстанской продукции является Россия, более 66% [1].
Согласно данным «Анализ рынка косметики в Казахстане – 2024» основными производителями являются: ТОО «Аврора холдинг», ТОО «Гала-Косметик ИК», ТОО «Goldman and young», ТОО «2 Альпакас», ТОО «Golden Time Group», ТОО «Шугла Шунгит», ТОО «Тинель Kz», ТОО «Telli Öndiris», ТОО «Научно-производственный Центр «Рауан», ТОО «Магелан», ТОО

«Биотон», АО «Уркер Косметик», ТОО «Asyl Arman Herbs», ТОО «Ирида Kz» и ТОО «Lorien Cosmetics», занимающиеся разработкой и производством косметической продукции различного назначения [1].

С учетом значительной зависимости от импортной продукции использование местного растительного сырья становится особенно важным для создания конкурентоспособных косметических средств. Также нужно отметить, что в последние десятилетия особый интерес вызывают биоактивные пептиды растительного происхождения, обладающие широким спектром биологических свойств, включая антиоксидантное, противовоспалительное, регенерирующее и иммуномодулирующее действие. Эти соединения перспективны для использования в косметической индустрии и разработке функциональных продуктов [2-3].

Растительные белки могут служить источником биоактивных пептидов и белковых гидролизатов. Их доступность и технологические свойства зависят от вида сырья, способа переработки и характеристик получаемой фракции. Данные об отдельных физиологических эффектах растительных пептидов [2-4] не являются прямым доказательством эффективности этих соединений при нанесении на кожу.

Интерес к ингредиентам растительного происхождения стимулирует исследования в области косметической рецептуры. При этом натуральное происхождение не гарантирует безопасность, гипоаллергенность или эффективность: эти характеристики должны подтверждаться для конкретного вещества и готовой формулы. Регламент ЕС № 1223/2009 устанавливает требования к безопасности косметической продукции и ограничения на испытания на животных [5].

Среди множества биологически активных соединений растительные пептиды выделяются своим терапевтическим потенциалом. Число идентифицированных аминокислотных последовательностей с антиоксидантной активностью неуклонно растет, что открывает перспективы их применения в косметологии и медицине. В данном обзоре рассматриваются основные лекарственные растения, используемые в косметологии, пептиды, выделенные из них, их механизмы действия, а также перспективы и вызовы их применения в индустрии [6].

Целью данного обзора является анализ растительных источников пептидов, их биологических свойств, механизмов действия и перспектив использования в косметологии.

Материалы и методы

Проведен нарративный обзор научной литературы, посвященной растительным биоактивным пептидам, методам их получения, биологическим свойствам и перспективам применения в фармацевтической косметологии. Для анализа использованы публикации из PubMed, Scopus, Google Scholar и CyberLeninka. Рассмотрены оригинальные исследования и обзоры, содержащие данные о растительных пептидах, белковых гидролизатах, методах выделения и идентификации, биологической активности и возможном косметологическом применении. Публикации, не относящиеся к теме, дублирующиеся материалы и источники без достаточного описания исследуемого соединения либо эффекта не рассматривались как основная доказательная база. Сведения о растительном источнике, методе получения, экспериментальной модели и заявленной активности сопоставляли качественно. Даты поиска, число обнаруженных работ и формальная оценка риска систематической ошибки не устанавливались; обзор имеет нарративный, а не систематический характер.

Результаты и обсуждение

Лекарственные растения рассматриваются как потенциальные источники разнообразных биологически активных соединений. Однако свойства цельных экстрактов, полифенолов и отдельных растительных пептидов следует оценивать раздельно: наличие косметологического эффекта у экстракта не доказывает

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

аналогичную активность выделенных из него пептидов.

Среди наиболее популярных лекарственных растений, применяемых в косметологии, можно выделить:

Алоэ вера (*Aloe vera***)** – обладает увлажняющими, противовоспалительными и заживляющими свойствами. Алоэ вера широко используется в медицине и косметологии благодаря своим увлажняющим, заживляющим и противовоспалительным свойствам. Этот суккулент часто применяется в составах для увлажнения и заживления кожи [7].

Женьшень (*Panax ginseng*) – содержит гинзенозиды и пептиды, стимулирующие регенерацию клеток кожи. Женьшень известен своими адаптогенными свойствами, помогает в восстановлении энергетического баланса и улучшении общего состояния здоровья, а также ускоряет регенерацию клеток [8].

Куркума (*Curcuma longa*) – известна своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, благодаря активному компоненту куркумину. Этот корень активно используется как в медицине, так и в косметологии для улучшения состояния кожи и предотвращения воспалений [9].

Зеленый чай (*Camellia sinensis*) – богат катехинами и полифенолами, замедляющими процессы старения кожи [10].

Шалфей (*Salvia officinalis*) – обладает антисептическими и тонизирующими свойствами [11].

Календула лекарственная (*Calendula officinalis L.*) - является богатым источником многих соединений с целебными свойствами (включая тритерпеновые сапонины, каротиноиды, флавоноиды, эфирное масло, дубильные вещества) и обладают широким спектром фармакологической активности [12-14]. Промышленный интерес к этому растению возрос после того, как было обнаружено, что семена бархатцев содержат около 20% масла, а 60% этого масла состоит из календовой кислоты (изомер линоленовой кислоты) [15-16].

Семейства Buxaceae, 5 видов рода Buxus, являются антибактериальными, 3 вида, как было обнаружено, являются антиоксидантами, 5 видов являются цитотоксичными, 1 вид является противовоспалительным, 1 вид является антидиабетическим и 4 вида являются противогрибковыми. Алкалоиды, терпеноиды, танины, флавоноиды, пептиды и фенольные соединения являются основными химическими компонентами этого рода.

Присутствие нескольких фенольных, флавоноидных, алкалоидных, сапониновых и *депсипептидных* производных было обнаружено *в метанольных экстрактах.* Кроме того, были обнаружены кориандрон С (умарин), цитрусин А (ликозид), люциозид J (сапонин) и анапептин А (D депсипептид) [12-13].

Следует учитывать, что перечисленное в таблице 1 растительное сырье содержит различные классы соединений. Таблица иллюстрирует состав растительных ингредиентов, но сама по себе не подтверждает пептидную природу или клиническую эффективность указанных компонентов.

Таблица 1 - Растительное сырье и экстракты, используемые в косметологии

№	Форма применения	Наименование растительного сырья и часть растения	Биологически активные вещества	Источники
1	Настойка	Лист алоэ вера (алоэ, лухуэй)	Антрахиноны, ауксины, гиббереллины	[14-17]
2	Настойка	Камелия (чайное дерево, ча) семена, листья	Катехины, алкалоиды	[18-19]
3	Эфирное масло	Carthamus tinctorius (сафлор, хунхуа)	Флавоноиды, алкалоиды	[20]
4	Настойка	Glycine max (соя, даду) семена	фенольные кислоты, флавоноиды, изофлавоноиды	[21]

5	Эфирное масло/экстракты	Hippophae rhamnoides (облепиха крушиновидная, шаджи) плоды, листья	Фитостерины, флавоноиды, фенольные кислоты	[22]
6	Настойка	Leonuri cardiacae herba (пустырник, имукао)	Гиперозид, флавоноиды, фенольные кислоты	[23]
7	Настойка	Panax ginseng (женьшень, реньшень) корень, лист	Гинзенозиды	[24-26]
8	Настойка	Корень Salvia miltiorrhiza BUNGE (красный шалфей, даншен)	Магний литоспермат В, таншиноны, криптотаншинон	[27]

В таблице 2 представлены отдельные фитохимические соединения, изучавшиеся в контексте фотоповреждения кожи. Большинство этих веществ не относятся к пептидам; результаты их исследований нельзя напрямую переносить на растительные пептидные фракции.

Таблица 2 - Отдельные непептидные фитохимические соединения, исследуемые в контексте фотостарения кожи

№	Соединение	**Часть растительного сырья**	**Фармакологический эффект**	**Источники**
1	Байкалейн	Radix Scutellariae	УФ-адсорбция, антиоксидант, противовоспалительное действие	[28-29]
2	Кемпферол	Распространенные фрукты, такие как яблоки, виноград	Антиоксидант, подавляет канцерогенез	[30]
3	Нарингенин	Грейпфрут, бергамот, кислый апельсин	Антиоксидант, ингибирование апоптоза	[31-32]
4	Нобилетин	Цитрусовые	Антиоксидант, противовоспалительное	[33]
5	Пикногенол	Кора французской приморской сосны	Антиоксидант, против морщин	[34-35]
6	Кверцетин	Распространенные фрукты и продукты питания, такие как яблоки, виноград	Антиоксидант, противовоспалительное	[36-37]
7	Рутин	Гречка, спаржа	УФ-адсорбция, антиоксидант	[38-39]
8	Салидрозид	Корень родиолы розовой	Антиоксидант, против морщин, против канцерогенеза	[40-41]

Помимо веществ, связанных с лекарственным растительным сырьем, были изучены биоактивные пептиды, используемые для защиты кожи от естественного старения, а также фотостарения. Пептиды участвуют во многих физиологических процессах, включая гибель клеток, иммунный ответ и воспалительный процесс, структурное ремоделирование кожи и заживление ран, модулируя связанные пути передачи сигнала и связанный метаболизм. Пептиды можно сгруппировать как пептиды, связанные с фактором роста, нейротрансмиттером, ингибитором фермента, антиоксидантом, цитокином и переносчиком. Ожидается, что местное применение косметевтических пептидов будет стимулировать синтез коллагена, ингибировать высвобождение нейротрансмиттеров и воспалительных цитокинов, чтобы ослабить поражения, вызванные УФ-излучением, и предотвратить развитие тонких линий и морщин в результате фотостарения, а также естественного старения [42]. На сегодняшний день общедоступная база данных TopicalPdb

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

(http://crdd.osdd.net/raghava/topicalpdb/) включает около 657 записей для пептидов, которые могут быть доставлены в целевую мишень и их классификация представлена ниже [43].

Полипептиды, используемые в косметике для борьбы с фотостарением:

Пептиды, связанные с факторами роста - sh-олигопептид-1, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), трансформирующий фактор роста (TGF-β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-A), трипептид GHK, пальмитоилпентапептид-3 (pal-KTTKS), пентапептид KTTKS;

Пептиды, ингибирующие нейротрансмиттеры - Ацетилгексапептид-3, пентапептид-3, пентапептид-18, трипептид-3, гексапептид-8 (Аргирелин);

Пептиды, ингибирующие ферменты - Пептид проколлагена С (YYRADDA), олигопептиды черного риса, глутатион (GSH), меланоцитстимулирующий гормон (MSH), пептид сои, пептид фиброина шелка, AcTP-1, AcTP-2, T10-C;

Цитокины и другие пептиды - Интерферон-α, белок теплового шока-70, пептамид-6, кератин;

Пептиды-переносчики - Трипептид меди, трипептид марганца-1.

Несмотря на преимущества синергического взаимодействия между растительными ингредиентами и биоактивными пептидами, все еще остаются открытыми вопросы о комбинированном местном использовании натуропатических компонентов и функциональных пептидов [44].

Пептиды, выделенные из лекарственных растений

Биоактивные пептиды растительного происхождения изучаются как потенциальные функциональные ингредиенты косметических форм. Вместе с тем безопасность, сенсибилизирующий потенциал и клиническая эффективность зависят от последовательности пептида, степени очистки, концентрации и состава готового средства; считать эту группу веществ заведомо гипоаллергенной некорректно [44].

В научной литературе рассматривается применение пептидов в средствах для профилактики признаков старения кожи. Однако эффективность зависит от конкретной пептидной последовательности, состава средства и доступности подтверждающих исследований.

Растительные биоактивные пептиды представляют собой аминокислотные последовательности, выделенные из растительных источников либо полученные при гидролизе растительных белков. Для отдельных соединений описана антиоксидантная и иная биологическая активность, однако подтверждение эффектов на уровне клеточных моделей не равнозначно доказанному клиническому действию на кожу. В литературе обсуждаются следующие группы:

Пептиды женьшеня - потенциальные объекты исследования в контексте ухода за кожей; утверждения об улучшении эластичности требуют подтверждения для конкретных выделенных пептидов;

Циклотиды (циклические растительные пептиды, в том числе из семейств Rubiaceae и Violaceae) - изучаются в связи с их биологической активностью, включая антимикробные свойства;

Пептиды сои (Glycine max) - интересны как компоненты растительных белковых гидролизатов, но данные о косметологической эффективности следует отличать от исследований цельных экстрактов;

Пептиды овса (Avena sativa) - рассматриваются как возможные функциональные компоненты; сведения о барьерной функции кожи требуют оценки по конкретным составам и моделям [44].

В литературе также обсуждаются биологически активные соединения, получаемые из Sorghum bicolor (семейство Poaceae); при оценке их свойств необходимо разграничивать пептидные фракции и другие компоненты растительного сырья [45].

Мелиацин — соединение, получаемое из листьев Melia azedarach L. (семейство Meliaceae), которое изучалось преимущественно в контексте противовирусной активности. Такие данные

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

нельзя непосредственно интерпретировать как подтверждение косметологической эффективности [44–45].

Как уже упоминалось выше, пептиды обладают разнообразной биологической активностью, однако, независимо от того, могут ли пептиды нормально выполнять свою биологическую активность или максимизировать ее, требуется выбор подходящего метода приготовления и экстракции в соответствии с характеристиками сырья, фактическими потребностями производства и доступными условиями. К примеру, биоактивные пептиды получают из растений ферментативными и химическими методами, чаще используются методы ферментативного расщепления [45-46].

Таким образом, потенциальные косметологические эффекты растительных пептидов зависят от их структуры, способа получения и условий доставки в кожу. Сообщения об антиоксидантной, противовоспалительной или регенеративной активности необходимо интерпретировать с учетом типа исследования. Для подтверждения пользы готовых средств необходимы стандартизация состава, данные по стабильности и безопасности, а также контролируемые исследования у человека.

Выводы

Перспективные направления изучения растительных пептидов охватывают разработку и оценку косметических форм, в том числе:

- антивозрастные кремы и сыворотки - при наличии подтверждения активности конкретной пептидной фракции;
- увлажняющие средства - при экспериментальном подтверждении влияния готовой формулы на гидратацию кожи;
- средства для кожи, склонной к раздражению, - после оценки переносимости и противовоспалительной активности;
- маски и эссенции - при обеспечении стабильности ингредиента и воспроизводимости состава.

Заключение

Растительные пептиды представляют интерес для разработки новых функциональных компонентов косметической продукции. Однако экспериментальные данные, полученные для отдельных пептидов и белковых гидролизатов, пока не позволяют делать универсальные выводы об эффективности и безопасности всех растительных пептидных ингредиентов. Необходимо различать исследования растительных экстрактов, непептидных фитохимических веществ и собственно пептидов.

Для дальнейшего развития направления требуется идентификация аминокислотных последовательностей, воспроизводимая стандартизация пептидных фракций, исследование стабильности в косметических формулах и оценка кожной биодоступности. Особое значение имеют исследования безопасности и клинической эффективности готовых продуктов. До получения таких данных растительные пептиды следует рассматривать прежде всего как перспективные, но недостаточно клинически изученные ингредиенты.

Ограничения обзора. Обзор носит нарративный характер; формальная оценка риска систематической ошибки и метаанализ не проводились. Неоднородность растительных источников, способов гидролиза, очистки, идентификации и экспериментальных моделей затрудняет прямое сопоставление данных. Значительная часть выводов основана на доклинических исследованиях, что ограничивает их перенос на готовые косметические продукты и клиническую практику.

Научная новизна. Обзор объединяет сведения о растительных источниках биоактивных пептидов, способах их получения и потенциальной активности с оценкой технологических ограничений, в частности стандартизации, стабильности и недостаточности клинических данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Маркетинговое исследование `Анализ рынка косметики в Казахстане - 2025. Показатели и прогнозы` содержит комплексный анализ казахстанского рынка косметики и прогноз развития рынка до 2034 года по негативному, инерционному и инновационному сценариям https://marketing.rbc.ru/research/51022/?utm_source (дата обращения 26.02.2025)

2 Гришин ДВ, Подобед ОВ, Гладилина ЮА, Покровская МВ, Александрова СС, Покровский ВС, Соколов НН. Биоактивные белки и пептиды: современное состояние и новые тенденции практического применения в пищевой промышленности и кормопроизводстве. Вопросы питания. 2017;86(3):19–31. doi:10.24411/0042-8833-2017-00041.

3 Жернакова Нина Ивановна, Лебедев Тихон Юрьевич, Почитаева Ирина Петровна, Шостак Екатерина Евгеньевна, Тартаковский Андрон Игоревич Биоактивные пептиды, источники и возможные методы их получения для гериатрической практики (Обзор литературы) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024. №3.

4 Антипова ЛВ, Глотова ИА, Астанина ВЮ, Князева АЮ. Способ получения белка из растительного сырья. Патент РФ RU2138172C1. Опубликован 27.09.1999. https://patents.google.com/patent/RU2138172C1/ru

5 Manful et al., 2024, Европейский союз. Регламент (ЕС) № 1223/2009 Европейского парламента и Совета от 30 ноября 2009 г. о косметических продуктах. Off. J. Eur. Union 2009, L342, 59–209

6 Durand E, Beaubier S, Ilic I, Fine F, Kapel R, Villeneuve P. Production and antioxidant capacity of bioactive peptides from plant biomass to counteract lipid oxidation. Curr Res Food Sci. 2021;4:365–397. doi:10.1016/j.crfs.2021.05.006.

7 Femenia, A., et al. "Aloe vera: pharmacology and toxicology in animals and humans." *Aloe Vera: Science and Technology* (2014), Vyas, S., & Mishra, A. K. "Aloe Vera: A potential herb for human health." *International Journal of Advanced Research* (2015).

8 Wang, W., et al. "Ginseng: Potential therapeutic uses." *Journal of Ethnopharmacology* (2016). Lee, Y. S., et al. "Ginseng: Potential applications in dermatology." *Journal of Ginseng Research* (2017). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654244/

9 Della Loggia, R., et al. "Anti-inflammatory activity of Curcuma longa and its active component, curcumin." *Phytotherapy Research* (2002). Chainani-Wu, N. "Safety and efficacy of curcumin." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* (2003). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310639/

10 Yang, C. S., et al. "Green tea polyphenols and cancer prevention." *Journal of the National Cancer Institute* (2009). Bernaś, E., et al. "The antioxidant and anticancer properties of green tea catechins." *Phytochemical Analysis* (2014). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138349/

11 González, M. J., et al. "The pharmacological properties of Salvia species." *Phytomedicine* (2002). Csiszar, A., et al. "The role of sage (Salvia officinalis) in health." *Journal of Ethnopharmacology* (2006). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762458/

12 Khalid K. A., da Silva J. T. Biology of Calendula officinalis Linn.: focus on pharmacology, biological activities and agronomic practices //Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology. – 2012. – Т. 6. – №. 1. – С. 12-27.

13 Szopa A. et al. Pot marigold (Calendula officinalis L.)-a position in classical phytotherapy and newly documented activities //Acta Scientiarum Polonorum. Hortorum Cultus. – 2020. – Т. 19. – №. 3. – С. 47-61.

14 Li, Y.H., Wu, Y., Wei, H.C., Xu, Y.Y., Jia, L.L., Chen, J., Yang, X.S., Dong, G.H., Gao, X.H. and Chen, H.D. (2009) Protective Effects of Green Tea Extracts on Photoaging and Photommunosuppression. Skin Research and Technology, 15, 338-345.

15 Lailiyah, I., Prasetyawan, S. and Aulani, A. (2017) Effect of Topical Application of Gel Aloe vera Extract on the UVB-Induced Skin Photoaging in Hairless Rats. The Journal of Pure and Applied Chemistry Research, 6, 112-116. https://doi.org/10.21776/ub.jpacr.2017.006.02.321

16 Hong, S.W., Chun, J., Park, S., Lee, H.J., Im, J.P. and Kim, J.S. (2018) Aloe vera Is Effective and Safe in Short-Term Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 24, 528-535. https://doi.org/10.5056/jnm18077

17 Surjushe A, Vasani R, Saple DG. Aloe vera: a short review. Indian J Dermatol. 2008;53(4):163–166. doi:10.4103/0019-5154.44785.https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785

18 Banerjee S, Chatterjee J. Efficient extraction strategies of tea (Camellia sinensis) biomolecules. J Food Sci Technol. 2015;52(6):3158–3168. doi:10.1007/s13197-014-1487-3.

19 Mizutani, T. and Masaki, H. (2014) Anti-Photoaging Capability of Antioxidant Extract from Camellia Japonica Leaf. Experimental Dermatology, 23, 23-26. https://doi.org/10.1111/exd.12395

20 Delshad, E., Yousefi, M., Sasannezhad, P., Rakhshandeh, H. and Ayati, Z. (2018) Medical Uses of Carthamus tinctorius L. (Safflower): A Comprehensive Review from Traditional Medicine to Modern Medicine. Electronic Physician, 10, 6672-6681. https://doi.org/10.19082/6672

21 Waqas, M.K., Akhtar, N., Mustafa, R., Jamshaid, M., Khan, H.M. and Murtaza, G. (2015) Dermatological and Cosmeceutical Benefits of Glycine Max (Soybean) and Its Active Components. Acta Poloniae Pharmaceutica, 72, 3-11.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

22 Li, Y. and Hu, C. (2015) Hippophae rhamnoides L. 沙棘 (Shaji, Common Sea-Buckthorn). In: Liu, Y., Wang, Z. and Zhang, J., Eds., Dietary Chinese Herbs: Chemistry, Pharmacology and Clinical Evidence, Springer, Vienna, 403-415. https://doi.org/10.1007/978-3-211-99448-1_46

23 Wojtyniak, K., Szymanski, M. and Matlawska, I. (2013) Leonurus cardiaca L. (Motherwort): A Review of Its Phytochemistry and Pharmacology. Phytotherapy Research, 27, 1115-1120. https://doi.org/10.1002/ptr.4850

24 Kim, M.-R., Han, J., Chang, U.-J. and Suh, H.J. (2013) Protective Effect of Ginseng Leaf Extract against UVB-Induced Photoaging in Hairless Mouse. The FASEB Journal, 27, lb307-lb307.

25 Hwang, E., Park, S.Y., Yin, C.S., Kim, H.T., Kim, Y.M. and Yi, T.H. (2017) Antiaging Effects of the Mixture of Panax ginseng and Crataegus pinnatifida in Human Dermal Fibroblasts and Healthy Human Skin. Journal of Ginseng Research, 41, 69-77. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.01.001

26 Lu, J.M., Yao, Q. and Chen, C. (2009) Ginseng Compounds: An Update on Their Molecular Mechanisms and Medical Applications. Current Vascular Pharmacology, 7, 293-302. https://doi.org/10.2174/157016109788340767

27 Li, Y., Shi, S., Gao, J., Han, S., Wu, X., Jia, Y., Su, L., Shi, J. and Hu, D. (2016) Cryptotanshinone Downregulates the Profibrotic Activities of Hypertrophic Scar Fibroblasts and Accelerates Wound Healing: A Potential Therapy for the Reduction of Skin Scarring. Biomedicine & Pharmacotherapy, 80, 80-86. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.03.006

28 Oh, M.C., Piao, M.J., Fernando, P.M., Han, X., Madduma Hewage, S.R., Park, J.E., Ko, M.S., Jung, U., Kim, I.G. and Hyun, J.W. (2016) Baicalein Protects Human Skin Cells against Ultraviolet B-Induced Oxidative Stress. Biomolecules & Therapeutics, 24, 616-622. https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.022

29 Min, W., Liu, X., Qian, Q., Lin, B., Wu, D., Wang, M., Ahmad, I., Yusuf, N. and Luo, D. (2014) Effects of Baicalin against UVA-Induced Photoaging in Skin Fibroblasts. The American Journal of Chinese Medicine, 42, 709-727. https://doi.org/10.1142/S0192415X14500463

30 Yao, K., Chen, H., Liu, K., Langfald, A., Yang, G., Zhang, Y., Yu, D.H., Kim, M.O., Lee, M.H., Li, H., Bae, K.B., Kim, H.G., Ma, W.Y., Bode, A.M., Dong, Z. and Dong, Z. (2014) Kaempferol Targets RSK2 and MSK1 to Suppress UV Radiation-Induced Skin Cancer. Cancer Prevention Research (Phila), 7, 958-967. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0126

31 El-Mahdy, M.A., Zhu, Q., Wang, Q.E., Wani, G., Patnaik, S., Zhao, Q., Arafa, E.-S., Barakat, B., Mir, S.N. and Wani, A.A. (2008) Naringenin Protects HaCaT Human Keratinocytes against UVB-Induced Apoptosis and Enhances the Removal of Cyclobutane Pyrimidine Dimers from the Genome. Photochemistry and Photobiology, 84, 307-316. https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00255.x

32 Jung, S.K., Ha, S.J., Jung, C.H., Kim, Y.T., Lee, H.K., Kim, M.O., Lee, M.H., Mottamal, M., Bode, A.M., Lee, K.W. and Dong, Z. (2016) Naringenin Targets ERK2 and Suppresses UVB-Induced Photoaging. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 20, 909-919. https://doi.org/10.1111/jcmm.12780

33 Tanaka, S., Sato, T., Akimoto, N., Yano, M. and Ito, A. (2004) Prevention of UVB-Induced Photoinflammation and Photoaging by a Polymethoxy Flavonoid, Nobiletin, in Human Keratinocytes in Vivo and in Vitro. Biochemical Pharmacology, 68, 433-439. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.04.006

34 Marini, A., Grether-Beck, S., Jaenicke, T., Weber, M., Burki, C., Formann, P., Brenden, H., Schonlau, F. and Krutmann, J. (2012) Pycnogenol® Effects on Skin Elasticity and Hydration Coincide with Increased Gene Expressions of Collagen Type I and Hyaluronic Acid Synthase in Women. Skin Pharmacology and Physiology, 25, 86-92. https://doi.org/10.1159/000335261

35 Cho, H.S., Lee, M.H., Lee, J.W., No, K.O., Park, S.K., Lee, H.S., Kang, S., Cho, W.G., Park, H.J., Oh, K.W. and Hong, J.T. (2007) Anti-Wrinkling Effects of the Mixture of Vitamin C, Vitamin E, Pycnogenol and Evening Primrose Oil, and Molecular Mechanisms on Hairless Mouse Skin Caused by Chronic Ultraviolet B Irradiation. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 23, 155-162. https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2007.00298.x

36 Nan, W., Ding, L., Chen, H., Khan, F.U., Yu, L., Sui, X. and Shi, X. (2018) Topical Use of Quercetin-Loaded Chitosan Nanoparticles against Ultraviolet B Radiation. Frontiers in Pharmacology, 9, 826. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00826

37 Maramaldi, G., Togni, S., Pagin, I., Giacomelli, L., Cattaneo, R., Eggenhoffner, R. and Burastero, S.E. (2016) Soothing and Anti-Itch Effect of Quercetin Phytosome in Human Subjects: A Single-Blind Study. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 9, 55-62. https://doi.org/10.2147/CCID.S98890

38 Peres, D.A., de Oliveira, C.A., da Costa, M.S., Tokunaga, V.K., Mota, J.P., Rosado, C., Consiglieri, V.O., Kaneko, T.M., Velasco, M.V. and Baby, A.R. (2016) Rutin Increases Critical Wavelength of Systems Containing a Single UV Filter and with Good Skin Compatibility. Skin Research and Technology, 22, 325-333. https://doi.org/10.1111/srt.12265

39 Choi, S.J., Lee, S.N., Kim, K., Joo, D.H., Shin, S., Lee, J., Lee, H.K., Kim, J., Kwon, S.B., Kim, M.J., Ahn, K.J., An, I.S., An, S. and Cha, H.J. (2016) Biological Effects of Rutin on Skin Aging. International Journal of Molecular

Medicine, 38, 357-363. https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2604
40 Yuan, X.Y., Pang, X.W., Zhang, G.Q. and Guo, J.Y. (2017) Salidroside's Protection against UVB-Mediated Oxidative Damage and Apoptosis Is Associated with the Upregulation of Nrf2 Expression. Photomedicine and Laser Surgery, 35, 49-56. https://doi.org/10.1089/pho.2016.4151
41 Wu, D., Yuan, P., Ke, C., Xiong, H., Chen, J., Guo, J., Lu, M., Ding, Y., Fan, X., Duan, Q., Shi, F. and Zhu, F. (2016) Salidroside Suppresses Solar Ultraviolet-Induced Skin Inflammation by Targeting Cyclooxygenase-2. Oncotarget, 7, 25971-25982.
42 Schagen, S. (2017) Topical Peptide Treatments with Effective Anti-Aging Results. Cosmetics, 4, 16. https://doi.org/10.3390/cosmetics4020016
43 https://link.oversea.cnki.net/doi/10.13386/j.issn1002-0306.2017.20.061 (дата обращения январь 2025)
44 Alché L. E. et al. Treatment with meliacine, a plant derived antiviral, prevents the development of herpetic stromal keratitis in mice //Journal of medical virology. – 2000. – Т. 61. – №. 4. – С. 474-480.
45 Alché L. E. et al. An antiviral principle present in a purified fraction from Melia azedarach L. leaf aqueous extract restrains herpes simplex virus type 1 propagation //Phytotherapy Research. – 2002. – Т. 16. – №. 4. – С. 348-352.

REFERENCES

1 Cosmetics Market in Kazakhstan—2025: Indicators and Forecasts [market research report]. RBC Market Research. Available from: https://marketing.rbc.ru/research/51022/ [cited 2025 Feb 26].
2 Grishin DV, Podobed OV, Gladilina YuA, Pokrovskaya MV, Aleksandrova SS, Pokrovsky VS, Sokolov NN. Bioactive proteins and peptides: current state and new trends of practical application in the food industry and feed production. Voprosy Pitaniia. 2017;86(3):19–31. doi:10.24411/0042-8833-2017-00041.
3 Zhernakova NI, Lebedev TY, Pochitaeva IP, Shostak EE, Tartakovsky AI. Bioactive peptides, sources and possible methods of their production for geriatric practice (literature review). Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2024;(3). [In Russian].
4 Antipova LV, Glotova IA, Astanina VYu, Knyazeva AYu. Method for obtaining protein from plant raw materials. Russian patent RU2138172C1. Published 1999 Sep 27. Available from: https://patents.google.com/patent/RU2138172C1/en
5 European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Off J Eur Union. 2009;L342:59–209.
6 Durand E, Beaubier S, Ilic I, Fine F, Kapel R, Villeneuve P. Production and antioxidant capacity of bioactive peptides from plant biomass to counteract lipid oxidation. Curr Res Food Sci. 2021;4:365–397. doi:10.1016/j.crfs.2021.05.006.
7 Femenia, A., et al. "Aloe vera: pharmacology and toxicology in animals and humans." Aloe Vera: Science and Technology (2014), Vyas, S., & Mishra, A. K. "Aloe Vera: A potential herb for human health." International Journal of Advanced Research (2015).
8 Wang, W., et al. "Ginseng: Potential therapeutic uses." Journal of Ethnopharmacology (2016). Lee, Y. S., et al. "Ginseng: Potential applications in dermatology." Journal of Ginseng Research (2017). https:.www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654244/
9 Della Loggia, R., et al. "Anti-inflammatory activity of Curcuma longa and its active component, curcumin." Phytotherapy Research (2002). Chainani-Wu, N. "Safety and efficacy of curcumin." Journal of Alternative and Complementary Medicine (2003). https:.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310639/
10 Yang, C. S., et al. "Green tea polyphenols and cancer prevention." Journal of the National Cancer Institute (2009). Bernaś, E., et al. "The antioxidant and anticancer properties of green tea catechins." Phytochemical Analysis (2014). https:.www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138349/
11 González, M. J., et al. "The pharmacological properties of Salvia species." Phytomedicine (2002). Csiszar, A., et al. "The role of sage (Salvia officinalis) in health." Journal of Ethnopharmacology (2006). https:.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762458/
12 Khalid KA, da Silva JT. Biology of Calendula officinalis Linn.: focus on pharmacology, biological activities and agronomic practices. Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology. 2012;6(1):12–27.
13 Szopa A, et al. Pot marigold (Calendula officinalis L.): a position in classical phytotherapy and newly documented activities. Acta Sci Pol Hortorum Cultus. 2020;19(3):47–61.
14 Li, Y.H., Wu, Y., Wei, H.C., Xu, Y.Y., Jia, L.L., Chen, J., Yang, X.S., Dong, G.H., Gao, X.H. and Chen, H.D. (2009) Protective Effects of Green Tea Extracts on Photoaging and Photommunosuppression. Skin Research and Technology, 15, 338-345.
15 Lailiyah, I., Prasetyawan, S. and Aulani, A. (2017) Effect of Topical Application of Gel Aloe vera Extract on the UVB-Induced Skin Photoaging in Hairless Rats. The Journal of Pure and Applied Chemistry Research, 6, 112-116. https:.doi.org/10.21776/ub.jpacr.2017.006.02.321
16 Hong, S.W., Chun, J., Park, S., Lee, H.J., Im, J.P. and Kim, J.S. (2018) Aloe vera Is Effective and Safe in Short-Term Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 24, 528-535. https:.doi.org/10.5056/jnm18077
17 Surjushe A, Vasani R, Saple DG. Aloe vera: a short review. Indian J Dermatol. 2008;53(4):163–166. doi:10.4103/0019-5154.44785.https:.doi.org/10.4103/0019-5154.44785

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

18 Banerjee S, Chatterjee J. Efficient extraction strategies of tea (Camellia sinensis) biomolecules. J Food Sci Technol. 2015;52(6):3158–3168. doi:10.1007/s13197-014-1487-3.

19 Mizutani, T. and Masaki, H. (2014) Anti-Photoaging Capability of Antioxidant Extract from Camellia Japonica Leaf. Experimental Dermatology, 23, 23-26. https:.doi.org/10.1111/exd.12395

20 Delshad, E., Yousefi, M., Sasannezhad, P., Rakhshandeh, H. and Ayati, Z. (2018) Medical Uses of Carthamus tinctorius L. (Safflower): A Comprehensive Review from Traditional Medicine to Modern Medicine. Electronic Physician, 10, 6672-6681. https:.doi.org/10.19082/6672

21 Waqas, M.K., Akhtar, N., Mustafa, R., Jamshaid, M., Khan, H.M. and Murtaza, G. (2015) Dermatological and Cosmeceutical Benefits of Glycine Max (Soybean) and Its Active Components. Acta Poloniae Pharmaceutica, 72, 3-11.

22 Li, Y. and Hu, C. (2015) Hippophae rhamnoides L. 沙棘 (Shaji, Common Sea-Buckthorn). In: Liu, Y., Wang, Z. and Zhang, J., Eds., Dietary Chinese Herbs: Chemistry, Pharmacology and Clinical Evidence, Springer, Vienna, 403-415. https:.doi.org/10.1007/978-3-211-99448-1_46

23 Wojtyniak, K., Szymanski, M. and Matlawska, I. (2013) Leonurus cardiaca L. (Motherwort): A Review of Its Phytochemistry and Pharmacology. Phytotherapy Research, 27, 1115-1120. https:.doi.org/10.1002/ptr.4850

24 Kim, M.-R., Han, J., Chang, U.-J. and Suh, H.J. (2013) Protective Effect of Ginseng Leaf Extract against UVB-Induced Photoaging in Hairless Mouse. The FASEB Journal, 27, lb307-lb307.

25 Hwang, E., Park, S.Y., Yin, C.S., Kim, H.T., Kim, Y.M. and Yi, T.H. (2017) Antiaging Effects of the Mixture of Panax ginseng and Crataegus pinnatifida in Human Dermal Fibroblasts and Healthy Human Skin. Journal of Ginseng Research, 41, 69-77. https:.doi.org/10.1016/j.jgr.2016.01.001

26 Lu, J.M., Yao, Q. and Chen, C. (2009) Ginseng Compounds: An Update on Their Molecular Mechanisms and Medical Applications. Current Vascular Pharmacology, 7, 293-302. https:.doi.org/10.2174/157016109788340767

27 Li, Y., Shi, S., Gao, J., Han, S., Wu, X., Jia, Y., Su, L., Shi, J. and Hu, D. (2016) Cryptotanshinone Downregulates the Profibrotic Activities of Hypertrophic Scar Fibroblasts and Accelerates Wound Healing: A Potential Therapy for the Reduction of Skin Scarring. Biomedicine & Pharmacotherapy, 80, 80-86. https:.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.03.006

28 Oh, M.C., Piao, M.J., Fernando, P.M., Han, X., Madduma Hewage, S.R., Park, J.E., Ko, M.S., Jung, U., Kim, I.G. and Hyun, J.W. (2016) Baicalein Protects Human Skin Cells against Ultraviolet B-Induced Oxidative Stress. Biomolecules & Therapeutics, 24, 616-622. https:.doi.org/10.4062/biomolther.2016.022

29 Min, W., Liu, X., Qian, Q., Lin, B., Wu, D., Wang, M., Ahmad, I., Yusuf, N. and Luo, D. (2014) Effects of Baicalin against UVA-Induced Photoaging in Skin Fibroblasts. The American Journal of Chinese Medicine, 42, 709-727. https:.doi.org/10.1142/S0192415X14500463

30 Yao, K., Chen, H., Liu, K., Langfald, A., Yang, G., Zhang, Y., Yu, D.H., Kim, M.O., Lee, M.H., Li, H., Bae, K.B., Kim, H.G., Ma, W.Y., Bode, A.M., Dong, Z. and Dong, Z. (2014) Kaempferol Targets RSK2 and MSK1 to Suppress UV Radiation-Induced Skin Cancer. Cancer Prevention Research (Phila), 7, 958-967. https:.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0126

31 El-Mahdy, M.A., Zhu, Q., Wang, Q.E., Wani, G., Patnaik, S., Zhao, Q., Arafa, E.-S., Barakat, B., Mir, S.N. and Wani, A.A. (2008) Naringenin Protects HaCaT Human Keratinocytes against UVB-Induced Apoptosis and Enhances the Removal of Cyclobutane Pyrimidine Dimers from the Genome. Photochemistry and Photobiology, 84, 307-316. https:.doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00255.x

32 Jung, S.K., Ha, S.J., Jung, C.H., Kim, Y.T., Lee, H.K., Kim, M.O., Lee, M.H., Mottamal, M., Bode, A.M., Lee, K.W. and Dong, Z. (2016) Naringenin Targets ERK2 and Suppresses UVB-Induced Photoaging. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 20, 909-919. https:.doi.org/10.1111/jcmm.12780

33 Tanaka, S., Sato, T., Akimoto, N., Yano, M. and Ito, A. (2004) Prevention of UVB-Induced Photoinflammation and Photoaging by a Polymethoxy Flavonoid, Nobiletin, in Human Keratinocytes in Vivo and in Vitro. Biochemical Pharmacology, 68, 433-439. https:.doi.org/10.1016/j.bcp.2004.04.006

34 Marini, A., Grether-Beck, S., Jaenicke, T., Weber, M., Burki, C., Formann, P., Brenden, H., Schonlau, F. and Krutmann, J. (2012) Pycnogenol® Effects on Skin Elasticity and Hydration Coincide with Increased Gene Expressions of Collagen Type I and Hyaluronic Acid Synthase in Women. Skin Pharmacology and Physiology, 25, 86-92. https:.doi.org/10.1159/000335261

35 Cho, H.S., Lee, M.H., Lee, J.W., No, K.O., Park, S.K., Lee, H.S., Kang, S., Cho, W.G., Park, H.J., Oh, K.W. and Hong, J.T. (2007) Anti-Wrinkling Effects of the Mixture of Vitamin C, Vitamin E, Pycnogenol and Evening Primrose Oil, and Molecular Mechanisms on Hairless Mouse Skin Caused by Chronic Ultraviolet B Irradiation. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 23, 155-162. https:.doi.org/10.1111/j.1600-0781.2007.00298.x

36 Nan, W., Ding, L., Chen, H., Khan, F.U., Yu, L., Sui, X. and Shi, X. (2018) Topical Use of Quercetin-Loaded Chitosan Nanoparticles against Ultraviolet B Radiation. Frontiers in Pharmacology, 9, 826. https:.doi.org/10.3389/fphar.2018.00826

37 Maramaldi, G., Togni, S., Pagin, I., Giacomelli, L., Cattaneo, R., Eggenhoffner, R. and Burastero, S.E. (2016) Soothing and Anti-Itch Effect of Quercetin Phytosome in Human Subjects: A Single-Blind Study. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 9, 55-62. https:.doi.org/10.2147/CCID.S98890

38 Peres, D.A., de Oliveira, C.A., da Costa, M.S., Tokunaga, V.K., Mota, J.P., Rosado, C., Consiglieri, V.O., Kaneko, T.M., Velasco, M.V. and Baby, A.R. (2016) Rutin Increases Critical Wavelength of Systems Containing a Single UV Filter and with Good Skin Compatibility. Skin Research and Technology, 22, 325-333. https:.doi.org/10.1111/srt.12265
39 Choi, S.J., Lee, S.N., Kim, K., Joo, D.H., Shin, S., Lee, J., Lee, H.K., Kim, J., Kwon, S.B., Kim, M.J., Ahn, K.J., An, I.S., An, S. and Cha, H.J. (2016) Biological Effects of Rutin on Skin Aging. International Journal of Molecular Medicine, 38, 357-363. https:.doi.org/10.3892/ijmm.2016.2604
40 Yuan, X.Y., Pang, X.W., Zhang, G.Q. and Guo, J.Y. (2017) Salidroside's Protection against UVB-Mediated Oxidative Damage and Apoptosis Is Associated with the Upregulation of Nrf2 Expression. Photomedicine and Laser Surgery, 35, 49-56. https:.doi.org/10.1089/pho.2016.4151
41 Wu, D., Yuan, P., Ke, C., Xiong, H., Chen, J., Guo, J., Lu, M., Ding, Y., Fan, X., Duan, Q., Shi, F. and Zhu, F. (2016) Salidroside Suppresses Solar Ultraviolet-Induced Skin Inflammation by Targeting Cyclooxygenase-2. Oncotarget, 7, 25971-25982.
42 Schagen, S. (2017) Topical Peptide Treatments with Effective Anti-Aging Results. Cosmetics, 4, 16. https:.doi.org/10.3390/cosmetics4020016
43 Article at DOI 10.13386/j.issn1002-0306.2017.20.061 [bibliographic details unavailable in supplied source]. Available from: https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2017.20.061 [cited 2025 Jan].
44 Alché LE, et al. Treatment with meliacine, a plant derived antiviral, prevents the development of herpetic stromal keratitis in mice. J Med Virol. 2000;61(4):474–480.
45 Alché LE, et al. An antiviral principle present in a purified fraction from Melia azedarach L. leaf aqueous extract restrains herpes simplex virus type 1 propagation. Phytother Res. 2002;16(4):348–352.

Таласбай Қымбат Саянқызы - С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың "Фармацевтикалық өндіріс технологиясы" мамандығы бойынша докторанты, ORCID: 0009-0003-5760-4075. +77011806088
Talasbay Kymbat Sayankyzy - PhD student in "Pharmaceutical Production Technology" at Asfendiyarov Kazakh National Medical University, ORCID: 0009-0003-5760-4075. +77011806088
Таласбай Қымбат Саянқызы - докторант по специальности "Технология фармацевтического производства" КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0009-0003-5760-4075 . +77011806088

Устенова Гульбарам Омаргазиевна - фармацевтика ғылымдарының докторы, С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ профессоры, ORCID: 0000-0003-2961-5730, ustenova.g@kaznmu.kz, +7 707 307 2174
Ustenova Gulbaram Omargazievna - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor at Asfendiyarov Kazakh National Medical University, ORCID: 0000-0003-2961-5730, ustenova.g@kaznmu.kz, +7 707 307 2174
Устенова Гульбарам Омаргазиевна - Доктор фармацевтических наук, профессор КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0003-2961-5730, ustenova.g@kaznmu.kz, +7 707 307 2174

Корреспондент автор - *Сатмбекова Динара Канатовна – «Фармация» мамандығы бойынша PhD, қауымдастырылған профессор, аль-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Іргелі медицина кафедрасының доценті, https://orcid.org/0000-0003-1087-3932, dskanatovna@gmail.com, +7 700 700 20 93
Corresponding author - ***Satmbekova Dinara Kanatovna** – PhD in «Pharmacy», Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine of the Al-Farabi Kazakh National University, https://orcid.org/0000-0003-1087-3932, dskanatovna@gmail.com, +7 700 700 20 93
Корреспондирующий автор - ***Сатмбекова Динара Канатовна** – PhD по специальности «Фармация», ассоциированный профессор, доцент кафедры фундаментальной медицины КазНУ им. Аль-Фараби, https://orcid.org/0000-0003-1087-3932, dskanatovna@gmail.com, +7 700 700 20 93

Сарсенова Лаззат Кадиргалиевна – биология ғылымдарының кандидаты, аль-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Іргелі медицина кафедрасының доценті, https://orcid.org/0000-0001-8643-0703, Lazzat.Sarsenova@kaznu.edu.kz, +7 705 308 4466
Sarsenova Lazzat Kadirgalievna – candidate of biological sciences, ass. professor of the Department of Fundamental Medicine of the Al-Farabi Kazakh National University, https://orcid.org/0000-0001-8643-0703, Lazzat.Sarsenova@kaznu.edu.kz, +7 705 308 4466
Сарсенова Лаззат Кадиргалиевна – к.б.н, доцент кафедры фундаментальной медицины КазНУ им. Аль-Фараби, https://orcid.org/0000-0001-8643-0703, Lazzat.Sarsenova@kaznu.edu.kz, +7 705 308 4466

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов
Conceptualization - Г.О. Устенова.
Investigation - Қ.С. Таласбай.
Data curation - Д.К. Сатмбекова, Л.К. Сарсенова.
Автор для корреспонденции - Д.К. Сатмбекова.
Writing - original draft - Қ.С. Таласбай.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Этические аспекты. Настоящая работа представляет собой обзор опубликованной литературы и не включает новых исследований с участием людей или животных; одобрение этического комитета и информированное согласие не требовались.
Доступность данных. В обзоре использованы опубликованные материалы, указанные в списке литературы.
Оригинальность публикации. По заявлению авторов, рукопись ранее не публиковалась и не находится на рассмотрении в другом издании.
Финансирование. По заявлению авторов, исследование выполнено без внешнего финансирования.

Мүдделер қақтығысы
Біз мүдделер қақтығысының болмағанын мәлімдейміз.
Авторлардың үлестері
Тұжырымдама әзірлеу – Устенова Гульбарам Омаргазиевна
Орындау – Таласбай Қымбат Саянқызы
Корреспондент автор, нәтижелерді өңдеу – Сатмбекова Динара Канатовна
Нәтижелерді өңдеу – Сарсенова Лаззат Кадиргалиевна
Мақаланы жазу – Таласбай Қымбат Саянқызы
Біз бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспагерлер тарапынан қарастырылмағанын мәлімдейміз.
Қаржыландыру: Жоқ.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Authors' contributions
Conceptualization - G.O. Ustenova.
Investigation - K.S. Talasbay.
Data curation - D.K. Satmbekova, L.K. Sarsenova.
Corresponding author - D.K. Satmbekova.
Writing - original draft - K.S. Talasbay.
Originality. The authors state that this manuscript has not been published or submitted elsewhere.
Funding. The authors report no external funding.

Received: 19 May 2026
Accepted: 26 September 2026
Published online: 30 October 2026
UDC: 615.322:543.544.5:615.07
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.17

Article type: *Original Research Article (Experimental Study)*

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE QUALİTY CONTROL OF *ALTHAEA OFFICINALIS L.* ROOT EXTRACT

Suleymanov T.A.[1], Balaeva E.Z.[1], Farajova J.A.[1]
[1] Azerbaijan Medical University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Baku, Azerbaijan

Introduction and Objective. Carbohydrate profiling is relevant to the quality assessment of Althaea officinalis L. root extract. This study aimed to develop HPLC conditions with refractive index detection (RID) for glucose and fructose determination in the extract and to evaluate selected analytical performance characteristics.
Materials and Methods. Powdered Althaea officinalis root extract and glucose and fructose reference standards were analyzed using an Agilent 1260 Infinity II HPLC–RID system. Retention-time and peak-area repeatability, system suitability, and limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were assessed.
Results. The chromatographic conditions were an injection volume of 10 µL, a column temperature of 40 °C, a flow rate of 1.0 mL/min, and an acetonitrile–water mobile phase (750:250, v/v). Peak-area RSDs for reference solutions were 0.476% for glucose and 0.789% for fructose. LOD/LOQ values were 0.059/0.180 mg/mL for glucose and 0.073/0.221 mg/mL for fructose.
Discussion and Conclusions. The results indicate acceptable injection repeatability for the two sugars under the reported conditions. They do not demonstrate direct quantification of intact polysaccharides. Further evaluation of selectivity, accuracy, calibration range and robustness is required before the procedure can be considered fully validated for routine quality control.
Keywords: Althaea officinalis L.; root extract; glucose; fructose; HPLC-RID; system suitability; quality control.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ *ALTHAEA OFFİCİNALİS L.*

Сулейманов Т.А.[1], Балаева Е.З.[1], Фараджова Ж.А.[1]
[1] Азербайджанский медицинский университет, кафедра фармацевтической химии, Баку, Азербайджан

Введение и цель. Корни Althaea officinalis L. содержат углеводные компоненты, контроль которых имеет значение для стандартизации растительного экстракта. **Цель работы** - разработать условия ВЭЖХ с рефрактометрическим детектированием для определения глюкозы и фруктозы в экстракте корней A. officinalis и оценить отдельные аналитические характеристики метода.
Материалы и методы. Использовали сухой экстракт корней Althaea officinalis L., стандарты глюкозы и фруктозы и систему Agilent 1260 Infinity II с рефрактометрическим детектором (RID). Оценивали повторяемость времени удерживания и площади пиков, пригодность хроматографической системы, пределы обнаружения (LOD) и количественного определения (LOQ).
Результаты. Установлены условия хроматографирования: объем инъекции 10 мкл, температура колонки 40 °C, скорость потока 1,0 мл/мин, подвижная фаза ацетонитрил–вода (750:250, об./об.). Относительное стандартное отклонение площади пика стандартов составило 0,476 % для глюкозы и 0,789 % для фруктозы. LOD и LOQ составили соответственно 0,059 и 0,180 мг/мл для глюкозы, 0,073 и 0,221 мг/мл для фруктозы.
Обсуждение и заключение. Полученные показатели характеризуют повторяемость анализа глюкозы и фруктозы в исследованных условиях. Прямое количественное определение интактных полисахаридов этими результатами не подтверждено; для использования метода в качестве полноценной процедуры контроля качества необходима дальнейшая проверка селективности, точности и диапазона определения.
Ключевые слова: Althaea officinalis L.; экстракт корней; глюкоза; фруктоза; ВЭЖХ-RID; пригодность системы; контроль качества.

ALTHAEA OFFİCİNALİS L. ТАМЫРЫ СЫҒЫНДЫСЫНЫҢ САПАСЫН БАҚЫЛАУ ӘДІСІН ӘЗІРЛЕУ

Сүлейманов Т.А.[1], Балаева Е.З.[1], Фараджова Ж.А.[1]
[1] Әзербайжан медицина университеті,
Фармацевтикалық химия кафедрасы,
Баку, Әзербайжан

Кіріспе және мақсат. Althaea officinalis L. тамырындағы көмірсулы компоненттерді анықтау өсімдік сығындысының сапасын бағалау үшін маңызды. Жұмыстың мақсаты - A. officinalis тамыры сығындысындағы глюкоза мен фруктозаны рефрактометриялық детекциясы бар жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ-RID) арқылы анықтау жағдайларын әзірлеу және әдістің жекелеген аналитикалық сипаттамаларын бағалау.
Материалдар мен әдістер. Althaea officinalis L. тамырының құрғақ сығындысы, глюкоза мен фруктозаның стандартты үлгілері және RID детекторы бар Agilent 1260 Infinity II жүйесі қолданылды. Ұсталу уақыты мен шың ауданының қайталанғыштығы, хроматографиялық жүйенің жарамдылығы, анықтау шегі (LOD) және сандық анықтау шегі (LOQ) бағаланды.
Нәтижелер. Хроматографиялау шарттары: инъекция көлемі 10 мкл, баған температурасы 40 °C, ағын жылдамдығы 1,0 мл/мин, жылжымалы фаза ацетонитрил–су (750:250, көлем/көлем). Стандарттар шыңдарының ауданы бойынша салыстырмалы стандартты ауытқу глюкоза үшін 0,476 %, фруктоза үшін 0,789 % болды. Глюкоза үшін LOD және LOQ тиісінше 0,059 және 0,180 мг/мл, фруктоза үшін 0,073 және 0,221 мг/мл құрады.
Талқылау және қорытынды. Нәтижелер берілген шарттарда глюкоза мен фруктозаны анықтаудың қайталанғыштығын сипаттайды. Бұл тәжірибелер бүтін полисахаридтердің тікелей сандық мөлшерін дәлелдемейді. Әдісті толыққанды сапаны бақылау рәсімі ретінде қолдану үшін селективтілік, дұрыстық және жұмыс диапазоны қосымша зерттелуі қажет.
Түйінді сөздер: Althaea officinalis L.; тамыр сығындысы; глюкоза; фруктоза; ЖТСХ-RID; жүйенің жарамдылығы; сапаны бақылау.

INTRODUCTION

Accurate determination of individual sugars and fructans can provide useful information on carbohydrate composition in plant materials. High-performance liquid chromatography (HPLC) enables the separation and measurement of individual sugars in complex samples [1]. HPLC-based procedures have been reported to provide satisfactory repeatability and quantitative performance when appropriately optimized for the sample matrix [2].

One of the potential sources of plant polysaccharides is the root of Althaea officinalis L. (AO). It belongs to the Malvaceae family and is commonly known as marshmallow [3]. Polysaccharides are kinds of important bioactive substances, which exhibit varied physicochemical and biological properties [4].

The optimal time for harvesting the aerial parts of A. officinalis to achieve the highest polysaccharide content is during the flowering phase, where the dry grass collected in this phase contained 9.11% polysaccharides, the leaves contained 11.21%, and the stems contained 6.18% [5]. Chemical analyses have revealed a rich composition of bioactive compounds in the plant, including mucopolysaccharides, flavonoids, phenolic acids, tannins, coumarins, steroids, caffeic acid, ferulic acid, and triterpenoids [6]. The flavonoid fraction of the aerial parts of the plant showed the presence of quercetin, rutin, apiginine, isorhmntein, scopoletin, coumarins, and kaempferol [7]. The roots and leaves contribute to various edible and medicinal applications, ranging from teas and salads to emollients and sedatives [6].

Aqueous extracts and polysaccharides from the roots of A. officinalis are effective stimulators of cell physiology of epithelial cells which can prove the traditional use of Marshmallow preparations for treatment of irritated mucous membranes within tissue regeneration [8]. These data contribute to a deeper phytochemical understanding of marshmallow root extracts and to the positive influence of extracts used for therapy of irritated and inflamed buccal tissue and cough [9]. The most expressive antitussive activity was observed with the polysaccharide from marshmallow,

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

containing the highest proportion of the uronic acid constituent. Negative influence of the tested compounds on expectoration was negligible when compared to that of codeine [10].

The roots and leaves of Althaea officinalis have both culinary and traditional medicinal uses [11]. Their applications depend on the plant part and preparation; the use of extracts does not by itself establish clinical efficacy.

Parts of the plant extracts were analyzed using HPLC-DAD and HPLC-MS/MS. The HPLC-DAD-MS/MS analysis of the extracts from Althaea officinalis revealed a rich phenolic content in this plant. These therapeutic and preventive compounds may be worth considering for isolation and further exploration as natural remedies [12].

Chromatographic analysis has also been used to characterize selected constituents of Althaea officinalis under experimental conditions [13].

The process optimization and biological characterization of marshmallow root polysaccharides (MRPs) obtained from the microwave-assisted extraction (MAE) were studied. The highest MAE-yield (14.47%) was optimized at 457.32 W and 75 °C for 26 min [14].

Additional in vitro research on aqueous root extracts and isolated polysaccharides has described effects on epithelial cell physiology [15]. These findings provide biological context but do not establish the analytical performance of a glucose and fructose assay.

Chromatographic techniques have also been applied for the determination of sugars in various biological and industrial samples [16]. In particular, HPLC coupled with refractive index detection (HPLC-RID) has been extensively applied for simultaneous determination of common mono- and disaccharides such as glucose, fructose, sucrose, maltose, and lactose [17]. Similar analytical approaches have been successfully applied to determine sugar composition in beverages such as tea and other plant-based products [18].

The aim of this study was to develop and evaluate an HPLC–RID procedure for glucose and fructose determination in Althaea officinalis root extract as a preliminary component of extract quality control. The method was not designed to quantify intact polysaccharides directly.

METHODS

Reagents and Solutions

- Fructose standard - 98.9% purity (Tokyo Chemical Industry)
- Glucose standard - 98.9% purity (Merck)
- Althaea officinalis root extract (in powder form)
- Acetonitrile, HPLC grade (Merck, Germany)
- Deionized water (HPLC grade)

Method development experiments were performed using an Agilent 1260 Infinity II HPLC–RID system (USA). Throughout the chromatographic procedure, the column was kept at 40 °C, while the eluent was delivered at a flow rate of 1.0 mL/min and samples were injected at a volume of 10 µL. Each chromatographic run was completed within a total analysis time of 18 min. A Purospher STAR NH_2 column (250 × 4.6 mm) was reported in the optimized procedure. The final mobile-phase composition was acetonitrile–water (750:250, v/v).

Preparation of solutions

Study material and selection criteria. The experimental material comprised one powdered root-extract preparation and the glucose and fructose reference solutions described below. Injections were assessed as recorded; the source manuscript provides no documented exclusion of chromatograms or predefined outlier rules. No additional batches or preparations are claimed.

Analytical performance criteria. The study reports relative standard deviations (RSD) for retention time and peak area and compares them with an acceptance threshold of 2%; system-suitability criteria used in Table 2 include at least 2,000 theoretical plates and a tailing factor no greater than 2. These thresholds are reported study criteria, not universal requirements. Other validation criteria, including accuracy/recovery, selectivity and range, should be predefined for the intended analytical use.

Preparation of the fructose standard solution: 0.1 g of fructose standard was accurately weighed and transferred into a 25 mL volumetric flask. The flask was filled halfway with the solvent mixture (acetonitrile:water, 2:1

v/v) and placed in an ultrasonic bath (Bandelin Sonorex). After 15 minutes, the solution was removed from the ultrasonic bath and made up to volume with the same solvent mixture. The prepared solution was filtered through a fluoropolymer filter with a pore size of 0.45 µm.

Preparation of the glucose standard solution: 0.1 g of glucose standard was accurately weighed and transferred into a 25 mL volumetric flask. The flask was filled halfway with the solvent mixture (acetonitrile:water, 2:1 v/v) and placed in an ultrasonic bath (Bandelin Sonorex). After 15 minutes, the solution was removed from the ultrasonic bath and made up to volume with the same solvent mixture. The prepared solution was filtered through a fluoropolymer filter with a pore size of 0.45 µm.

Preparation of the Althaea officinalis root extract sample: 1.0 g of powdered Althaea officinalis root extract was accurately weighed and transferred into a 25 mL volumetric flask. The flask was filled halfway with the solvent mixture (acetonitrile:water, 2:1 v/v) and placed in an ultrasonic bath (Bandelin Sonorex). After 15 minutes, the solution was removed from the ultrasonic bath and made up to volume with the same solvent mixture. The resulting solution was vortex-mixed for 10 min. The prepared solution was then filtered through a fluoropolymer filter with a pore size of 0.45 µm.

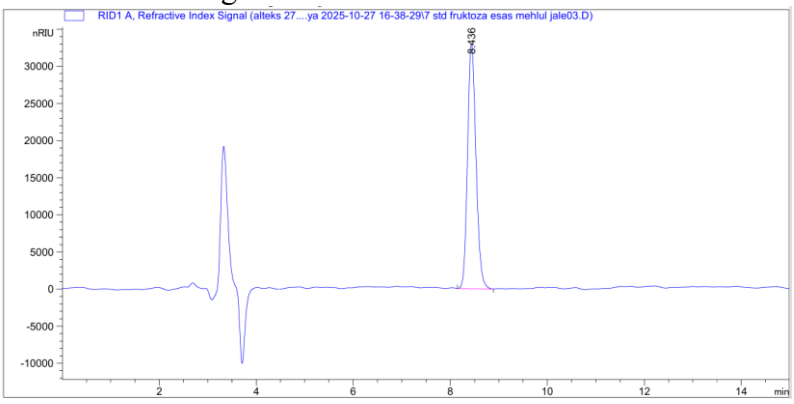
Preparation of the solvent: 100 mL of acetonitrile and 50 mL of deionized water were mixed in a 2:1 ratio.

Preparation of the mobile phase: 750 mL of acetonitrile and 250 mL of deionized water were mixed (3:1, v/v) and sonicated for 15 min (Bandelin Sonorex). This mobile-phase ratio differs from the 2:1 solvent mixture used for preparing standards and samples.

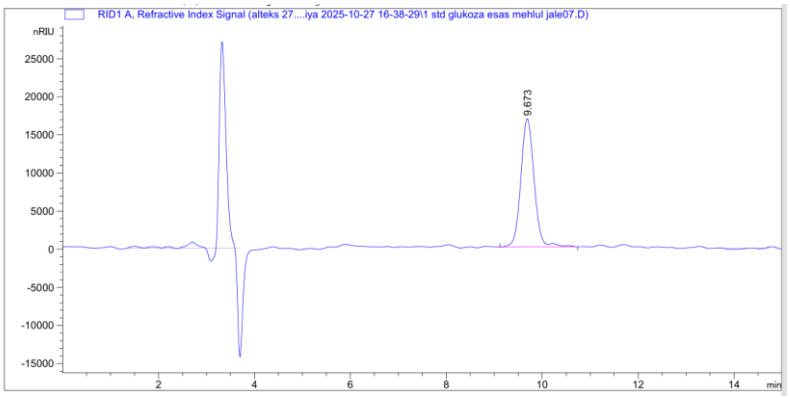
RESULTS

An HPLC–RID procedure was developed for chromatographic analysis of glucose and fructose in Althaea officinalis root extract. The reported experiments included replicate injections and selected system suitability and sensitivity parameters. The available data do not support a claim of complete validation for intact polysaccharide quantification.

The sample solution of “Altex” and the standard working solutions were subjected to chromatographic analysis using an Agilent 1260 Infinity II HPLC–RID system (USA) and six chromatograms were recorded for each solution.

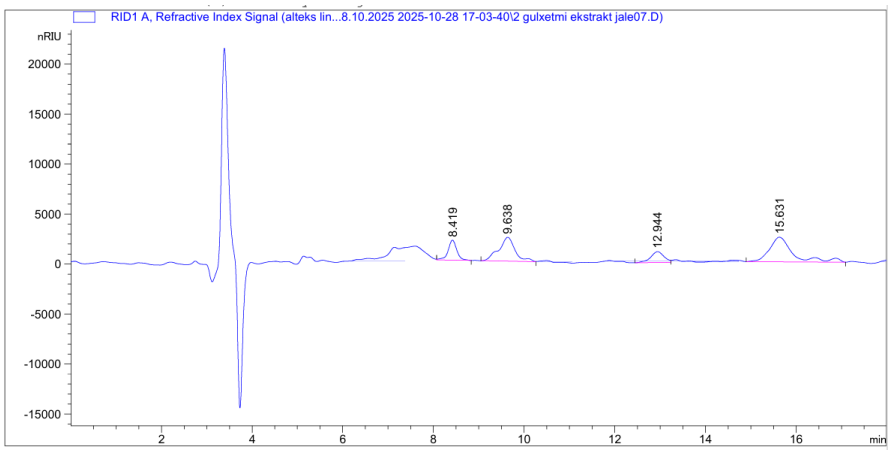


I



II

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)



III

Figure 1 - Chromatograms of Fructose standard solution (I), Glucose standard solution (II) and Althaea officinalis root extract sample solution (III)

The chromatographic conditions required for the effective separation and quantitative analysis of glucose and fructose in Althaea officinalis root extract using the HPLC–RID method were optimized through a systematic evaluation of several analytical parameters. Method development involved the assessment of factors including chromatographic column selection, solvent system, injection volume, column temperature, mobile-phase composition, and flow rate.

The selected conditions were an injection volume of 10 µL, column temperature of 40 °C and flow rate of 1.0 mL/min. An acetonitrile–water mobile phase of 750:250 (v/v; 3:1) was used; the separately prepared sample solvent was acetonitrile–water (2:1, v/v).

Limit of Detection and Limit of Quantification

The limits of detection and quantification were established following the ICH guidelines, with their calculation based on the slope of the calibration curve and the standard deviation of the y-intercept. For glucose, the calculated LOD and LOQ values were 0.059 mg/mL and 0.18 mg/mL, respectively. In the case of fructose, the corresponding values were 0.073 mg/mL for LOD and 0.221 mg/mL for LOQ.

Repeatability of chromatographic measurements

Repeatability was assessed using replicate chromatographic injections and the dispersion of retention times and peak areas. These experiments describe within-condition precision; robustness would require deliberate variation of method parameters such as temperature, flow rate or mobile-phase composition, for which comparative results were not reported.

For the glucose standard, a retention time of 9.710 min was obtained as the mean value, with an SD of 0.0140 and a corresponding %RSD of 0.144%. The analysis of peak area resulted in a mean value of 353,670, accompanied by an SD of 1,682.13 and a %RSD of 0.476%.

The fructose standard showed a mean retention time of 8.428 min, with an SD of 0.00472 and a %RSD of 0.056%. Its mean peak area was calculated as 414,883, while the SD and %RSD were 3,271.69 and 0.789%, respectively.

When the Althaea officinalis root extract was analyzed, glucose exhibited a mean retention time of 9.635 min, with corresponding SD and %RSD values of 0.00453 and 0.047%. For fructose, the mean retention time was 8.419 min, whereas the SD was 0.00114 and the %RSD was 0.0135%. Regarding peak area reproducibility, the %RSD values obtained for glucose and fructose were 0.487% and 1.043%, respectively.

The obtained results are presented in Table 1.

Table 1 - Results of robustness evaluation

Analyte	Sample	Retention time (min.) mean± SD	%RSD (tR)	Peak area mean ± SD	%RSD (Area)	Theoretical plates (N)	Tailing factor
Glucose	Standard	9.710± 0.0140	0.144	353670± 1682.13	0.476	6283	1.07
Fructose	Standard	8.428± 0.00472	0.056	414883± 3271.69	0.789	11245	1.19
Glucose	Althaea officinalis root extract	9.635± 0.00453	0.047	58402.6± 284.54	0.487	3994	1.21
Fructose	Althaea officinalis root extract	8.419± 0.00114	0.0135	21691.2± 226.26	1.043	11552	0.98

Under the tested conditions, peak-area and retention-time %RSD values were below 2% for the reference standards and the reported extract peaks. These data indicate repeatability of injection measurements, rather than proving method robustness under deliberate changes in chromatographic conditions.

The findings support further assessment of the HPLC–RID procedure for glucose and fructose determination in Althaea officinalis root extract. Accuracy, selectivity, intermediate precision and method robustness remain to be established.

System suitability

Prior to chromatographic analysis, system suitability testing was carried out to verify the reliability of the analytical procedure and ensure consistent system performance. Glucose and fructose standard solutions were injected consecutively, after which the principal chromatographic parameters, namely retention time, peak area, theoretical plate number and tailing factor, were examined.

The analysis yielded mean retention times of 9.710 min for glucose and 8.428 min for fructose. The corresponding %RSD values for retention time were 0.144% and 0.056%, respectively, demonstrating excellent repeatability of the chromatographic system. With respect to peak area, the calculated %RSD values were 0.476% for glucose and 0.789% for fructose.

Chromatographic column efficiency was also satisfactory, with theoretical plate numbers of approximately 6,283 for glucose and 11,245 for fructose. In addition, peak symmetry was evaluated by determining the tailing factor, which was 1.07 for glucose and 1.19 for fructose. The obtained values indicate good peak symmetry and adequate chromatographic separation.

The extract peaks assigned to glucose and fructose showed retention-time and peak-area %RSD values below 2%. Although these findings indicate stable response during replicate injections, peak identification and specificity require additional confirmation, particularly in the complex plant matrix.

The obtained results are presented in Table 2.

Table 2 - Results of system suitability parameters

Parameter	Glucose (Standard)	Fructose (Standard)	Glucose (Althaea officinalis root extract)	Fructose (Althaea officinalis root extract)	Acceptance criteria
Retention time (min)	9.710 ± 0.014	8.428 ± 0.0047	9.635 ± 0.0045	8.419 ± 0.0011	–
%RSD of retention time	0.144	0.056	0.047	0.013	≤ 2%
Peak area (mean ± SD)	353670 ± 1682.13	414883 ± 3271.69	58402.6 ± 284.54	21691.2 ± 226.26	–

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

%RSD of peak area	0.476	0.789	0.487	1.043	≤ 2%
Theoretical plates (N)	6283	11245	3994	11552	≥ 2000
Tailing factor	1.07	1.19	1.21	0.98	≤ 2

System suitability results showed retention-time and peak-area repeatability within the stated acceptance limits. The reported plate counts were greater than 2,000 and tailing factors were below 2. These measurements support acceptable chromatographic performance in the reported runs but do not alone establish validated quantitative accuracy or selectivity.

DISCUSSION

Scientific novelty. The work reports a specific HPLC–RID separation procedure and repeatability/system-suitability results for glucose and fructose peaks obtained from Althaea officinalis root extract. The findings concern the investigated plant matrix and method conditions; priority over all published procedures has not been established.

The results should be interpreted in the context of the study's analytical objective. Althaea officinalis root is a recognized source of polysaccharide-rich material, but the present chromatograms and calibration standards concern glucose and fructose, not intact high-molecular-weight polysaccharides. Detection of these sugars in an extract cannot establish total polysaccharide content without an appropriate hydrolysis protocol, recovery assessment and polysaccharide-specific quantitation strategy. The low RSD values reported for replicate injections are useful evidence of short-term chromatographic repeatability. They should not be conflated with robustness, which requires deliberate changes in analytical conditions, or with complete validation, which also calls for evidence on specificity, accuracy, range and intermediate precision. The distinct solvent compositions used for sample preparation (2:1) and the mobile phase (3:1) should be kept explicit to support reproducibility. The present procedure therefore provides a preliminary basis for monitoring two carbohydrate markers while further analytical validation is undertaken.

CONCLUSION

An HPLC–RID procedure was developed for analysis of glucose and fructose in dry Althaea officinalis root extract. The reported chromatographic conditions were a Purospher STAR NH_2 column (250 × 4.6 mm), injection volume of 10 µL, column temperature of 40 °C, flow rate of 1.0 mL/min, and acetonitrile–water mobile phase (750:250, v/v).

The reported glucose LOD and LOQ were 0.059 and 0.180 mg/mL, and the respective fructose values were 0.073 and 0.221 mg/mL. Peak-area repeatability for the reference solutions was 0.476% and 0.789% RSD. A stated calibration range of 0.4–2.0 µg/mL was not supported by the provided calibration data and is inconsistent in units with the reported LOD/LOQ; it has therefore not been used to substantiate a linearity claim.

The method shows preliminary suitability for chromatographic monitoring of glucose and fructose in this extract. Claims of direct total polysaccharide determination or complete validation require additional supporting experiments.

Limitations. The column chemistry and a number of operating parameters were documented, but the manuscript does not provide full calibration tables, recovery measurements, detailed matrix-selectivity evidence or deliberate robustness trials. The reported calibration units require reconciliation with the LOD/LOQ values. No quantitative concentrations of glucose or fructose in the final extract are provided. Consequently, the method should not yet be described as fully validated.

Future perspectives. The next stage should include identity confirmation with matrix-spiked standards, calibration and recovery experiments at appropriate levels, intermediate precision across days, deliberate variation of mobile-phase composition and flow rate, and assessment of extraction recovery. If total polysaccharides are the intended quality attribute, a dedicated assay or a validated hydrolysis-based workflow will be needed.

REFERENCES

1 Weiß K, Alt M. Determination of single sugars, including inulin in plants and feed materials by high-performance liquid chromatography and refractive index detection. Fermentation. 2017;3(3):36. doi:10.3390/fermentation3030036.

2 Sesta G. Determination of sugars in royal jelly by HPLC. Apidologie. 2006;37:84–90. doi:10.1051/apido:2005061.

3 Karimi S, Ghanbarzadeh B, Roufegarinejad L, Falcone PM. Physicochemical and rheological characterization of a novel hydrocolloid extracted from Althaea officinalis root. LWT. 2022;167:113832. doi:10.1016/j.lwt.2022.113832.

4 Dai Q, Chen C, Yu M, Ji Y. New research on the pharmaceutical chemistry of plant polysaccharides. Appl Mech Mater. 2013;411–414:3237–3241. doi:10.4028/www.scientific.net/AMM.411-414.3237.

5 Pryvedeniuk N, Hlushchenko L, Sereda A, Shatkovskyi A, Zhuravlov O, Mishchenko L, et al. Features of polysaccharide accumulation in Althaea officinalis L. raw material under various technological methods. Int J Second Metab. 2026;13(1):23–35. doi:10.21448/ijsm.1669512.

6 Sadanov A, Baimakhanova G, Baimakhanova B, Smirnova I, Tolenova K, Orasymbet S, et al. Pharmacological effects and phytochemical profile of Althaea officinalis. Pharmacia. 2026;73:e196211. doi:10.3897/pharmacia.73.e196211.

7 Kadhum HH, Abd AH, Al-Shammari AM. HPLC analysis and chemical composition identification of isolated flavonoid fraction of Althaea officinalis from Iraq. AIP Conf Proc. 2019;2123:020045. doi:10.1063/1.5116972.

8 Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from marshmallow roots (Althea officinalis L.): cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells in vitro. J Ethnopharmacol. 2010;127(1):62–69. doi:10.1016/j.jep.2009.09.050.

9 Sendker J, Böker I, Lengers I, Brandt S, Jose J, Stark T, et al. Phytochemical characterization of low molecular weight constituents from marshmallow roots (Althaea officinalis) and inhibiting effects of the aqueous extract on human hyaluronidase-1. J Nat Prod. 2017;80(2):290–297. doi:10.1021/acs.jnatprod.6b00670.

10 Sutovska M, Nosalova G, Franova S, Kardosova A. The antitussive activity of polysaccharides from Althaea officinalis L., var. Robusta, Arctium lappa L., var. Herkules, and Prunus persica L., Batsch. Bratisl Lek Listy. 2007;108(2):93–99.

11 Baimakhanova B, Sadanov A, Ratnikova I, Orasymbet S, Shorabaev E, Baimakhanova G, et al. Phytochemical compounds and biomedical properties of Althaea officinalis. Pharm Pract (Granada). 2025;23(3):3153. doi:10.18549/PharmPract.2025.3.3153.

12 Turumtay EA, Demir A, Cetiz MV, Uludag EB, Baltaş N, Yaman B, et al. Metabolite profiling of Althaea officinalis by HPLC-DAD-MS with in silico and in vitro analysis for therapeutic potential. Chem Pap. 2023;77:6235–6253. doi:10.1007/s11696-023-02934-w.

13 Al-Oubaidi HKM, Twaij BMA, Mohammed-Ameen AS. Increasing medicinal compounds of Althaea officinalis L. using UV-light in vitro. Pharm Regul Aff. 2017;6(Suppl 2):81. doi:10.4172/2167-7689-C1-028.

14 Hashemifesharaki R, Xanthakis E, Altintas Z, Guo Y, Gharibzahedi SMT. Microwave-assisted extraction of polysaccharides from the marshmallow roots: optimization, purification, structure, and bioactivity. Carbohydr Polym. 2020;240:116301. doi:10.1016/j.carbpol.2020.116301.

15 Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from marshmallow roots (Althea officinalis L.): cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells in vitro. J Ethnopharmacol. 2010;127(1):62–69. doi:10.1016/j.jep.2009.09.050.

16 Dai Q, Chen C, Yu M, Ji Y. New research on the pharmaceutical chemistry of plant polysaccharides. Appl Mech Mater. 2013;411–414:3237–3241. doi:10.4028/www.scientific.net/AMM.411-414.3237.

17 Ergen H, Gökekin Y, Kartop RA, Ersena BÇ, Güleli M, Kocaoba S, et al. Determination of glucose impurities in glucose-salt complex pharmaceutical products by HPLC-RID method: analytical method development and validation study. J Chromatogr B. 2025. doi:10.1016/j.jchromb.2025.124717.

18 Wang H, Jin H, Chai R, Li H, Fan J, Wang Y, et al. An analysis of polysaccharides from eight plants by a novel heart-cutting two-dimensional liquid chromatography method. Foods. 2024;13(8):1173. doi:10.3390/foods13081173.

Вклад авторов:

Сулейманов Т.А. - концептуализация исследования (Conceptualization), научное руководство (Supervision).

Балаева Э.З. - обзор литературы, подготовка первоначального текста рукописи (Writing - original draft).

Фараджова Ж.А. - проведение хроматографических исследований (Investigation), разработка и оценка аналитической методики (Methodology), обработка и анализ экспериментальных данных (Formal analysis).

Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи и одобрили ее к публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено без внешнего финансирования и спонсорской поддержки.

Доступность данных

Хроматограммы и основные результаты аналитических исследований представлены в статье. Дополнительные экспериментальные данные могут быть предоставлены автором для корреспонденции по обоснованному запросу.

Этические аспекты

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Исследование носило экспериментально-лабораторный характер и не предусматривало участия людей, использования персональных или биологических данных человека, а также экспериментов на животных. В связи с этим одобрение этического комитета и получение информированного согласия не требовались.

Сведения об авторах:
Сулейманов Т.А. - доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан.
E-mail: prof.tairsuleymanov@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9068-1588
Балаева Э.З. - доктор философии (PhD) по фармации, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан.
E-mail: ebalayeva@amu.edu.az
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4510-2839
Фараджова Ж.А. - докторант кафедры фармацевтической химии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан.
E-mail: zhalafarajova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-3472-3564
Тел.: +994 50 786 66 95
Автор для корреспонденции: Фараджова Ж.А.
E-mail: zhalafarajova@gmail.com
Тел.: +994 50 786 66 95

Авторлардың үлесі:
Сүлейманов Т.А. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу (Conceptualization), ғылыми жетекшілік ету (Supervision).
Балаева Э.З. - әдебиеттерге шолу жасау, қолжазбаның бастапқы нұсқасын дайындау (Writing - original draft).
Фараджова Ж.А. - хроматографиялық зерттеулер жүргізу (Investigation), аналитикалық әдістемені әзірлеу және бағалау (Methodology), эксперименттік деректерді өңдеу және талдау (Formal analysis).
Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен танысып, оны жариялауға мақұлдады.

Мүдделер қақтығысы
Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру
Зерттеу сыртқы қаржыландырусыз және демеушілік қолдаусыз жүргізілді.

Деректердің қолжетімділігі
Хроматограммалар мен аналитикалық зерттеулердің негізгі нәтижелері мақалада берілген. Қосымша эксперименттік деректер негізделген сұрау салу бойынша хат-хабарға жауапты автор арқылы ұсынылуы мүмкін.

Этикалық аспектілер
Зерттеу эксперименттік-зертханалық сипатта жүргізілді және оған адамдар қатыстырылған жоқ, адамның дербес немесе биологиялық деректері пайдаланылмады, сондай-ақ жануарларға тәжірибелер жүргізілген жоқ. Осыған байланысты этикалық комитеттің мақұлдауы және ақпараттандырылған келісім алу талап етілмеді.

Авторлар туралы мәліметтер
Сүлейманов Т.А. — фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, Әзербайжан медицина университетінің фармацевтикалық химия кафедрасының меңгерушісі, Әзербайжан.
E-mail: prof.tairsuleymanov@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9068-1588
Балаева Э.З. — фармация бойынша философия докторы (PhD), Әзербайжан медицина университетінің фармацевтикалық химия кафедрасының аға оқытушысы, Әзербайжан.
E-mail: ebalayeva@amu.edu.az
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4510-2839
Фараджова Ж.А. — Әзербайжан медицина университетінің фармацевтикалық химия кафедрасының докторанты, Әзербайжан.
E-mail: zhalafarajova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-3472-3564
Тел.: +994 50 786 66 95
Хат-хабарға жауапты автор: Фараджова Ж.А.
E-mail: zhalafarajova@gmail.com
Тел.: +994 50 786 66 95

Author Contributions:
Suleymanov T.A. - Conceptualization, Supervision.
Balaeva E.Z. - Literature review, Writing - original draft.
Farajova J.A. - Investigation (chromatographic analysis), Methodology (analytical method development and evaluation), Formal analysis (experimental data processing and analysis).
All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication.

Conflict of Interest
The authors declare no conflicts of interest.
Funding
This research received no external funding or sponsorship.
Data Availability
The chromatograms and principal analytical results are presented in the article. Additional experimental data may be made available by the corresponding author upon reasonable request.
Ethics Statement
This experimental laboratory study did not involve human participants, human personal or biological data, or animal experiments. Therefore, ethics committee approval and informed consent were not required.
Author Information
Suleymanov T.A. - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan.
E-mail: prof.tairsuleymanov@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9068-1588
Balaeva E.Z. - Doctor of Philosophy (PhD) in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan.
E-mail: ebalayeva@amu.edu.az
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4510-2839
Farajova J.A. - Doctoral Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan.
E-mail: zhalafarajova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-3472-3564
Phone: +994 50 786 66 95
Corresponding Author: Farajova J.A.
E-mail: zhalafarajova@gmail.com
Phone: +994 50 786 66 95

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Алынды: 2026 жылғы 22 шілде
Қабылданды: 2026 жылғы 19 қазан
Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 қазан
ӘОЖ: 615.322:547.972:543.544:543.51
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.18

Мақала түрі: *Түпнұсқа ғылыми мақала*

МАРШАЛЛ АҚБАСҚҰРАЙЫ ШӨБІНДЕГІ ФЛАВАНОИДТАРДЫ УЛЬТРА КҮЛГІН СПЕКТРОСКОПИЯ ЖӘНЕ ЖҰҚА ҚАБАТТЫ ХРОМАТОГРАФИЯ ӘДІСТЕРІМЕН ЗЕРТТЕУ

Чапай Н.К.[1], Орынбасарова К.К.[2], Турсубекова Б.И.[1], Рахманова Г.С.[2]
[1]М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ.
[2]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Қазақстан Республикасы, Шымкент қ.

Кіріспе. Маршалл ақбасқұрайы (Erysimum marschallianum Andrz.) шөбіндегі флавоноидтардың сапалық құрамын жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен сәйкестендіру және олардың жалпы мөлшерін УК-спектрофотометрия әдісімен рутинге шаққанда сандық анықтау; өсімдікті биологиялық белсенді заттардың перспективалы көзі ретінде бағалау.
Материалдар мен әдістер. Зерттеу объектісі ретінде Маршалл ақбасқұрайы шөбінен алынған 70% сулы-спиртті сығынды пайдаланылды. Флавоноидтарды сапалық анықтау «Сорбфил» ПТСХ-ПА-УФ 10 × 10 см пластинкаларында жүргізілді. Қозғалмалы фаза ретінде этилацетат-құмырсқа қышқылы-су (70:15:17) жүйесі қолданылды. Хроматограммалар 254 нм УК жарықта қаралып, 2% алюминий хлоридінің 95% этил спиртіндегі ерітіндісімен өңделді. Салыстыру үлгілері ретінде рутин, гиперозид және кверцетин қолданылды. Флавоноидтардың жалпы мөлшері «UV-1900i Shimadzu» спектрофотометрінде алюминий хлоридімен комплекстүзілу реакциясы бойынша 415 нм толқын ұзындығында, 10 мм кюветада өлшенді. Сығындылау шарттарын оңтайландыру үшін шикізаттың ұсақталу дәрежесі, экстрагент-шикізат арақатынасы, этанол концентрациясы және экстракция уақыты зерттелді.
Нәтижелер. ЖҚХ әдісімен зерттелетін сығындыда рутин анықталды: оның Rf мәні 0,68 болып, стандартты рутин үлгісінің мәнімен сәйкес келді. Гиперозид (Rf = 0,75) және кверцетин (Rf = 0,80) зерттелетін сығындыдан табылмады. Флавоноидтардың жоғары шығыммен сығындылануына қолайлы жағдайлар: шикізат бөлшектерінің өлшемі 2 мм, экстрагент-шикізат қатынасы 1:20, экстрагент ретінде 70% этил спирті және экстракциялау ұзақтығы 90 минут. УК-спектрофотометриялық талдау нәтижесінде флавоноидтардың рутинге шаққандағы жалпы мөлшері 3,17% құрады; салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD) 3,8%, өлшеулер саны - 5.
Талқылау. Бұл зерттеу барысында Маршалл ақбасқұрайы (Erysimum marschallianum Andrz.) шөбіндегі флавоноидтардың сапалық және сандық құрамы алғаш рет кешенді түрде зерттелді. ЖҚХ әдісімен алынған нәтижелер сығындыда рутиннің басым екенін дәлелдеді (Rf = 0,68), ал гиперозид пен кверцетин анықталмады. Бұл деректер Erysimum туыстығының басқа өкілдері, атап айтқанда Erysimum cheiri (L.) Crantz (wallflower) туралы шетелдік зерттеулермен сәйкес келеді. Mosleh және т.б. (2021) жариялаған шолу мақалада E. cheiri шөбінен изорамнетин және оның 3,7-дигликозиді, ал гүлдерінен кемпферол табылғаны көрсетілген. Біздің зерттеуімізде рутиннің анықталуы Erysimum туыстығы өсімдіктерінің флавоноидтық профильінде флавонол гликозидтерінің (рутин, изорамнетин туындылары) басым екенін растайды.
Сандық талдау нәтижесінде флавоноидтардың жалпы мөлшері рутинге шаққанда 3,17% құрады, бұл көрсеткіш өсімдікті биологиялық белсенді заттардың перспективалы көзі ретінде бағалауға мүмкіндік береді. Шетелдік әдебиеттерде Erysimum cheiri флавоноидтарға қатысты толық сандық деректер келтірілмеген, дегенмен олардың фитохимиялық құрамында флавоноидтар қосымша топ ретінде қарастырылған. Біздің нәтижелеріміз E. marschallianum түрінің флавоноидтарға бай екенін және оны дәрілік шикізат ретінде қарастыруға болатынын көрсетеді.
Қорытынды. Маршалл ақбасқұрайы шөбінде рутиннің болуы дәлелденді және флавоноидтардың жалпы мөлшері 3,17% екені анықталды. Алынған нәтижелер аталған өсімдік шикізатын флавоноидты қосылыстар көзі ретінде стандарттау мен одан әрі фармакогностикалық зерттеуге, сондай-ақ фитопрепараттар әзірлеуге пайдалануға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: Маршалл ақбасқұрайы, рутин, жұқа қабатты хроматография, УК-спектроскопия, дәрілік өсімдік шикізаты.

STUDY OF FLAVONOIDS IN THE HERB OF ERYSIMUM MARSCHALLIANUM BY ULTRAVIOLET SPECTROSCOPY AND THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY

Чапай Н.К.[1], Орынбасарова К.К.[2], Турсубекова Б.И.[1], Рахманова Г.С.[2]
[1] *M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan*
[2] *South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, Republic of Kazakhstan*

Introduction. To identify the qualitative composition of flavonoids in the herb of Marshall's wallflower (Erysimum marschallianum Andrz.) by thin-layer chromatography (TLC), to determine their total content by UV spectrophotometry expressed as rutin equivalents, and to evaluate the plant as a potential source of biologically active compounds.
Materials and Methods. A 70% hydroethanolic extract prepared from the herb of Marshall's wallflower was used as the study material. Qualitative determination of flavonoids was performed on Sorbfil PTLC-PA-UV 10 × 10 cm plates. The mobile phase consisted of ethyl acetate-formic acid-water (70:15:17). Chromatograms were examined under UV light at 254 nm and treated with a 2% solution of aluminium chloride in 95% ethanol. Rutin, hyperoside, and quercetin were used as reference standards. The total flavonoid content was determined using a UV-1900i Shimadzu spectrophotometer by the aluminium chloride complexation method at 415 nm, using a 10 mm cuvette. The effects of particle size, drug-to-extractant ratio, ethanol concentration, and extraction time on flavonoid extraction were evaluated.
Results. Rutin was identified in the extract under investigation using thin-layer chromatography (TLC): its retention factor (Rf) was 0.68, corresponding to that of the rutin reference standard. Hyperoside (Rf = 0.75) and quercetin (Rf = 0.80) were not detected in the investigated extract. The optimal conditions for achieving a high extraction yield of flavonoids were as follows: a raw material particle size of 2 mm, an extractant-to-raw-material ratio of 1:20, 70% ethanol as the extractant, and an extraction time of 90 minutes. According to the results of UV spectrophotometric analysis, the total flavonoid content, calculated as rutin equivalents, was 3.17%; the relative standard deviation (RSD) was 3.8%, with five measurements performed (n = 5).
Discussion. In the present study, the qualitative and quantitative composition of flavonoids in the herb of Erysimum marschallianum Andrz. was comprehensively investigated for the first time. Thin-layer chromatography demonstrated that rutin (Rf = 0.68) was the predominant flavonoid in the extract, whereas hyperoside and quercetin were not detected. These findings are consistent with previous studies on other representatives of the genus Erysimum, particularly Erysimum cheiri (L.) Crantz. In a review by Mosleh et al. (2021), isorhamnetin and its 3,7-diglycoside were identified in the aerial parts of E. cheiri, while kaempferol was detected in the flowers. The identification of rutin in the present study further supports the predominance of flavonol glycosides, including rutin and isorhamnetin derivatives, in the flavonoid profile of Erysimum species.
Quantitative analysis revealed that the total flavonoid content, expressed as rutin equivalents, was 3.17%, indicating that E. marschallianum is a promising source of biologically active compounds. Although detailed quantitative data on flavonoid content in E. cheiri are limited in the available international literature, flavonoids have consistently been reported as one of the major groups of secondary metabolites in this species. The results obtained in the present study demonstrate that E. marschallianum is rich in flavonoids and may be considered a valuable medicinal plant material.
The optimized extraction conditions established in this study (70% ethanol, a drug-to-extractant ratio of 1:20, and an extraction time of 90 min) ensured the highest flavonoid yield. These findings are in agreement with extraction approaches commonly employed for flavonoids from other members of the Brassicaceae family. However, previous studies on E. cheiri have mainly focused on cardenolides (cardiac glycosides), which are responsible for the pharmacological activity and toxicity of the plant. Therefore, future investigations of E. marschallianum should include the determination of cardenolide content and the assessment of its pharmacological safety.
Conclusion. The presence of rutin in the herb of Marshall's wallflower was confirmed, and the total flavonoid content was determined to be 3.17%. These findings support the further pharmacognostic investigation and standardisation of this plant material as a source of flavonoid compounds and indicate its potential for the development of herbal medicinal products.
Keywords: Marshall's wallflower, rutin, thin-layer chromatography, UV spectrophotometry, medicinal plant raw material.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ЖЕЛТУШНИКА МАРШАЛЛА МЕТОДАМИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ СПЕКТРОСКОПИИ И ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Чапай Н.К.[1], Орынбасарова К.К.[2], Турсубекова Б.И.[1], Рахманова Г.С.[2]
[1] *Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М. Ауэзова, г. Шымкент, Республика Казахстан*
[2] *АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан*

Введение. Идентифицировать качественный состав флавоноидов в траве желтушника Маршалла (Erysimum marschallianum Andrz.) методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), определить их суммарное содержание

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

методом УФ-спектрофотометрии в пересчете на рутин и оценить растение как перспективный источник биологически активных веществ.

Материалы и методы. Объектом исследования служил 70%-ный водно-спиртовой экстракт травы желтушника Маршалла. Качественное определение флавоноидов проводили методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» ПТСХ-ПА-УФ размером 10×10 см. В качестве подвижной фазы использовали систему этилацетат-муравьиная кислота-вода (70:15:17). Хроматограммы просматривали в УФ-свете при длине волны 254 нм и обрабатывали 2%-ным раствором хлорида алюминия в 95%-ном этиловом спирте. В качестве стандартных образцов сравнения использовали рутин, гиперозид и кверцетин. Суммарное содержание флавоноидов определяли на спектрофотометре UV-1900i Shimadzu методом комплексообразования с хлоридом алюминия при длине волны 415 нм с использованием кюветы толщиной 10 мм. Для оптимизации условий экстракции изучали влияние степени измельчения сырья, соотношения «экстрагент-сырье», концентрации этанола и продолжительности экстракции.

Результаты. Методом ТСХ в исследуемом экстракте был идентифицирован рутин: значение его коэффициента удерживания (Rf) составило 0,68 и соответствовало значению стандартного образца рутина. Гиперозид (Rf = 0,75) и кверцетин (Rf = 0,80) в исследуемом экстракте не обнаружены. Оптимальными условиями для экстракции флавоноидов с высоким выходом являются: размер частиц сырья - 2 мм, соотношение экстрагент-сырье - 1:20, экстрагент - 70%-ный этиловый спирт, продолжительность экстракции - 90 минут. По результатам УФ-спектрофотометрического анализа общее содержание флавоноидов в пересчете на рутин составило 3,17%; относительное стандартное отклонение (RSD) — 3,8%, число измерений - 5.

Обсуждение. В настоящем исследовании впервые комплексно изучен качественный и количественный состав флавоноидов травы желтушника Маршалла (Erysimum marschallianum Andrz.). Результаты тонкослойной хроматографии показали, что доминирующим флавоноидом исследуемого экстракта является рутин (Rf = 0,68), тогда как гиперозид и кверцетин не были обнаружены. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований представителей рода Erysimum, в частности Erysimum cheiri (L.) Crantz. В обзорной работе Mosleh и соавт. (2021) сообщается об обнаружении в траве E. cheiri изорамнетина и его 3,7-дигликозида, а в цветках - кемпферола. Выявление рутина в настоящем исследовании подтверждает преобладание флавоноловых гликозидов (рутина, производных изорамнетина) в флавоноидном профиле растений рода Erysimum.

По результатам количественного анализа суммарное содержание флавоноидов в пересчете на рутин составило 3,17%, что свидетельствует о перспективности исследуемого растения как источника биологически активных соединений. В зарубежной литературе отсутствуют подробные количественные данные о содержании флавоноидов в E. cheiri, однако флавоноиды рассматриваются как одна из основных групп вторичных метаболитов данного вида. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что E. marschallianum характеризуется высоким содержанием флавоноидов и представляет интерес в качестве лекарственного растительного сырья.

Заключение. Подтверждено наличие рутина в траве желтушника Маршалла, а суммарное содержание флавоноидов в пересчете на рутин составило 3,17%. Полученные результаты могут быть использованы при стандартизации данного вида лекарственного растительного сырья, проведении дальнейших фармакогностических исследований и разработке фитопрепаратов на его основе.

Ключевые слова: желтушник Маршалла, рутин, тонкослойная хроматография, УФ-спектрофотометрия, лекарственное растительное сырье.

Кіріспе

Дәрілік өсімдіктер заманауи фармацевтика саласының маңызды шикізат көзі болып табылады. Химиялық заттардың синтездік аналогтарының бірқатар жанама әсерлері байқалатын жағдайда, өсімдіктік препараттарға деген қызығушылық күн өткен сайын артуда. Флавоноидтар - өсімдіктер дүниесінде кеңінен таралған биологиялық белсенді заттар тобы, олар антиоксидантты, қабынуға қарсы, антимикробты және гепатопротекторлық қасиеттерімен ерекшеленеді [1,2,3,4,5].

Ақбасқурай туысы (Erysimum L.) - Қырыққабат (Brassicaceae) тұқымдасына жататын, жер шарының солтүстік жарты шарында кеңінен таралған өсімдіктер тобы. Қазақстан флорасында ақбасқурайдың бірнеше түрі кездеседі, олардың ішінде Маршалл ақбасқурайы (Erysimum marschallianum Andrz.) Түркістан облысында жайылымдарда, жол жиектерінде кездесетін бір немесе екі жылдық шөпті өсімдік болып табылады. Ақбасқурайдың химиялық құрамы туралы әдебиеттік деректер бойынша өсімдіктің жер үсті мүшелерінде флавоноидтар, жүрек гликозидтері (карденолидтер), глюкозинолаттар мен эфир майлары бар екені белгілі [6,7,8].

Флавоноидтар арасында рутин мен кверцетин фармакологиялық тұрғыдан зерттелген флавонолдар қатарына жатады. Эксперименттік және клиникаға дейінгі

зерттеулерде олардың антиоксиданттық, қабынуға қарсы, эндотелий қызметін қолдаушы және қан тамырларын қорғаушы әлеуеті сипатталған. Бұл әсерлер тотығу стрессін төмендетумен, азот тотығының биожетімділігіне ықпал етумен, қабыну медиаторларын реттеумен және тамырлық гомеостазды қолдаумен байланыстырылады [9,10,11,12]. Осы тұрғыдан алғанда, Маршалл ақбасқурайы шөбінің флавоноидтық бейінін анықтау - дәрілік шикізатты стандарттауда, сондай-ақ жаңа фитопрепараттар жасауда базалық қадам болып есептеледі.

Ғылыми жаңалығы. Маршалл ақбасқурайы шөбіндегі рутин алғаш рет ЖҚХ әдісімен сәйкестендіріліп, УК-спектрофотометрия арқылы жалпы флавоноидтар мөлшері анықталды және экстракцияның оңтайлы шарттары негізделді.

Мақсаты. Маршалл ақбасқурайы шөбіндегі флавоноидтардың сапалық құрамын жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) арқылы анықтау және УК-спектроскопия әдісімен рутинге шаққандағы жалпы флавоноидтар мөлшерін айқындау белгіленді.

Материалдар мен әдістер

Зерттеу объектісі ретінде Маршалл ақбасқурайының (Erysimum marschallianum Andrz.) - жерүсті бөлігі алынды. Өсімдік шикізаты 2026 жылдың мамыр-маусым айларында Түркістан облысы, Бәйдібек ауданы аумағында орналасқан Қаратау жотасының оңтүстік-шығыс беткейінен өсімдіктің жаппай гүлдеу фенологиялық кезеңінде жиналды. Өсімдік шикізаты салыстырмалы макроморфологиялық талдау арқылы сәйкестендірілді. Үлгілердің сабақ, жапырақ, гүлшоғыры, гүлдері мен жемістерінің морфологиялық белгілері әдебиеттерде сипатталған Erysimum marschallianum түрінің диагностикалық көрсеткіштерімен салыстырылды [13]. Нәтижесінде зерттелген шикізаттың макроморфологиялық белгілері Erysimum marschallianum түріне сәйкес келетіні анықталды.

Өсімдік шикізаты ауада кептіріліп, стандартты талаптарға сай дайындалды. Зерттеуге 70% сулы-спиртті сығынды дайындалды.

Жұқа қабатты хроматографиялық талдау

Маршалл ақбасқурайы шөбіндегі флавоноидтарды анықтау үшін жұқа қабатты хроматография әдісі қолданылды. ЖҚХ талдауы «Сорбфил» (ПТСХ-ПА-УФ) 10×10 см пластинкаларда жүргізілді. Хроматографиялық пластинкаға старт пен финиш сызықтары белгіленді және зерттелетін ерітінді мен стандартты үлгілер микропипетка арқылы диаметрі 1-2 мм болатын дақ түрінде тамызылды. Хроматографиялау герметикалық жабық камерада, еріткіштер жүйесімен қаныққан ортада жүргізілді. Жүйелі іздеу барысында келесі қозғалмалы фазалар сыналды [14].

Хроматографиялаудан кейін пластинкалар ауада кептіріліп, УК жарықта (λ = 254 нм) қаралды. Одан соң хроматограмма 2-5% алюминий хлоридінің 95% этил спиртіндегі ерітіндісімен өңделді. Стандартты үлгілер ретінде рутин, гиперозид және кверцетин пайдаланылды .

УК-спектроскопия арқылы флавоноидтарды сандық анықтау

Флавоноидтардың жиынтық мөлшерін рутинге шақтап анықтау алюминий хлоридімен комплекстүзілу реакциясына негізделген спектрофотометриялық әдіспен UV-1900i Shimadzu спектрофотометрінде (Жапония) жүргізілді. Спектрлер LabSolutions UV-Vis бағдарламасында тіркелді. Оптикалық жол ұзындығы 10 мм кварц кювета қолданылды.

Сыналатын ерітіндіні дайындау үшін 70% этил спиртіндегі сығындының 1,0 мл көлеміне 95% этил спиртінде дайындалған 2% алюминий хлориді ерітіндісінің 1,0 мл көлемі және сұйылтылған сірке қышқылының 1 тамшысы қосылды. Қоспа 25 мл өлшеуіш колбада 95% этил спиртімен белгісіне дейін жеткізілді. Қолданылған әдістемеге сәйкес сыналатын және рутиннің стандартты ерітінділерінің алюминий хлоридімен реакциялық қоспаларының оптикалық тығыздықтары 40 минуттан кейін 415 нм аналитикалық толқын ұзындығында өлшенді [15-18]. 415 нм толқын ұзындығы флавонолдардың, соның ішінде рутиннің, $AlCl_3$-пен түзетін кешендерінің ұзын толқынды жұтылу аймағына сәйкес келетіндіктен таңдалды. Бұл аймақта өсімдік сығындысының 330 нм

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

маңындағы меншікті қарқынды жұтылуы төмендейді, соның нәтижесінде флавонол - $AlCl_3$ кешендерінің аналитикалық сигналы матрицаның бастапқы жұтылуынан жақсырақ ажыратылады.

Салыстыру ерітіндісі ретінде $AlCl_3$ қоспай дайындалған ерітінді қолданылды: 1,0 мл сығындыға сұйылтылған сірке қышқылының 1 тамшысы қосылып, ерітінді 95% этил спиртімен 25 мл-ге дейін жеткізілді. Осы ерітіндіні салыстыру ерітіндісі ретінде пайдалану зерттелетін шикізат матрицасының меншікті жұтылуын өтеуге және $AlCl_3$-пен комплекстүзілу нәтижесінде пайда болатын аналитикалық сигналды бөліп көрсетуге мүмкіндік берді. Стандартты салыстыру үлгісі ретінде 70% этил спиртінде дайындалған рутин ерітіндісі пайдаланылды

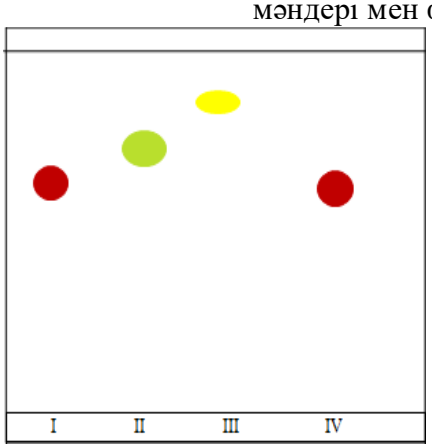
Экстракция жағдайларын оңтайландыру мақсатында мынадай факторлардың әсері зерттелді: шикізаттың ұсақталу дәрежесі, экстракция уақыты, еріткіш түрі, экстрагент-шикізат қатынасы.

Нәтижелер мен талқылау

ЖҚХ нәтижелері

Сыналған барлық еріткіштер жүйелерінің ішінен хроматографиялауға оңтайлы жүйе ретінде этилацетат-құмырсқа қышқылысу (70:15:17) таңдалды. Бұл жүйеде дақтардың нақты ажыратылуы, стандартты үлгілермен жақсы салыстырмалылығы қамтамасыз етілді.

Алюминий хлоридімен өңдегеннен кейін УК жарықта байқалған стандарттардың Rf мәндері мен флуоресценция түстері:



Сурет 1- Маршалл ақбасқурайы шөбінің 70% сулы-спиртті сығындысының хроматограммасы.
I - зерттелетін ерітінді; II-гиперозид; III-кверцетин; IV - рутин

Хроматограммада зерттелетін ерітіндінің Rf мәні рутин стандарты Rf мәнімен сәйкес келді. Гиперозид пен кверцетинге сәйкес дақтар зерттелетін ерітіндіде анықталмады.

УК-спектроскопия нәтижелері

Флавоноид экстракциясына факторлардың әсері

Шикізаттың ұсақталу дәрежесін зерттеу нәтижесі:

Ұсақталу дәрежесі, мм	Флавоноидтар суммасы (а.құрғақ шикізатқа), %
0,5	3,1
1,0	3,2
2,0	3,3
3,0	3,0

Зерттелген жағдайлар ауқымындағы флавоноидтардың ең жоғары шығымы ұсақталу дәрежесі 2 мм болғанда бөлінді.

Экстрагент-шикізат қатынасын зерттеу нәтижесі:

Экстрагент:шикізат қатынасы	Флавоноидтар суммасы (а.құрғақ шикізатқа), %
1:10	3,2
1:20	3,3
1:30	3,0

Зерттелген жағдайлар ауқымындағы флавоноидтардың ең жоғары шығымы 1:20 қатынасында алынды.

Спирт концентрациясының әсерін зерттеу:

Спирттің концентрациясы, %	Флавоноидтар суммасы (а.құрғақ шикізатқа), %
40	3,2
70	3,3
90	3,1

Зерттелген еріткіштер арасында флавоноидтар суммасының ең жоғары шығымы 70% этил спиртін қолданғанда байқалды.

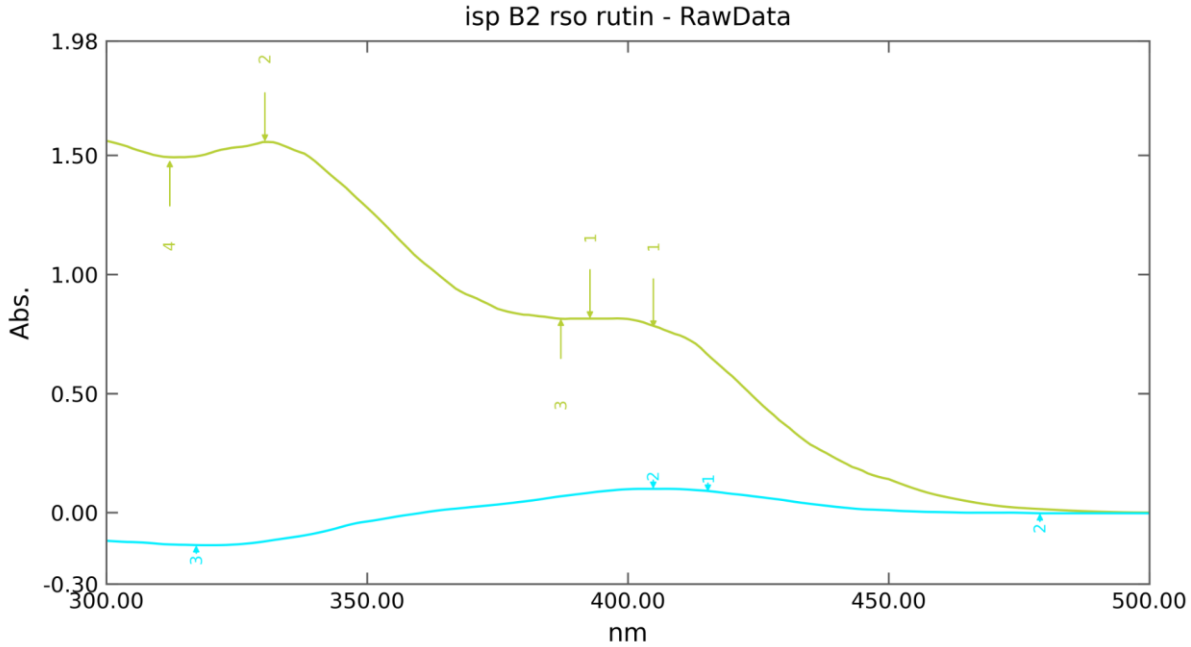
Экстракциялау уақытының әсері:

Экстракциялау уақыты, мин	Флавоноидтар суммасы (а.құрғақ шикізатқа), %
30	3,1
45	3,0
60	3,2
75	3,0
90	3,3

Зерттелген жағдайлар ауқымындағы флавоноидтардың ең жоғары шығымы экстракциялау уақыты 90 мин болғанда байқалды.

Рутин – $AlCl_3$ кешенінің жұтылу максимумы шамамен 407 нм-де, ал зерттелетін сығындының реакциялық қоспасында негізгі максимум шамамен 330 нм-де және 390-410 нм аралығында иық тәрізді жұтылу аймағы байқалды (Сурет 2). Спектрлердің елеулі айырмашылығы зерттелетін сығындының көпкомпонентті құрамымен түсіндіріледі: сығындыда рутинмен қатар 330 нм аймағында жұтылатын фенолдық қосылыстар, пигменттер және басқа ілеспе заттар болуы мүмкін. Сондықтан сығынды спектрінің рутин стандарты спектрімен толық сәйкес келмеуі заңды. Сонымен бірге сығындының 390-410 нм аралығындағы иығы $AlCl_3$-пен кешен түзетін флавонол туындыларының үлесін көрсетеді. Сандық анықтау үшін 415 нм таңдалды, себебі бұл толқын ұзындығы рутин–$AlCl_3$ кешенінің ұзын толқынды жұтылу жолағына жақын, ал сығындының 330 нм-дегі негізгі матрицалық жұтылуы бұл аймақта айтарлықтай төмендейді. Осылайша 415 нм-де өлшеу матрицалық әсерді азайтып, рутин типті флавонол кешендерінің сигналын салыстырмалы түрде селективті тіркеуге мүмкіндік береді.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)



Сурет 2 - Маршалл ақбасқурайы шөбі сығындысы мен рутиннің стандартты үлгісінің алюминий хлоридімен реакциялық қоспаларының жұтылу спектрлері: жасыл қисық - зерттелетін сығынды (негізгі λmax ≈ 330 нм және 390–410 нм аралығындағы иық); көгілдір қисық - рутин–$AlCl_3$ кешені (λmax ≈ 407 нм). Сандық анықтаудың жұмыс толқын ұзындығы - 415 нм.

Рутинге шаққандағы флавоноидтар мөлшері төмендегі формула бойынша анықталды:

$$X = \frac{D * m_0 * 100 * 100 * 100}{D_0 * m * 100 * (100 - W)}$$

Мұндағы,
D – сыналатын ерітіндінің алюминий хлоридімен реакциялық қоспасының оптикалық тығыздығы;
D_0 – рутиннің стандартты ерітіндісінің алюминий хлоридімен реакциялық қоспасының оптикалық тығыздығы;
m – алынған шикізаттың массасы, г;
m_0 – алынған стандартты үлгінің массасы, г;
W – кептіргендегі масса шығын, %.
Бес параллель анықтаудың нәтижелері кестеде келтірілген:

№	Флавоноидтар, X%	Оптикалық тығыздық	Метрологиялық сипаттама
1	3,30	0,7730	n = 5
2	3,00	0,7022	$\bar{X}$ = 3,17%
3	3,10	0,7256	S^2 = 0,0145
4	3,20	0,7490	S_x = 0,12042
5	3,25	0,7607	ε = 3,8%

Бес параллель анықтау нәтижесі бойынша флавоноидтардың рутинге шаққандағы орташа мөлшері 3,17%, ал салыстырмалы қателік 3,8% болды. Таңдалған әдістеменің осы өсімдік шикізатына қолдануға жарамдылығы бірнеше эксперименттік белгімен расталды: ЖҚХ әдісімен сығындыда рутиннің сәйкестендірілуі; сығынды спектрінде флавонол–$AlCl_3$ кешендеріне тән 390–410 нм аралығындағы ұзын толқынды жұтылу аймағының болуы; $AlCl_3$ қосылмаған сығындыны салыстыру ерітіндісі ретінде қолдану арқылы матрицаның меншікті жұтылуының өтелуі; бес параллель анықтаудың қанағаттанарлық қайталанғыштығы (ε = 3,8%). Осы деректер әдістемені Маршалл ақбасқурайы шөбіндегі $AlCl_3$-пен кешен түзетін флавонолдар

жиынтығын рутинге шаққанда сандық бағалау үшін қолдануға мүмкіндік берді.

Талқылау. Бұл зерттеу барысында Маршалл ақбасқурайы (Erysimum marschallianum Andrz.) шөбіндегі флавоноидтардың сапалық және сандық құрамы алғаш рет кешенді түрде зерттелді. ЖҚХ әдісімен алынған нәтижелер сығындыда рутиннің басым екенін дәлелдеді (Rf=0,68), ал гиперозид пен кверцетин анықталмады. Бұл деректер Erysimum туыстығының басқа өкілдері, атап айтқанда Erysimum cheiri (L.) Crantz (wallflower) туралы шетелдік зерттеулермен сәйкес келеді. Mosleh және т.б. (2021) жариялаған шолу мақалада E. Cheiri шөбінен изорамнетин және оның 3,7-дигликозиді, ал гүлдерінен кемпферол табылғаны көрсетілген. Біздің зерттеуімізде рутиннің анықталуы Erysimum туыстығы өсімдіктерінің флавоноидтық профилінде флавонол гликозидтерінің (рутин, изорамнетин туындылары) басым екенін растайды.

Сандық талдау нәтижесінде $AlCl_3$-пен кешен түзетін флавонолдар жиынтығының рутинге шаққандағы мөлшері 3,17% құрады. Зерттелетін сығынды мен рутин стандартының спектрлік қисықтары толық сәйкес келмегенімен, бұл айырмашылық әдістеменің жарамсыздығын білдірмейді, өйткені өсімдік сығындысы химиялық құрамы күрделі матрица болып табылады. Әдістің аналитикалық талғамдылығы 415 нм-де рутин–$AlCl_3$ кешенінің ұзын толқынды жолағын өлшеу және $AlCl_3$ қосылмаған сығындының салыстыру ерітіндісімен матрицалық фонды өтеу арқылы қамтамасыз етілді. Рутиннің ЖҚХ әдісімен анықталуы, 390–410 нм аймағындағы спектрлік иық және параллель өлшеулердің 3,8% деңгейіндегі қайталанғыштығы таңдалған тәсілдің зерттелетін шикізаттағы флавонол типті қосылыстарды рутинге шаққанда сандық бағалауға қолданылуын растайды. Нәтиже барлық құрылымдық кластарға жататын флавоноидтардың абсолюттік мөлшері емес, $AlCl_3$-пен кешен түзетін флавонолдар жиынтығының рутин эквивалентіндегі мөлшері ретінде түсіндіріледі.

Зерттеу барысында анықталған зерттелген жағдайлар ауқымындағы ең жоғары шығым экстракция шарттары (70% этанол, 1:20 қатынас, 90 мин) флавоноидтардың толық бөлінуін қамтамасыз етеді. Бұл деректер басқа Brassicaceae тұқымдасы өсімдіктерінен флавоноидтар алу әдістемелерімен үндеседі. Алайда, E. Cheiri зерттеулерінде негізгі назар карденолидтерге (жүрек гликозидтеріне) аударылғаны белгілі, себебі олар өсімдіктің уыттылығын айқындайды. E. Marschallianum түрі үшін де болашақта карденолидтердің мазмұнын зерттеу және олардың фармакологиялық қауіпсіздігін бағалау қажеттілігі туындайды.

Қорытындылар

Маршалл ақбасқурайы (Erysimum marschallianum Andrz.) шөбінің 70% сулы-спиртті сығындысындағы флавоноидтарды жұқа қабатты хроматография және УК-спектрофотометрия әдістерімен зерттеу жүргізілді. ЖҚХ үшін этилацетат-құмырсқа қышқылы-су (70:15:17) жүйесі тиімді екені анықталды.

ЖҚХ талдауы нәтижесінде зерттелетін сығындыда рутиннің бар екені анықталды (Rf=0,68Rf = 0{,}68Rf=0,68). Гиперозид (Rf=0,75Rf = 0{,}75Rf=0,75) және кверцетин (Rf=0,80Rf = 0{,}80Rf=0,80) зерттелетін үлгіден табылған жоқ.

Флавоноидтардың ең жоғары шығымына қолайлы жағдайлар: шикізат бөлшектерінің өлшемі - 2 мм, экстрагент ретінде 70% этил спиртін пайдалану, «шикізат:экстрагент» арақатынасы - 1:20 және экстракциялау ұзақтығы - 90 минут.

УК-спектрофотометриялық талдау бойынша Маршалл ақбасқурайы шөбіндегі флавоноидтардың рутинге шаққандағы орташа мөлшері 3,17% болды. Алынған нәтиже осы өсімдік шикізатының флавоноидты қосылыстар көзі ретіндегі әлеуетін көрсетеді.

Зерттеу нәтижелері Маршалл ақбасқурайы шөбін одан әрі фармакогностикалық және фитохимиялық зерттеуге, сапа көрсеткіштерін негіздеуге және дәрілік өсімдік шикізатына арналған нормативтік құжаттама әзірлеуге пайдаланылуы мүмкін.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Сергалиева МУ, Мажитова МВ, Самотруева МА. Биологическая активность экстрактов растений рода Astragalus. Современные проблемы науки и образования. 2015;(5):648.
2 Ansari P, Reberio AD, Ansari NJ, Kumar S, Khan JT, Chowdhury S, et al. Therapeutic potential of medicinal plants and their phytoconstituents in diabetes, cancer, infections, cardiovascular diseases, inflammation and gastrointestinal disorders. Biomedicines. 2025;13(2):454. doi:10.3390/biomedicines13020454.
3 Gonfa YH, Bachheti A, Semwal P, Rai N, Singab AN, Bachheti RK. Hepatoprotective activity of medicinal plants, their phytochemistry, and safety concerns: a systematic review. Z Naturforsch C J Biosci. 2025;80(3-4):61–73. doi:10.1515/znc-2024-0116.
4 Gupta T, Kataria R, Sardana S. A comprehensive review on current perspectives of flavonoids as antimicrobial agent. Curr Top Med Chem. 2022;22(6):425–434. doi:10.2174/1568026622666220117104709.
5 Chagas MSS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:9966750. doi:10.1155/2022/9966750.
6 Royal Botanic Gardens, Kew. Erysimum marschallianum Andrz. ex DC. Plants of the World Online [Internet]. Kew: Royal Botanic Gardens, Kew; 2023. Available from: https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:283976-1
7 Mirzaei M, Younkin GC, Powell AF, Alani ML, Strickler SR, Jander G. Aphid resistance segregates independently of cardenolide and glucosinolate content in an Erysimum cheiranthoides (wormseed wallflower) F2 population. Plants (Basel). 2024;13(4):466. doi:10.3390/plants13040466.
8 Mirzaei M, Züst T, Younkin GC, Hastings AP, Alani ML, Agrawal AA, et al. Less is more: a mutation in the chemical defense pathway of Erysimum cheiranthoides (Brassicaceae) reduces total cardenolide abundance but increases resistance to insect herbivores. J Chem Ecol. 2020;46(11-12):1131–1143. doi:10.1007/s10886-020-01225-y.
9 Шахова ЛГ, Золотарева ЕА и др. Фармакология флавоноидов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 280 с.
10 Dagher O, Mury P, Thorin-Trescases N, Noly PE, Thorin E, Carrier M. Therapeutic potential of quercetin to alleviate endothelial dysfunction in age-related cardiovascular diseases. Front Cardiovasc Med. 2021;8:658400. doi:10.3389/fcvm.2021.658400.
11 Zhang W, Zheng Y, Yan F, Dong M, Ren Y. Research progress of quercetin in cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1203713. doi:10.3389/fcvm.2023.1203713.
12 Vogiatzoglou A, et al. Dietary flavonoids and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2021;32(2):91–99.
13 Асан БМ, Орынбасарова КК. Макро- и микроскопическое исследование травы Erysimum marschallianum L. Фармация Казахстана. 2023;(1):212–216. doi:10.53511/PHARMKAZ.2023.36.68.031.
14 Mosleh G, Azadi A, Mohagheghzadeh A. Characterization and chromatographic fingerprint analysis of traditional wallflower oil. Res J Pharmacogn. 2021;8(4):31–36.
15 Музычкина РА, Корулькин ДЮ, Абилов ЖА. Качественный и количественный анализ основных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. Алматы: Қазақ университеті; 2004.
16 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. 1-том. Алматы: Жібек жолы; 2008. 592 б.
17 Смирнова ЛП, Первых ЛН. Количественное определение суммы флавоноидов. Химико-фармацевтический журнал. 1998;(6):35–37.
18 Savych A, Milian I. Total flavonoid content in the herbal mixture with antidiabetic activity. Pharmacologyonline. 2021;2:68–75. Available from: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A009_Savych.pdf

REFERENCES

1 Sergalieva MU, Mazhitova MV, Samotrueva MA. Biologicheskaya aktivnost ekstraktov rasteniy roda Astragalus [Biological activity of extracts of plants of the genus Astragalus]. Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya. 2015;(5):648. [In Russian].
2 Ansari P, Reberio AD, Ansari NJ, Kumar S, Khan JT, Chowdhury S, et al. Therapeutic potential of medicinal plants and their phytoconstituents in diabetes, cancer, infections, cardiovascular diseases, inflammation and gastrointestinal disorders. Biomedicines. 2025;13(2):454. doi:10.3390/biomedicines13020454.
3 Gonfa YH, Bachheti A, Semwal P, Rai N, Singab AN, Bachheti RK. Hepatoprotective activity of medicinal plants, their phytochemistry, and safety concerns: a systematic review. Z Naturforsch C J Biosci. 2025;80(3-4):61–73. doi:10.1515/znc-2024-0116.
4 Gupta T, Kataria R, Sardana S. A comprehensive review on current perspectives of flavonoids as antimicrobial agent. Curr Top Med Chem. 2022;22(6):425–434. doi:10.2174/1568026622666220117104709.
5 Chagas MSS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:9966750. doi:10.1155/2022/9966750.

6 Royal Botanic Gardens, Kew. Erysimum marschallianum Andrz. ex DC. Plants of the World Online [Internet]. Kew: Royal Botanic Gardens, Kew; 2023. Available from: https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:283976-1
7 Mirzaei M, Younkin GC, Powell AF, Alani ML, Strickler SR, Jander G. Aphid resistance segregates independently of cardenolide and glucosinolate content in an Erysimum cheiranthoides (wormseed wallflower) F2 population. Plants (Basel). 2024;13(4):466. doi:10.3390/plants13040466.
8 Mirzaei M, Züst T, Younkin GC, Hastings AP, Alani ML, Agrawal AA, et al. Less is more: a mutation in the chemical defense pathway of Erysimum cheiranthoides (Brassicaceae) reduces total cardenolide abundance but increases resistance to insect herbivores. J Chem Ecol. 2020;46(11-12):1131–1143. doi:10.1007/s10886-020-01225-y.
9 Shakhova LG, Zolotareva EA, et al. Farmakologiya flavonoidov [Pharmacology of flavonoids]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 280 p. [In Russian].
10 Dagher O, Mury P, Thorin-Trescases N, Noly PE, Thorin E, Carrier M. Therapeutic potential of quercetin to alleviate endothelial dysfunction in age-related cardiovascular diseases. Front Cardiovasc Med. 2021;8:658400. doi:10.3389/fcvm.2021.658400.
11 Zhang W, Zheng Y, Yan F, Dong M, Ren Y. Research progress of quercetin in cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1203713. doi:10.3389/fcvm.2023.1203713.
12 Vogiatzoglou A, et al. Dietary flavonoids and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2021;32(2):91–99. [Bibliographic details require verification].
13 Asan BM, Orynbasarova KK. Makro- i mikroskopicheskoe issledovanie travy Erysimum marschallianum L. [Macroscopic and microscopic examination of Erysimum marschallianum L. herb]. Farmatsiya Kazakhstana. 2023;(1):212–216. doi:10.53511/PHARMKAZ.2023.36.68.031. [In Russian].
14 Mosleh G, Azadi A, Mohagheghzadeh A. Characterization and chromatographic fingerprint analysis of traditional wallflower oil. Res J Pharmacogn. 2021;8(4):31–36.
15 Muzychkina RA, Korulkin DYu, Abilov ZhA. Kachestvennyy i kolichestvennyy analiz osnovnykh grupp biologicheski aktivnykh veshchestv v lekarstvennom rastitelnom syre i fitopreparatakh [Qualitative and quantitative analysis of major groups of biologically active substances in medicinal plant materials and herbal preparations]. Almaty: Qazaq Universiteti; 2004. [In Russian].
16 Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan]. Vol. 1. Almaty: Zhibek Zholy; 2008. 592 p. [In Kazakh/Russian].
17 Smirnova LP, Pervykh LN. Kolichestvennoe opredelenie summy flavonoidov [Quantitative determination of total flavonoids]. Khim Farm Zh. 1998;(6):35–37. [In Russian].
18 Savych A, Milian I. Total flavonoid content in the herbal mixture with antidiabetic activity. Pharmacologyonline. 2021;2:68–75. Available from: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A009_Savych.pdf

Авторлардың үлесі:
Чапай Н. Қ. - биологиялық белсенді заттардың (флавоноидтардың) құрамын анықтау бойынша фитохимиялық зерттеулер мен зертханалық талдаулар жүргізу, эксперименттік деректерді өңдеу.
Орынбасарова К.К. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, зерттеудің мақсаты мен міндеттерін айқындау, Маршалл ақбасқурайының өсімдік шикізатын жинауды ұйымдастыру, алынған нәтижелерді талдауға және қолжазбаны дайындауға қатысу.
Турсубекова Б.И. - зерттеудің әдістемелік қамтамасыз етілуіне қатысу, аналитикалық әдістерді таңдау және негіздеу, нәтижелерге статистикалық өңдеу жүргізу және оларды ғылыми тұрғыдан түсіндіру.
Рахманова Г.С. - зерттеу нәтижелерін жинақтау, ғылыми мақаланы рәсімдеу, мәтінді сыни редакциялау және жариялауға дайындау.
Мүдделер қақтығысы: мәлімделмеген**.**
Қаржылық және демеушілік қолдау: көрсетілмеген**.**
Осы материал бұрын басқа басылымдарда жарияланбаған, басқа басылымдарда жариялау үшін ұсынылмаған және қазіргі уақытта өзге баспаларда қаралу үстінде емес.

Author Contributions:
N.K. Chapay - conducting phytochemical investigations and laboratory analyses for the determination of biologically active compounds (flavonoids); processing and analysis of experimental data.
K.K. Orynbasarova - conceptualization of the study; formulation of the research aim and objectives; organization of the collection of Erysimum marschallianum plant material; participation in data interpretation and manuscript preparation.
B.I. Tursubekova - contribution to the methodological design of the study; selection and justification of analytical methods; statistical analysis of the results and their scientific interpretation.
G.S. Rakhmanova - data synthesis and interpretation; preparation and formatting of the manuscript; critical revision of the text and preparation of the manuscript for publication.
Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.
Funding**:** This research received no financial or sponsorship support.
Publication Statement: This manuscript has not been previously published, has not been submitted for publication elsewhere, and is not under consideration by any other publisher.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Вклад авторов:
Орынбасарова К.К. - разработка концепции исследования, формулирование цели и задач исследования, организация сбора растительного сырья желтушника Маршалла (Erysimum marschallianum Andrz.), участие в интерпретации полученных результатов и подготовке рукописи.
Чапай Н.К. - проведение фитохимических исследований и лабораторных анализов по определению биологически активных веществ (флавоноидов), обработка экспериментальных данных.
Турсубекова Б.И. - участие в методическом обеспечении исследования, выбор и обоснование аналитических методов, статистическая обработка результатов и их научная интерпретация.
Рахманова Г.С. - обобщение результатов исследования, оформление научной статьи, критическое редактирование текста и подготовка рукописи к публикации.
Конфликт интересов: не заявлен.
Финансовая и спонсорская поддержка: отсутствует.
Настоящий материал ранее не публиковался, не направлялся для публикации в другие издания и в настоящее время не находится на рассмотрении в других издательствах.

Авторлар туралы мәліметтер:
Чапай Нұршат Қазыбекұлы: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы білім беру бағдарламасының магистранты, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: nurshat100@mail.ru, +77051502558, https://orcid.org/0009-0005-3177-9445
Орынбасарова Күлпан Кенжебаевна: фарм.ғ.к., профессор, Фармация ғылыми зерттеу орталығының басшысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: kulpan_ok@mail.ru, +77017537260, https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Турсубекова Баян Изтелуовна: доцент, химия және фармацевтикалық инженерия кафедрасының меңгерушісі, М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан зерттеу университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: btursubekova@inbox.ru , https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Рахманова Гулнара Саттархановна: жаратылыстану ғылымдарының магистрі, Фармация ғылыми зерттеу орталығының ғылыми қызметкері, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы. e-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru , https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Хат-хабарға жауапты автор: Чапай Нұршат Қазыбекұлы
E-mail: nurshat100@mail.ru

Сведения об авторах:
Чапай Нуршат Казыбекулы - магистрант образовательной программы «Технология фармацевтического производства», Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М. Ауэзова, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: nurshat100@mail.ru, +77051502558, https://orcid.org/0009-0005-3177-9445
Орынбасарова Кульпан Кенжебаевна - кандидат фармацевтических наук, профессор, руководитель Научно-исследовательского центра фармации, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: kulpan_ok@mail.ru; тел.: +7 701 753 7260; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Турсубекова Баян Изтелуовна - доцент, заведующая кафедрой химии и фармацевтической инженерии, Южно-Казахстанский исследовательский университет имени М. Ауэзова, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: btursubekova@inbox.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Рахманова Гульнара Саттархановна - магистр естественных наук, научный сотрудник Научно-исследовательского центра фармации, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан. E-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Автор для корреспонденции: Чапай Нуршат Казыбекулы
E-mail: nurshat100@mail.ru

Information about the Authors:
Nurshat K. Chapay - Master's student of the Educational Program "Technology of Pharmaceutical Production", M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: nurshat100@mail.ru, +77051502558, https://orcid.org/0009-0005-3177-9445
Kulpan K. Orynbasarova - Candidate of Pharmaceutical Sciences (PhD equivalent), Professor, Head of the Research Center of Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: kulpan_ok@mail.ru; Tel.: +7 701 753 7260; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2610-9261
Bayan I. Tursubekova - Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, M. Auezov South Kazakhstan Research University, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: btursubekova@inbox.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6164-7233
Gulnara S. Rakhmanova - Master of Natural Sciences, Research Fellow, Research Center of Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan. E-mail: rakhmanova.gulnara.prc@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0009-0007-4814-415X
Corresponding Author: Nurshat K. Chapay
E-mail: nurshat100@mail.ru

Получено: 01 августа 2026 г.
Принято: 01 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.33:614.27(574)
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.19

Тип статьи: *оригинальная научная статья*

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ СТАТУС АНТИБИОТИКОВ В КАЗАХСТАНЕ: АНАЛИЗ И ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Алдиярова Н.Т.[1], Макалкина Л.Г.[1,2], Калиева Ш.С.[1,3]
[1] РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Астана, Казахстан
[2] НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан
[3] НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

Введение. Возможность рационально назначать антибиотики зависит не только от клинических решений, но и от того, какие препараты реально доступны врачу. При отсутствии необходимых препаратов группы Access выбор нередко смещается в сторону антибиотиков более широкого спектра, тогда как при тяжелых инфекциях, вызванных множественно устойчивыми возбудителями, критическое значение приобретает доступ к отдельным препаратам Reserve. Поэтому для полноценной реализации программ рационального применения антибиотиков важны обе составляющие - обоснованное назначение и доступность необходимых лекарственных средств.
Цель. Оценить регистрационный статус антибиотиков, включенных в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ 2025 года, в Республике Казахстан и ЕАЭС с учетом классификации WHO AWaRe, а также определить приоритетные направления совершенствования регистрационной доступности клинически значимых антибиотиков в Республике Казахстан.
Материалы и методы. Проведен описательный сравнительный анализ регистрационного статуса антибиотиков, включенных в WHO Model List of Essential Medicines (WHO EML) 2025, с проверкой действующей регистрации в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан и Едином реестре зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС. Оценку выполняли на уровне международного непатентованного наименования (МНН), кода АТХ, лекарственной формы и пути введения; регистрационный статус фиксировали по состоянию на 30 июня 2026 года. Прекращенные, истекшие, приостановленные и аннулированные регистрации не учитывались. Для позиций, отсутствующих в Казахстане, дополнительно учитывали клиническую значимость, наличие равноценных альтернатив и возможное влияние их регистрации на рациональное применение антибиотиков.
Результаты. В целевую выборку включены 21 позиция Access, 12 — Watch и 9 — Reserve. Среди 21 позиции Access действующая регистрация отсутствовала для 7 основных препаратов; дополнительно отсутствовали отдельные лекарственные формы. В группе Watch не была зарегистрирована пероральная форма ванкомицина, а среди 9 позиций Reserve — 5 препаратов. Наибольшее число клинически значимых незарегистрированных позиций относилось к группе Access. В Казахстане отсутствовали феноксиметилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, парентеральный клиндамицин, цефалексин, антистафилококковые пенициллины и ряд других препаратов или необходимых лекарственных форм. В группе Watch наиболее значимым отсутствующим вариантом был ванкомицин для приема внутрь. Среди препаратов Reserve, включенных в WHO EML 2025, не были зарегистрированы цефидерокол, внутривенный фосфомицин, меропенем/ваборбактам, плазомицин и тедизолид; при этом внутривенный фосфомицин уже зарегистрирован в ЕАЭС.
Обсуждение. Выявленные различия между группами Access, Watch и Reserve отражают неодинаковую регистрационную представленность антибиотиков и их лекарственных форм. Отсутствие действующей регистрации может ограничивать выбор зарегистрированных вариантов терапии, однако само по себе не доказывает дефицит препарата в медицинских организациях. Предложенная экспертная приоритизация носит предварительный характер и требует сопоставления с данными о потреблении, локальной антибиотикорезистентности и клинической потребности.
Заключение. Выявленные ограничения могут иметь клиническое значение. Недостаточная представленность Access сужает возможности выбора терапии с минимально необходимым спектром действия и деэскалации, тогда как отсутствие ряда Reserve ограничивает лечение инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. Наиболее реалистичными мерами представляются оценка возможности

регистрации или признания отдельных препаратов, формирование национального перечня критически важных антибиотиков и регулярный мониторинг не только регистрации, но и закупок, наличия и потребления.
Ключевые слова: антибиотики, доступность лекарственных средств, регистрация лекарственных средств, AWaRe, Access, Watch, Reserve, антимикробная резистентность, рациональное применение антибиотиков.

ANTIBIOTIC REGISTRATION STATUS IN KAZAKHSTAN: ANALYSIS AND PRIORITY AREAS

Aldiyarova N.T.[1], Makalkina L.G.[1,2], Kaliyeva Sh.S.[1,3]

[1] Republican Public Association "Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists", Astana, Kazakhstan

[2] NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

[3] NJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Kazakhstan

Introduction. Rational antibiotic prescribing depends not only on clinical decision-making but also on which medicines are actually available to clinicians. When essential Access antibiotics are unavailable, treatment choices may shift toward broader-spectrum agents, whereas in severe infections caused by multidrug-resistant pathogens, access to selected Reserve antibiotics becomes critically important. Therefore, effective implementation of rational antibiotic use programs requires both appropriate prescribing and access to the necessary medicines.

Objective. To assess the registration status in the Republic of Kazakhstan and the Eurasian Economic Union (EAEU) of antibiotics included in the 2025 WHO Model List of Essential Medicines, taking into account the WHO AWaRe classification, and to identify priority areas for improving the registration availability of clinically important antibiotics in the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. A descriptive comparative analysis was conducted of the registration status of antibiotics included in the 2025 WHO Model List of Essential Medicines (WHO EML), with verification of valid registration in the State Register of Medicinal Products of the Republic of Kazakhstan and the Unified Register of Registered Medicinal Products of the EAEU. The assessment was performed at the level of international nonproprietary name (INN), Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code, dosage form, and route of administration; registration status was recorded as of June 30, 2026. Discontinued, expired, suspended, or revoked registrations were not included. For medicines not registered in Kazakhstan, clinical relevance, availability of equivalent therapeutic alternatives, and the potential impact of registration on rational antibiotic use were additionally considered.

Results. The targeted dataset comprised 21 Access, 12 Watch, and 9 Reserve entries. Seven of the 21 main Access medicines lacked valid registration, along with certain additional formulations; oral vancomycin was absent in Watch, and five of nine Reserve medicines were unregistered. The largest number of clinically important unregistered medicines or formulations belonged to the Access group. In Kazakhstan, phenoxymethylpenicillin, benzathine benzylpenicillin, parenteral clindamycin, cephalexin, antistaphylococcal penicillins, and several other medicines or required dosage forms were not registered. In the Watch group, the most clinically significant missing option was oral vancomycin. Among Reserve antibiotics included in the WHO EML 2025, cefiderocol, intravenous fosfomycin, meropenem/vaborbactam, plazomicin, and tedizolid were not registered; however, intravenous fosfomycin was already registered within the EAEU.

Discussion. Registration coverage differed across the Access, Watch, and Reserve groups and between dosage forms. Lack of a valid registration may restrict the range of authorized treatment options but does not, by itself, establish shortages in healthcare facilities. The proposed expert-based priorities are preliminary and should be assessed against antibiotic consumption, local resistance patterns, and clinical need.

Conclusion. The identified limitations may have clinical significance. Insufficient representation of Access antibiotics restricts the ability to select therapy with the narrowest appropriate spectrum and to perform antimicrobial de-escalation, whereas the absence of several Reserve antibiotics limits treatment options for infections caused by multidrug-resistant organisms. The most feasible measures include assessing the possibility of registration or recognition of selected medicines, establishing a national list of critically important antibiotics, and implementing regular monitoring not only of registration status but also of procurement, actual availability, and consumption.

Keywords: antibiotics, medicine availability, medicinal product registration, AWaRe, Access, Watch, Reserve, antimicrobial resistance, rational antibiotic use.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ АНТИБИОТИКТЕРДІҢ ТІРКЕУ МӘРТЕБЕСІ: ТАЛДАУ ЖӘНЕ БАСЫМ БАҒЫТТАР

Алдиярова Н.Т.[1], Макалкина Л.Г.[1,2], Калиева Ш.С.[1,3]

[1]«Клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы» РҚБ, Астана, Қазақстан

[2] «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан

[3] «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан

Кіріспе. Антибиотиктерді ұтымды тағайындау тек клиникалық шешімдерге ғана емес, дәрігерге қажетті препараттардың нақты қолжетімді болуына да байланысты. Access тобының қажетті антибиотиктері болмаған жағдайда емдеу таңдауы әсер ету спектрі кеңірек препараттарға ауысуы мүмкін, ал көптеген дәрілерге төзімді қоздырғыштар туындатқан ауыр инфекциялар кезінде жекелеген Reserve антибиотиктеріне қолжетімділік аса маңызды болады. Сондықтан антибиотиктерді ұтымды қолдану бағдарламаларын толыққанды іске асыру үшін тағайындаудың негізділігімен қатар қажетті дәрілік заттардың қолжетімділігі де маңызды.

Мақсаты. ДДҰ-ның 2025 жылғы Негізгі дәрілік заттар тізбесіне енгізілген антибиотиктердің Қазақстан Республикасындағы және Еуразиялық экономикалық одақтағы (ЕАЭО) тіркеу мәртебесін WHO AWaRe жіктемесін ескере отырып бағалау, сондай-ақ Қазақстан Республикасында клиникалық маңызы бар антибиотиктердің тіркеу тұрғысынан қолжетімділігін жетілдірудің басым бағыттарын айқындау.

Материалдар мен әдістер. ДДҰ-ның 2025 жылғы Негізгі дәрілік заттар тізіміне (WHO Model List of Essential Medicines, WHO EML) енгізілген антибиотиктердің тіркеу мәртебесіне сипаттамалық салыстырмалы талдау жүргізілді. Қазақстан Республикасының Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде және ЕАЭО-ның тіркелген дәрілік заттардың Бірыңғай тізілімінде қолданыстағы тіркеудің болуы тексерілді. Бағалау халықаралық патенттелмеген атау (ХПА), анатомиялық-терапиялық-химиялық (АТХ) коды, дәрілік нысан және енгізу жолы деңгейінде жүргізілді; тіркеу мәртебесі 2026 жылғы 30 маусымдағы жағдай бойынша белгіленді. Қолданылуы тоқтатылған, мерзімі аяқталған, тоқтатыла тұрған немесе күші жойылған тіркеулер есепке алынбады. Қазақстанда тіркелмеген препараттар үшін олардың клиникалық маңыздылығы, баламалы емдеу нұсқаларының болуы және тіркеудің антибиотиктерді ұтымды қолдануға ықтимал әсері қосымша бағаланды.

Нәтижелері. Мақсатты іріктемеге Access тобының 21, Watch тобының 12 және Reserve тобының 9 позициясы енгізілді. Access тобының 21 негізгі препаратының 7-еуі тіркелмеген, сондай-ақ кейбір жекелеген дәрілік нысандар болмаған; Watch тобында пероральды ванкомицин, Reserve тобындағы 9 препараттың 5-еуі тіркелмеген. Клиникалық маңызы бар тіркелмеген препараттар мен дәрілік нысандардың ең көп саны Access тобына тиесілі болды. Қазақстанда феноксиметилпенициллин, бензатин бензилпенициллин, парентералды клиндамицин, цефалексин, антистафилококктық пенициллиндер және басқа да бірқатар препараттар немесе қажетті дәрілік нысандар тіркелмеген. Watch тобында клиникалық маңызы жоғары жетіспейтін нұсқа пероральды ванкомицин болды. WHO EML 2025 тізіміне енгізілген Reserve антибиотиктерінің ішінде цефидерокол, көктамырішілік фосфомицин, меропенем/ваборбактам, плазомицин және тедизолид тіркелмеген; сонымен қатар көктамырішілік фосфомицин ЕАЭО шеңберінде тіркелген.

Талқылау. Access, Watch және Reserve топтары арасында антибиотиктер мен олардың дәрілік нысандарының тіркелу деңгейі әртүрлі болды. Қолданыстағы тіркеудің болмауы тіркелген емдеу нұсқаларын шектеуі мүмкін, бірақ медициналық ұйымдарда препараттың нақты тапшылығын өздігінен дәлелдемейді. Сарапшылық негізде ұсынылған басымдықтар алдын ала сипатқа ие және антибиотиктерді тұтыну, жергілікті микробқа қарсы төзімділік пен клиникалық қажеттілік деректерімен салыстыра бағалауды талап етеді.

Қорытынды. Анықталған шектеулердің клиникалық маңызы болуы мүмкін. Access антибиотиктерінің жеткіліксіз ұсынылуы әсер ету спектрі тар емді таңдауды және антибактериялық терапияны деэскалациялауды шектейді, ал бірқатар Reserve антибиотиктерінің болмауы көп дәріге төзімді инфекцияларды емдеу мүмкіндіктерін азайтады. Неғұрлым іске асырылуы мүмкін шараларға жекелеген препараттарды тіркеуді немесе тануды жеделдету, аса маңызды антибиотиктердің ұлттық тізбесін қалыптастыру, сондай-ақ тіркеу мәртебесін ғана емес, сатып алуды, нақты қолжетімділікті және тұтынуды тұрақты мониторингтеу жатады.

Түйінді сөздер: антибиотиктер, дәрілік заттардың қолжетімділігі, дәрілік заттарды тіркеу, AWaRe, Access, Watch, Reserve, микробқа қарсы төзімділік, антибиотиктерді ұтымды қолдану.

1. Введение

Для антибиотиков понятие доступности шире, чем простое наличие препарата на рынке. В клинической практике важно, чтобы нужное средство было доступно своевременно, соответствовало предполагаемому возбудителю и позволяло не расширять антибактериальный спектр без необходимости. Поэтому задача лекарственной политики заключается не только в предупреждении дефицита антибиотиков, но и в формировании такого

набора препаратов, при котором врач может выбрать эффективную терапию с минимально необходимым спектром действия.

Классификация AWaRe Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) дает практическую основу для такого подхода, разделяя антибиотики на Access, Watch и Reserve [1, 2]. Препараты Access предназначены прежде всего для лечения распространенных бактериальных инфекций и в большинстве случаев характеризуются более благоприятным профилем с точки зрения селекции резистентности. Антибиотики Watch требуют более взвешенного применения из-за более высокого риска формирования устойчивости. Reserve рассматриваются как средства для ограниченного круга ситуаций, главным образом при инфекциях, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Для Казахстана эта проблема имеет не только теоретическое значение. Национальные данные свидетельствуют о выраженной вариабельности потребления системных антибиотиков и недостаточной доле препаратов Access [3]. В последующем исследовании, посвященном доступности и потреблению Access-антибиотиков, было показано, что структура назначения зависит не только от клинических рекомендаций, но и от регуляторной доступности конкретных препаратов [4]. Если препарат первой линии не зарегистрирован или фактически недоступен, обучение врачей и административные ограничения сами по себе не обеспечат рациональный выбор: у клинициста должна существовать реальная терапевтическая альтернатива.

В международной литературе отдельно обсуждается проблема доступности давно применяемых антибиотиков узкого спектра действия. Для зрелых молекул небольшой объем рынка, низкая коммерческая маржинальность и, особенно для стерильных форм, сложность производства могут снижать заинтересованность производителей и приводить к исчезновению клинически востребованных препаратов даже в странах с развитой системой лекарственного обеспечения [5, 6]. Параллельно рост антимикробной резистентности формирует другую потребность — своевременный доступ к современным препаратам Reserve, в том числе к средствам для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными возбудителями [7].

Регистрация, безусловно, не равна фактической доступности препарата, однако именно с нее начинается возможность его системного обращения [8]. Если лекарственное средство не зарегистрировано, затрудняются плановые закупки, включение в формуляры и клинические алгоритмы, а также устойчивое применение в рамках стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ). Поэтому оценка отсутствующих МНН и клинически значимых лекарственных форм может быть использована для определения конкретных приоритетов национальной лекарственной политики.

Научная новизна исследования. В отличие от ранее опубликованных работ, посвященных потреблению антибиотиков и доступности препаратов группы Access в Казахстане [3, 4], настоящая работа рассматривает регистрационный статус целевой выборки WHO EML 2025 во всех трех категориях AWaRe, включая клинически значимые лекарственные формы и пути введения. Дополнительно выполнено сопоставление с регистрационными данными ЕАЭС и предложена предварительная экспертная приоритизация позиций, не имеющих подтвержденной действующей регистрации в Казахстане. Результаты характеризуют состояние реестров на определенную дату и не являются прямой оценкой фактического наличия антибиотиков или потребности в них.

Цель исследования - оценить регистрационный статус антибиотиков, включенных в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ 2025 года, в Республике Казахстан и ЕАЭС с учетом классификации WHO AWaRe, а также определить приоритетные направления

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

совершенствования регистрационной доступности клинически значимых антибиотиков в Республике Казахстан.

2. Материалы и методы

Исследование выполнено как описательный сравнительный анализ регистрационного статуса антибактериальных препаратов. В выборку включали антибиотики, представленные в WHO Model List of Essential Medicines (WHO EML) 2025 [1]; распределение по группам Access, Watch и Reserve проводили согласно классификации WHO AWaRe 2025 [2]. Наличие действующей регистрации проверяли по Государственному реестру лекарственных средств Республики Казахстан [9] и Единому реестру зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС [10]. Оценку выполняли на уровне международного непатентованного наименования (МНН), кода АТХ, лекарственной формы и пути введения. Регистрационный статус фиксировали по состоянию на 30 июня 2026 года. Действующей считали регистрацию, имевшую на указанную дату действующий статус и не содержавшую указания на аннулирование, прекращение действия или приостановление. Исторические записи с истекшим или прекращенным статусом не учитывали как действующую регистрацию.

Критерии включения и исключения. В целевую выборку включали основные антибактериальные позиции WHO EML 2025, отнесенные к Access, Watch или Reserve по WHO AWaRe 2025, для которых оценивалась регистрация соответствующего МНН, клинически значимого пути введения и лекарственной формы. Дополнительные МНН, указанные как терапевтические альтернативы, анализировали отдельно и не включали в знаменатель основных позиций. Регистрационные записи с истекшим сроком действия, приостановленным, аннулированным или прекращенным статусом не учитывали как действующие. Разные пути введения одного МНН оценивали раздельно, если это было клинически значимо; отсутствие отдельной формы не интерпретировали как отсутствие регистрации МНН в целом. Отдельные национальные исключения из перечня или порядок разрешенного применения незарегистрированных препаратов не являлись предметом исследования.

В случае отсутствия регистрации антибиотика для перорального или парентерального пути введения – статус действующей регистрации оценивали раздельно. Так, отдельно анализировали ванкомицин для приема внутрь и внутривенный ванкомицин, пероральный и парентеральный клиндамицин, пероральный и внутривенный фосфомицин. Данные фиксировали по состоянию на 30 июня 2026 года.

Наличие записи в Едином реестре ЕАЭС не трактовали как автоматическое наличие действующей регистрации в Республике Казахстан. Для таких позиций отдельно учитывали необходимость проверки государства-референтного, государств признания и статуса конкретного регистрационного удостоверения; возможность применения процедуры взаимного признания оценивали в соответствии с действующими Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств ЕАЭС [11].

Для стандартизации и повышения прозрачности приоритизации использовали разработанную авторами полуколичественную экспертную шкалу, включавшую три домена: клиническую значимость и степень терапевтической незаменимости для приоритетных показаний (0–3 балла); отсутствие в Республике Казахстан зарегистрированной терапевтически равноценной альтернативы (0–2); потенциальный вклад в рационализацию антибактериальной терапии (0–2), включая возможность снижения использования антибиотиков более широкого спектра и препаратов группы Watch, а для препаратов группы Reserve — обеспечение адекватной терапии инфекций, вызванных множественно устойчивыми возбудителями.

Максимально возможная сумма составляла 7 баллов. Балльную оценку по каждому домену независимо проводили три эксперта; разногласия разрешали путем консенсуса.

Суммарный балл 6–7 соответствовал критически высокому, 4–5 — высокому, 2–3 — среднему, 0–1 — низкому приоритету.

Итоговую категорию присваивали в соответствии с суммой баллов. Шкала разработана авторами как экспертный инструмент и не проходила формальной внешней валидации.

Термины использовали раздельно. «Регистрационный статус» обозначал юридический статус регистрационного удостоверения; «регистрационная доступность» — наличие действующей регистрации необходимого МНН в требуемой лекарственной форме и по соответствующему пути введения; «фактическая доступность» — присутствие препарата на рынке, закупки, товарные остатки, цены и региональное наличие. Последние показатели в настоящем исследовании не анализировались. Поэтому отсутствие действующей регистрации не приравнивали к текущему товарному дефициту, а наличие регистрации — к фактическому наличию препарата у пациента. Для клинико-фармакологической интерпретации использовали WHO EML/AWaRe, международные рекомендации и научные публикации; литературную часть актуализировали по состоянию на 21 сентября 2026 года отдельно от регистрационных данных, зафиксированных по состоянию на 30 июня 2026 года.

Единицей основного анализа являлась заранее определенная позиция WHO EML 2025 с учетом клинически необходимой лекарственной формы и пути введения. Дополнительно рассмотренные препараты, обозначенные в таблице 1 как терапевтические альтернативы, не включали в число основных позиций выборки. Для интерпретации результатов следует различать число основных позиций, дополнительные лекарственные формы и альтернативные МНН; сводные показатели относятся только к основным позициям.

3. Результаты

3.1. Общая характеристика регистрационного статуса

Были проанализированы 21 антибиотик группы Access, 12 — Watch и 9 — Reserve. Сопоставление данных Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан и Единого реестра ЕАЭС с WHO EML 2025 показало, что ситуация заметно различается между группами AWaRe (таблица 1). Наибольшее число клинически значимых незарегистрированных препаратов и форм приходилось на группу Access — группу, от которой во многом зависит возможность лечить распространенные инфекции без необоснованного расширения антибактериального спектра. В Watch большинство рассмотренных позиций имели регистрацию; существенным исключением оставался ванкомицин для приема внутрь. В Reserve часть ключевых препаратов была представлена на регистрационном уровне: в Казахстане зарегистрированы цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, колистин, линезолид и полимиксин B.

Таблица 1 - Статус действующей регистрации антибиотиков WHO EML 2025 в Республике Казахстан и ЕАЭС по состоянию на 30.06.2026

	Препараты	**АТХ**	**РК**	**ЕАЭС**
	Антибиотики группы Access			
1	Амикацин Р	J01GB06	Есть	Есть
2	Амоксициллин О, Р	J01CA04	Есть	Есть
3	Амоксициллин/клавулановая кислота О, Р	J01CR02	Есть	Есть
4	Ампициллин Р	J01CA01	Есть	Есть
5	Бензатин бензилпенициллин Р	J01CE08	Нет	Нет
6	Бензилпенициллин Р	J01CE01	Есть	Есть
7	Гентамицин Р	J01GB03	Есть	Есть
8	Доксициклин О Доксициклин Р	J01AA02	Есть Нет	Есть Нет
9	Клиндамицин О	J01FF01	Есть	Есть
	Клиндамицин IV	J01FF01	Нет	Есть
10	Клоксациллин О, Р	J01CF02	Нет	Нет

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

	Диклоксациллин АК	J01CF01	Нет	Нет
	Флуклоксациллин АК	J01CF05	Нет	Нет
	Метициллин АК	J01CF03	Нет	Нет
	Нафциллин АК	J01CF06	Нет	Нет
	Оксациллин АК	J01CF04	Нет	Есть
11	Метронидазол О	P01AB01	Есть	Есть
12	Метронидазол Р	J01XD01	Есть	Есть
13	Нитрофурантоин О	J01XE01	Есть	Есть
14	Прокаина бензилпенициллин Р	J01CE09	Нет	Есть
15	Спектиномицин Р	J01XX04	Нет	Нет
16	Сульфаметоксазол/триметоприм О, Р	J01EE01	Есть	Есть
17	Триметоприм О	J01EA01	Нет	Нет
18	Феноксиметилпенициллин О	J01CE02	Нет	Нет
19	Хлорамфеникол Р	J01BA01	Есть	Есть
20	Цефалексин О	J01DB01	Нет	Есть
21	Цефазолин Р	J01DB04	Есть	Есть
	Антибиотики группы Watch			
1	Азитромицин О	J01FA10	Есть	Есть
2	Ванкомицин О	A07AA09	Нет	Нет
3	Ванкомицин IV	J01XA01	Есть	Есть
4	Кларитромицин О, Р	J01FA09	Есть	Есть
	Эритромицин АКл	J01FA01	Есть	Есть
5	Меропенем Р	J01DH02	Есть	Есть
	Имипенем/циластатин АМ	J01DH51	Есть	Есть
6	Пиперациллин/тазобактам Р	J01CR05	Есть	Есть
7	Цефиксим О	J01DD08	Есть	Есть
8	Цефотаксим Р	J01DD01	Есть	Есть
9	Цефтазидим Р	J01DD02	Есть	Есть
10	Цефтриаксон Р	J01DD04	Есть	Есть
11	Цефуроксим Р	J01DC02	Есть	Есть
12	Ципрофлоксацин О, Р	J01MA02	Есть	Есть
Антибиотики группы Резерв				
1	Колистин IV	J01XB01	Есть	Есть
2	Линезолид О, Р	J01XX08	Есть	Есть
	Тедизолид АЛ	J01XX11	Нет	Нет
3	Меропенем + ваборбактам Р	J01DH52	Нет	Нет
4	Плазомицин Р	J01GB14	Нет	Нет
5	Фосфомицин IV	J01XX01	Нет	Есть
6	Цефидерокол Р	J01DI04	Нет	Нет
7	Цефтазидим + авибактам Р	J01DD52	Есть	Есть
8	Цефтолозан + тазобактам Р	J01DI54	Есть	Есть
9	Полимиксин В Р	J01XB02	Есть	Есть

Источник: составлено авторами по данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан [9] и Единого реестра зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС [10]; классификация — WHO AWaRe 2025 [2].

О – oral – пероральный путь введения

Р – парентеральный путь введения

IV – внутривенный путь введения

АК – терапевтическая альтернатива клоксациллину

АКл – терапевтическая альтернатива кларитромицину

АМ – терапевтическая альтернатива меропенему

АЛ – терапевтическая альтернатива линезолиду

3.2. Группа Access: регистрационные ограничения для препаратов первой линии

Из 21 антибиотика группы Access действующая регистрация отсутствовала для 7 препаратов: бензатина бензилпенициллина, клоксациллина, прокаина бензилпенициллина, спектиномицина, триметоприма, феноксиметилпенициллина и цефалексина. Кроме того, не были зарегистрированы парентеральные формы доксициклина и

клиндамицина. В ЕАЭС, в отличие от Республики Казахстан, имелась действующая регистрация парентерального клиндамицина, оксациллина, прокаина бензилпенициллина и перорального цефалексина; при этом Казахстан не был указан как государство признания.

Феноксиметилпенициллин относится к наиболее значимым отсутствующим препаратам группы Access. Это пероральный пенициллин узкого спектра действия, который применяется при подтвержденном или высоковероятном стрептококковом тонзиллофарингите и других инфекциях, вызванных чувствительными стрептококками. При отсутствии феноксиметилпенициллина в первичной медико-санитарной помощи выбор нередко приходится делать между препаратами с более широким спектром - амоксициллином/клавуланатом, макролидами или цефалоспоринами. Поэтому его регистрация важна не столько как формальное расширение ассортимента, сколько как возможность изменить структуру амбулаторного назначения в пользу Access.

Бензатина бензилпенициллин имеет другую клиническую нишу и не может быть полноценно заменен короткодействующими формами бензилпенициллина или прокаина бензилпенициллином. Длительное высвобождение после внутримышечного введения определяет его применение при сифилисе, в том числе у беременных, и во вторичной профилактике острой ревматической лихорадки. Отсутствие этой лекарственной формы создает ограничение, которое нельзя устранить простой заменой на другой пенициллин.

В Казахстане был зарегистрирован пероральный клиндамицин, но отсутствовала парентеральная форма; в ЕАЭС инъекционный клиндамицин зарегистрирован. Потребность в нем возникает прежде всего в хирургии, травматологии, акушерстве и гинекологии, при тяжелых анаэробных, одонтогенных и челюстно-лицевых инфекциях, а также у пациентов с аллергией на β-лактамы.

Цефалексин в Казахстане не зарегистрирован, однако уже имеется регистрация в рамках ЕАЭС (Казахстан не является страной признания). Как пероральный цефалоспорин I поколения он востребован при инфекциях кожи и мягких тканей, стрептококковых и метициллин-чувствительных Staphylococcus aureus (MSSA) инфекциях и может использоваться для ступенчатой терапии после парентерального цефазолина. Такая опция позволяет завершать лечение перорально, не продолжая инъекционную терапию и не переходя без необходимости на препараты более широкого спектра.

Отдельной регистрационной проблемой является отсутствие классических антистафилококковых пенициллинов. Клоксациллин и терапевтические альтернативы этого класса относятся ВОЗ к группе Access [1, 2] и применяются для направленной терапии инфекций, вызванных метициллин-чувствительным Staphylococcus aureus (MSSA), при соответствующей клинической ситуации. Наличие антистафилококкового β-лактама узкого спектра действия потенциально позволяет уменьшить потребность в неоправданно широком антибактериальном покрытии.

Прокаина бензилпенициллин, спектиномицин, триметоприм и парентеральный доксициклин также не были зарегистрированы, однако их клинический приоритет оценен ниже. Это связано с наличием альтернатив, более узкого круга показаний или, для доксициклина, высокой биодоступности пероральной формы. Эти позиции требуют отдельной оценки реальной клинической потребности до принятия регуляторных решений.

3.3. Группа Watch: отсутствие клинически значимой лекарственной формы при высокой общей представленности

В группе Watch регистрационная представленность была заметно выше: в стране имелись азитромицин, кларитромицин, меропенем, имипенем/циластатин,

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

пиперациллин/тазобактам, цефалоспорины III поколения и ципрофлоксацин. Из 12 антибиотиков Watch отсутствовала регистрация ванкомицина для перорального применения.

Практически значимым исключением оказался ванкомицин для приема внутрь (ATC A07AA09). Наличие парентерального ванкомицина (J01XA01) эту потребность не закрывает: при инфекции Clostridioides difficile внутривенное введение не создает необходимой концентрации препарата в просвете толстого кишечника. Пероральный ванкомицин сохраняет место в международных рекомендациях по лечению инфекции Clostridioides difficile, в том числе тяжелых форм [12]. Поэтому в данном случае речь идет не об отсутствии самого МНН, а об отсутствии лекарственной формы для перорального применения, необходимой для определенного показания.

3.4. Группа Reserve: терапевтические опции при инфекциях, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью

Среди препаратов Reserve, включенных в WHO EML 2025, по состоянию на 30 июня 2026 года в Казахстане из 9 антибиотиков не были зарегистрированы цефидерокол, внутривенный фосфомицин, меропенем/ваборбактам, плазомицин и тедизолид. Наибольшее клиническое значение имеют позиции, расширяющие варианты лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными микроорганизмами; выбор конкретного препарата должен основываться на идентификации возбудителя, механизме резистентности и результатах определения чувствительности [7].

Цефидерокол - сидерофорный цефалоспорин, активный в отношении ряда карбапенем-резистентных грамотрицательных патогенов, включая Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa и Enterobacterales. Его назначение должно основываться на микробиологических данных и понимании механизма резистентности. Вместе с тем наличие такой опции имеет значение для ОРИТ, онкогематологии и трансплантологии. Современные рекомендации по лечению резистентных грамотрицательных инфекций подчеркивают необходимость иметь несколько современных β-лактамных и других вариантов терапии, поскольку выбор зависит от возбудителя и типа карбапенемазы [7].

Особый регуляторный случай представляет внутривенный фосфомицин. В Казахстане он не зарегистрирован, однако соответствующая запись имеется в Едином реестре ЕАЭС [10]. Это позволяет рассматривать возможность регистрации или признания после проверки конкретного регистрационного удостоверения, государства-референта и государств признания в соответствии с Правилами ЕАЭС [11]. В клинической практике внутривенный фосфомицин может использоваться при отдельных тяжелых инфекциях, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе в составе комбинированной терапии; конкретная схема должна определяться возбудителем, локализацией инфекции и результатами определения чувствительности [7].

Меропенем/ваборбактам имеет направленную роль прежде всего при инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазу KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase); современные рекомендации рассматривают его среди предпочтительных вариантов в соответствующих клинических ситуациях [7]. Плазомицин может расширять терапевтический выбор при отдельных грамотрицательных инфекциях, однако его место зависит от чувствительности и наличия других активных препаратов. Тедизолид относится к оксазолидинонам; при наличии линезолида его системный регистрационный приоритет ниже, чем у препаратов, расширяющих возможности лечения карбапенем-резистентных грамотрицательных инфекций.

3.5. Приоритизация незарегистрированных антибиотиков

Для ранжирования регуляторных приоритетов применена полуколичественная экспертная шкала,

описанная в разделе «Материалы и методы». Итоговый балл отражает совокупность клинической незаменимости, наличия альтернатив, потенциального влияния на рациональное применение антибиотиков. Такая приоритизация предназначена для выбора направлений дальнейшей оценки и не является оценкой сравнительной клинической эффективности препаратов. Планирование закупок и объемов потребности должно выполняться отдельно с учетом профиля медицинской организации, локальной эпидемиологии и данных об антимикробной резистентности.

Сопоставление клинической незаменимости, наличия терапевтически равноценных альтернатив и потенциального влияния на рациональное применение антибиотиков позволило выделить первоочередные позиции (таблица 2). Такая приоритизация не предполагает одинакового объема потребности для всех регионов и медицинских организаций. Планирование закупок должно опираться на профиль стационара, эпидемиологию инфекций и локальные данные об антимикробной резистентности.

Таблица 2 - Приоритизация регистрации клинически значимых антибиотиков в Республике Казахстан

Препарат	**Приоритет (балл)**	**Клинико-фармакологическое обоснование**	**Предлагаемое действие**	ЕАЭС*
Феноксиметилпенициллин	Критически высокий, Access (7)	Первая линия при стрептококковом тонзиллофарингите; позволяет избежать избыточного широкого спектра	Требуется регистрация	Нет
Бензатина бензилпенициллин	Критически высокий, Access (6)	Незаменим при сифилисе и вторичной профилактике ревматической лихорадки	Требуется регистрация	Нет
Клиндамицин для парентерального введения	Критически высокий, Access (7)	Хирургия, тяжелые анаэробные инфекции, альтернатива при аллергии на β-лактамы	Оценить регистрацию или признание в РК	Есть
Цефалексин	Критически высокий, Access (7)	Пероральный цефалоспорин I поколения; ступенчатая терапия MSSA/ стрептококковых инфекций	Оценить регистрацию или признание в РК	Есть
Флуклоксациллин/эквивалентный антистафилококковый пенициллин	Высокий, Access (5)	Направленная терапия MSSA; снижение использования широкого спектра	Требуется регистрация	Нет
Ванкомицин для перорального введения	Высокий, Watch (5)	Лекарственная форма для инфекции Clostridioides difficile; внутривенная форма не является заменой	Требуется регистрация	Нет
Цефидерокол	Критически высокий, Reserve (6)	Терапевтическая опция при карбапенем-резистентных	Требуется регистрация	Нет

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

		грамотрицательных инфекциях		
Фосфомицин для внутривенного введения	Критически высокий, Reserve (6)	Компонент терапии инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью	Оценить регистрацию или признание в РК	Есть
Меропенем/ваборбактам	Критически высокий, Reserve (6)	Направленная активность против Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазу KPC	Требуется регистрация	Нет

* Данные по ЕАЭС приведены справочно и не включены в расчет баллов; запись в реестре не означает действующей регистрации в РК.

4. Обсуждение

Результаты показывают важную особенность проблемы: отсутствие регистрации отдельных позиций касается не только современных препаратов Reserve, но и давно применяемых антибиотиков Access. Подобная ситуация описана и в международной литературе: клиническая и общественная ценность давно применяемых антибиотиков узкого спектра действия может оставаться высокой при ограниченной коммерческой привлекательности их производства и регистрации [5, 6]. В настоящей работе речь идет именно о регистрационном статусе; фактическое наличие препаратов на рынке Казахстана отдельно не оценивалось.

Для Казахстана этот дисбаланс особенно значим с учетом структуры потребления антибиотиков. В исследовании за 2019 - 2023 гг. показаны существенная вариабельность потребления и недостаточная доля антибиотиков группы Access [3]. Анализ данных за 2017 - 2024 гг. дополнительно связал доступность препаратов Access с особенностями регистрации и национальной клинической политики [4]. Настоящая работа уточняет эту проблему на уровне конкретных МНН, лекарственных форм и путей введения. В принятой Генеральной Ассамблеей ООН политической декларации по антимикробной резистентности установлена глобальная цель: к 2030 году не менее 70% общего потребления антибиотиков человеком в глобальном масштабе должно приходиться на группу WHO Access с учетом национального контекста [13]. Этот ориентир не следует трактовать как изолированный показатель регистрационной политики, однако наличие необходимых препаратов Access является одним из условий его достижения.

Особое значение имеет лекарственная форма и путь введения. Специализированная пероральная форма ванкомицина и внутривенный ванкомицин имеют разные клинические задачи; пероральный и внутривенный фосфомицин также не являются взаимозаменяемыми для системных инфекций. Поэтому национальный мониторинг должен учитывать не только МНН, но и лекарственную форму, путь введения, дозировку и возрастные варианты. При этом возможное использование одной лекарственной формы иным путем введения должно оцениваться отдельно с позиции регистрационных документов, качества приготовления и локальных клинических процедур.

Наличие препарата в Едином реестре ЕАЭС может указывать на существующее регистрационное досье в рамках общего рынка, но не означает автоматически действующую регистрацию или возможность обращения препарата в Казахстане [10]. Для парентерального клиндамицина, цефалексина, прокаина бензилпенициллина, оксациллина и

внутривенного фосфомицина целесообразно проводить адресную проверку конкретных регистрационных удостоверений, государств-референтов и государств признания и только после этого оценивать применимость процедур регистрации или взаимного признания в РК в соответствии с Правилами ЕАЭС [11]. Такой подход точнее, чем использование общей формулировки «зарегистрирован в ЕАЭС».

Для препаратов, не имеющих подтвержденной регистрации ни в Казахстане, ни в рассмотренных записях Единого реестра ЕАЭС, возможные меры стимулирования регистрации должны рассматриваться как направления лекарственной политики, требующие отдельного регуляторного и фармакоэкономического анализа. К таким мерам могут относиться прогнозирование гарантированной потребности, долгосрочные закупочные механизмы, снижение административных издержек для общественно значимых препаратов или оценка целесообразности локализации. Настоящее исследование не оценивало экономическую эффективность этих инструментов и не позволяет ранжировать их по предпочтительности.

Расширение регистрационной доступности препаратов Reserve должно сопровождаться усилением контроля их применения. Регистрация цефидерокола, меропенема/ваборбактама и других современных препаратов не должна означать их использование без клинических и микробиологических оснований. Формулярные ограничения, микробиологическая верификация, участие клинического фармаколога или инфекциониста и аудит назначений являются компонентами СКАТ, позволяющими сочетать доступность с ответственным применением [7, 14]. Значимость этой задачи усиливается тем, что ВОЗ продолжает указывать на ограниченность глобального портфеля новых антибактериальных препаратов [15].

Еще один вывод касается мониторинга. Регистрационный статус необходимо отслеживать отдельно от фактической доступности. Для последующей национальной системы мониторинга целесообразно объединять данные о действующей регистрации, включении в формуляры, закупках, товарных остатках и длительности отсутствия, потреблении в DDD/DOT, региональной вариабельности и причинах прекращения поставок. Для Access дополнительно важно оценивать структуру потребления по AWaRe, а для Reserve - соответствие назначения микробиологическим данным и локальным алгоритмам СКАТ [14, 16].

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, регистрационный статус не характеризует фактическое наличие препарата на рынке, объемы закупок, товарные остатки, цены и экономическую доступность; эти параметры не анализировались. Во-вторых, реестры динамичны, поэтому результаты отражают состояние регистрации по состоянию на 30 июня 2026 года и требуют периодической актуализации. В-третьих, наличие записи в Едином реестре ЕАЭС не означает автоматическую регистрацию в Казахстане и требует проверки конкретного регистрационного удостоверения, государства-референта и государств признания. В-четвертых, предложенная шкала приоритизации является экспертной и не проходила внешнюю валидацию; ее результаты должны сопоставляться с национальными данными по резистентности, реальной потребностью и фармакоэкономическим анализом.

5. Возможные направления лекарственной политики

Ниже представлены возможные направления дальнейшей политики, вытекающие из выявленных ограничений регистрационной представленности. Они не оценивались в настоящем исследовании как отдельные интервенции и требуют последующего регуляторного, бюджетного и фармакоэкономического обоснования.

– Рассмотреть формирование национального перечня критически важных антибиотиков на основе WHO EML и AWaRe с указанием необходимых

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

лекарственных форм, путей введения и возрастных вариантов. Перечень целесообразно использовать как инструмент для последующей оценки регистрационной и фактической доступности, а не как автоматическое основание для закупки.

– Для приоритетных позиций проводить проактивную регуляторную оценку. Если запись уже имеется в Едином реестре ЕАЭС [10], сначала необходимо проверить конкретное регистрационное удостоверение, государство-референт, государства признания и возможность применения процедуры регистрации или взаимного признания в РК [11]. Если соответствующей записи нет, возможные стимулирующие механизмы следует рассматривать после оценки клинической потребности и экономической целесообразности.

– Рассмотреть создание постоянно действующей национальной системы мониторинга, разделяющей регистрационный статус и фактическую доступность антибиотиков. Такая система могла бы объединять сведения о регистрации, закупках, остатках, длительности отсутствия и фактическом потреблении.

– Предусмотреть механизм раннего предупреждения о риске прекращения поставок критически важных антибиотиков и план клинически обоснованного замещения. Конкретные требования к уведомлению производителей и поставщиков должны быть согласованы с действующим законодательством.

– Интегрировать мониторинг доступности с показателями СКАТ: долей Access в структуре потребления, использованием Watch и обоснованностью назначения Reserve. Сам факт регистрации не гарантирует рационального применения, а мероприятия по рациональному назначению ограничены, если клинически необходимый препарат или форма недоступны. Такой подход соответствует рекомендациям ВОЗ по интеграции мероприятий по рациональному применению антимикробных препаратов в национальные системы мониторинга и оценки [14].

Заключение

По состоянию на 30 июня 2026 года в сформированной целевой выборке были выявлены клинически значимые позиции, для которых в Республике Казахстан не подтверждена действующая регистрация в требуемой лекарственной форме или по соответствующему пути введения. Наиболее заметны они в группе Access: не зарегистрированы феноксиметилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, парентеральный клиндамицин, цефалексин и классические антистафилококковые пенициллины. Отсутствие отдельных препаратов группы Access потенциально может способствовать выбору антибиотиков более широкого спектра. Одновременно отсутствие цефидерокола, внутривенного фосфомицина, меропенема/ваборбактама и ряда других современных Reserve ограничивает терапевтический выбор при тяжелых инфекциях, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Решение этой проблемы требует более активной модели лекарственной политики, при которой приоритет регистрации определяется не только коммерческой инициативой производителя, но и клинической потребностью системы здравоохранения. На ближайшем этапе целесообразно оценивать возможность регистрации или признания препаратов, записи о которых уже имеются в Едином реестре ЕАЭС, поддерживать регистрацию общественно значимых давно применяемых антибиотиков, формировать перечень критически важных антибактериальных препаратов и развивать постоянный мониторинг цепочки от регистрации до фактического наличия и потребления. В таком подходе регистрационная обеспеченность становится частью национальной политики по сдерживанию антимикробной резистентности и повышению качества медицинской помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24th list. Geneva: World Health Organization; 2025. doi:10.2471/B09474.
2 World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization; 2025. doi:10.2471/B09489.
3 Semenova Y, Yergaliyeva A, Aimurziyeva A, Manatova A, Kuntuganova A, Makalkina L, et al. A nationwide evaluation of antibiotic consumption in Kazakhstan from 2019 to 2023. Antibiotics (Basel). 2024;13(12):1123. doi:10.3390/antibiotics13121123.
4 Sarria-Santamera A, Gajdács M, Raimbayeva A, Belikhina T, Pivina L, Aukenov N, et al. How health policies shape antibiotic use: a nationwide study of “Access”-group antibiotics availability and consumption in a middle-income country: the case of Kazakhstan. Antibiotics (Basel). 2026;15(6):585. doi:10.3390/antibiotics15060585.
5 Pulcini C, Beovic B, Béraud G, Carlet J, Cars O, Howard P, et al. Ensuring universal access to old antibiotics: a critical but neglected priority. Clin Microbiol Infect. 2017;23(9):590-592. doi:10.1016/j.cmi.2017.04.026.
6 Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. Lancet. 2016;387(10014):168-175. doi:10.1016/S0140-6736(15)00474-2.
7 Tamma PD, Bonomo RA, Heil EL, Justo JA, Satlin MJ, Mathers AJ. Infectious Diseases Society of America 2026 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. Clin Infect Dis. 2026. doi:10.1093/cid/ciag481.
8 Алдиярова НТ, Кузденбаева РС, Макалкина ЛГ. О доступности лекарственных препаратов: международный опыт и ситуация в Казахстане. Фармация Казахстана. 2026;1(264):28-39. doi:10.53511/pharmkaz.2026.1.3.
9 РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» МЗ РК. Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан [Интернет]. [дата обращения: 30.06.2026]. Доступно по: https://register.ndda.kz/#/reestr
10 Евразийский экономический союз. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза [Интернет]. [дата обращения: 30.06.2026]. Доступно по: https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register
11 Совет Евразийской экономической комиссии. Решение от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями и дополнениями) [Интернет]. [дата обращения: 21.09.2026]. Доступно по: https://adilet.zan.kz/rus/docs/H16EV000078
12 Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5). doi:10.1093/cid/ciab549.
13 United Nations General Assembly. Political declaration of the high-level meeting on antimicrobial resistance. Resolution A/RES/79/2 [Internet]. New York: United Nations; 2024 [cited 2026 Sep 21]. Available from: https://digitallibrary.un.org/record/4064023
14 World Health Organization. WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN: 9789240025530.
15 World Health Organization. Analysis of antibacterial agents in clinical and preclinical development: overview and analysis 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 9789240113091.
16 World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report: antibiotic use data for 2022. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 9789240108127.

REFERENCES

1 World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24th list. Geneva: World Health Organization; 2025. doi:10.2471/B09474.
2 World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization; 2025. doi:10.2471/B09489.
3 Semenova Y, Yergaliyeva A, Aimurziyeva A, Manatova A, Kuntuganova A, Makalkina L, et al. A nationwide evaluation of antibiotic consumption in Kazakhstan from 2019 to 2023. Antibiotics (Basel). 2024;13(12):1123. doi:10.3390/antibiotics13121123.
4 Sarria-Santamera A, Gajdács M, Raimbayeva A, Belikhina T, Pivina L, Aukenov N, et al. How health policies shape antibiotic use: a nationwide study of “Access”-group antibiotics availability and consumption in a middle-income country: the case of Kazakhstan. Antibiotics (Basel). 2026;15(6):585. doi:10.3390/antibiotics15060585.
5 Pulcini C, Beovic B, Béraud G, Carlet J, Cars O, Howard P, et al. Ensuring universal access to old antibiotics: a critical but neglected priority. Clin Microbiol Infect. 2017;23(9):590-592. doi:10.1016/j.cmi.2017.04.026.
6 Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. Lancet. 2016;387(10014):168-175. doi:10.1016/S0140-6736(15)00474-2.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

7 Tamma PD, Bonomo RA, Heil EL, Justo JA, Satlin MJ, Mathers AJ. Infectious Diseases Society of America 2026 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. Clin Infect Dis. 2026. doi:10.1093/cid/ciag481.
8 Aldiyarova NT, Kuzdenbayeva RS, Makalkina LG. O dostupnosti lekarstvennykh preparatov: mezhdunarodnyy opyt i situatsiya v Kazakhstane [Availability of medicines: international experience and the situation in Kazakhstan]. Farmatsiya Kazakhstana. 2026;1(264):28-39. doi:10.53511/pharmkaz.2026.1.3. [In Russian].
9 National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. State register of medicines of the Republic of Kazakhstan [Internet]. [cited 2026 Jun 30]. Available from: https://register.ndda.kz/#/reestr [In Russian].
10 Eurasian Economic Union. Unified register of registered medicinal products of the Eurasian Economic Union [Internet]. [cited 2026 Jun 30]. Available from: https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register [In Russian].
11 Council of the Eurasian Economic Commission. Decision No. 78 of November 3, 2016, on the rules for registration and examination of medicinal products for human use, as amended [Internet]. [cited 2026 Sep 21]. Available from: https://adilet.zan.kz/rus/docs/H16EV000078 [In Russian].
12 Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5). doi:10.1093/cid/ciab549.
13 United Nations General Assembly. Political declaration of the high-level meeting on antimicrobial resistance. Resolution A/RES/79/2 [Internet]. New York: United Nations; 2024 [cited 2026 Sep 21]. Available from: https://digitallibrary.un.org/record/4064023
14 World Health Organization. WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN: 9789240025530.
15 World Health Organization. Analysis of antibacterial agents in clinical and preclinical development: overview and analysis 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 9789240113091.
16 World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report: antibiotic use data for 2022. Geneva: World Health Organization; 2025. ISBN: 9789240108127.

Научная новизна / Ғылыми жаңалығы / Scientific novelty

Исследование дополняет опубликованные данные о потреблении и регистрационной доступности антибиотиков в Казахстане анализом целевой выборки WHO EML 2025 по трем группам AWaRe с детализацией лекарственных форм и путей введения, сопоставлением с ЕАЭС и предварительным экспертным ранжированием регистрационных приоритетов. Предложенный подход не является валидированной системой оценки клинической потребности.

Зерттеу Қазақстандағы антибиотиктерді тұтыну және тіркеу тұрғысынан қолжетімділігі туралы жарияланған деректерді WHO EML 2025 тізбесіндегі мақсатты іріктемені AWaRe жүйесінің үш тобы бойынша, дәрілік түрлері мен енгізу жолдарын ескере отырып талдаумен толықтырады. ЕАЭО тіркеу деректерімен салыстыру және тіркеу басымдықтарын алдын ала сарапшылық бағалау жүргізілді. Ұсынылған тәсіл клиникалық қажеттілікті бағалаудың валидацияланған жүйесі болып табылмайды.

This study extends published evidence on antibiotic consumption and registration availability in Kazakhstan by examining a targeted WHO EML 2025 selection across all three AWaRe groups, distinguishing dosage forms and routes of administration, comparing Kazakhstan with EAEU registration records, and providing preliminary expert prioritization of registration gaps. The proposed approach has not been validated as a measure of clinical demand.

Критерии отбора / Іріктеу критерийлері / Selection criteria

Основные критерии включения и исключения, единица анализа и правила учета терапевтических альтернатив приведены в разделе «Материалы и методы». Подсчет основных позиций не включает дополнительные альтернативные МНН.

Енгізу және алып тастау критерийлері, талдау бірлігі және баламалы дәрілік заттарды есепке алу қағидалары «Материалдар мен әдістер» бөлімінде берілген. Негізгі позициялар санына қосымша баламалы халықаралық патенттелмеген атаулар енгізілмеген.

Inclusion and exclusion criteria, the unit of analysis, and the treatment of therapeutic alternatives are specified in Materials and Methods. Additional alternative INNs are not counted among the principal study positions.

Вклад авторов

Алдиярова Н.Т. - концепция и дизайн исследования; постановка исследовательского вопроса; клинико-фармакологическая интерпретация; приоритизация антибиотиков; подготовка первоначального текста; научное редактирование и общее руководство проектом.

Макалкина Л.Г. - сбор и верификация регистрационных данных; фармакоэпидемиологическая и клинико-фармакологическая интерпретация; анализ классификации AWaRe; критическое редактирование рукописи.

Калиева Ш.С. - клинико-фармакологическая экспертная оценка; интерпретация результатов; критическое научное редактирование рукописи.

Авторлардың үлесі

Алдиярова Н.Т. - зерттеудің тұжырымдамасы мен дизайнын әзірлеу; зерттеу сұрағын тұжырымдау; клиникалық-фармакологиялық түсіндіру; антибиотиктерді басымдық бойынша саралау; қолжазбаның бастапқы нұсқасын дайындау; ғылыми редакциялау және жобаға жалпы жетекшілік ету.

Макалкина Л.Г. - тіркеу деректерін жинау және тексеру; фармакоэпидемиологиялық және клиникалық-фармакологиялық түсіндіру; AWaRe жіктемесін талдау; қолжазбаны сыни редакциялау.

Калиева Ш.С. - клиникалық-фармакологиялық сарапшылық бағалау; нәтижелерді түсіндіру; қолжазбаны ғылыми тұрғыдан сыни редакциялау.

Authors' Contributions

Aldiyarova NT - conceptualization and study design; formulation of the research question; clinical pharmacological interpretation; antibiotic prioritization; original draft preparation; scientific review and project supervision.

Makalkina LG - collection and verification of registration data; pharmacoepidemiological and clinical pharmacological interpretation; AWaRe classification analysis; critical review and editing.

Kaliyeva ShS - expert clinical pharmacological assessment; interpretation of findings; critical scientific review and editing.

Этические аспекты

Исследование основано на открытых регистрационных реестрах и опубликованных документах. Индивидуальные данные пациентов, биологические образцы и эксперименты с участием людей или животных не использовались. По характеру описанного исследования одобрение комитета по биоэтике не требовалось; отдельное решение этического комитета в работе не заявляется.

Этикалық аспектілер

Зерттеу ашық тіркеу тізілімдері мен жарияланған құжаттар негізінде жүргізілді. Пациенттердің жеке деректері, биологиялық үлгілер және адамдардың немесе жануарлардың қатысуымен эксперименттер пайдаланылған жоқ. Сипатталған зерттеу сипатына қарай биоэтика комитетінің мақұлдауы талап етілмеді; комитеттің жеке шешімі көрсетілмейді.

Ethics statement

The study used publicly available registration databases and published documents. No individual patient data, biological samples, or experiments involving human participants or animals were used. Given the nature of the study, ethics committee approval was not required; no separate ethics committee determination is claimed.

Конфликт интересов / Мүдделер қақтығысы / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

The authors declare no conflicts of interest.

Доступность данных / Деректердің қолжетімділігі / Data availability

Использованы открытые данные реестров РК и ЕАЭС и документы ВОЗ. Первичные выгрузки и индивидуальные экспертные оценки не приложены к рукописи.

ҚР және ЕАЭО ашық тізілімдері мен ДДҰ құжаттары пайдаланылды. Бастапқы деректер көшірмелері мен сарапшылардың жеке бағалары қолжазбаға қоса берілмеген.

The study used public Kazakhstan and EAEU registration databases and WHO documents. Archived source extracts and individual expert ratings are not provided with this manuscript.

Оригинальность рукописи / Қолжазбаның түпнұсқалығы / Originality

По заявлению авторов, рукопись ранее не публиковалась и не находится на рассмотрении в другом издании. Ранее опубликованные работы авторов использованы как библиографический контекст.

Авторлардың мәлімдеуінше, қолжазба бұрын жарияланбаған және басқа басылымда қарастырылып жатқан жоқ. Авторлардың бұрын жарияланған еңбектері әдеби дереккөз ретінде пайдаланылды.

According to the authors, the manuscript has not been published previously and is not under consideration elsewhere. Previously published work by the authors is cited as background literature.

Сведения об авторах:

Алдиярова Нургуль Тлеубаевна - доктор медицинских наук, ассоциированный профессор, президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Астана, Казахстан; e-mail: aldiyarovan@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3191-2531.

Макалкина Лариса Геннадиевна - PhD, вице-президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», заведующая кафедрой клинической фармакологии НАО «Медицинский

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

университет Астана», Астана, Казахстан; e-mail: makalkina.l@amu.kz; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3486-9997.
Калиева Шолпан Сабатаевна - кандидат медицинских наук, профессор, вице-президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан; e-mail: S-Kalieva@qmu.kz; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1252-8657.

Авторлар туралы мәліметтер:

Алдиярова Нұргүл Тлеубайқызы - медицина ғылымдарының докторы, қауымдастырылған профессор, «Клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы» РҚБ президенті, Астана, Қазақстан; e-mail: aldiyarovan@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3191-2531.
Макалкина Лариса Геннадьевна - PhD, «Клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы» РҚБ вице-президенті, «Астана медицина университеті» КЕАҚ клиникалық фармакология кафедрасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан; e-mail: makalkina.l@amu.kz; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3486-9997.
Калиева Шолпан Сабатайқызы - медицина ғылымдарының кандидаты, профессор, «Клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы» РҚБ вице-президенті, «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасының меңгерушісі, Қарағанды, Қазақстан; e-mail: S-Kalieva@qmu.kz; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1252-8657.

Information about the Authors:

Nurgul T. Aldiyarova - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, President of the Republican Public Association “Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists”, Astana, Kazakhstan; e-mail: aldiyarovan@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3191-2531.
Larissa G. Makalkina - PhD, Vice-President of the Republican Public Association “Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists”, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan; e-mail: makalkina.l@amu.kz; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3486-9997.
Sholpan S. Kaliyeva - Candidate of Medical Sciences, Professor, Vice-President of the Republican Public Association “Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists”, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan; e-mail: S-Kalieva@qmu.kz; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1252-8657.

Алынды: 2026 жылғы 10 мамыр
Қабылданды: 2026 жылғы 03 қыркүйек
Онлайн жарияланды: 2026 жылғы 30 қазан
ӘОЖ: 615.276(574)
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.20

Мақала түрі: *Түпнұсқа ғылыми мақала*

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ТІРКЕЛГЕН ҚҰРАМЫНДА ИБУПРОФЕН БАР ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ ШЕКТІ БӨЛШЕК САУДА БАҒАЛАРЫН ТАЛДАУ: МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМНІҢ СИПАТТАМАЛЫҚ ЗЕРТТЕУІ

Андасова А.Ғ.[1], Тлеубаева М.И.[1], Ешенкулова Г.И.[2]
[1]«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[2]Astana IT университеті, Астана, Қазақстан

Түйін: Қазақстан Республикасында тіркелген құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың құрылымын өндіруші елдері, дәрілік түрлері, дозалары және шекті бөлшек сауда бағалары бойынша талдау.
Зерттеу әдістері мен әдіснамасы. Зерттеу барысында Қазақстан Республикасының Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі және уәкілетті мемлекеттік орган бекіткен шекті бөлшек сауда бағалары туралы ресми деректер пайдаланылды. Дәрілік препараттың құрылымына сипаттамалық талдау жүргізіліп, тіркелген препараттардың салыстырмалы талдауы жүргізілді. Мемлекеттік тізілімдегі мәліметтер 2026 жылғы 16 ақпандағы жағдай бойынша, ал шекті бөлшек сауда бағалары 2026 жылғы 5 қаңтардағы жағдай бойынша талданды.
Нәтижелер мен талқылау. Мемлекеттік тізілімде құрамында ибупрофен бар 69 тіркеу позициясы анықталды. Тіркелген препараттардың басым бөлігін шетелдік өндірушілер құрайды. Зерттеу нәтижелері бойынша суспензиялар ең жоғары үлесті құрады (36,2%), таблеткалар (31,9%) және капсулалар (14,5%) орналасты. Препараттардың шекті бөлшек сауда бағалары өндірушіге, дозасына, дәрілік түріне және қаптамадағы санына байланысты ерекшеленетіні анықталды. Бағалық талдау баға деректері қолжетімді 13 тіркеу позициясы бойынша жүргізілді. Әртүрлі дозадағы препараттардың бағаларын салыстыру үшін олардың бағасы 400 мг ибупрофенге шақталып есептелінді. Зерттеудің талдау бірлігі – тіркеу позициясы, яғни сауда атауы, дәрілік түрі, дозасы және қаптамасы бойынша жеке комбинация.
Қорытынды. Зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасында тіркелген құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың құрылымын сипаттайды және оларды өндіруші елдері, дәрілік түрлері мен бөлшек сауда бағасы бойынша жүйелеуге мүмкіндік береді. Алынған нәтижелер тіркелген дәрілік препараттарды мониторингілеу және кейінгі фармакоэкономикалық зерттеулер жүргізу кезінде қолданылуы мүмкін.
Түйінді сөздер: ибупрофен, дәрілік препараттар, дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі, шекті бөлшек сауда бағасы, салыстырмалы талдау.

СТРУКТУРА ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ИБУПРОФЕН, И АНАЛИЗ ПРЕДЕЛЬНЫХ РОЗНИЧНЫХ ЦЕН В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕЕСТРА

Андасова А.Г.[1], Тлеубаева М.И.[1], Ешенкулова Г.И.[2]
[1]НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан
[2]Astana IT University, Астана, Казахстан

Аннотация. Проведен анализ структуры зарегистрированных лекарственных препаратов, содержащих ибупрофен, в Республике Казахстан по странам-производителям, лекарственным формам, дозировкам и предельным розничным ценам.
Материалы и методы. Использованы данные Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан и сведения о предельных розничных ценах, утвержденных уполномоченным государственным органом. Проведен описательный анализ структуры лекарственных препаратов и проведен сравнительный анализ зарегистрированных препаратов. Данные Государственного реестра были проанализированы по состоянию на 16 февраля 2026 года, а сведения о предельных розничных ценах — по состоянию на 5 января 2026 года.
Результаты и обсуждение. В Государственном реестре зарегистрировано 69 регистрационных позиций лекарственных препаратов, содержащих ибупрофен. Большинство зарегистрированных препаратов произведено зарубежными производителями. По результатам исследования наибольшую долю составили суспензии (36,2%), далее следовали таблетки (31,9%) и капсулы (14,5%). Выявлены различия в предельных розничных ценах в зависимости от производителя, дозировки, лекарственной формы и количества единиц в упаковке. Ценовой анализ проводился по 13 регистрационным позициям, для которых были доступны данные о ценах. Для сопоставления препаратов с

различными дозировками их стоимость была пересчитана в эквиваленте на 400 мг ибупрофена. Единицей анализа исследования является регистрационная позиция, то есть отдельная комбинация торгового наименования, лекарственной формы, дозировки и упаковки.
Заключение. Результаты исследования характеризуют структуру зарегистрированных лекарственных препаратов, содержащих ибупрофен и зарегистрированных в Республике Казахстан, и позволяют систематизировать их по странам-производителям, лекарственным формам и ценовым показателям. Полученные результаты могут быть использованы для мониторинга зарегистрированных лекарственных препаратов и проведения дальнейших фармакоэкономических исследований.
Ключевые слова: ибупрофен, лекарственные препараты, Государственный реестр лекарственных средств, предельная розничная цена, сравнительный анализ.

STRUCTURE OF REGISTERED IBUPROFEN-CONTAINING MEDICINAL PRODUCTS AND ANALYSIS OF MAXIMUM RETAIL PRICES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN: A DESCRIPTIVE STUDY OF THE STATE REGISTER

Andassova A.G.[1], Tleubayeva M.I.[1], Yeshenkulova G.I.[2]
[1]*NAO "S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Kazakhstan*
[2]*Astana IT University, Astana, Kazakhstan*

Introduction: To analysis of the structure of ibuprofen-containing medicinal products registered in the Republic of Kazakhstan by country of manufacture, dosage form, strength, and approved maximum retail price.
Materials and methods. A descriptive study was conducted using data from the State Register of Medicinal Products of the Republic of Kazakhstan and official information on maximum retail prices approved by the authorized governmental body. A descriptive analysis of the structure of medicinal products and a comparative analysis of registered products were performed. Data from the State Register were analyzed as of February 16, 2026, while data on maximum retail prices were analyzed as of January 5, 2026.
Results and discussion. Sixty-nine registration entries for ibuprofen-containing medicinal products were identified in the State Register. Most registered products are manufactured by foreign pharmaceutical companies. According to the study results, suspensions accounted for the largest share (36.2%), followed by tablets (31.9%) and capsules (14.5%). Differences in maximum retail prices were observed depending on the manufacturer, dosage form, strength, and package size. The price analysis was conducted for 13 registration entries for which price data were available. To compare medicinal products with different dosages, their prices were recalculated to an equivalent of 400 mg of ibuprofen. The unit of analysis in the study is a registration entry, defined as a unique combination of trade name, dosage form, strength, and packaging.
Conclusion. The study results characterize the structure of ibuprofen-containing medicinal products registered in the Republic of Kazakhstan and enable their systematization by country of manufacture, dosage form, and approved maximum retail price. The obtained results may be used for monitoring registered medicinal products and conducting further pharmacoeconomic studies.
Keywords: Ibuprofen, medicinal products, State Register of Medicinal Products, maximum retail price, comparative analysis.

Кіріспе

Қабынуға қарсы препараттар – қызу түсіретін, қабынуға қарсы және ауырсынуды басатын әсері бар дәрілік заттар тобы. Бұл клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылатын дәрілік заттар, басым бөлігі рецептсіз босатылады [1]. Қабыну – ағзаның зақымдаушы факторларға қарсы қорғаныш реакциясы. Қабынудың негізгі рөлі – зақымдаушы факторды шектеу және жою, қабыну ошағын оқшаулау, зақымдалған тіндерді тазарту және қабыну процесінің шешілуі нәтижесінде тіндердің гомеостазын қалпына келтіру [2].

Қабынуға қарсы дәрілік заттарға глюкокортикоидтар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар және ауруды түрлендіретін ревматизмге қарсы препараттар жатады. Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар өз кезегінде циклооксигеназа ферменттерін тежеу селективтілігіне қарай селективті емес ЦОГ тежегіштері және ЦОГ-2 басым немесе жоғары селективті әсер ететін препараттар ретінде жіктеледі [3].

Глюкокортикоидтар қабынуға қарсы әсерін бірқатар механизмдер арқылы жүзеге асырады, соның ішінде аннексин-1 түзілуін индукциялау арқылы фосфолипаза A_2 белсенділігін төмендетіп, арахидон қышқылы метаболиттерінің түзілуін азайтады. Сонымен қатар, олар айқын иммуносупрессивті әсер көрсетеді. Глюкокортикоидтарды ұзақ уақыт қолдану иммундық жүйенің бәсеңдеуіне, остеопорозға, гипергликемияға, артериялық гипертензияға, асқазан-ішек жолы асқынуларына және нейропсихиатриялық бұзылыстарға әкелуі мүмкін [4].

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың қабынуға қарсы әсері негізінен циклооксигеназа (ЦОГ) ферменттерін тежеу және соның нәтижесінде қабыну ошағында простагландиндер, соның ішінде PGE_2 және PGI_2 түзілуін төмендету арқылы жүзеге асады [5].

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың ауырсынуды басатын әсері ЦОГ ферменттерінің тежелуі және простагландиндер синтезінің төмендеуімен байланысты. PGE_2 ноцицепторлардың сезімталдығын арттырып, қабынулық ауырсынудың дамуына ықпал етеді; сондықтан оның түзілуін тежеу стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың анальгезиялық әсерінің маңызды механизмдерінің бірі болып табылады [6].

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың қызу түсіретін әсері де простагландиндер синтезін тежеуімен байланысты. Қызба кезінде мидағы, әсіресе гипоталамус аймағындағы PGE_2 деңгейінің жоғарылауы терморегуляцияның өзгеруіне әкеледі. Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар циклооксигеназаны тежеп, гипоталамустағы PGE_2 деңгейін төмендету арқылы дене қызуын төмендетеді [7].

Ибупрофен, напроксен, ацетилсалицил қышқылы және индометацин кеңінен қолданылатын стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың қатарына жатады [8].

Селективті емес қабынуға қарсы препараттардың жағымсыз әсерлері: асқазанның шырышты қабығының тітіркенуі мен ойық жараның пайда болуы (ульцерогенді әсер). Сирек кездесетін (5%-дан аз) жағымсыз әсерлер: аллергиялық реакциялар, гепатоуыттылық, нейроуыттылық, лейкопения, тромбоцитопения жатады [9].

Клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылатын стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік заттардың бірі – ибупрофен. Ибупрофенді алғаш рет 1962 жылы Ұлыбританияда ғалымдар С. Адамс пен Д. Николсон синтездеп алды [10].

Ибупрофен – стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік зат. Ол ауыруды басатын, қабынуға қарсы және қызу түсіретін әсерге ие [11].

Ибупрофеннің қолданылуы [12]: бас және тіс ауруы, бас сақинасы; етеккір кезіндегі ауырсынулар; невралгия; арқа-жота тұсы аурулары; бұлшықет және ревматикалық ауырсынулар. Ыстықты түсіретін әсері орталық жүйке жүйесіндегі арахидон қышқылы каскадында циклооксигеназа-1 және циклооксигеназа-2 ферменттерін тежеуге негізделген. Бұл простагландиндер синтезінің төмендеуіне, олардың жұлын-ми сұйықтығындағы концентрациясының азаюына, терморетеу орталығының қозуының бәсеңдеуіне және дене температурасының қалыпқа келуіне әкеледі [13].

Ибупрофеннің қысқа мерзімді қолданудағы көтерімділігі бойынша елеулі дәлелдемелік база қалыптасқан. Францияда жүргізілген көпорталықты рандомизацияланған PAIN зерттеуіне 8677 ересек пациент қатысып, ацетилсалицил қышқылы, парацетамол және ибупрофеннің қысқа мерзімді анальгезиялық қолданудағы көтерімділігі салыстырылды. Зерттеуде ибупрофен тәулігіне 1200 мг-ға дейінгі дозада парацетамолмен салыстырмалы көтерімділік көрсетіп, ацетилсалицил қышқылына қарағанда жағымсыз әсерлердің төменірек жиілігімен сипатталды [14].

Ибупрофеннің жедел ауырсыну синдромдарындағы анальгезиялық тиімділігі Cochrane жүйелі шолуларында да расталған. Derry және әріптестері жүргізген жүйелі шолуда ересектердегі жедел операциядан кейінгі ауырсынуды емдеуде ибупрофеннің 200 және 400 мг бір реттік пероральды дозаларының тиімділігі бағаланған. 400 мг дозада ибупрофен плацебомен салыстырғанда клиникалық тұрғыдан маңызды ауырсынуды басудың жоғары ықтималдығын көрсетті. Шолуға енгізілген зерттеулердің едәуір бөлігі стоматологиялық хирургиялық араласулардан кейінгі ауырсынуды қамтыған [15].

Ибупрофеннің тиімділігі әртүрлі жедел ауырсыну жағдайларында, соның ішінде кернеулі бас ауруы мен мигрень кезінде де зерттелген. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының бас ауруларын алғашқы медициналық-санитариялық көмек деңгейінде басқаруға арналған ұсынымдарында ибупрофен 400 – 800 мг дозада жедел мигрень ұстамдарын емдеуге қолданылатын анальгетиктердің бірі ретінде көрсетілген [16]. Сонымен қатар, Еуропалық

неврологиялық қоғамдар федерациясының (EFNS) мигреньді дәрілік емдеу жөніндегі нұсқаулығында ибупрофен жедел мигрень ұстамдарын емдеуде қолданылатын NSAID препараттарының бірі ретінде қарастырылып, 200 – 800 мг дозасы үшін А деңгейіндегі ұсыныс берілген [17].

Зерттеудің мақсаты – Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімі деректері негізінде құрамында ибупрофен бар тіркелген дәрілік препараттардың құрылымын және шекті бөлшек сауда бағаларын сипаттамалық талдау.

Зерттеу нысаны ретінде Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімінде тіркелген құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттар алынды. Зерттеу бірлігі ретінде дәрілік препараттың тіркеу позициясы қабылданды. Тіркеу позициясы сауда атауының, дәрілік түрінің, дозасының және қаптамасының бірегей үйлесімі ретінде анықталды.

Материалдар мен әдістер

Зерттеуге Қазақстан Республикасының Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімінде тіркелген, құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттар енгізілді. Тіркеу позициясы бойынша сауда атауы, дәрілік түрі, дозасы, қаптамасы, өндіруші елі, өндіруші туралы толық мәліметтері бар препараттар ғана талдауға енгізілді. Қайталанатын тіркеу жазбалары, тіркеуі тоқтатылған немесе зерттеу көрсеткіштері бойынша толық емес мәліметтері бар препараттар талдауға енгізілген жоқ.

Зерттеу тек жалпыға қолжетімді жинақталған деректерге негізделді және адамдарды, жануарларды немесе жеке медициналық деректерді қамтымады; осыған байланысты жергілікті этикалық комитеттің мақұлдауын алу талап етілмеді.

Деректер (қаралған күні 16.02.2026, https://register.ndda.kz/#/reestr) ресми сайтынан алынды. Іздеу стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобы бойынша Анатомиялық-терапиялық-химиялық (АТХ) жіктеу жүйесіне сәйкес жүргізілді. Зерттеуге құрамында ибупрофен бар тіркеу позициялары енгізілді. Әрбір тіркеу позициясы сауда атауы, дәрілік түрі, дозасы және қаптамасы бойынша жеке есепке алынды. Ибупрофенді басқа әсер етуші заттармен біріктіретін препараттар жеке топ ретінде қарастырылды. Қарама-қайшы мәліметтер Мемлекеттік тізілімдегі тіркеу деректері бойынша нақтыланды. Дәрілік түрлер тіркеу жазбасында көрсетілген атауларына сәйкес жіктелді.

Деректерді өңдеу Microsoft Excel 2021 бағдарламасында жүргізілді. Үлес тіркеу позициялары санының олардың жалпы санына қатынасы ретінде есептеліп, пайызбен көрсетілді.

Сандық көрсеткіштер медиана (Me) және квартильаралық ауқым (IQR) түрінде ұсынылды. Квартильдерді есептеу үшін бастапқы деректер өсу ретімен орналастырылды. Бірінші квартиль (Q1) реттелген қатардың төменгі жартысының медианасы ретінде, ал үшінші квартиль (Q3) жоғарғы жартысының медианасы ретінде анықталды. Квартильаралық ауқым үшінші және бірінші квартильдердің айырмасы ретінде есептелді (IQR=Q3-Q1). Алынған мәндер ондық бөлшектен кейін бір таңбаға дейін дөңгелектенді, ал дөңгелектеу барлық есептеулер аяқталғаннан кейін жүргізілді.

Деректерді өңдеу және қайталанатын жазбаларды сәйкестендіру. Деректерді өңдеу барысында қайталанатын жазбаларды сәйкестендіру тіркеу позициясы бойынша сауда атауы, халықаралық патенттелмеген атауы (ХПА), дәрілік түрі, дозасы, өндірушісі және тіркеу куәлігінің нөмері бойынша жүргізілді. Негізгі сипаттамалары толық сәйкес келген жазбалар қайталанатын жазбалар ретінде қарастырылып, талдауға бір рет қана енгізілді. Жекелеген мәліметтер арасында сәйкессіздік болған жағдайда тіркеу нөмірі және дәрілік заттардың ресми мемлекеттік тізіліміндегі деректер бойынша қосымша салыстыру жүргізілді. Қарама-қайшы ақпарат анықталған жағдайда ресми мемлекеттік тізілімдегі өзекті мәліметтерге басымдық берілді, ал ескірген, тіркеуі тоқтатылған немесе өзектілігін жоғалтқан жазбалар талдаудан шығарылды.

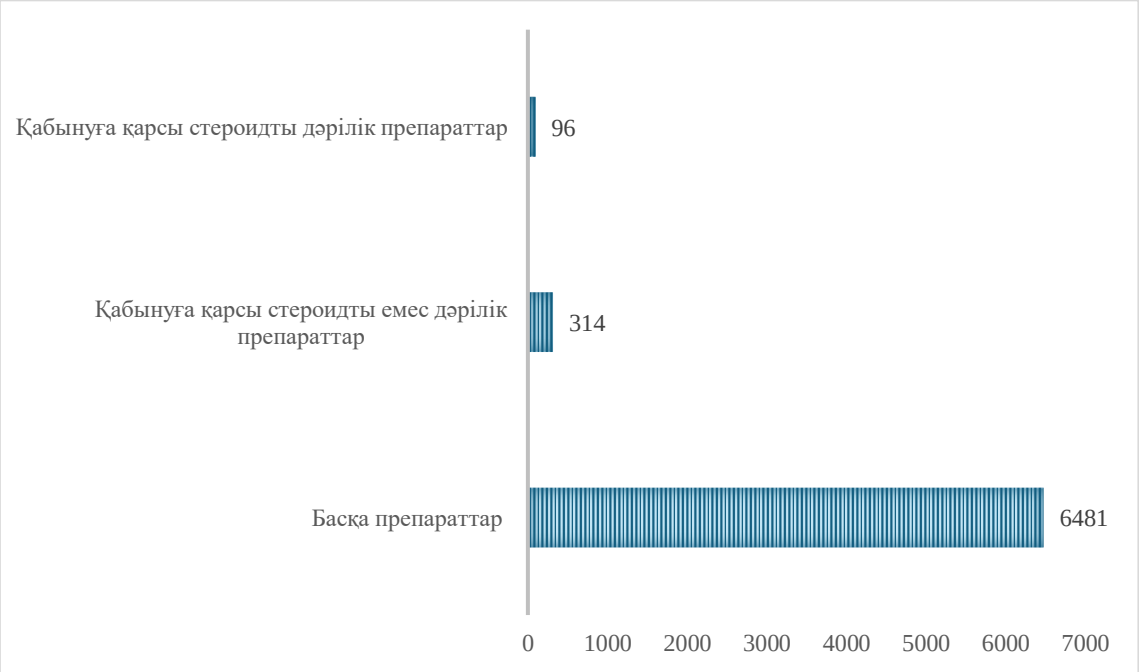
Нәтижелер және талқылау

Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміндегі (қаралған күні 16.02.2026, https://register.ndda.kz/#/reestr)

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

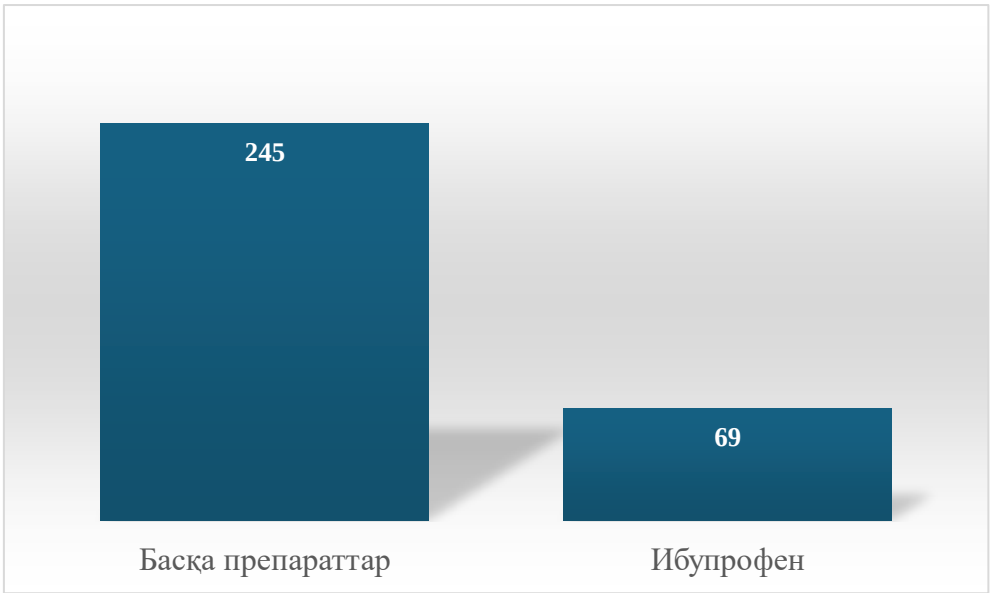
деректері бойынша, 6891 тіркеу позициясымен дәрілік препарат тіркелген. Тіркелген препараттардың ішінде стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттар 314 тіркеу позициясын (≈4,6%), стероидты қабынуға қарсы дәрілік препараттар 96 тіркеу позициясын (≈1,4%) құрайды (сурет 1).

Бұл көрсеткіш стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттардың клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылатынын, сондай-ақ олардың ауырсыну, қабыну және қызба синдромдарын емдеудегі маңыздылығын айқындайды [1]. Стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттардың дәрілік нысандары мен құрамының алуан түрлілігі олардың әртүрлі медициналық салаларда қолданылуына мүмкіндік береді.



Сурет 1 –Қазақстан Республикасы дәрілік заттар мемлекеттік тізіміне тіркелген дәрілік препараттар (https://register.ndda.kz/#/reestr)

Стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттарға тиесілі 314 тіркеу позициясы бар. Соның ішінде 69 тіркеу позициясы (≈22%) құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттар (сурет 2).



Сурет 2 – Қазақстан Республикасы дәрілік заттар Мемлекеттік тізіміндегі халықаралық патенттелмеген атауы бойынша стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттар (https://register.ndda.kz/#/reestr)

Талдау барысында құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттар ассортиментінде 69 тіркеу позициясы ұсынылғаны анықталды, талданған тіркеу позицияларының ішінде: 11 тіркеу позициясы (16%) – отандық өндіріске; 58 тіркеу позициясы (84%) – шетелдік өндіріске тиесілі (1 кесте). Өндіруші ел туралы мәліметтер Қазақстан Республикасы Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізіліміндегі ресми тіркеу деректеріне сәйкес анықталды. Өндірушінің атауы, өндіріс орны және тіркеу куәлігінің иесі бойынша мәліметтер Мемлекеттік тізілімде көрсетілген ақпарат негізінде пайдаланылды. Өндірушілердің географиялық құрылымын талдау нәтижесінде құрамында ибупрофен бар тіркеу позицияларының 84% шетелдік, ал 16% отандық өндірушілерге тиесілі екені анықталды. Бұл нәтиже Қазақстан фармацевтикалық нарығын зерттеген Талгаева Е.В. және авторлар ұжымы зерттеуімен салыстыруға мүмкіндік береді, онда да ибупрофен препараттарының өндіруші елдері мен нарықтағы ассортименті негізгі талдау көрсеткіштері ретінде қарастырылған [18]. Алайда Украина нарығында жүргізілген зерттеуде ибупрофен және парацетамол препараттарының арасында отандық өндірістің үлесі 73% жеткені анықталған [19]. Қазақстан мен Украина арасындағы бұл айырмашылық ұлттық фармацевтикалық өндірістің даму деңгейіне, импорттық және отандық өндірушілердің тіркелген ассортиментіне байланысты болуы мүмкін. Осылайша, алынған нәтижелер ибупрофен препараттарының өндірушілер құрылымы тіркелген дәрілік препараттар ерекшеліктеріне қарай айтарлықтай өзгеруі мүмкін екенін көрсетеді.

Кесте 1 – Қазақстан Республикасының дәрілік заттар Мемлекеттік тізіміндегі құрамында ибупрофен бар препараттардың өндіруші елдер бойынша үлесі (https://register.ndda.kz/#/reestr)

Өндіруші елдер	**Препараттар саны**	
	Препараттар саны, бірл	**Үлес салмағы, %**
Үндістан	12	17,4
Польша	12	17,4
Қазақстан	11	15,9
Беларусь	6	8,7
Ұлыбритания	5	7,2
Германия	5	7,2
Испания	3	4,3
Түркия	3	4,3
Италия	3	4,3
Ресей	2	2,9
Хорватия	2	2,9
Болгария	1	1,4
Греция	1	1,4
Солтүстік Македония Республикасы	1	1,4
Нидерланд	1	1,4
Украина	1	1,4
Барлығы	**69**	**100**

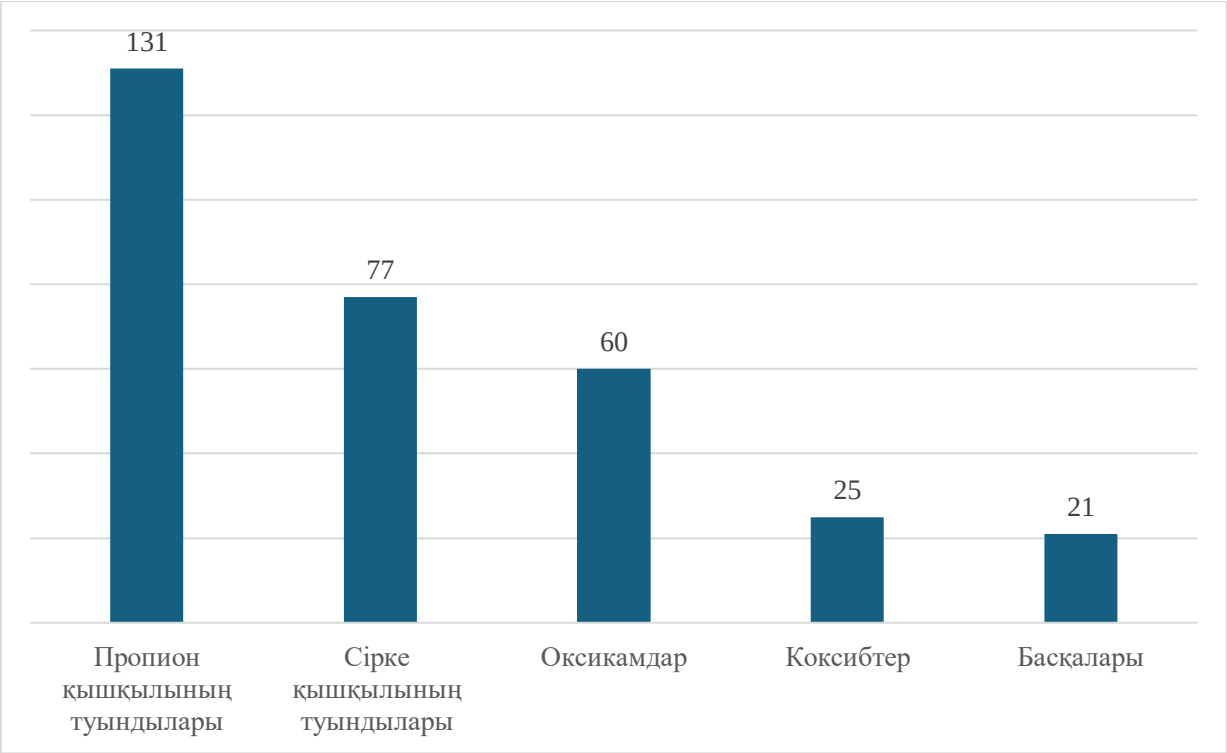
Талдау нәтижелері көрсеткендей, құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың басым бөлігі шетелдік өндірушілерге тиесілі. Бұл көрсеткіш Қазақстан Республикасының дәрілік заттарды мемлекеттік тіркеу құрылымын сипаттайды және сату көлемін немесе тұтыну деңгейін көрсетпейді. Шетелдік өндірушілердің жоғары үлесі халықаралық фармацевтикалық компаниялардың тіркелген ассортиментте кеңінен ұсынылуымен байланысты болуы мүмкін. Сонымен қатар отандық өндірушілердің тіркелген препараттарының болуы Қазақстан Республикасында ибупрофен препараттарының жергілікті өндірісі жүзеге асырылатынын көрсетеді.

Стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттар бойынша Анатомиялық-терапиялық-химиялық (АТХ) жіктеу жүйесіне сәйкес талдау жүргізілді (сурет 3). Соның

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

ішінде ең көп көлемді M01AE - пропион қышқылының туындылары (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, декскетопрофен) (41,7 %) тобы алып тұр.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының Анатомиялық-терапиялық-химиялық (АТХ) жіктеу жүйесіне сәйкес стероидты емес қабынуға қарсы препараттар негізінен M01A – «Қабынуға қарсы және ревматизмге қарсы стероидты емес препараттар» тобына жатады [20].



Сурет 3 – Қазақстан Республикасының дәрілік заттар Мемлекеттік тізіміне тіркелген стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың АТХ тобы бойынша талдау (https://register.ndda.kz/#/reestr)

1 кестеде көрсетілген деректерге сәйкес, құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттар ассортиментіне 16 өндіруші елдің өнімдері ұсынылған. Ең жоғары үлесті келесі елдер құрайды: Үндістан және Польша бойынша әрқайсысы 12 тіркеу позициясы (17,4%), Қазақстан бойынша 11 тіркеу позициясы (15,9%).

Стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттар ішінде құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың енгізу жолы бойынша жіктеу 2 кестеде көрсетілген. Пероральды дәрілік түрлер арасында суспензиялар басым болды - 36,2% (25 тіркеу позициясы), одан кейін таблеткалар - 31,9% (22 тіркеу позициясы). Дәрілік препараттар енгізу жолына сәйкес пероральды, ректальды, сыртқа қолдануға арналған болып топтастырылды.

Кесте 2 - Дәрілік заттарды енгізу жолы бойынша жіктеу (https://register.ndda.kz/#/reestr)

Енгізу жолы бойынша	Дәрілік форма	Саны	Пайыздық үлесі, %
Пероральды	Гранула	1	1,4
	Таблетка	22	31,9
	Капсула	10	14,5
	Суспензия	25	36,2
Ректальды	Суппозиторийлер	4	5,8
Сыртқа қолдануға арналған	Гель	3	4,3
	Крем	1	1,4
Парентеральды	Ерітінділер	3	4,3

Таблетка түріндегі дәрілік препараттардың басым үлесі ибупрофеннің клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылатын пероральды дәрілік нысаны болуымен және мемлекеттік

тізілімде осы дәрілік нысандағы препараттардың кеңінен ұсынылуымен байланысты. Сонымен қатар суспензиялар мен ректальды суппозиторийлердің болуы препараттың әртүрлі жас топтарында қолданылуына мүмкіндік береді. Алайда бұл зерттеу нақты қолдану жиілігін немесе тұтыну көлемін бағаламайды, сондықтан дәрілік формалардың клиникалық қолданылуы туралы қорытынды жасауға негіз болмайды.

Қазақстан Республикасы Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімінде құрамында ибупрофен бар 69 тіркеу позициясы анықталды. Бұл позициялар бірнеше сауда атауларын қамтиды, олардың кейбіреуі әртүрлі дозаларда және қаптама көлемінде тіркелген (https://register.ndda.kz/#/reestr, 16.02.2026 ж.).

Бөлшек сауда бағаларын талдау таблетка түріндегі дәрілік препараттар бойынша жүргізілді. Құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың бекітілген шекті бөлшек бағаларын талдау барысында баға айырмашылығы едәуір жоғары екенін көрсетті. Талдау пероральды дәрілік түрлердің ішінде таблеткалар бойынша жүргізілді (кесте 3). Есепке алу бірлігі ретінде Қазақстан Республикасының Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізіліміндегі препараттың тіркеу позициясы қабылданды. Тіркеу позициясы дәрілік препараттың сауда атауы, дәрілік түрі, дозасы және қаптама сипаттамасының бірегей үйлесімі ретінде қарастырылды. Талдауға шекті бөлшек сауда бағасы ресми нормативтік құжатта көрсетілген препараттар ғана енгізілді [https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024229].

Бағасы көрсетілмеген немесе талдау жүргізілген күнге дейін шекті бөлшек сауда бағасы белгіленбеген дәрілік препараттар зерттеуге енгізілген жоқ.

Кесте 3 – Құрамында ибупрофен бар препараттардың бөлшек сауда бойынша шекті бағалары (қаралған күні 05.01.2026 https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024229)

№	Атауы	Регистрациялық номер	Мемлекет	Өндіруші	Шекті бағасы, тг
1	Бруфен® Ретард, таблетки, 800 мг, №20	РК-ЛС-5№024664	Греция	ФАМАР А.В.Е.	3841,1
2	Ибупрофен-Тева, таблетки, 400 мг, №50	РК-ЛС-5№014622	Германия	Меркле ГмбХ	3638,8
3	МИГ® 400, таблетки, 400 мг, №20	РК-ЛС-5№010633	Германия	Берлин - Хеми АГ (Менарини Групп)	1822,6
4	Ибуфлекс 400, таблетки, 400 мг, №20	РК-ЛС-5№025665	Беларусь	Рубикон	1492,8
5	Неофен Форте, таблетки, 400 мг, №10	РК-ЛС-5№022163	Хорватия	БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.	1308,8
6	Ибупрофен-Тева, таблетки, 400 мг, №20	РК-ЛС-5№014622	Германия	Меркле ГмбХ	1287,1
7	Супрафен, таблетки, 400 мг, №30	РК-ЛС-5№025962	Түркия	Атабай Илач Фабрика А.С.	1223,0
8	МИГ® 400, таблетки, 400 мг, №10	РК-ЛС-5№010633	Германия	Берлин - Хеми АГ (Менарини Групп)	984,0
9	Ибуфлекс, таблетки, 400 мг, №10	РК-ЛС-5№025665	Беларусь	Рубикон	978,4
10	Ибукем, таблетки, 400 мг, №10	РК-ЛС-5№024477	Үндістан	Алкем Лабораториз Лтд	767,2
11	Ибукем, таблетки, 200 мг, №10	РК-ЛС-5№024475	Үндістан	Алкем Лабораториз Лтд	600,1
12	Нью Не-бол, таблетки, 400 мг, №10	РК-ЛС-5№121759	Үндістан	Линкольн Фармасеутикалс Лтд	513,1
13	Ибупрофен, таблетки, 200 мг, №50	РК-ЛС-5№017841	Беларусь	Белмедпрепараты	350,8

Шекті бөлшек сауда бағаларының өндірушісіне, дозасына, қаптамадағы айырмашылығы дәрілік препараттың таблеткалар санына және дәрілік түріне

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

байланысты [https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024229]. Сонымен бірге, осы зерттеуде дәріханалардағы препараттардың нақты сату бағалары бағаланған жоқ. Зерттеу Қазақстан Республикасында бекітілген шекті бөлшек сауда бағалары негізінде жүргізілді. Сондықтан алынған нәтижелер бекітілген шекті бөлшек сауда бағаларының айырмашылығын сипаттайды.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік тізіліміндегі құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың 69 тіркеу позициясын құрағаны анықталды. Бұл деректер Талгаева Е.В. және авторлар ұжымы жүргізген зерттеу нәтижелерімен салыстырмалы, онда Қазақстанның фармацевтикалық нарығында құрамында ибупрофен бар 51 дәрілік препараттың атауы анықталған және олардың дәрілік түрлері, өндіруші елдері мен бағалық сипаттамалары зерттелген [18]. Зерттеулер арасындағы тіркеу позицияларының сандық айырмашылығы деректерді жинау кезеңдерінің, тіркеу мәртебесінің және есепке алу бірліктерінің ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін. Осыған байланысты қазіргі зерттеу нәтижелері Қазақстандағы ибупрофен препараттары ассортиментінің уақыт өте өзгеріп отыратынын көрсететін алдыңғы зерттеу деректерімен толықтырылады.

Зерттеудің шектеулері. Осы зерттеу Қазақстан Республикасы Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімінің және шекті бөлшек сауда бағалары жөніндегі ресми деректердің негізінде жүргізілді. Тізілім деректері уақыт өте өзгеруі мүмкін. Бағалық талдау шекті бөлшек сауда бағасы бекітілген 13 тіркеу позициясымен шектелді. Өндіруші мен тіркеу куәлігінің иесі арасындағы айырмашылықтар, сондай-ақ препараттардың дозалары мен қаптама көлемдерінің әркелкілігі нәтижелерді салыстыруды шектейді. Зерттеуде дәрілік препараттардың нақты сатылым көлемі, дәріханалардағы нақты бағалары, халықтың табыс деңгейі, препараттардың нақты қолжетімділігі, тұтыну құрылымы және клиникалық қолданылу ерекшеліктері бағаланған жоқ. Сондықтан алынған нәтижелер мемлекеттік тізілімде тіркелген препараттардың құрылымын ғана сипаттайды және олардың сатылымы мен тұтынылуы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді.

Кесте 4 – Ибупрофен таблеткаларының шекті бөлшек сауда бағаларын талдау (қаралған күні 05.01.2026 https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024229)

№	Препарат атауы	Дозасы	Қаптамадағы таблетка саны	Шекті бөлшек сауда бағасы, тг	1 таблетканың бағасы, тг	400 мг эквивалентті дозаның бағасы, тг
1	Бруфен® Ретард	800 мг	20	3841,1	192,1	96,0
2	Ибупрофен-Тева	400 мг	50	3638,8	72,8	72,8
3	МИГ® 400	400 мг	20	1822,6	91,1	91,1
4	Ибуфлекс 400	400 мг	20	1492,8	74,6	74,6
5	Неофен Форте	400 мг	10	1308,8	130,9	130,9
6	Ибупрофен-Тева	400 мг	20	1287,1	64,3	64,3
7	Супрафен	400 мг	30	1223,0	40,8	40,8
8	МИГ® 400	400 мг	10	984,0	98,4	98,4
9	Ибуфлекс	400 мг	10	978,4	97,8	97,8
10	Ибукем	400 мг	10	767,2	76,7	76,7
11	Ибукем	200 мг	10	600,1	60,0	120,0
12	Нью Не-бол	400 мг	10	513,1	51,3	51,3
13	Ибупрофен	200 мг	50	350,8	7,0	14,0

Дереккөз: [https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024229] деректері бойынша авторлардың есептеулері.

Тікелей қаптама бағалары әртүрлі дозадағы және әртүрлі қаптама көлеміндегі препараттардың бекітілген шекті бөлшек сауда бағаларының деңгейін толық сипаттамайды. Осыған байланысты препараттардың бағалық көрсеткіштері ретінде бір таблетканың бағасы және 400 мг эквивалентті дозаның құны есептелді. Бұл тәсіл әртүрлі дозада және қаптама көлемінде ұсынылған препараттардың бағаларын бірдей өлшем бірлігі бойынша талдауға мүмкіндік береді (кесте 4).

Кесте 5 - Бірдей дозадағы және бірдей қаптама көлеміндегі ибупрофен таблеткалары үшін 400 мг эквивалентті доза құнының сипаттамалық статистикасы (қаралған күні 05.01.2026 https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024229)

Дозасы	Қаптамадағы таблетка саны	n	Миниму м, тг	Q1	Медиана, тг	Q3	Максиму м, тг	Квартильаралық аралық (Q3–Q1), тг
400 мг	10	5	51,3	76,7	97,8	98,4	130,9	98,4-76,7
400 мг	20	3	64,4	69,5	74,6	82,9	91,1	82,9-69,5
400 мг	30	1	40,8	-	-	--	40,8	-
400 мг	50	1	72,8	-	-	-	72,8	-
200 мг	10	1	120,0	-	-	-	120,0	-
200 мг	50	1	14,0	-	-	-	14,0	-
800 мг	20	1	96,0	-	-	-	96,0	-

Дереккөз: [https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024229] деректері бойынша авторлардың есептеулері.

Бірдей дозадағы және бірдей қаптама көлеміндегі препараттар үшін 400 мг эквивалентті доза құнының сипаттамалық статистикалық талдауы жүргізілді (5-кесте). 400 мг дозадағы 10 таблеткадан тұратын қаптамалар үшін медианалық құн 97,8 теңгені (Q3–Q1: 98,4-76,7 теңге), ал 20 таблеткадан тұратын қаптамалар үшін 74,6 теңгені (Q3–Q1: 82,9-69,5 теңге) құрады. Қалған дозалар мен қаптама көлемдері бойынша тек бір ғана тіркеу позициясы анықталғандықтан, медиана мен квартильаралық аралық есептелмеді.

Шекті бөлшек сауда бағалары бойынша талдау әрбір тіркеу позициясы үшін жеке жүргізілді.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасының дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі бойынша құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың кең құрылымы ұсынылғанын көрсетеді. Тізілімде әртүрлі дәрілік түрлердің, өндірушілердің, оның ішінде отандық және шетелдік компаниялардың препараттарының тіркелуі зерттелген дәрілік препараттар құрылымының әртүрлілігін сипаттайды.

Зерттеу нәтижелері бойынша дәрілік препараттардың құрылымында пероральды енгізуге арналған препараттардың басым екені анықталды (кесте 2). Зерттеу барысында құрамында ибупрофен бар препараттардың енгізу жолдары бойынша құрылымында пероральді дәрілік түрлердің басым екені анықталды, олардың ішінде суспензиялар (36,2%), таблеткалар (31,9%) және капсулалар (14,5%) жетекші орын алды. Бұл нәтижелер Украина фармацевтикалық нарығын зерттеген авторлардың деректерімен жалпы алғанда сәйкес келеді: олардың зерттеуінде ибупрофен препараттары әртүрлі дәрілік түрлерде ұсынылған, оның ішінде балаларға арналған препараттар арасында суспензиялар мен суппозиторийлер, ал ересектерге арналған препараттар арасында таблеткалар мен капсулалар басым болған [19]. Аталған нәтижелер ибупрофеннің әртүрлі жас топтары мен клиникалық қажеттіліктерге бейімделген пероральді дәрілік түрлерінің кең таралғанын көрсетеді.

Жүргізілген зерттеу нәтижесі Қазақстан Республикасының Мемлекеттік тізілімінде шетелдік өндірушілердің үлесі жоғары екенін көрсетті. Сонымен қатар, отандық фармацевтикалық өндірушілерде құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттарды өндіруді дамыту және тіркелген препараттар ассортиментінде ұсынылған препараттарды қамтамасыз ету жолға қойылғаны анықталды (кесте 1,3).

Әдебиет деректеріне сәйкес, ибупрофен қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік препараттар арасында кеңінен қолданылатын белсенді заттардың бірі болып табылады [18].

Жүргізілген зерттеу Қазақстан Республикасының Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі ибупрофен препараттарының ассортиментін, өндірушілер құрылымын және дәрілік түрлердің таралуын

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

кешенді талдауға мүмкіндік берді. Зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасының Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімін сипаттамалық талдау, отандық өндірісті дамыту және халықты сапалы дәрілік препараттармен қамтамасыз ету бағытындағы кейінгі ғылыми зерттеулерде қолданылуы мүмкін.

Қорытынды. Мемлекеттік тізілімде құрамында ибупрофен бар 69 тіркеу позициясымен дәрілік препарат тіркелген, бұл стероидты емес қабынуға қарсы дәрілік препараттардың жалпы санының 22% құрайды. Оның ішінде 84% шетелдік өнімдерге, ал 16% отандық өндіріске тиесілі екені анықталды. Өндіруші елдер арасында Үндістан (17,4%), Польша (17,4%) және Қазақстан (15,9%) жетекші орын алады.

Зерттеу барысында құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттар енгізу жолы бойынша жіктелді. Пероральды енгізуге арналған препараттардың ішінде суспензиялар 36,2% (25 тіркеу позициясы), таблеткалар 31,9% (22 тіркеу позициясы), ал капсулалар 14,5% (10 тіркеу позициясы) үлесті құрады.

Алынған нәтижелер Қазақстан Республикасының Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі бойынша құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың ассортименттік құрылымын талдауға және дәрілік қамтамасыз ету жүйесін жетілдіруде, сондай-ақ отандық өндірісті дамытуда тіркелген препараттардың ассортименттік құрылымын сипаттамалық зерттеуге мүмкіндік береді. Жүргізілген талдау Қазақстан Республикасында тіркелген құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттардың шекті бөлшек сауда бағаларын талдауға мүмкіндік берді. Бағалық талдау бекітілген шекті бөлшек сауда бағалары негізінде жүргізілді. Дәріхана ұйымдарындағы дәрілік препараттардың нақты бөлшек сауда бағалары осы зерттеу аясында қарастырылған жоқ.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Хасаева ЕИ, Деулина ЛЕ. Нестероидные противовоспалительные препараты. *StudNet.* 2022;2(5):3256-3264. https://cyberleninka.ru/article/n/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty (дата обращения: 27.03.2026).

2 Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(8):551–567. doi: 10.1038/nrd.2016.39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020098/

3 Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, Aslani S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10018–10031. doi:10.1002/jcp.27860. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536757/

4 Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789102/

5 Stiller CO, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med*. 2022;292(4):557-574. doi: 10.1111/joim.13505. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35585779/

6 Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 1996;52(Suppl 5):13–23. doi: 10.2165/00003495-199600525-00004. https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199600525-00004

7 Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *American Journal of Medicine*. 2001;111(4):304–315. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00834-8. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934301008348

8 McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Medicine*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001388

9 Леонова МВ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):31-36. https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-i-ibuprofena-pri-zabolevanii-covid-19-sistematicheskiy-obzor

10 Молчанов Д. Ибупрофен как традиционный анальгетик. *Медична газета «Здоров'я України». Неврология. Психиатрия. Психотерапия*. 2015;23(1):2-3. https://timestar.kz/43957.html (дата обращения: 02.11.2025 г).

11 ТОО «ВИВА ФАРМ». Официальный сайт. ВИВА ФАРМ. Дата неизвестна [цитировано 02 нояб. 2025 г.]. Доступно по адресу: https://vivapharm.kz

12 Ибупрофен: инструкция по применению. ВИВА ФАРМ. Дата неизвестна [цитировано 02 нояб. 2025 г.]. Доступно по адресу: https://vivapharm.kz/item?id=1

13 Азизова Р, Шерова З, Валиева Т. Изучение антипиретической и анальгетической эффективности и переносимости нестероидных противовоспалительных средств. *Актуальные проблемы педиатрической фармакологии*. 2023;1(1):29-31. https://inlibrary.uz/index.php/problems-pediatric-pharmacology/article/view/18853/19562

14 Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. A large-scale randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18(2):89-98. https://www.researchgate.net/publication/238225654_The_PAIN_Study_Paracetamol_Aspirin_and_Ibuprofen_New_Tolerability_Study_A_Large-Scale_Randomised_Clinical_Trial_Comparing_the_Tolerability_of_Aspirin_Ibuprofen_and_Paracetamol_for_Short-Term_Analgesia

15 Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(3):CD001548. doi: 10.1002/14651858.CD001548.pub2. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6485441/

16 World Health Organization. Aids for management of common headache disorders in primary care. Всемирная организация здравоохранения. 2007 [цитировано 10 нояб. 2025 г.]. Доступно по адресу: www.who.int/entity/mental_health/neurology/who_ehf_aids_headache.pdf

17 Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708964/

18 Талгаева ЕВ, Рустамова СФ, Укалиева АГ. Сравнительный анализ фармацевтического рынка Казахстана лекарственных средств, содержащих ибупрофен. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018;2:274-277. https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-farmatsevticheskogo-rynka-kazahstana-lekarstvennyh-sredstv-soderzhaschih-ibuprofen

19 Баліцька ОП, Злагода ВС, Григорук ЮМ, Поліщук ЮМ, Гайдай ОД. Огляд фармацевтичного ринку парацетамолу та ібупрофену для лікування гострих респіраторних інфекцій в Україні. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022;8(3):83-91. doi:10.24959/sphhcj.22.245. https://scholar.google.com.sg/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=3DDZZgoAAAAJ&citation_for_view=3DDZZgoAAAAJ:UebtZRa9Y70C

20 Всемирная организация здравоохранения. Методология ATC/DDD [Интернет]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2026 [цитировано 07 авг. 2026 г.]. Доступно по адресу: https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology

REFERENCES

1 Hasaeva EI, Deulina LE. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. *StudNet*. 2022;2(5):3256-3264. https://cyberleninka.ru/article/n/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty (date of request: 27.03.2026).

2 Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(8):551–567. doi: 10.1038/nrd.2016.39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020098/

3 Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, Aslani S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10018–10031. doi:10.1002/jcp.27860. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536757/

4 Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789102/

5 Stiller CO, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med*. 2022;292(4):557-574. doi: 10.1111/joim.13505. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35585779/

6 Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 1996;52(5):13–23. doi: 10.2165/00003495-199600525-00004. https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199600525-00004

7 Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *American Journal of Medicine*. 2001;111(4):304–315. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00834-8. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934301008348

8 McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Medicine*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001388

9 Leonova MV. Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov i ibuprofena pri zabolevanii COVID-19: sistematicheskij obzor. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):31-36. https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov-i-ibuprofena-pri-zabolevanii-covid-19-sistematicheskiy-obzor

10 Molchanov D. Ibuprofen kak tradicionnyj anal'getik. *Medichna gazeta Zdorov'ja Ukraïni*. 2015;23(1):2-3. https://timestar.kz/43957.html (data obrashhenija: 02.11.2025 g).

11 Viva Farm LLP. Official website [Internet]. [cited 2025 Nov 2]. Available from: https://vivapharm.kz

12 Ibuprofen: instructions for use [Internet]. [cited 2025 Nov 2]. Available from: https://vivapharm.kz/item?id=1

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

13 Azizova R, Sherova Z, Valieva T. Izuchenie antipireticheskoj i anal'geticheskoj jeffektivnosti i perenosimosti nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv. *Aktual'nye problemy pediatricheskoj farmakologii*. 2023;1(1):29-31. https://inlibrary.uz/index.php/problems-pediatric-pharmacology/article/view/18853/19562

14 Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. A large-scale randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18(2):89-98. https://www.researchgate.net/publication/238225654_The_PAIN_Study_Paracetamol_Aspirin_and_Ibuprofen_New_Tolerability_Study_A_Large-Scale_Randomised_Clinical_Trial_Comparing_the_Tolerability_of_Aspirin_Ibuprofen_and_Paracetamol_for_Short-Term_Analgesia

15 Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(3):CD001548. doi: 10.1002/14651858.CD001548.pub2. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6485441/

16 World Health Organization. Aids for management of common headache disorders in primary care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007 [cited 2025 Nov 10]. Available from: www.who.int/entity/mental_health/neurology/who_ehf_aids_headache.pdf\

17 Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708964/

18 Talgayeva EV, Rustamova SF, Ukalieva AG. Sravnitel'nyi analiz farmatsevticheskogo rynka Kazakhstana lekarstvennykh sredstv, soderzhashchikh ibuprofen. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2018;2:274-277. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-farmatsevticheskogo-rynka-kazahstana-lekarstvennyh-sredstv-soderzhaschih-ibuprofen

19 Balitska OP, Zlahoda VS, Hryhoruk YuM, Polishchuk YuM, Haidai OD. Ohliad farmatsevtychnoho rynku paratsetamolu ta ibuprofenu dlia likuvannia hostrykh respiratornykh infektsii v Ukraini. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022;8(3):83-91. doi:10.24959/sphhcj.22.245. Available from: https://scholar.google.com.sg/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=3DDZZgoAAAAJ&citation_for_view=3DDZZgoAAAAJ:UebtZRa9Y70C

20 World Health Organization. The ATC/DDD methodology [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 [cited 2026 Aug 7]. Available from: https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology

Авторлардың үлесі:
Андасова Аружан Ғаниқызы – зерттеудің бастамашысы және негізгі орындаушысы. Құрамында ибупрофен бар дәрілік препараттар бойынша әдеби талдау жүргізді, Қазақстан Республикасында тіркелген құрамында ибупрофен бар препараттар құрылымына талдау жасады, дәрілік заттардың құрылымы, өндіруші елдері, шекті бөлшек сауда бағалары бойынша мәліметтерді жинақтап, нәтижелерді талдады. Негізгі мәтінін дайындады және рәсімдеді.
Тлеубаева Меруерт Ильясовна – зерттеу тұжырымдамасын жасады, зерттеу дизайнын нақтылап, нәтижелерді интерпретациялауға кеңес берді, мақаланың ғылыми мазмұнын редакциялап, қорытынды нұсқасын тексерді.
Ешенкулова Гаухар Ильясовна – зерттеу нәтижелерін өңдеуге және талдауға қатысты, статистикалық мәліметтерді жүйелеуге қатысып, мақаланың ғылыми және техникалық рәсімделуін тексерді, сондай-ақ қорытынды нұсқасын редакциялады.
Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.
Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдармен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.
Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме. Бастапқы деректер жалпыға қолжетімді дереккөздерден алынды. Есептеулер үшін пайдаланылған өңделген кесте қосымша материалдарда ұсынылған.

Вклад авторов:
Андасова Аружан Ғаниқызы – инициатор и основной исполнитель исследования. Провела анализ литературных источников по лекарственным препаратам, содержащим ибупрофен, выполнила анализ структуры зарегистрированных в Республике Казахстан препаратов, содержащих ибупрофен, собрала данные по структуре лекарственных средств, странам-производителям и предельным розничным ценам и проанализировала полученные результаты. Подготовила и оформила основной текст статьи.
Тлеубаева Меруерт Ильясовна – разработала концепцию исследования, уточнила дизайн исследования, консультировала по вопросам интерпретации результатов, осуществила научное редактирование содержания статьи и проверила ее окончательную версию.
Ешенкулова Гаухар Ильясовна – принимала участие в обработке и анализе результатов исследования, систематизации статистических данных, проверке научного и технического оформления статьи, а также редактировании окончательной версии.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данный материал ранее не был заявлен для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении в других журналах. При выполнении данной работы финансирование со стороны внешних организаций и медицинских представителей не осуществлялось. Финансирование исследования отсутствовало.
Заявление о доступности данных. Исходные данные были извлечены из общедоступных источников. Обработанная табица, использованная для расчетов, представлена в дополнительных материалах.

Author Contributions:
Andassova Aruzhan Ganikyzy initiated the study and served as the principal investigator. Conducted a literature analysis on medicinal products containing ibuprofen, analyzed the structure of ibuprofen-containing medicinal products registered in the Republic of Kazakhstan, collected data on the structure of medicinal products, countries of manufacture, and maximum retail prices, and analyzed the obtained results. Prepared and formatted the main text of the manuscript.
Tleubayeva Meruert Ilyasovna developed the study concept, refined the study design, provided guidance on the interpretation of the results, scientifically edited the content of the manuscript, and reviewed the final version.
Yeshenkulova Gauhar Ilyasovna contributed to the processing and analysis of the study results, systematization of statistical data, verification of the scientific and technical formatting of the manuscript, and editing of the final version.
The authors declare no conflict of interest.
This material has not been previously published or submitted for publication in other journals. No funding from external organizations or medical representatives was received during this study. The study received no financial support.
Data Availability Statement. The source data were obtained from publicly available sources. The processed table used for the calculations is provided in the supplementary materials.

Авторлар туралы мәліметтер
Андасова Аружан Ғаниқызы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, 7М07201 «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс магистранты, Алматы, Қазақстан, arukaandasova02@gmail.com , ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8489-6304
Тлеубаева Меруерт Ильясовна, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасы, PhD, қауымдастырылған профессор, Алматы, Қазақстан, моб. тел. +77072740360, e-mail: tleubayeva.m@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0002-4494https://orcid.org/0000-0003-0002-4494
Ешенкулова Гаухар Ильясовна, Astana IT университетінің профессоры, PhD, экономика ғылымдарының кандидаты, Астана, Қазақстан, yeshenkulova.gaukhar@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2460-5499

Сведения об авторах
Андасова Аружан Ганикызы, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, магистрант 2 года обучения по специальности 7М07201 «Технология фармацевтического производства», Алматы, Казахстан, arukaandasova02@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8489-6304
Тлеубаева Меруерт Ильясовна, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, кафедра организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, PhD, ассоциированный профессор, Алматы, Казахстан, моб. тел. +77072740360, e-mail: tleubayeva.m@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0002-4494https://orcid.org/0000-0003-0002-4494
Ешенкулова Гаухар Ильясовна, профессор университета Astana IT, PhD, кандидат экономических наук, Астана, Казахстан, yeshenkulova.gaukhar@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2460-5499

Information about authors:
Andassova Aruzhan Ganikyzy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 2nd-year Master's student in the specialty 7M07201 “Technology of Pharmaceutical Production”, Almaty, Kazakhstan, arukaandasova02@gmail.com , ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8489-6304
Tleubayeva Meruert Ilyasovna, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, PhD, Associate Professor, Almaty city, Kazakhstan, Phone +77072740360, e-mail: tleubayeva.m@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0002-4494
Yeshenkulova Gauhar Ilyasovna, Professor of Astana IT University, PhD, Candidate of Economic Sciences, Astana, Kazakhstan, yeshenkulova.gaukhar@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2460-5499

*Жауапты автор: Андасова А.Ғ. E-mail: *arukaandasova02@gmail.com*
*Корреспондент автор: Андасова А.Ғ. E-mail: *arukaandasova02@gmail.com*
*Corresponding author: Andassova A.G. E-mail: *arukaandasova02@gmail.com*

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Получено: 09 сентября 2026 г.
Принято: 01 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.37:339.13(574)
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.21

***Тип статьи**: оригинальная научная статья*

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ РЫНКА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Бекмухан Д.С.[1]*, Абекова А.О.[2], Амирханова А.Ш.[1], Устенова Г.О.[1], Ахметсадыков Н.Н.[2]

[1] НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, 050012, Казахстан

[2] ТОО НПП «Антиген», с. Абай, Карасайский район, Алматинская область, 040905, Казахстан

Автор для корреспонденции: Бекмухан Дана Сәкенқызы, e-mail: daniebb17@gmail.com

Введение. В работе представлена комплексная оценка рынка иммунобиологических препаратов (ИБП) в Республике Казахстан, выполненная на основе данных Государственного реестра лекарственных средств и медицинских изделий РК (по состоянию на 17.05.2026 г., n=97 позиций) и сопоставленная с регистрационным контуром ЕАЭС (n=153). Научная новизна исследования определяется применением риск-ориентированного подхода к интерпретации импортозависимости с учетом клинико-логистической значимости отдельных АТХ-сегментов (V01, J06, J07), а также интеграцией экономических показателей рынка и SWOT-анализа в единую аналитическую модель.

Материалы и методы: сплошная выборка из Государственного реестра ЛС РК; данные ИАС «Талдау» Бюро национальной статистики (2011–2024 гг.); открытые данные ТОО «СК-Фармация» о государственных закупках; единый регистрационный реестр Евразийской экономической комиссии. Применены методы контент-анализа, сравнительного, структурного и SWOT-анализа, риск-ориентированной оценки сегментов.

Результаты. Доля иммунобиологических препаратов составляет 1,7 % от общего числа зарегистрированных в РК ЛС. В структуре ИБП преобладают вакцины (73,2 %), при этом доля аллергенов (4,1 %) существенно уступает соответствующему показателю ЕАЭС (41,8 %), что свидетельствует о структурном дефиците диагностических и десенсибилизирующих средств. Импортозависимость составляет 94,8 % (5 отечественных позиций из 97). Сегмент иммуноглобулинов и сывороток (J06) полностью обеспечивается за счет импорта. Доля отечественных лекарственных средств в общем фармацевтическом рынке РК - 15,1 % (2024 г.), а в государственных закупках - около 32 %.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают высокую импортозависимость сегмента иммунобиологических препаратов в Республике Казахстан. Доля отечественных ИБП составляет 5,2 %, что существенно ниже показателя фармацевтического рынка в целом. Сопоставление с регистрационным контуром ЕАЭС выявило наиболее выраженное структурное различие в сегменте аллергенов V01, тогда как доля J06 была сопоставимой, несмотря на полную импортозависимость данного сегмента в Казахстане. Полученные результаты обосновывают необходимость дифференцированного развития отечественного производства и регистрационного ассортимента ИБП.

Заключение. Рынок ИБП Республики Казахстан характеризуется высокой структурной импортозависимостью и преимущественно профилактической направленностью. Наиболее уязвимым сегментом является J06 - иммуноглобулины и сыворотки. Сформулированы конкретные рекомендации по локализации производства, развитию контрактного производства, формированию государственного резерва и расширению регистрации аллергодиагностических средств.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, иммунобиологические препараты, вакцины, иммуноглобулины, ассортиментный анализ, импортозависимость, SWOT-анализ, ЕАЭС, Республика Казахстан.

CURRENT STATE AND DEVELOPMENT PROSPECTS OF THE MARKET FOR IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Bekmukhan D.S.[1]*, Abekova A.O.[2], Amirkhanova A.Sh.[1], Ustenova G.O.[1], Akhmetsadykov N.N.[2]

[1] Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 050012, Kazakhstan

[2] Antigen Scientific and Production LLP, 4 Azerbayev St., Abay Village, Karasay District, Almaty Region, 040905, Kazakhstan

Corresponding author: Bekmukhan Dana, e-mail: daniebb17@gmail.com

Introduction. The article presents a comprehensive assessment of the immunobiological preparations (IBP) market in the Republic of Kazakhstan, based on data from the State Register of Medicines and Medical Devices of Kazakhstan (as of 17 May 2026, n=97 positions) and compared with the EAEU registration framework (n=153). The scientific novelty consists in applying a risk-oriented approach to interpreting import dependence, accounting for the clinical and logistical significance of ATC segments (V01, J06, J07), and in integrating market economic indicators and SWOT analysis into a unified analytical model.

Materials and methods: continuous sampling from the State Register; data from the "Taldau" IAS of the Bureau of National Statistics (2011–2024); open data of LLP "SK-Pharmacy" on public procurement; unified registration data of the Eurasian Economic Commission. Methods of content analysis, comparative, structural and SWOT analysis, and risk-oriented segment assessment were applied.

Discussion. The data confirm the high dependence on imports in the immunobiological preparations segment in the Republic of Kazakhstan. The share of domestically produced IBP is 5.2%, which is significantly lower than the figure for the pharmaceutical market as a whole. A comparison with the EAEU registration profile revealed the most pronounced structural difference in the V01 allergen segment, whereas the share of J06 was comparable, despite this segment's complete dependence on imports in Kazakhstan. The results obtained justify the need for a differentiated approach to the development of domestic production and the registration portfolio of immunobiological preparations.

Results. IBPs account for 1.7 % of all registered medicines in Kazakhstan. Vaccines dominate (73.2 %); the share of allergens (4.1 %) significantly lags behind the EAEU figure (41.8 %), evidencing a structural deficit of diagnostic and desensitising agents. Import dependence reaches 94.8 % (5 domestic out of 97). The J06 segment (immunoglobulins and sera) is entirely import-supplied. The share of domestic medicines in the Kazakhstan pharmaceutical market is 15.1 % (2024) and approximately 32 % in public procurement.

Conclusion. The Kazakhstan IBP market is characterised by high structural import dependence and a predominantly preventive orientation. The J06 segment is the most vulnerable. Specific recommendations have been formulated on production localisation, contract manufacturing development, the establishment of a national strategic reserve and the expansion of allergodiagnostic registration.

Keywords: pharmaceutical market, immunobiological preparations, vaccines, immunoglobulins, product range analysis, import dependence, SWOT analysis, EAEU, Republic of Kazakhstan.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ИММУНОБИОЛОГИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТТАР НАРЫҒЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ МЕН ДАМУ ПЕРСПЕКТИВАСЫ

Бекмұхан Д.С.[1]*, Әбекова А.О.[2], Әмірханова А.Ш.[1], Үстенова Г.О.[1], Ахметсадықов Н.Н.[2]

[1] «С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, 050012, Қазақстан

[2] «Антиген» ҰКП ЖШС, Әзербаев көшесі, 4, Абай ауылы, Қарасай ауданы, Алматы облысы, 040905, Қазақстан

Корреспонденция авторы: Бекмухан Дана Сәкенқызы, e-mail: daniebb17@gmail.com

Түйін. Жұмыста Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімі деректері (17.05.2026 ж. жағдай бойынша, n=97 позиция) негізінде иммунобиологиялық препараттар (ИБП) нарығына кешенді баға беріліп, ЕАЭО тіркеу контурымен (n=153) салыстырылды. Зерттеудің ғылыми жаңалығы - жекелеген АТХ-сегменттерінің (V01, J06, J07) клиникалық-логистикалық маңыздылығын ескере отырып, импортқа тәуелділікті түсіндіруге тәуекел-бағдарланған тәсілді қолдану, сондай-ақ нарықтың экономикалық көрсеткіштері мен SWOT-талдауды біртұтас аналитикалық модельге біріктіру.

Материалдар мен әдістер: ҚР Мемлекеттік тізілімінен жаппай іріктеу; ҰСБ «Талдау» ААЖ деректері (2011–2024 жж.); «СҚ-Фармация» ЖШС мемлекеттік сатып алу бойынша ашық деректері; Еуразиялық экономикалық комиссияның бірыңғай тіркеу деректері. Контент-талдау, салыстырмалы, құрылымдық және SWOT-талдау, тәуекелге бағдарланған сегменттік бағалау әдістері қолданылды.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Нәтижелер. ИБП үлесі тіркелген ДЗ-дан 1,7 %-ды құрайды. Құрылымда вакциналар басым (73,2 %); аллергендердің үлесі (4,1 %) ЕАЭО-ның тиісті көрсеткішінен (41,8 %) айтарлықтай төмен, бұл диагностикалық және десенсибилизациялық құралдардың құрылымдық тапшылығын көрсетеді. Импортқа тәуелділік 94,8 %-ды құрайды (5 отандық позиция, барлығы 97). J06 сегменті (иммуноглобулиндер мен сарысулар) толығымен импортпен қамтамасыз етілген. Қазақстанның жалпы фармацевтикалық нарығындағы отандық дәрілік заттардың үлесі - 15,1 % (2024 ж.), мемлекеттік сатып алуда - шамамен 32 %.
Талқылау. Алынған деректер Қазақстан Республикасында иммунобиологиялық препараттар сегментінің жоғары импортқа тәуелділігін растайды. Отандық ИБП үлесі 5,2% құрайды, бұл өз кезегінде жалпы фармацевтикалық нарық көрсеткішінен айтарлықтай төмен. ЕАЭО тіркеу контурымен салыстыру V01 аллергендерінің сегментінде неғұрлым айқын құрылымдық айырмашылықты анықтады, ал J06 үлесі Қазақстанда осы сегменттің толық импортқа тәуелділігіне қарамастан салыстырмалы болды. Алынған нәтижелер отандық өндірісті және ИБП тіркеу ассортиментін сараланған дамыту қажеттілігін негіздейді.
Қорытынды. Қазақстан Республикасының ИБП нарығы импортқа жоғары құрылымдық тәуелділікпен және басым профилактикалық бағытпен сипатталады. Ең осал сегмент - J06 (иммуноглобулиндер мен сарысулар). Өндірісті оқшаулау, келісімшарттық өндірісті дамыту, мемлекеттік стратегиялық резерв қалыптастыру және аллергодиагностикалық құралдарды тіркеуді кеңейту бойынша нақты ұсынымдар тұжырымдалды.
Түйінді сөздер: фармацевтикалық нарық, иммунобиологиялық препараттар, вакциналар, иммуноглобулиндер, ассортиментті талдау, импортқа тәуелділік, SWOT-талдау, ЕАЭО, Қазақстан Республикасы.

Введение. Иммунобиологические препараты занимают особое место в системе лекарственного обеспечения, поскольку используются для профилактики инфекционных заболеваний, экстренной иммунопрофилактики, специфической терапии и коррекции иммунологических нарушений. К данной группе относятся вакцины, иммунные сыворотки, иммуноглобулины, аллергены, моноклональные антитела и другие биологические лекарственные средства. Их значение определяется не только клинической эффективностью, но и высокой технологической сложностью производства, строгими требованиями к контролю качества, хранению и транспортировке [5].

Фармацевтический рынок страны в целом сохраняет зависимость от импортных поставок, что рассматривается как один из факторов, влияющих на устойчивость лекарственного обеспечения [1]. В данном контексте направления перспективным является разработка препаратов для терапии интоксикаций, отравлений и других неотложных состояний [2, 3].

Дополнительным фактором, повышающим значимость профилактического иммунобиологического направления, являются экологические и эпидемиологические вызовы, влияющие на состояние общественного здоровья [4, 5]. Данные о состоянии иммунологического здоровья населения дополнительно подчеркивают значимость профилактических и иммунобиологических лекарственных средств [6]. Однако для фармацевтической системы ключевое значение имеет не только наличие потребности в таких препаратах, но и способность рынка обеспечить их устойчивую доступность.

Вместе с тем в стране реализуются проекты, направленные на расширение отечественного производства иммунобиологических препаратов [7, 8, 9].

В этой связи анализ современного состояния рынка иммунобиологических препаратов позволяет выявить не только количественные характеристики ассортимента, но и его потенциальные уязвимости.

Целью статьи является анализ современного состояния рынка иммунобиологических препаратов в Республике Казахстан, оценка уровня импортозависимости и определение перспектив развития отечественного производства.

Материалы и методы

Объект исследования. Объектом исследования послужил зарегистрированный ассортимент иммунобиологических препаратов в Республике Казахстан, а также

сопоставимый ассортимент в государствах - членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Источники данных. В работе использованы следующие первичные источники: (1) Государственный реестр лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан (выгрузка по состоянию на 17.05.2026 г.) [10]; (2) данные информационно-аналитической системы «Талдау» Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам РК - показатель «Произведенная продукция в натуральном выражении» по группам сывороток и иммунных вакцин за период 2011–2024 гг. [11]; (3) единый реестр зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС; (4) открытые отчетные данные ТОО «СК-Фармация» (Единый дистрибьютор) о государственных закупках [13].

Критерии включения. В исследование включены лекарственные препараты, удовлетворяющие следующим условиям: (а) наличие действующего регистрационного удостоверения в Государственном реестре РК на дату выгрузки; (б) принадлежность к одной из следующих АТХ-групп: V01 - аллергены, J06 - иммунные сыворотки и иммуноглобулины, J07 - вакцины и анатоксины; (в) описание лекарственной формы, биологически активного компонента и страны производства.

Критерии исключения. Из выборки исключены: гомеопатические препараты; растительные иммуномодуляторы, не относящиеся к биологическим лекарственным средствам в строгом смысле; препараты с приостановленной регистрацией; дубликаты по торговому наименованию, лекарственной форме и производителю (так называемые "технические дубликаты" - повторные записи одного и того же препарата по разным дозировкам/упаковкам учитывались как одна товарная позиция).

Методы анализа. В работе использован комплекс методов: контент-анализ регистрационных описаний (для извлечения сведений о производителе, стране, лекарственной форме, концентрации); сравнительный анализ структуры ассортимента по АТХ-сегментам между рынком РК и рынком ЕАЭС; структурный анализ географии происхождения; риск-ориентированный анализ импортозависимости по сегментам (с оценкой логистических, валютных и эпидемиологических рисков); SWOT-анализ рынка ИБП Республики Казахстан; графическое и табличное обобщение.

Результаты исследования

По данным выгрузки Государственного реестра лекарственных средств РК от 26.05.2026 года, общее количество зарегистрированных лекарственных препаратов составило 5615. Из них 816 позиций произведены в РК, что составляет 14,5%, тогда как 4799 позиций имеют зарубежное происхождение, или 85,5%. А для иммунобиологических препаратов доля отечественных позиций составляет только 5,2%.

По данным информационно-аналитической системы «Талдау» Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан, динамика производства сывороток и иммунных вакцин характеризуется выраженной нестабильностью в период с 2011 по 2024 год. Хотя в 2011 году объем производства был зафиксирован на самом высоком уровне, с 2012 года наблюдается резкое снижение. В 2019-2020 годах произошел временный рост, однако в последующие годы показатель снова снизился и не достиг первоначального уровня, хотя в 2024 году наблюдалась тенденция к некоторому восстановлению. Это свидетельствует о неустойчивом развитии отечественного производства иммунобиологических препаратов и неполном использовании производственного потенциала (Рисунок 1) [11].

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)



Рисунок 1 - Динамика производства сывороток и иммунных вакцин в 2011-2024 годах [11]

Указанная нестабильность производства свидетельствует о необходимости более детального рассмотрения структуры рынка иммунобиологических препаратов. В этой связи следующим этапом исследования стал анализ зарегистрированного ассортимента лекарственных средств.

Проведенный анализ показал, что рынок иммунобиологических препаратов в РК имеет выраженную профилактическую направленность. По состоянию на 17.05.2026 года количество зарегистрированных лекарственных средств в Реестре составляет 5643 лекарственных препаратов. В ходе ассортиментного анализа было выделено 97 уникальных товарных позиций иммунобиологических препаратов, включающие сегменты V01, J06 и J07, что составляет 1,7 % от общего числа зарегистрированных лекарственных средств [10] (Таблица 1).

Таблица 1 – Структура ассортимента ИБП по основным АТХ-сегментам (V01 - Аллергены; J06 - Иммунные сыворотки и иммуноглобулины; J07 - Вакцины) в РК

№	МНН / негізгі әсер етуші зат	АТХ-группа	Торговые наименования, лекарственные формы, дозировка/концентрация, производители и страны
1	Иммуноглобулин антирабический	J06AA06 Сыворотка против бешенства	**Индия:** Эквираб, раствор для инъекций, 1000 МЕ/5 мл, Бхарат Серумс энд Вакцинс Лимитед
2	Нормальный человеческий иммуноглобулин	J06BA01 Иммуноглобулины человеческие нормальные для внесосудистого введения	**Швеция:** Гамманорм, раствор для инъекций, 165 мг/мл, Octapharma AB; **Бельгия:** Кувитру, раствор для подкожного введения, 200 мг/мл, Баксалта Бельгия Мануфактуринг С.А.; **Швейцария:** Хайцентра®, раствор для подкожного введения, 200 мг/мл, СиЭсЭл Беринг АГ
3	Человеческий нормальный иммуноглобулин G	J06BA02 Иммуноглобулины человеческие нормальные для внутрисосудистого введения	**Германия:** Интратект®, раствор для инфузий, 5% и 10%, Биотест АГ; Пентаглобин, раствор для внутривенного введения, белки плазмы человека 50 мг, IgG 38 мг, IgA 6 мг, IgM 6 мг, Биотест АГ; **Франция:** Панзига, раствор для инфузий, 100 мг/мл, Октафарма-Лингольсхайм; **Австрия:** Октагам™ 5%, раствор для инфузий, 50 мг; Октагам™ 10%, раствор для инфузий, 100 мг/мл, Octapharma;

			Бельгия: Киовиг, раствор для инфузий, 100 мг/мл, Баксалта; **Италия:** И.Г.Вена, раствор для инфузий, 50 мг/мл, Кедрион; **Украина:** БИОВЕН, раствор для инфузий, 10%, БИОФАРМА ПЛАЗМА
4	Иммуноглобулин анти-D	J06BB01 Иммуноглобулин Анти-D(Rh)	**Швейцария:** Резогам Н, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 1500 МЕ / 300 мкг / 2 мл, СиЭсЭл Беринг АГ; **Швеция:** Резонатив™, раствор для внутримышечных инъекций, 625 МЕ/мл, Octapharma AB
5	Иммуноглобулин против гепатита В	J06BB04 Иммуноглобулин против гепатита В	**Германия:** Фовепта®, раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 200 МЕ, Биотест АГ
6	Человеческие моноклональные антитела против бешенства	J06BB05 Иммуноглобулин против бешенства	**Индия:** Рабишилд, раствор для внутримышечного введения, 100 МЕ/2,5 мл; состав - человеческие моноклональные антитела против бешенства 40 МЕ, Serum Institute of India Pvt. Ltd.
7	Белки плазмы человека / иммуноглобулин против цитомегаловируса	J06BB09 Иммуноглобулин против цитомегаловируса	**Германия:** НеоЦитотект®, раствор для внутривенного введения, 10 мл/1000 Е или 50 мл/5000 Е, Биотест АГ
8	Паливизумаб	J06BB16 Паливизумаб	**Германия:** Синагис®, раствор для внутримышечного введения, количественное содержание в выгрузке не указано, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ
9	Основной экстракт аллергена пыльцы полыни	V01AA02 Аллергены пыльцы травы	**Казахстан:** Антиоллин полынь, таблетки для рассасывания, количественное содержание в выгрузке не указано, ТОО «Бурли»
10	Экстракт полимеризованного аллергена из пыльцы шести трав	V01AA02 Аллергены пыльцы травы	**Испания:** КЛАСТОИД, суспензия для подкожного введения, 10000 терапевтических единиц/мл, РОКСАЛЛ Медисин Эспанья, С.А.
11	Водный аллергенный экстракт из смеси клещей	V01AA03 Аллергены домашней пыли	**Чехия:** Н-АЛ лечебный «Смесь клещей», набор капель подъязычных, 1 PNU/мл, 10 PNU/мл, 100 PNU/мл, 1000 PNU/мл, 10000 PNU/мл, СЕВАФАРМА а.с.
12	Рекомбинантный белок CFP10-ESAT6	V01AA20 Аллергены прочие	**Россия:** Диаскинтест®, раствор для внутрикожного введения, 0,2 мкг, Генериум АО
13	Инактивированный антиген SARS-CoV-2	J07BX Другие противовирусные вакцины	**Казахстан:** QazCovid-in®, суспензия для внутримышечного введения, количественное содержание в выгрузке не указано, НИИ проблем биологической безопасности; **Китай:** КоронаВак, суспензия для внутримышечного введения, антиген инактивированного вируса SARS-CoV-2, количественное содержание в выгрузке не указано, Sinovac Life Sciences
14	Рекомбинантные аденовирусные частицы SARS-CoV-2	J07B Вакцины вирусные	**Казахстан:** Гам-КОВИД-Вак, раствор для внутримышечного введения, рекомбинантные аденовирусные частицы 26 и 5 серотипов, содержащие ген белка S вируса SARS-CoV-2; количественное содержание в выгрузке не указано, Карагандинский фармацевтический комплекс
15	Дифтерийный анатоксин + столбнячный анатоксин + коклюшные антигены	J07AJ52 / J07CA02 / J07CA06 / J07CA09 Комбинированные вакцины	**Бельгия:** Бустрикс®, Инфанрикс®, Инфанрикс ИПВ+Hib, Инфанрикс гекса, суспензия для инъекций / суспензия в комплекте с лиофилизированным порошком, 0,5 мл/1 доза,

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

			GlaxoSmithKline Biologicals; **Франция:** Тетраксим, суспензия для инъекций, 0,5 мл/1 доза, Санофи Пастер; Пентаксим, лиофилизат в комплекте с суспензией, Санофи Пастер; Гексаксим®, суспензия для инъекций, Санофи Пастер; **Индия:** ИзиСикс, суспензия для инъекций, Панацея Биотек Лтд.
16	Антиген вируса гриппа	J07BB02 Гриппозные вакцины	**Франция:** ВАКСИГРИП, суспензия для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/1 доза, Санофи Пастер; ВаксигрипТетра®, суспензия для внутримышечного и подкожного введения, Санофи Пастер; **Россия:** Гриппол® Квадривалент, Гриппол® плюс, Ультрикс Квадри, Флю-М, растворы/суспензии для внутримышечного введения; **Нидерланды:** Инфлювак®, Инфлювак® Тетра, суспензия для инъекций, Abbott Biologicals B.V.; **Китай:** вакцина противогриппозная расщепленная инактивированная, суспензия для инъекций, Sinovac Biotech
17	Поверхностный антиген вируса гепатита В	J07BC01 Вакцина против гепатита В	**Израиль:** Sci-B-Vac, суспензия для инъекций, рекомбинантный HBsAg, SciVac Ltd.; **Индия:** вакцина против гепатита В рДНК, суспензия для инъекций, Serum Institute of India Pvt. Ltd.; **США:** Рекомбивакс HB, суспензия для инъекций, Merck Sharp & Dohme Corp.; **Бельгия:** Энжерикс® B, суспензия для инъекций, GlaxoSmithKline Biologicals; **Корея:** Эувакс B, суспензия для инъекций, LG Chem
18	Вирус кори / краснухи / паротита	J07BD01 / J07BD52 / J07BD53 / J07BD54	**Индия:** вакцина против кори, вакцина против кори и краснухи, вакцина против кори, паротита и краснухи, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, Serum Institute of India Pvt. Ltd.; **Бельгия:** Приорикс, Приорикс-Тетра, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, GlaxoSmithKline Biologicals; **США:** Проквад, порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для инъекций, Merck Sharp & Dohme Corp.
19	Вирус бешенства инактивированный	J07BG01 Антирабические вакцины	**Россия:** вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН; **Индия:** Индираб, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечной инъекции, Bharat Biotech; РАБИВАКС-С, лиофилизат для внутрикожного и внутримышечного введения, Serum Institute of India Pvt. Ltd.; **Китай:** Спеда, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для

			внутримышечного введения, Liaoning Cheng Da Biotechnology
20	Ротавирус живой ослабленный	J07BH01 / J07BH02 Ротавирусные вакцины	**Индия:** РОТАВАК, раствор для приема внутрь, живой аттенуированный ротавирус 116E, Bharat Biotech; ротавирусная вакцина, лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь, Serum Institute of India Pvt. Ltd.; **Бельгия:** Ротарикс, суспензия для приема внутрь, GlaxoSmithKline Biologicals; **США:** РотаТек, раствор для приема внутрь, Merck Sharp & Dohme Corp.
21	Вирус папилломы человека	J07BM01 / J07BM02 / J07BM03 Вакцины против ВПЧ	**США:** Гардасил®, суспензия для внутримышечного введения, белки L1 ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, Merck Sharp & Dohme; Гардасил®9, суспензия для внутримышечного введения, белки L1 ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, Merck Sharp & Dohme; **Бельгия:** Церварикс®, суспензия для инъекций, протеины L1 ВПЧ типов 16 и 18, GlaxoSmithKline Biologicals
22	Живые микробные клетки вакцинного штамма чумного микроба	J07AK Противочумные вакцины	**Казахстан:** Вакцина чумная живая сухая, лиофилизат для приготовления суспензии для накожного введения, живые микробные клетки вакцинного штамма чумного микроба EV линии НИИЭГ, РГП на ПХВ «ННЦ особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева»

Преобладание вакцин закономерно, оно отражает приоритет профилактического направления здравоохранения и тесную привязку рынка к Национальному календарю прививок.

Анализ географии происхождения продукции выявил выраженную импортозависимость. Крупнейшие страны-поставщики - Бельгия, Индия, США, Франция, Россия и Китай. Такая структура характерна для многих развивающихся рынков, но для Казахстана она имеет особую остроту с учетом логистических расстояний и климатических условий, усложняющих транспортировку термочувствительных препаратов (Рисунок 2).

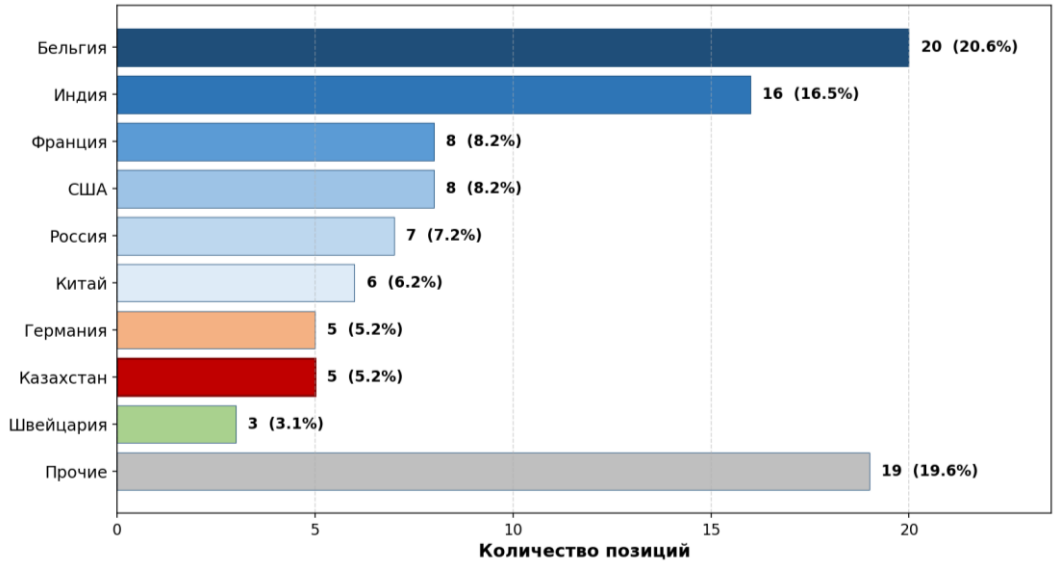


Рисунок 2 - Распределение иммунобиологических препаратов по странам-производителям

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Согласно реестру суспензии составляют 47%, что говорит о предпочтительности данной лекарственной формы (рисунок 3).

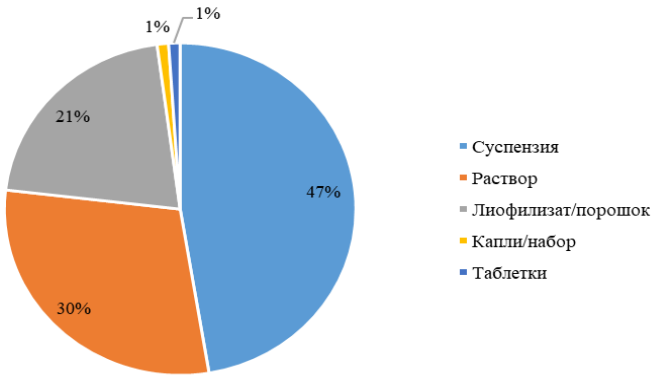


Рисунок 3 - Распределение иммунобиологических препаратов по лекарственным формам

Соотношение отечественных и импортных позиций по отдельным сегментам подтверждает, что импортозависимость характерна не только для вакцин, но и для иммуноглобулинов, сывороток и аллергенов (рисунок 4).

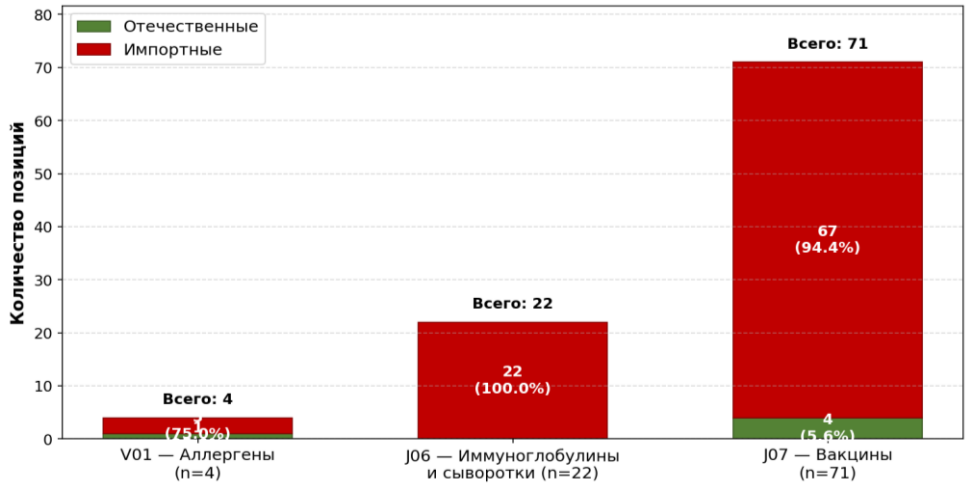


Рисунок 4 - Соотношение отечественных и импортных позиций по сегментам ИБП

Из 97 позиций лишь 5 (5,2%) произведены в Казахстане, остальные 92 (94,8%) имеют иностранное происхождение.

Для оценки структурных особенностей рынка ИБП проведено сопоставление с регистрационным контуром Евразийского экономического союза (n=153 уникальных позиции по единому реестру ЕЭК) [14]. Результаты сравнения представлены в таблице и на рисунке (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительная структура регистрационного ассортимента иммунобиологических препаратов в РК и ЕАЭС [10, 14]

Сегмент	РК, позиции	РК, %	ЕАЭС, позиции	ЕАЭС, %	**Δ структуры**
V01 – аллергены	4	4,1	64	41,8	-37,7 п.п.
J06 – иммунные сыворотки и иммуноглобулины	22	22,7	35	22,9	-0,2 п.п.
J07 – вакцины	71	73,2	54	35,3	+37,9 п.п.
Всего	97	100,0	153	100,0	-

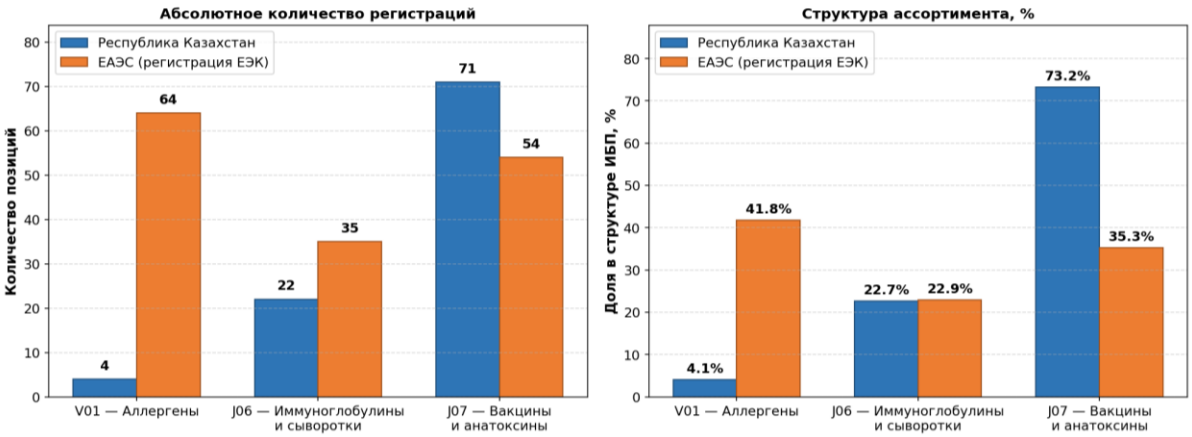


Рисунок 5 – Сравнительная структура регистрационного ассортимента ИБП в РК (n=97) и ЕАЭС (n=153)

Структурное сопоставление выявило два принципиально различных профиля. На рынке ЕАЭС наибольшая доля приходится на аллергены (41,8%), что отражает развитие сегмента специфической аллергодиагностики и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) – преимущественно за счет российских регистраций. В Казахстане же доминируют вакцины (73,2 %), а сегмент аллергенов представлен лишь четырьмя позициями (4,1 %), что свидетельствует о структурном дефиците диагностических и десенсибилизирующих средств. Сегмент иммуноглобулинов и сывороток (J06) занимает сопоставимую долю в обеих выборках (22,7 % против 22,9%), однако в случае РК он полностью обеспечивается импортом.

SWOT-анализ рынка ИБП Республики Казахстан.

Для обобщения структурных характеристик и идентификации стратегических направлений развития выполнен SWOT-анализ (таблица 3).

Таблица 3 - SWOT-анализ рынка иммунобиологических препаратов Республики Казахстан

S - Сильные стороны (Strengths)	**W - Слабые стороны (Weaknesses)**
Наличие национальной системы регистрации ЛС и нормативной базы, гармонизированной с правилами ЕАЭС; Действующая система Единого дистрибьютора (СК-Фармация), обеспечивающая прозрачность закупок; Наличие компетенций по производству вакцин - НИИ проблем биологической безопасности (QazCovid-in®), РГП «ННЦ особо опасных инфекций им. М. Айкимбаева» (противочумная), Карагандинский фармкомплекс; Тесная интеграция рынка с Национальным календарем прививок; Покрытие потребности через множественные альтернативные источники импорта	Доля отечественных позиций 5,2 % при общерыночном показателе 15,1 %; Сегмент J06 - иммуноглобулины и сыворотки - представлен исключительно импортом (0 отечественных); Структурный дефицит регистрационного контура аллергенов (4,1 % против 41,8 % в ЕАЭС); Высокая зависимость от импорта субстанций и плазмы для плазмофракционирования; Нестабильная динамика производства за период 2011–2024 гг., неполная загрузка мощностей; Длинное логистическое плечо и высокие требования к холодовой цепи
O - Возможности (Opportunities)	**T - Угрозы (Threats)**
Инвестиционная программа - 42,5 млрд тенге на производство вакцин и онкопрепаратов [8]; Запланированное строительство четырех новых фармацевтических заводов [7]; Рост инвестиций в фармпром в 1,6 раза в 2025 г. (до 142,8 млн долл. США) [12]; Возможности контрактного производства совместно с международными компаниями (опыт АстраЗенека / СК-Фармация);	Глобальные сбои логистических цепочек и волатильность курса тенге, влияющие на цены ИБП; Возникновение новых инфекционных угроз (потенциальные пандемии) при отсутствии достаточной производственной автономии; Дефицит донорской плазмы на мировом рынке (риск для сегмента J06); Конкуренция со стороны производителей ЕАЭС, имеющих доступ к единому рынку;

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Гармонизация с регуляторными требованиями ЕАЭС и доступ к единому фармацевтическому рынку Союза; Растущая внутренняя потребность в АСИТ-препаратах и моноклональных антителах	Зависимость от единичных стран-поставщиков по критическим позициям (паливизумаб, анти-D, анти-HBV); Дефицит квалифицированных кадров для биотехнологического производства

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с выводами K. Zhakipbekov et al. (2023), фиксировавших устойчивую импортозависимость казахстанского фармацевтического рынка [1], однако настоящее исследование детализирует эту картину применительно к сегменту иммунобиологических препаратов: показано, что доля отечественных позиций в ИБП (5,2 %) в три раза ниже, чем средний показатель по фармацевтическому рынку (15,1 %), и существенно ниже, чем доля отечественной продукции в государственных закупках (~32 %). Это означает, что иммунобиологический сегмент представляет собой структурно более уязвимый кластер, нежели рынок в целом.

Сравнение с регистрационным контуром ЕАЭС обнаруживает принципиально иной профиль: в едином реестре Союза преобладают аллергены (41,8 %), что обусловлено развитыми национальными школами аллергодиагностики и АСИТ. В казахстанском реестре сегмент V01 представлен лишь четырьмя позициями - Антиполлин полынь (ТОО «Бурли»), КЛАСТОИД, Н-АЛ «Смесь клещей» и Диаскинтест®. Такое структурное несоответствие создает пробел в системе диагностики аллергических заболеваний и ограничивает применение АСИТ - метода с доказанной долгосрочной клинической эффективностью при респираторных аллергозах.

Полученный показатель импортозависимости (94,8 %) совпадает по порядку величины с результатами обзорных публикаций, в которых отмечается, что Казахстан фактически встроен в глобальную фармацевтическую цепочку поставок биологических препаратов и зависит от валютной конъюнктуры, мировых дефицитов сырья и стабильности логистики [9, 12]. В работе Т. Темиргалиной (economykz.org) указано, что внутренний рынок остается уязвим к валютным колебаниям, сбоям логистических цепочек и глобальным дефицитам сырья - особенно в части сывороток, вакцин и иммунопрепаратов [9]. Результаты настоящего исследования эмпирически подтверждают этот тезис на материале конкретных регистрационных данных.

Особого внимания заслуживает сегмент J06: при сопоставимой доле в РК и ЕАЭС (22,7 % против 22,9 %) на казахстанском рынке отсутствует хотя бы одно отечественное производство иммуноглобулинов. Это создает критическую уязвимость для системы экстренной иммунопрофилактики - при поставочных сбоях по антирабическому иммуноглобулину, анти-D или иммуноглобулину против гепатита В возможности альтернативных решений минимальны. В работе А.А. Караубаевой и Т.С. Бекежановой (2026) подчеркивается значимость перехода к GMP-ориентированному производству и глобальным инициативам в области вакцинологии [5]; на материале РК этот тезис может быть распространен и на иммуноглобулиновое производство как стратегически важный недостающий элемент инфраструктуры.

Динамика производства сывороток и иммунных вакцин (рисунок 1) демонстрирует, что временное расширение производства возможно при наличии четкого государственного заказа (как это произошло в 2019–2020 гг. в связи с COVID-19), однако после исчезновения экстренного спроса производственные мощности возвращаются на докризисный уровень. Это свидетельствует о

необходимости формирования постоянного, а не только мобилизационного спроса со стороны государства.

Применение риск-ориентированной интерпретации (таблица 3) позволяет дифференцировать стратегические приоритеты: для сегмента V01 первоочередным является расширение регистрационного контура и развитие аллергодиагностических компетенций; для сегмента J06 - локализация плазмофракционирования и/или контрактного производства иммуноглобулинов; для сегмента J07 - закрепление существующих производств и развитие новых платформ (мРНК, рекомбинантные вакцины).

Заключение

В целом результаты исследования свидетельствуют о том, что рынок иммунобиологических препаратов в Республике Казахстан остается стратегически важным, но недостаточно диверсифицированным сегментом фармацевтического рынка. Основу ассортимента составляют вакцины (73,2 %), что отражает профилактическую направленность системы здравоохранения и привязку рынка к Национальному календарю прививок. При этом иммуноглобулины, иммунные сыворотки и аллергены представлены ограниченно, а в сегменте J06 отечественное производство фактически отсутствует. Высокая зависимость от импортных поставок (94,8 %), на фоне общефармацевтической доли отечественного производства 15,1 %, создает системные риски устойчивости лекарственного обеспечения.

Сравнение с регистрационным контуром ЕАЭС подтверждает, что структура казахстанского рынка ИБП имеет выраженный «вакциноцентричный» профиль с дефицитом аллергодиагностического и десенсибилизирующего компонентов. Риск-ориентированная оценка позволила отнести сегменты J06 и V01 к зоне высокого риска, а сегмент J07 - к зоне умеренного риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Zhakipbekov K, Posylkina O, Zhumabayev N, Datkhayev U, Zhumabayev N, Almurzaeva A, Mukanova A. Analysis of the current state of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2023;(2 (42)):57-67. doi:10.15587/2519-4852.2023.267787

2 Panov SA, Pavlyukov AV, Paltushev AA, Rysbaev AV, Sarsenbayev SE, Alipkazina IO, Omarov GJ. Development paths of clinical toxicology in the armed forces of the Republic of Kazakhstan. A literature review. Вестник хирургии Казахстана.2023;(3 (76));56-61.

3 Джаркинбекова ГК, Джаркимбекова, Г. Сравнительный анализ острых химических отравлений за последние 5 лет по г. Алматы. Вестник КазНМУ. 2019;(2).

4 Аманжолқызы С. Экологические проблемы казахстана и их влияние на здоровье населения. Yessenov Science Journal; 2025;(3(52)):236-245.

5 Караубаева, А. А., Бекежанова, Т. С. Современная вакцинология: от эмпирических наблюдений к GMP-ориентированному производству и глобальным инициативам. Исследовательская инициатива года 2026. 2026:76-82.

6 Cherednichenko O., Demchenko G., Kapysheva U., Bakhtiyarova S., Pilyugina A., Azizbekova D., Kozhaniyazova U, Zhaksymov B. Trends in the cytogenetic and immunologic status of healthy persons; Kazakhstan, 2007–2022. Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2024;899;503822.

7 AstanaTV. В Казахстане планируют построить четыре новых фармацевтических завода [Internet]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: https://astanatv.kz/ru/news/160728/

8 Марат А. Минздрав вложит 42,5 млрд тенге в производство вакцин и онкопрепаратов [Internet]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: https://prosud.kz/novosti/1029545-minzdrav-vlozhit-425-mlrd-tenge-v-proizvodstvo-vaktsin-i-onkopreparatov.html

9 Темиргалина Т. Почему Казахстан зависим от импорта лекарств: анализ рынка [Internet]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: https://economykz.org/?p=23156

10 Государственный реестр Республики Казахстан [Электронный ресурс]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: http://register.ndda.kz/category/Gosudarstvennyi_reesttr

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

11 Бюро национальной статистики Агенства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Показатель: «Произведенная продукция в натуральном выражении» рынка [Internet]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: https://taldau.stat.gov.kz/kk/NewIndex/GetIndex/701608?keyword=%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0
12 Как Казахстан снижает зависимость от импорта лекарств. Kazinform [Электронный ресурс]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: https://www.inform.kz/ru/kak-kazahstan-snizhaet-zavisimost-ot-importa-lekarstv-1d4e86
13 Итоги госзакупок «СК-Фармации» за 2024 год. PharmNews.kz [Электронный ресурс]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: https://pharmnewskz.com/ru/news/itogi-goszakupok-sk-farmacii-za-2024-god_24750
14 Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Евразийская экономическая комиссия [Электронный ресурс]. [дата обращения: 18.05.2026]. Доступно по: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/medicament/

REFERENCES

1 Zhakipbekov K, Posylkina O, Zhumabayev N, Datkhayev U, Zhumabayev N, Almurzaeva A, Mukanova A. Analysis of the current state of the pharmaceutical market in the Republic of Kazakhstan. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2023;(2 (42)):57–67. doi:10.15587/2519-4852.2023.267787
2 Panov SA, Pavlyukov AV, Paltushev AA, Rysbaev AV, Sarsenbayev SE, Alipkazina IO, Omarov GJ. Development Paths of Clinical Toxicology in the Armed Forces of the Republic of Kazakhstan. A Literature Review. Bulletin of Surgery of Kazakhstan. 2023;(3 (76));56–61.
3 Dzharkinbekova G.K., Dzharkimbekova, G. Comparative Analysis of Acute Chemical Poisonings in Almaty Over the Past 5 Years. Journal of KazNMU. 2019;(2).
4 Amanzholkyzy S. Environmental problems in Kazakhstan and their impact on public health. Yessenov Science Journal; 2025;(3(52)):236–245.
5 Karaubayeva, A. A., Bekezhanova, T. S. Modern vaccinology: from empirical observations to GMP-oriented production and global initiatives. Research Initiative of the Year 2026. 2026:76–82.
6 Cherednichenko O., Demchenko G., Kapysheva U., Bakhtiyarova S., Pilyugina A., Azizbekova D., Kozhaniyazova U., Zhaksymov B. Trends in the cytogenetic and immunological status of healthy individuals; Kazakhstan, 2007–2022. Mutation Research—Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2024;899;503822.
7 AstanaTV. Kazakhstan Plans to Build Four New Pharmaceutical Plants [Internet]. [Accessed May 18, 2026]. Available at: https://astanatv.kz/ru/news/160728/
8 Marat A. Ministry of Health to Invest 42.5 Billion Tenge in the Production of Vaccines and Cancer Drugs [Internet]. [accessed: May 18, 2026]. Available at: https://prosud.kz/novosti/1029545-minzdrav-vlozhit-425-mlrd-tenge-v-proizvodstvo-vaktsin-i-onkopreparatov.html
9 Temirgalina, T. Why Kazakhstan Is Dependent on Imported Medicines: A Market Analysis [Internet]. [Accessed May 18, 2026]. Available at: https://economykz.org/?p=23156
10 State Register of the Republic of Kazakhstan [Electronic resource]. [accessed on: May 18, 2026]. Available at: http://register.ndda.kz/category/Gosudarstvennyi_reesttr
11 National Statistics Bureau of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. Indicator: “Output in Physical Terms” of the market [Internet]. [accessed: May 18, 2026]. Available at: https://taldau.stat.gov.kz/kk/NewIndex/GetIndex/701608?keyword=%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0
12 How Kazakhstan Is Reducing Its Dependence on Imported Medicines. Kazinform [Electronic resource]. [accessed: May 18, 2026]. Available at: https://www.inform.kz/ru/kak-kazahstan-snizhaet-zavisimost-ot-importa-lekarstv-1d4e86
13 Results of SK-Pharmacy’s government procurement for 2024. PharmNews.kz [Electronic resource]. [accessed: May 18, 2026]. Available at: https://pharmnewskz.com/ru/news/itogi-goszakupok-sk-farmacii-za-2024-god_24750
14 Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. Eurasian Economic Commission [Electronic resource]. [accessed: May 18, 2026]. Available at: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/medicament/

Вклад авторов:

Бекмухан Д.С. – разработка концепции исследования, сбор и систематизация данных Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан и реестра ЕАЭС, проведение ассортиментного, структурного и сравнительного анализа, обработка и интерпретация полученных результатов, подготовка таблиц и рисунков, написание первоначального варианта рукописи.

Абекова А.О. – участие в разработке концепции исследования, научная интерпретация данных по иммунобиологическим препаратам, иммуноглобулинам и сывороткам, участие в анализе перспектив

отечественного производства иммунобиологических препаратов. критический пересмотр и редактирование рукописи.
Амирханова А.Ш. – участие в разработке методологии исследования, консультирование по вопросам фармацевтического анализа и классификации иммунобиологических препаратов, интерпретация результатов, научное редактирование и критический пересмотр содержания рукописи.
Устенова Г.О. – участие в формировании концепции и дизайна работы, интерпретация результатов с позиции фармацевтического рынка и лекарственного обеспечения, критический пересмотр рукописи и утверждение окончательной версии статьи.
Ахметсадыков Н.Н. – участие в формировани научной концепции исследования, экспертная оценка состояния и перспектив отечественного производства. иммунобиологических препаратов, интерпретация результатов в части биотехнологического прозодва локализаци ммуологических препаратов, критический пересмотр и утверждение окончательной версии рукописи.
Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи, одобрили ее и несут ответственность за содержание работы.
Конфликт интересов – не заявлен.
Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.
Финансирование. Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку научного проекта Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан на 2025–2027 годы, реализуемого в рамках проекта ИРН AP26102003 «Разработка технологии получения препарата на основе иммуноглобулинов против ядов змей».

Авторлардың үлесі:
Бекмухан Д.С. – зерттеу тұжырымдамасын әзірлеу, Қазақстан Республикасының дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі мен ЕАЭО тізілімінің деректерін жинау және жүйелеу, ассортименттік, құрылымдық және салыстырмалы талдау жүргізу, алынған нәтижелерді өңдеу және түсіндіру, кестелер мен суреттерді дайындау, қолжазбаның бастапқы нұсқасын жазу.
Абекова А.О. - зерттеу тұжырымдамасын әзірлеуге қатысу, иммунобиологиялық препараттар, иммуноглобулиндер мен сарысулар бойынша деректерді ғылыми түсіндіру, иммунобиологиялық препараттардың отандық өндірісінің перспективаларын талдауға қатысу. қолжазбаны сыни тұрғыдан қайта қарау және редакциялау.
Амирханова А.Ш. - зерттеу әдіснамасын әзірлеуге қатысу, иммунобиологиялық препараттарды фармацевтикалық талдау және жіктеу мәселелері бойынша кеңес беру, нәтижелерді түсіндіру, ғылыми редакциялау және қолжазба мазмұнын сыни қайта қарау.
Устенова Г.О. - жұмыстың тұжырымдамасы мен дизайнын қалыптастыруға қатысу, нәтижелерді фармацевтикалық нарық пен дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету тұрғысынан түсіндіру, қолжазбаны сыни тұрғыдан қайта қарау және мақаланың соңғы нұсқасын бекіту.
Ахметсадыков Н.Н. - зерттеудің ғылыми тұжырымдамасын қалыптастыруға қатысу, отандық өндірістің жай-күйі мен перспективаларын сараптамалық бағалау. иммунобиологиялық препараттарды локализациялаудың биотехнологиялық прозодва бөлігінде нәтижелерді интерпретациялау, қолжазбаның соңғы нұсқасын сыни қайта қарау және бекіту.
Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен танысып, оны мақұлдады және жұмыстың мазмұнына жауап береді.
Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.
Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.
Қаржыландыру. Авторлар Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің 2025-2027 жылдарға арналған ИРН AP26102003 «Разработка технологии получения препарата на основе иммуноглобулинов против ядов змей» жобасы шеңберінде іске асырылып жатқан ғылыми жобасына қаржылай қолдау көрсеткені үшін алғыс білдіреді.

Authors' Contributions:
Bekmukhan D. – development of the research concept, collection and systematization of data from the State Register of Medicines of the Republic of Kazakhstan and the EAEU Register, assortment, structural and comparative analysis, processing and interpretation of the results, preparation of tables and figures, writing the initial version of the manuscript.
Abekova A. – participated in the development of the research concept, scientific interpretation of data on immunobiological drugs, immunoglobulins and serums, participated in the analysis of prospects for domestic production of immunobiological drugs. critical revision and editing of the manuscript.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Amirkhanova A. – participated in the development of research methodology, advising on pharmaceutical analysis and classification of immunobiological preparations, interpretation of results, scientific editing and critical revision of the contents of the manuscript.
Ustenova G. – participated in the formation of the concept and design of the work, interpretation of the results from the perspective of the pharmaceutical market and drug supply, critical revision of the manuscript and approval of the final version of the article.
Akhmetsadykov N. – participation in the formation of the scientific concept of research, expert assessment of the state and prospects of domestic production. of immunobiological preparations, interpretation of the results regarding the biotechnological process of localization of immunological preparations, critical revision and approval of the final version of the manuscript.
All authors have reviewed the final version of the manuscript, approved it, and are responsible for the content of the work.
No conflicts of interest have been declared.
Financing. The authors express their gratitude for the financial support of the scientific project of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan for 2025-2027, implemented within the framework of the IRN AR26102003 project "Development of a technology for producing antibody-based antivenom against snake venoms".

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Бекмухан Дана Сәкенқызы – магистр технических наук и PhD - докторант по специальности «Технология фармацевтического производства» Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова (Алматы, Қазахстан, daniebb17@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0006-0852-1734)
Абекова Асима Оспановна – магистр технических наук по специальности «Биотехнология», PhD - докторант по специальности «Биотехнология» Казахского национального университета имени аль-Фараби, заведующая лаборатории иммунобиотехнологии в ТОО НПП «Антиген» (Алматы, Қазахстан, assima.abekova1@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9040-9247)
Амирханова Акерке Шиынкуловна – PhD по специальности «Технология фармацевтического производства», и ассоциированный профессор кафедры фармацевтической технологии, Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова (Алматы, Қазахстан, amirhanova.a@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1479-3171)
Устенова Гульбарам Омаргазиевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтических технологий Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Қазахстан, ustenova.g@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2961-5730)
Ахметсадыков Нурлан Нуролдинович – профессор, доктор ветеринарных наук, сотрудник кафедры «Безопасность и качество пищевых продуктов» Алматинского технологического университета, руководитель ТОО «Научно-производственное предприятие „Антиген“» (Алматы, Қазахстан, nurlan.akhmetsadykov@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6076-7164)

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР:
Бекмухан Дана Сәкенқызы – С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің "фармацевтикалық өндіріс технологиясы" мамандығы бойынша техника ғылымдарының магистрі және PhD докторанты (Алматы, Қазақстан, daniebb17@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0006-0852-1734)
Абекова Асима Оспановна – "Биотехнология" мамандығы бойынша техника ғылымдарының магистрі, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің "Биотехнология" мамандығы бойынша PhD докторанты, "Антиген" ҮКП ЖШС иммунобиотехнология зертханасының меңгерушісі (Алматы, Қазақстан, assima.abekova1@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9040-9247)
Амирханова Акерке Шиынкуловна – "Фармацевтикалық өндіріс технологиясы" мамандығы бойынша PhD және С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің фармацевтикалық технология кафедрасының қауымдастырылған профессоры (Алматы, Қазақстан, amirhanova.a@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1479-3171)
Устенова Гульбарам Омаргазиевна – фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, Қазақ ұлттық медицина университетінің фармацевтикалық технологиялар кафедрасының меңгерушісі. С. Д. Асфендияров (Алматы, Қазақстан, ustenova.g@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2961-5730)
Ахметсадыков Нурлан Нуролдинович – профессор, ветеринария ғылымдарының докторы, Алматы технологиялық университетінің "Тамақ өнімдерінің қауіпсіздігі және сапасы" кафедрасының қызметкері, "Антиген" ғылыми-өндірістік кәсіпорны " ЖШС басшысы (Алматы, Қазақстан, nurlan.akhmetsadykov@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6076-7164)

ABOUT THE AUTHORS:
Bekmukhan Dana – Master of Engineering and PhD candidate in “Pharmaceutical Manufacturing Technology” at the S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan, daniebb17@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0006-0852-1734)
Asima Abekova – Master of Technical Sciences in “Biotechnology,” PhD candidate in “Biotechnology” of Al-Farabi Kazakh National University, Head of the Immunobiotechnology Laboratory at Antigen Scientific and Production Partnership LLP (Almaty, Kazakhstan, assima.abekova1@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9040-9247)
Amirkhanova Akerke – PhD in Pharmaceutical Manufacturing Technology, and Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan, amirhanova.a@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1479-3171)
Ustenova Gulbaram – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technologies at the S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan, ustenova.g@kaznmu.kz, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2961-5730)
Nurlan Akhmetadykov – Professor, Doctor of Veterinary Sciences, staff member the Department of Food Safety and Quality at Almaty Technological University, Director of Antigen Scientific and Production Enterprise LLP (Almaty, Kazakhstan, nurlan.akhmetsadykov@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6076-7164)
Автор для корреспонденции: Бекмухан Дана Сәкенқызы – магистр технических наук и PhD - докторант по специальности «Технология фармацевтического производства» Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова daniebb17@gmail.com,

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Получено: 16 августа 2026 г.
Принято: 07 октября 2026 г.
Опубликовано онлайн: 30 октября 2026 г.
УДК: 615.322:547.574.3
DOI: 10.53511/pharmkaz.2026.5.22

Тип статьи: *оригинальная научная статья*

СИНТЕЗ И *IN SILICO* ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ТОКСИЧНОСТИ И ADME-ПАРАМЕТРОВ 2-ГИДРОКСИ-3-НИТРОБЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДА А-МЕТИЛ-В-(*N*-МОРФОЛИЛ) ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Берилло Дмитрий Александрович[1]
Хамитова Акжонас Ермековна[2]
[1]*НАО «Северо-Казахстанский государственный университет им. Манаша Козыбаева», Петропавловск, Казахстан*
[2]*НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан*

Введение. В данной работе представлен синтез 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты с ВЭЖХ анализом с масс спектрометрией и проведено компьютерное прогнозирование его биологической активности, токсичности и фармакокинетических свойств.
Цель. Синтез 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты и оценка его потенциальной биологической активности, токсичности и фармакокинетических свойств методами *in silico*.
Материалы и методы. Синтез соединения осуществляли путем конденсации гидразида α-метил-β-(N-морфолил)пропановой кислоты с 2-гидрокси-3-нитробензальдегидом. Идентификацию и анализ чистоты проводили методом ВЭЖХ–УФ/МС. Прогнозирование биологической активности выполняли с использованием PASS Online, токсичности - ProTox-II, фармакокинетических параметров - SwissADME.
Результаты. Получен продукт синтеза 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты с выходом 65 %. Масс-спектрометрические данные подтвердили присутствие целевого соединения в полученном продукте. Однако, по данным ВЭЖХ-УФ анализа доля основного хроматографического компонента составила 53,6 % от суммарной площади зарегистрированных пиков, что свидетельствует о наличии в исследуемом образце сопутствующих компонентов и необходимости его дальнейшей очистки.
По результатам PASS Online установлена вероятность проявления противовирусной, противотуберкулезной, антимикобактериальной, антибактериальной и противопротозойной активности, а также способности ингибировать сигнальные пути STAT/STAT3. Согласно данным ProTox-II соединение относится к V классу токсичности (LD_{50} = 3000 мг/кг) и характеризуется отсутствием выраженной гепато- и цитотоксичности. Анализ ADME-параметров выявил высокую желудочно-кишечную абсорбцию, отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер и низкую вероятность межлекарственных взаимодействий.
Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности исследуемого соединения 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты для дальнейших фармакологических исследований и экспериментального подтверждения прогнозируемых видов биологической активности *in vitro* и *in vivo*.
Выводы. Впервые синтезирован и охарактеризован 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты. Результаты компьютерного моделирования указывают на наличие у соединения перспективных биологических свойств, низкой токсичности и благоприятного ADME-профиля, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного объекта для дальнейших фармакологических исследований.
Ключевые слова: гидразоны, морфолин, синтез, биологическая активность, PASS Online, ProTox-II, SwissADME, *in silico* моделирование.

Α-МЕТИЛ-Β-(*N*-МОРФОЛИЛ)ПРОПАН ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ 2-ГИДРОКСИ-3-НИТРОБЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДІН СИНТЕЗДЕУ ЖӘНЕ *IN SILICO* ӘДІСІМЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН, УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ ADME-ПАРАМЕТРЛЕРІН БОЛЖАУ

Берилло Дмитрий Александрович[1]
Хамитова Ақжонас Ермековна[2]
[1] *«Манаш Қозыбаев атындағы Солтүстік Қазақстан университеті» КеАҚ, Петропавловск, Қазақстан*
[2] *«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан*

Кіріспе. Осы жұмыста α-метил-β-(*N*-морфолил)пропан қышқылының 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразиді синтезделіп, оған масс-спектрометриямен біріктірілген ЖТСХ талдауы жүргізілді, сондай-ақ оның биологиялық белсенділігіне, уыттылығына және фармакокинетикалық қасиеттеріне компьютерлік болжау жасалды.
Мақсаты. α-метил-β-(*N*-морфолил)пропан қышқылының 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразидін синтездеу және оның әлеуетті биологиялық белсенділігін, уыттылығын және фармакокинетикалық қасиеттерін in silico әдістерімен бағалау.
Материалдар мен әдістер. Қосылыс α-метил-β-(*N*-морфолил)пропан қышқылы гидразидінің 2-гидрокси-3-нитробензальдегидпен конденсациялануы арқылы синтезделді. Идентификациялау және тазалығын талдау ЖТСХ-УК/МС әдісімен жүргізілді. Биологиялық белсенділікті болжау PASS Online, уыттылықты болжау – ProTox-II, ал фармакокинетикалық параметрлерді бағалау – SwissADME бағдарламаларының көмегімен жүзеге асырылды.
Нәтижелер. α-метил-β-(*N*-морфолил)пропан қышқылының 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразидін синтездеу нәтижесінде шығымы 65 % болатын өнім алынды. Масс-спектрометриялық деректер алынған өнім құрамында нысаналы қосылыстың бар екенін растады. Алайда, ЖТСХ-УК талдауының нәтижелері бойынша негізгі хроматографиялық компоненттің үлесі тіркелген шыңдардың жалпы ауданының 53,6 %-ын құрады, бұл зерттелетін үлгіде ілеспе компоненттердің бар екенін және оны одан әрі тазарту қажеттігін көрсетеді.
PASS Online нәтижелері бойынша вирусқа қарсы, туберкулезге қарсы, антимикобактериялық, бактерияға қарсы және қарапайымдыларға қарсы белсенділіктің, сондай-ақ STAT/STAT3 сигналдық жолдарын тежеу қабілетінің болуы ықтимал екендігі анықталды. ProTox-II деректеріне сәйкес қосылыс уыттылықтың V класына жатады (LD_{50} = 3000 мг/кг) және айқын гепато- және цитоуыттылықтың болмауымен сипатталады. ADME-параметрлерін талдау асқазан-ішек жолында жоғары сіңірілуін, гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтпеуін және дәрілер арасындағы өзара әрекеттесу ықтималдығының төмендігін көрсетті.
Талқылау. Алынған нәтижелер α-метил-β-(N-морфолил)пропан қышқылының 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразиді қосылысының әрі қарай фармакологиялық зерттеулер жүргізуге және болжанған биологиялық белсенділік түрлерін *in vitro* және *in vivo* жағдайларында эксперименттік растауға перспективалы екенін көрсетеді.
Қорытынды. α-метил-β-(*N*-морфолил)пропан қышқылының 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразиді алғаш рет синтезделіп, сипатталды. Компьютерлік модельдеу нәтижелері қосылыстың перспективалы биологиялық қасиеттерге, төмен уыттылыққа және қолайлы ADME-профильге ие екенін көрсетті, бұл оны әрі қарайғы фармакологиялық зерттеулер үшін перспективалы нысан ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.
Түйінді сөздер: гидразондар, морфолин, синтез, биологиялық белсенділік, PASS Online, ProTox-II, SwissADME, *in silico* модельдеу.

SYNTHESIS AND *IN SILICO* PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY, TOXICITY, AND ADME PARAMETERS OF 2-HYDROXY-3-NITROBENZYLIDENE HYDRAZIDE OF α-METHYL-β-(*N*-MORPHOLYL)PROPANOIC ACID

Dmitry Alexandrovich Berillo[1],
Akzhonas Ermekovna Khamitova[2]
[1] *Manash Kozybayev North Kazakhstan University, Petropavlovsk, Kazakhstan*
[2] *Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan*

Introduction. This work presents the synthesis of 2-hydroxy-3-nitrobenzylidenehydrazide of α-methyl-β-(*N*-morpholyl)propionic acid, its HPLC analysis coupled with mass spectrometry, and the computer-based prediction of its biological activity, toxicity, and pharmacokinetic properties.
Objective. To synthesize 2-hydroxy-3-nitrobenzylidenehydrazide of α-methyl-β-(*N*-morpholyl)propionic acid and evaluate its potential biological activity, toxicity, and pharmacokinetic properties using *in silico* methods.
Materials and methods. The compound was synthesized by condensation of α-methyl-β-(*N*-morpholyl)propionic acid hydrazide with 2-hydroxy-3-nitrobenzaldehyde. Identification and purity analysis were performed using HPLC–UV/MS.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Biological activity prediction was carried out using PASS Online, toxicity prediction using ProTox-II, and pharmacokinetic parameter assessment using SwissADME.
Results. The synthesis yielded a product containing 2-hydroxy-3-nitrobenzylidene hydrazide of α-methyl-β-(*N*-morpholyl)propanoic acid with a yield of 65%. Mass spectrometric data confirmed the presence of the target compound in the obtained product. However, according to HPLC-UV analysis, the main chromatographic component accounted for 53.6% of the total area of the detected peaks, indicating the presence of accompanying components in the analyzed sample and the need for further purification.
According to PASS Online predictions, the compound may exhibit antiviral, antitubercular, antimycobacterial, antibacterial, and antiprotozoal activities, as well as the ability to inhibit STAT/STAT3 signaling pathways. According to ProTox-II data, the compound belongs to toxicity class V (LD_{50} = 3000 mg/kg) and is characterized by the absence of pronounced hepatotoxicity and cytotoxicity. ADME analysis revealed high gastrointestinal absorption, inability to penetrate the blood-brain barrier, and a low probability of drug-drug interactions.
Discussion. The obtained results indicate that 2-hydroxy-3-nitrobenzylidenehydrazide of α-methyl-β-(*N*-morpholyl)propionic acid is a promising candidate for further pharmacological studies and experimental confirmation of the predicted biological activities *in vitro* and *in vivo*.
Conclusions. 2-Hydroxy-3-nitrobenzylidenehydrazide of α-methyl-β-(*N*-morpholyl)propionic acid was synthesized and characterized for the first time. The results of computer modeling indicate promising biological properties, low toxicity, and a favorable ADME profile, allowing this compound to be considered a promising object for further pharmacological investigations.
Keywords: hydrazones, morpholine, synthesis, biological activity, PASS Online, ProTox-II, SwissADME, *in silico* modeling.

Введение. Разработка новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств является одной из фундаментальных задач современной медицинской химии. В последние годы особое внимание исследователей привлекают гибридные молекулы, сочетающие в себе несколько фармакофорных фрагментов, способных синергетически воздействовать на биологические мишени [1].

Среди таких структур выделяется класс ацилгидразонов (содержащих группу -CO-NH-N=CH-), которые зарекомендовали себя как «привилегированные скаффолды» в дизайне противоопухолевых, ил)пиридазин-3(2H)-он, 2-(2-(3,4-диметоксифенетиламино)-2-оксоэтил)-6-(морфолин-4-ил)пиридазин-3(2H)-он и 2-(2-(4-(4-нитрофенил))пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(морфолин-4-ил)пиридазин-противовоспалительных лекарственных препаратов, новые производные показали хорошую безопасность для желудочно-кишечного тракта по сравнению со стандартным препаратом индометацин [10]. Пероральные антибиотики - нифуроксазид и фуразолидон; применяют при лечении колита и энтерита соответственно, нитрофуразон при лечении кожных инфекций, нитрофурантоин при инфекции мочевыводящих путей [11], Фурацилин антибактериальных, противотуберкулезных и противовирусных агентов [2, 3]. Способность гидразонов образовывать стабильные водородные связи, а также координироваться с ионами переходных металлов в живых системах обуславливает их высокий терапевтический потенциал [4]. Хорошо известна активность как изониазида как и его высокая токсичность [5, 6], а так же и его производные гидразоны Ларусан и Фтивазид [7-9].

Джоти Сингх и др. сообщает о синтезе и фармакологической оценке новых серий 2-замещенных-6-(морфолинил /пиперидинил) производных пиридазин-3(2H)-она. 2-(метоксикарбонилметил)-6-(морфолин-4-3(2H)-он проявили сильное противовоспалительное и обезболивающее действие. При оценке ульцерогенного действия, который характерен для многих нестероидных (семикарбазон 5-нитрофурфурола), Фуразолидон, Фурагин - противомикробные средства, активны в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Bacillus anthracis* и грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp*. и др. Эстразин (3-оксиэстра-1,3,5-триен- 17-гидразон) - новый противоопухолевый препарат не имеющий аналогов среди применяющихся для

лечения рака предстательной железы эстрогенов: синэстрол, диэтилстильбэстрол, эстрадурин, этинилэстрадиол, фосфэстрол, хлортрианизен [12].

Дитиосемикарбазоны замещенных глиоксалей туберкулостатического действия, бис-гуанилгидразон метилглиоксаля противоопухолевым эффектом, а 4-алкилсемикарбазон 5-нитро-2-фуральдегида – фунгицидным [13].

Три из синтезированных соединений показали сравнительно высокую цитотоксичность на разных клеточных линиях, из них соединение N'-[(E)-(5-бром-1H-индол-3-ил)метилиден]-5-нитро-1-индазол-3-карбогидразид было определено как перспективное лекарственное средство, который показал цитотоксичность со значением IC_{50} 1,93 мкМ линии клеток рака молочной железы MCF-7 по сравнению со стандартным препаратом доксорубицин (IC_{50} 0,98 мкМ). Соединение N'-[(E)-(1-метил-1H-индол-3-ил)метилиден]-5-нитро-1-индазол-3-карбогидразид показало цитотоксическое действие на линии раковых клеток HeLa и A549 со значением IC_{50} 6,86 и 7,9 мкМ соответственно [14].

В современную эпоху дизайн биологически активных веществ неотделим от методов вычислительной химии. Направленный синтез соединений предваряется или сопровождается молекулярным докингом (molecular docking), прогнозированием спектра биологической активности (PASS) и оценкой токсикологического профиля [15]. Использование подходов *in silico* позволяет с высокой точностью оценить сродство (аффинность) синтезируемого гидразона к потенциальным рецепторам-мишеням, минимизируя временные и финансовые затраты на проведение биологических испытаний *in vitro*. Цель настоящей работы заключается в направленном синтезе нового гибридного ацилгидразона, сочетающего α-метил-(N-морфолил)пропановый и 2-гидрокси-3-нитробензилиденовый фрагменты, установлении его структуры методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), а также в комплексной *in silico* оценке биологической активности, токсичности и фармакокинетических параметров (ADME).

Важным направлением современной медицинской химии является изучение влияния различных заместителей на биологическую активность гидразоновых соединений. Установлено, что присутствие гидроксильной группы в ароматическом кольце способствует усилению антиоксидантных свойств и образованию межмолекулярных взаимодействий с биологическими мишенями, тогда как нитрогруппа оказывает выраженное влияние на электронную структуру молекулы и может способствовать повышению антимикробной и цитотоксической активности соединений [16].

Особый интерес представляет включение в структуру молекулы морфолинового цикла. Морфолин относится к числу привилегированных гетероциклических фрагментов современной медицинской химии и входит в состав многих лекарственных препаратов благодаря способности улучшать растворимость, биодоступность и фармакокинетические характеристики соединений. Морфолинсодержащие производные проявляют широкий спектр биологической активности, включая противомикробное, противоопухолевое, противовирусное и нейропротекторное действие [17, 18].

Ранее нами описан синтез и изучена биологическая активность *in silico, in vitro* и *in vivo* гидразидов морфолил (пиперидил) уксусной и пропионовой кислоты [19, 20]. Фармакофорный дизайн молекулы исследуемого в данной работе соединения 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-(*N*-морфолил)пропановой кислоты базируется на концепции комбинирования трех ключевых фрагментов: введение алифатического гетероцикла морфолина широко применяется в фармацевтической химии для оптимизации фармакокинетических параметров молекул (ADMET). Морфолиновый фрагмент улучшает растворимость соединений в водных средах, модулирует липофильность (log P) и повышает метаболическую стабильность [21]. Кроме того, производные

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

пропионовой кислоты, содержащие морфолиновую группу, часто демонстрируют выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность.

Наличие салицилальдегидного фрагмента с нитрогруппой например, гидроксильной группы в *орто*-положении к азометиновой связи (CH=N-) формирует сильный внутримолекулярный хелатный узел, что критически важно для ингибирования металлоферментов бактерий и опухолевых клеток [22]. Электроноакцепторная нитрогруппа (-NO_2) в положении 3 ароматического кольца существенно изменяет электронную плотность системы, что, как показывает практика, нередко усиливает антимикробные и антирадикальные свойства за счет облегчения биовосстановления внутри клетки [23].

Наряду с экспериментальными исследованиями все большее значение приобретают методы компьютерного моделирования и прогнозирования биологической активности (*in silico*), позволяющие на ранних этапах разработки лекарственных веществ оценивать потенциальный спектр фармакологических эффектов и осуществлять рациональный отбор наиболее перспективных молекул для дальнейшего изучения. Использование современных подходов к моделированию существенно сокращает временные и экономические затраты на поиск новых биологически активных соединений [24].

В связи с этим синтез нового производного гидразона - 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты - и прогнозирование его биологической активности являются актуальными задачами современной фармацевтической науки. Наличие в структуре исследуемого соединения гидразонового фрагмента, гидроксильной и нитрогрупп, а также морфолинового цикла позволяет предполагать наличие комплекса ценных биологических свойств, что обусловливает перспективность его дальнейшего фармакологического исследования.

Материалы и методы.

Синтез сложного эфира α-метил-β-(N-пиперидил(морфолил))пропановой кислоты. Все исходные реагенты использовали в молярном соотношении 1:1. То есть к 0,1 моль (8,5 г) пиперидина или 0,1 моль (8,7 г) морфолина в 15 мл этанола при перемешивании по каплям добавляли 0,1 моль (10 г) метилметакрилата, далее реакционную смесь оставляли на 12 ч при комнатной температуре. Реакцию проводили в среде этилового спирта при температуре 25-30 ^{0}C (без применения катализатора).

Синтез гидразида α-метил-β-(N-морфолил)-пропановой кислоты. Все исходные реагенты использовались в молярном соотношении 1:1,1. К 0,03 моль сложного эфира добавляли 0,033 моль гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч при 80 °C. Процесс протекания реакций контролировали с помощью ТСХ.

Синтез 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(N-морфолил)пропановой кислоты. Реакционную смесь из 0,01 моль гидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты, 0,01 моль 2-гидрокси-3-нитробензальдегид, 1 мл пиперидина в 20 мл этанола перемешивали на магнитной мешалке с нагревом до 80 °C под вытяжным шкафом в течение 6 часов. Процесс протекания реакций контролировали с помощью ТСХ.

Для определения биологически активных соединений использовали веб-инструмент PASS (доступно по ссылке http://www.way2drug.com/passonline/). Этот веб-сайт предоставляет широкий спектр прогноза биологической активности соединений. Результаты расчета PASS выражаются как Pa (вероятность активной молекулы) и Pi (вероятность неактивной молекулы). Значения Pa и Pi варьируются от 0,00 до 1,00, и обычно Pa + Pi ≠ 1 [25]. Профиль безопасности, прогнозирования токсичности проводили с помощью онлайн-инструмента Prediction of Rodent Oral Toxicity (ProTox-II, доступно по ссылке http://tox.charite.de/protox_II). С помощью

данного сервера предсказали острую пероральную токсичность и органную токсичность (гепатотоксичность, мутагенность, цитотоксичность) [26, 27].

Для прогнозирования свойств ADME (absorption, distribution, metabolism and excretion) использовали SwissADME (веб-сайт без входа в систему http://www.swissadme.ch).

Чистоту полученного соединения определяли методом ВЭЖХ, где в качестве элюента использовалась ацетонитрил – вода (80:20), скорость потока составляла 0.25 мл/мин, объем вводимой пробы - 10 мкл, температура колонки - 40°C, колонка Promosil C18, 5 µm, 100 Å, 4.6×150 mm (Agela Technologies). Использовался изократический режим.

Полученные кривые обрабатывались при помощи программы Shimadzu LC DataAnalysis.

Идентификацию соединения и оценку его чистоты осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, сопряжённой с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детекторами (ВЭЖХ–УФ/МС) с использованием электрораспылительной ионизации (ESI).

Разделение проводили по обращённо-фазовой схеме. Образец вводили в колонку, регистрируя сигнал с УФ- и масс-детекторами. Пик, наблюдаемый в УФ-хроматограмме при определённом времени удерживания, сопоставляли с масс-спектром на соответствующем интервале времени.

Результаты.

Для получения 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты на первом этапе осуществляли синтез метилового эфира α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты путем взаимодействия морфолина с метилметакрилатом (рисунок 1).

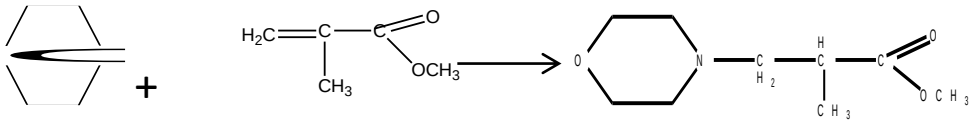


Рисунок 1 – Реакция получения метилового эфира α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты

Далее проводили реакцию взаимодействия полученного эфира с гидразингидратом для получения гидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)-пропановой кислоты (рисунок 2).

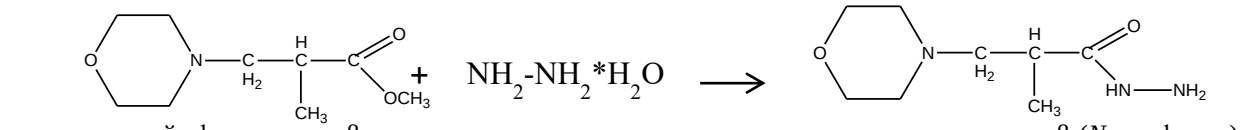
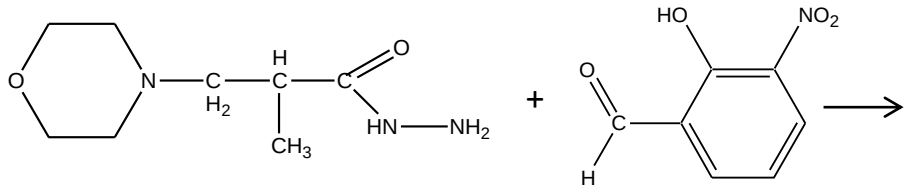


Рисунок 2 – Реакция получения гидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)-пропановой кислоты

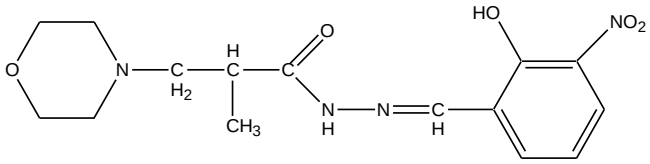
Реакцию получения 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(N-морфолил)пропановой кислоты (гидразон морфолина) проводили при конденсации гидразида α-метил-β-(*N*-морфолил) пропановой кислоты и ароматического альдегида - 2-гидрокси-3-нитробензальдегид (рисунок 3). Физико-химические характеристики продукта реакций указаны в таблице 1.

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)



гидразид α-метил-β-(*N*-морфолил) пропановой кислоты

2-гидрокси-3-нитробензальдегид



2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты

Рисунок 3 – Реакция получения 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты

Таблица 1 - Физико-химические характеристики 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты

Брутто формула	Молекулярная масса	Выход, в %	Т пл. в ºС	Система растворителей этанол:бензол (3:1) R_f
$C_{15}H_{20}N_4O_5$	336,34	65	162-164	0,64

ВЭЖХ-УФ анализ реакционной смеси выявил наличие нескольких компонентов с временами удерживания 3,64; 4,61; 5,27; 5,87 и 7,38 мин. Основной пик при t_R = 7,38 мин составил 53,6% от общей площади хроматограммы (рисунок 4 а), что свидетельствует о преобладании данного компонента в исследуемом образце. масс-спектр пика соединения с временем удерживания 7,384 мин показал наличие иона стабильного осколочного иона с m/z = 328 (рисунок 4 б), пик молекулярного иона с m/z. Полученные результаты указывают на присутствие в реакционной смеси побочных продуктов и недостаточную степень очистки синтезированного вещества, что связано вероятно с окислением фенольного гидроксила гидразона, внутримолекулярными процессами конденсации 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты, а так же возможные процессы межмолекулярной конденсации окисленного субстрата (2-гидрокси-3-нитробензохинона) с исходным гидразидом. В связи с этим, дальнейшие исследования будут направлены на оптимизацию условий синтеза и разработку эффективных методов очистки целевого продукта с использованием перекристаллизации или колоночной хроматографии. После выделения индивидуального соединения планируется проведение повторного ВЭЖХ-МС анализа, а также структурное подтверждение методами ИК-, ЯМР-спектроскопии.

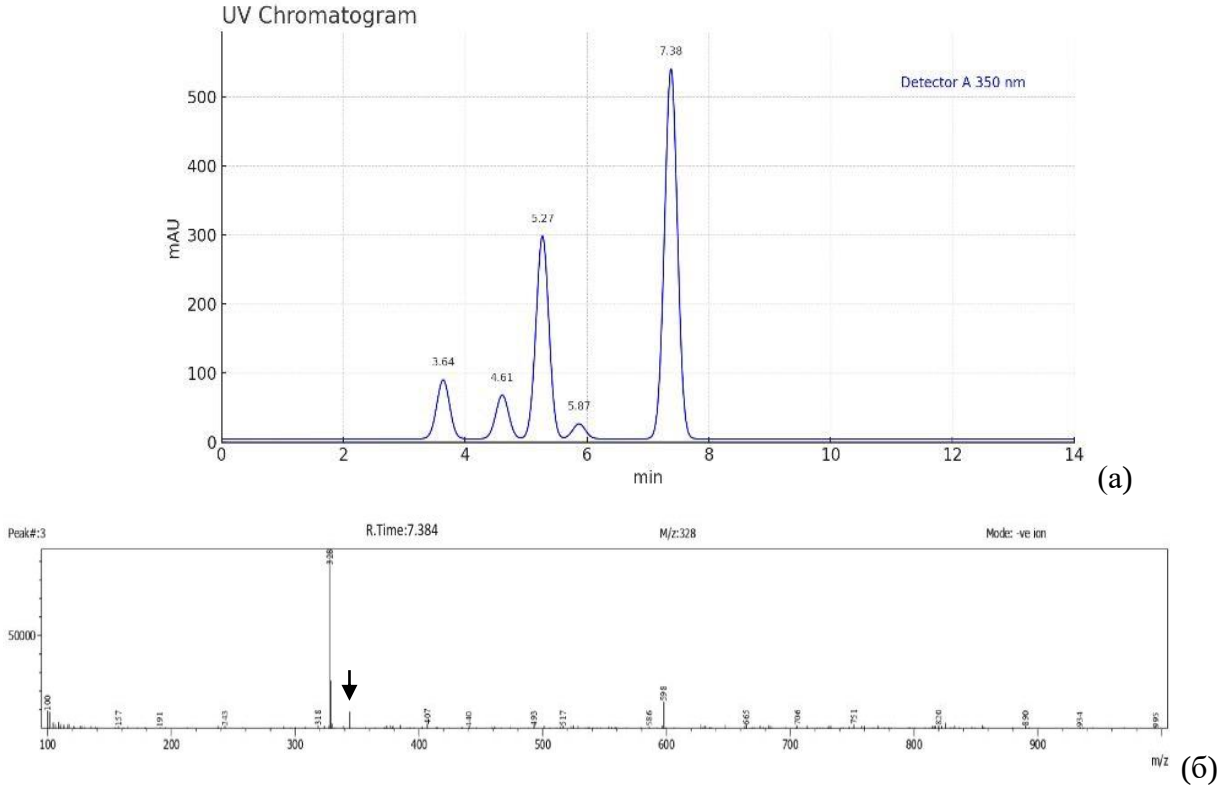


Рисунок 4 – ВЭЖХ-УФ-хроматограмма (а) и масс-спектр (б) 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты при концентрации раствора 0,001 г/мл

Таблица 2 – Прогнозируемые виды биологической активности 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты по данным PASS Online

№	Прогнозируемая активность	P_a	Pi
1	Усилитель экспрессии HMGCS2	0,828	0,004
2	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1	0,602	0,005
3	Ингибитор транскрипционного фактора STAT	0,536	0,014
4	Ингибитор транскрипционного фактора STAT3	0,534	0,014
5	Противовирусная активность (*Picornavirus*)	0,501	0,050
6	Антагонист белка Mcl-1	0,442	0,010
7	Хемосенсибилизирующая активность	0,434	0,037
8	Антимикобактериальная активность	0,428	0,032
9	Противотуберкулезная активность	0,417	0,027
10	Антибактериальная активность	0,364	0,039
11	Противопротозойная активность	0,341	0,040

Согласно результатам компьютерного прогнозирования PASS Online, исследуемое соединение характеризуется широким спектром потенциальной биологической активности (таблица 2). Наиболее высокой вероятностью обладает способность усиливать экспрессию фермента HMGCS2 (P_a = 0,828), что может свидетельствовать о влиянии соединения на процессы клеточного метаболизма. Среди фармакологически значимых видов активности следует отметить ингибирование аминопептидазы PfA-M1 (P_a = 0,602), а также ингибирование транскрипционных факторов STAT (P_a = 0,536) и STAT3 (P_a = 0,534), играющих важную роль в регуляции клеточной пролиферации, воспалительных процессов и канцерогенеза. Кроме того, для исследуемого соединения прогнозируется противовирусная активность в отношении пикорнавирусов (P_a = 0,501), а также

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

умеренно выраженные противотуберкулезная (P_a = 0,417), антимикобактериальная (P_a = 0,428), антибактериальная (P_a = 0,364) и противопротозойная (P_a = 0,341) активности. Наличие хемосенсибилизирующих свойств (P_a = 0,434) и способности проявлять антагонизм в отношении белка Mcl-1 (P_a = 0,442) указывает на потенциальную перспективность соединения для дальнейших исследований в области разработки противоопухолевых средств. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего экспериментального изучения биологических свойств синтезированного соединения для подтверждения прогнозируемых видов активности.

Согласно результатам компьютерного прогнозирования токсичности с использованием программы ProTox-II, исследуемое соединение характеризуется сравнительно низкой острой токсичностью со значением LD_{50} 3000 мг/кг и относится к V классу токсичности. Полученные данные свидетельствуют о низкой вероятности развития токсических эффектов при однократном воздействии вещества. Анализ отдельных токсикологических параметров показал отсутствие выраженной гепатотоксичности и цитотоксичности, тогда как для мутагенности была предсказана потенциальная активность (таблица 3).

Таблица 3 – Прогноз токсичности с помощью программы ProTox-II

LD_{50} (мг/кг)	Предсказанный класс токсичности	Mutagen	Hep	Cyt
3000	5	A 0,76	H 0,53	H 0,52
Примечание: Mutagen-мутагенность; Hep – гепатотоксичность; Cyt – цитотоксичность; H – неактивный; A – активный				

Исследуемое соединение соответствует оптимальным фармакокинетическим параметрам и подчиняется правилу Липинского для молекул, подобных лекарственным средствам, используемых в качестве активных веществ (таблица 4). Правило Липинского предполагает, что молекула, подобная лекарству, должна подпадать под следующие параметры ADME: logP: от -0,7 до +5,0; молекулярная масса: от 150 до 500 г/моль; площадь полярной поверхности: TPSA от 20 до 130 Å²; растворимость: logS не более чем 6; не более 5 донорных водородных связей и не более 10 акцепторных водородных связей.

Таблица 4 – Предсказанные физико-химические свойства 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты

Физико-химические свойства, липофильность и растворимость в воде						
Молекулярная масса (г/моль)	Количество доноров водородных связей	Количество акцепторов водородной связи	Количество вращающихся связей	Общая площадь полярной поверхности (A°)	Log P (iLOGP)	Log S (ESOL)
336,34	2	7	7	119,98	1,02	-2,51

Таблица 5 – Результаты *in silico* оценки ADME-параметров с помощью онлайн-платформы SwissADME

Желудочно-кишечная абсорбция	Проницаемость через гематоэнцефалический барьер	Субстрат P-гликопротеина	Ингибитор CYP1A2	Ингибитор CYP2C19	Ингибитор CYP2C9	Ингибитор CYP2D6	Ингибитор CYP3A4	Log Kp (коэффициент кожной проницаемости, см/с)
высокая	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	-7.38

Согласно результатам *in silico* оценки фармакокинетических параметров с использованием онлайн-платформы SwissADME, исследуемое соединение характеризуется высокой желудочно-кишечной абсорбцией, что указывает на потенциально хорошую биодоступность при пероральном пути введения. Установлено, что соединение не обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, что может снижать вероятность развития нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы.

Прогноз показал, что исследуемое вещество является субстратом Р-гликопротеина, что свидетельствует о быстром выведении соединения из организма. При этом соединение не проявляет ингибирующей активности в отношении основных изоферментов системы цитохрома Р450, что означает его низкую вероятность межлекарственных взаимодействий, связанных с метаболизмом лекарственных средств.

Значение коэффициента кожной проницаемости LogKp свидетельствует о низкой способности соединения проникать через кожный барьер. В целом результаты прогнозирования ADME-параметров позволяют охарактеризовать исследуемое соединение как перспективный объект для дальнейших фармакологических исследований, обладающий благоприятными характеристиками абсорбции и метаболической безопасности, что потенциально может найти применение в ветеринарии.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают возможность синтеза 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты путем конденсации соответствующего гидразида с 2-гидрокси-3-нитробензальдегидом. Однако выявленная хроматографическая неоднородность продукта ограничивает возможность его характеристики как индивидуального соединения. Масс-спектрометрические данные подтверждают присутствие целевого компонента, но для окончательной идентификации и достоверной оценки его свойств необходимы дополнительная очистка и последующее структурное подтверждение независимыми спектроскопическими методами.

Согласно данным PASS Online установлено, что выраженный прогноз получен для влияния на HMGCS2, а также для ингибирования аминопептидазы PfA-M1 и транскрипционных факторов STAT/STAT3. Наряду с этим установлена вероятность противовирусной, антимикобактериальной, противотуберкулезной и антибактериальной активности. Результаты ProTox-II предполагают низкую острую токсичностью при расчетном LD_{50} 3000 мг/кг. При этом выявленный прогноз мутагенной активности является фактором, ограничивающим однозначную оценку безопасности соединения и требующим дальнейшей экспериментальной проверки. По данным SwissADME физико-химические характеристики соединения соответствуют критериям лекарственно-подобных молекул. Прогнозируемая высокая желудочно-кишечная абсорбция в сочетании с отсутствием ингибирования основных изоформ цитохрома Р450 характеризует соединение как потенциально благоприятное с точки зрения пероральной абсорбции и метаболических взаимодействий.

Заключение. Проведенное исследование показало, что полученное соединение – гидразон морфолина обладает широким спектром прогнозируемой биологической активности, сравнительно низкой острой токсичностью и благоприятными фармакокинетическими характеристиками. По данным ProTox-II соединение относится к V классу токсичности и не характеризуется выраженной гепатотоксичностью и цитотоксичностью. Результаты SwissADME свидетельствуют о благоприятном фармакокинетическом профиле: прогнозируется высокая желудочно-кишечная абсорбция, отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер и отсутствие ингибирования основных изоферментов цитохрома Р450, что указывает на низкую

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

вероятность метаболических межлекарственных взаимодействий.

Таким образом, совокупность полученных экспериментальных и *in silico* данных позволяет рассматривать 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты как перспективный объект для дальнейшего фармакологического исследования.

Выводы. В результате проведенного исследования осуществлен синтез 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразида α-метил-β-(*N*-морфолил)пропановой кислоты с выходом 65 %. Результаты ВЭЖХ-УФ анализа показали, что основной компонент составляет 53,6 % от суммарной площади хроматографических пиков, что ограничивает возможность характеристики полученного образца как индивидуального соединения и обусловливает необходимость дальнейшей оптимизации условий синтеза и очистки. По данным PASS Online прогнозируется вероятность проявления противовирусной, противотуберкулезной, антимикобактериальной и противоопухолевой активности, а также влияния на сигнальные пути STAT/STAT3. Результаты токсикологического прогнозирования свидетельствуют о низкой предполагаемой токсичности соединения (LD_{50} = 3000 мг/кг), тогда как данные SwissADME указывают на благоприятный прогноз ряда фармакокинетических параметров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1 Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? *Accounts of Chemical Research*. 2008;41(1):69–77.

2 Rollas S, Küçükgüzel ŞG. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*. 2007;12(8):1910–1939.

3 Popiołek Ł. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Medicinal Chemistry Research*. 2017;26(2):287–301.

4 Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M. A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2014;6(2):69–80.

5 Fernandes G.F.S., Salgado H.R.N., Santos J.L. Isoniazid: a review of characteristics, properties and analytical methods. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2017;47(4):298–308.

6 Diallo T. et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(5):454–463.

7 Turgunalieva D.M., et al. Synthesis and antibacterial activity of hydrazones of isonicotinic and salicylic acids based on acetyl derivatives of coumarin and benzo[g][1,3,5]oxadiazocine. *Bulletin of the Karaganda University. Chemistry Series*. 2022;4:25–34.

8 Nurkenov O.A. i dr. Sintez gidrazonov izonikotinovoj i salicilovoj kislot na osnove benzo[G][1,3,5]oksadiazocina. Trudy AO «Institut himicheskih nauk im. A.B. Bekturova». 129.

9 Illarionova E.A. Syrovatskij I.P. Spektrofotometricheskij analiz nekotoryh proizvodnyh izonikotinovoj kisloty. Innovacionnye tehnologii v farmacii. 2021:129–135.

10 Singh J., Sharma D., Bansal R. Synthesis and biological evaluation of 2-substituted-6-(morpholinyl/piperidinyl)pyridazin-3(2H)-ones as potent and safer anti-inflammatory and analgesic agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017;54(5):2935–2945.

11 Munoz-Davila M.J. Role of old antibiotics in the era of antibiotic resistance: highlighted nitrofurantoin for the treatment of lower urinary tract infections. *Antibiotics*. 2014;3(1):39–48.

12 Huttner A., Stewardson A. Nitrofurans: nitrofurazone, furazidine, and nitrofurantoin. *Kucers' The Use of Antibiotics*. 2017:1784–1798.

13 Patil S. et al. Hydrazide-hydrazone small molecules as AIEgens: illuminating mitochondria in cancer cells. *Chemistry – A European Journal*. 2019;25(35):8229–8235.

14 Sreenivasulu R., et al. Synthesis, antitumor evaluation, and molecular docking studies of indole-indazolyl hydrazide-hydrazone derivatives. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly*. 2017;148:305–314.

15 Lipinski C.A. Rule of five in 2015 and beyond: target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;101:34–41.

16 Pai K.N., Bhat K.S. An overview on synthetic aspects and biological activity profiles of hydrazone derivatives. *Discover Chemistry*. 2026;3(1):11.

17 Tzara A., Xanthopoulos D., Kourounakis A.P. Morpholine as a scaffold in medicinal chemistry: an update on synthetic strategies. *ChemMedChem*. 2020;15(5):392–403.

18 Kourounakis A.P, Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: a review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(2):709–752.

19 Berillo D.A., Dyusebaeva M.A. Synthesis of hydrazides of heterocyclic amines and their antimicrobial and spasmolytic activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022;30(7):1036–1043.
20 Khamitova A.E, Berillo D.A. Overview of piperidine and morpholine derivatives as promising sources of biologically active compounds. *Drug Development & Registration*. 2023;12:44–54.
21 Goel K.K., et al. A minireview on the morpholine-ring-containing US FDA approved drugs: a medicinal-chemistry-based analysis from 2013 to 2023. *Synlett*. 2025;36(16):2527–2536.
22 Backes G.L., Segretti L. Synthesis and chelating properties of substituted salicylaldehyde hydrazones in medicinal chemistry. *Polyhedron*. 2020;182:114489.
23 Stražić D., Benković T., Gembarovski D., Kontrec D. Comprehensive ESI-MS and MS/MS analysis of aromatic hydrazones bearing nitro and hydroxy substituents. *International Journal of Mass Spectrometry*. 2014;371:26–34.
24 Pai K.N., Bhat K.S. An overview on synthetic aspects and biological activity profiles of hydrazone derivatives. *Discover Chemistry*. 2026;3(1):11.
25 Dmitriev A.V. et al. Drug-drug interaction prediction using PASS. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2019;30(9):655–664.
26 Banerjee P. et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. 2018;46(W1):W257–W263.
27 Ghosh S. et al. In silico study by using ProTox-II webserver for oral acute toxicity, organ toxicity, immunotoxicity, genetic toxicity endpoints, nuclear receptor signalling and stress response pathways of synthetic pyrethroids. *World Scientific News*. 2019;132:35–51.

ВКЛАД АВТОРОВ:
Берилло Д.А. – научное руководство исследованием, интерпретация результатов и научное редактирование рукописи.
Хамитова А.Е. – проведение экспериментальных исследований, обработка и систематизация полученных данных, подготовка табличного и иллюстративного материала.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Данная работа выполнена при поддержке гранта BR28712227 «Разработка и внедрение высокотехнологичных решений для мониторинга, очистки и рационального использования водных ресурсов в Северо-Казахстанской области в целях обеспечения общественного здравоохранения» (2025-2027 гг.), финансируемого Министерство науки и высшего образования Республики Казахстан.
Заявление об оригинальности: Материал ранее не публиковался и в настоящее время не рассматривается для публикации в других изданиях.

АВТОРЛАРДЫҢ ҮЛЕСІ:
Берилло Д.А. – зерттеуге ғылыми жетекшілік жасау, нәтижелерді интерпретациялау және қолжазбаны ғылыми редакциялау.
Хамитова А.Е. – эксперименттік зерттеулер жүргізу, алынған деректерді өңдеу және жүйелеу, кестелік және иллюстрациялық материалдарды дайындау.
Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.
Қаржыландыру. Бұл жұмыс Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі қаржыландыратын BR28712227 «Қоғамдық денсаулықты қамтамасыз ету мақсатында Солтүстік Қазақстан облысының су ресурстарын мониторингтеу, тазарту және ұтымды пайдалану үшін жоғары технологиялық шешімдерді әзірлеу және енгізу» (2025-2027 жж.) грантының қолдауымен орындалды.
Түпнұсқалық туралы мәлімдеме. Материал бұрын жарияланбаған және қазіргі уақытта басқа басылымдарда жариялау үшін қарастырылып жатқан жоқ.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:
D.A. Berillo – scientific supervision of the study, interpretation of the results, and scientific editing of the manuscript.
A.E. Khamitova – conducting experimental studies, processing and systematization of the obtained data, preparation of tables and illustrative materials.
Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.
Funding. This work was supported by grant BR28712227 «Development and implementation of high-tech solutions for monitoring, purification, and rational use of water resources in the North Kazakhstan Region to ensure public health» (2025–2027), funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan.
Originality Statement. The material has not been previously published and is not currently under consideration for publication elsewhere.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Берилло Дмитрий Александрович - PhD, профессор Департамента науки, НАО «Северо-Казахстанский государственный университет им. Манаша Козыбаева», Республика Казахстан, г. Петропавловск, berillo.d@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-2534-9367 +7707-117-69-74

ISSN 3006-0818 / ISSN 2310-6115 (online)

Хамитова Акжонас Ермековна - лектор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468 +7702-436-39-52

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТТЕР:
Берилло Дмитрий Александрович – PhD, Ғылым департаментінің профессоры, «Манаш Қозыбаев атындағы Солтүстік Қазақстан университеті» КеАҚ, Петропавл қ., Қазақстан Республикасы, berillo.d@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-2534-9367; +7 707 117 69 74.
Хамитова Акжонас Ермековна – Ботаника курсымен фармакогнозия кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468; +7 702 436 39 52.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:
Dmitry Alexandrovich Berillo, PhD, Professor of the Department of Science, Manash Kozybayev North Kazakhstan University, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan, berillo.d@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-2534-9367; +7 707 117 69 74.
Akzhonas Ermekovna Khamitova, Lecturer of the Department of Pharmacognosy with the Course of Botany, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468; +7 702 436 39 52.

Автор корреспондент:
Хамитова Акжонас Ермековна - лектор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468 +7702-436-39-52
Хамитова Акжонас Ермековна – Ботаника курсымен фармакогнозия кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468; +7 702 436 39 52.
Akzhonas Ermekovna Khamitova, Lecturer of the Department of Pharmacognosy with the Course of Botany, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, akzhonas_94@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7978-1468; +7 702 436 39 52.

ФАРМАКОПЕЯ



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА



ФАРМАЦИЯ
КАЗАХСТАНА