

XҒТАР 76.31.29; 76.31.31; 76.29.37
Әдебиетке шолу

<https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-52-71>

Кардиометаболикалық аурулар кезіндегі өсімдік текті DPP-4 ингибиторлары: дәлелдік базаны сыни бағалау және Қазақстан үшін басым бағыттарды айқындау

Қ.Қ. Жапар^{*1} , Д. Саматкызы² , Д.И. Валишаева³ ,
С.И. Рахимова⁴ , А.Р. Акильжанова⁵ 

1,2,3,4,5 Геномдық және дербес медицина зертханасы, «National Laboratory Astana»,
Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан.

(E-mail: ¹kuanysh.zhappar@nu.edu.kz; ²diana.samatkyzy@nu.edu.kz; ³diana.valishayeva@nu.edu.kz; ⁴saule.rakhimova@nu.edu.kz; ⁵sakilzhanova@nu.edu.kz)

Аңдатпа. Семіздік, 2 типті қант диабеті және олармен байланысты кардиометаболикалық асқынулардың таралуының артуы көмірсу алмасуының бұзылыстарын тиімді бақылау мәселесін күрделендіріп, жаңа терапиялық нысаналар мен тәсілдерді іздеу қажеттілігін туындатады. Перспективалы нысаналардың бірі – DPP-4 ферменті, ол GLP-1 және GIP инкретиндік гормондарын инактивациялап, олардың инсулин секрециясы мен постпрандиалдық гликемияны реттеудегі әсерін шектейді. Осыған байланысты табиғи қосылыстар жаңа DPP-4 тежегіштерін әзірлеуге арналған перспективалы химиялық құрылымдардың көзі ретінде қарастырылады. Осы шолудың мақсаты – өсімдік текті DPP-4 тежегіштері туралы эксперименттік деректерді сыни бағалау және Қазақстан үшін перспективалы өсімдік көздері мен химиялық құрылымдарды айқындау. Талдауда қосылыстардың химиялық класы, DPP-4-ті тежеу белсенділігі, фермент көзі, белсенділіктің сандық көрсеткіштері, кинетика мен селективтілік туралы деректер, сондай-ақ өсімдік шикізатының Қазақстандағы әлеуетті қолжетімділігі ескерілді. Ең ауқымды деректер флавоноидтар, халкондар, аурондар және басқа полифенолдар үшін жинақталған. Бербериндік құрылымы бар алкалоидтар да ингибиторлық белсенділігі мен әсер ету механизмінің түсіндірмесі тұрғысынан қызығушылық тудырады. Алайда олардың белсенділігі көбіне микромолярлық деңгейде болып, синтетикалық DPP-4 тежегіштерінен төмен. Дәлелдер базасы эксперименттік жүйелердің айырмашылығы, кинетика мен селективтілік туралы деректердің шектеулілігіне байланысты біркелкі емес. Қазақстан үшін негізгі

Түсті: 13.06.2026. Қабылданды: 15.09.2026. Онлайн қол жетімді: 30.09.2026

* Хат-хабар авторы

бағыт – өсімдік текті қосылыстарды клиникалық практикаға тікелей енгізу емес, жергілікті қолжетімді перспективалы өсімдік көздерін стандартталған әдістермен жүйелі түрде зерттеу.

Түйін сөздер: кардиометаболикалық аурулар; 2 типті қант диабеті; дипептидилпептидаза-4 (DPP-4); инкретиндер; өсімдік текті ингибиторлар.

Кіріспе

Кардиометаболикалық аурулар қазіргі медицинаның ең күрделі мәселелерінің бірі болып табылады, өйткені олар семіздік, 2 типті қант диабеті, артериялық гипертензия, атерогендік дислипидемия және жүрек-қантамырлық асқынуларды қамтитын өзара байланысты бұзылыстардың кең спектрін біріктіреді. Олардың маңыздылығы тек жоғары таралуымен ғана емес, сондай-ақ миокард инфарктісі, инсульт, созылмалы бүйрек ауруы, жүрек жеткіліксіздігі және мерзімінен бұрын өлім қаупін едәуір арттыруымен де анықталады [1-6]. Клиникалық практикада бұл жағдайлар сирек оқшау түрде кездеседі; көбіне олар метаболизмдік және тамырлық бұзылыстар бірін-бірі күшейтетін біртұтас патологиялық континуум түзеді.

Бұл континуумда орталық орынды 2 типті қант диабеті алады. Оның дамуы висцералдық семіздікпен, инсулинге төзімділікпен, төмен қарқынды созылмалы қабынумен және ұйқыбездің β -жасушалары қызметінің бұзылуымен тығыз байланысты. Ерте кезеңдерде инсулинге төзімділік гиперинсулинемия арқылы өтелуі мүмкін, алайда ауру үдеген сайын тұрақты гипергликемия, тотығу стрессі, ақуыздардың гликациясы, эндотелий дисфункциясы және микроциркуляторлық бұзылыстар қалыптасады [1-3]. Сондықтан 2 типті диабетті тек көмірсу алмасуының бұзылысы ретінде ғана емес, кардиометаболикалық және тамырлық қауіптің жүйелік факторы ретінде қарастыру қажет.

2 типті диабет терапиясында елеулі ілгерілеушілік болғанына қарамастан, кардиометаболикалық бұзылыстарды бақылау күрделі міндет болып қала береді. Глюкоза деңгейін төмендетудің өзі ұзақ мерзімді асқыну қаупін азайту үшін әрдайым жеткіліксіз, өйткені пациенттерде семіздік, инсулинге төзімділік, қабынулық фон және тамырлық зақымдану жиі сақталады [1-3]. Осыған байланысты қазіргі терапиялық тәсілдер метаболизмдік гомеостаздың негізгі реттеуші механизмдеріне, соның ішінде инкретиндік жүйеге, көбірек бағытталуда.

2 типті қант диабеті кезіндегі клиникалық тұрғыдан валидтелген терапиялық нысаналардың бірі дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) болып табылады. Бұл фермент глюкозаға тәуелді инсулин секрециясын реттеуге, глюкагонның шамадан тыс секрециясын басуға және постпрандиалдық гликемияны бақылауға қатысатын негізгі инкретиндік гормондар GLP-1 және GIP-ті тез инактивтендіреді [4-7]. Демек, DPP-4 тежелуі эндогендік инкретиндердің әсерін ұзартуға және 2 типті диабеті бар пациенттерде метаболизмдік бақылауды жақсартуға мүмкіндік береді.

DPP-4 тежегіштері пероральды қолданылуы, жақсы көтерімділігі, дене салмағына бейтарап әсері және гипогликемия қаупінің салыстырмалы түрде төмен болуы арқасында 2 типті диабет терапиясында берік орын алды [6-7]. Алайда олардың глюкозаны төмендету әсері әдетте орташа деңгейде қалады, ал дене салмағына және жүрек-қантамырлық нәтижелерге ықпалы қазіргі GLP-1 агонистерімен және қос инкретиндік агонистермен салыстырғанда әлсіздеу [7-9]. Бұл шектеулер DPP-4-тің терапиялық нысана ретіндегі маңызын төмендетпейді, бірақ кейінгі фармакологиялық оңтайландыруда қолданылуы

мүмкін жаңа молекулалық платформалар мен химиялық қаңқаларды іздеу қажеттігін көрсетеді.

Осы тұрғыдан табиғи қосылыстар тіркелген препараттарды тікелей алмастырушы емес, DPP-4-тежегіш молекулаларды әзірлеуге арналған жаңа бастапқы құрылымдардың көзі ретінде қызығушылық тудырады. Өсімдіктер флавоноидтар, халкондар, аурондар, алкалоидтар, антоциандар, фенол қышқылдары және басқа да қосылыс кластары сияқты маманданған метаболиттердің жоғары әртүрлілігімен сипатталады. Бұл молекулалардың бір бөлігі эксперименттік зерттеулерде DPP-4-тежегіш белсенділік көрсетеді, сондықтан оларды әрі қарай стандарттау, селективтілігін тексеру және фармакологиялық валидациялау үшін перспективалы объектілер деп қарастыруға болады [10-11].

Қазақстан үшін бұл бағыттың қосымша өзектілігі бар. Бір жағынан, диабет пен басқа кардиометаболикалық бұзылыстардың таралуының артуы айтарлықтай медициналық жүктеме қалыптастырады. IDF Diabetes Atlas бағалауы бойынша, 2024 жылы Қазақстанда диабеті бар ересек адамдардың саны шамамен 842,3 мыңды құраған, ал 2050 жылға қарай шамамен 1 млн-ға жетуі мүмкін [12]. Екінші жағынан, Қазақстан дәрілік өсімдіктерді, тағамдық дақылдарды және мәдени түрлерді қоса алғанда, биологиялық белсенді қосылыстарды стандартталған іздеу үшін бастапқы база ретінде пайдалануға болатын едәуір өсімдік және аграрлық ресурстық әлеуетке ие [13-17].

Осылайша, осы шолудың фокусы DPP-4-ті 2 типті диабет кезіндегі терапиялық маңызы бар нысана ретінде кардиометаболикалық аурулардың кең контекстінде қарастыруға бағытталған. Өсімдік текті DPP-4-тежегіштері жаңа химиялық қаңқалардың көзі ретінде, сондай-ақ дәлелдерді сыни бағалауға, шикізатты стандарттауға және перспективалы табиғи қосылыстарды кейінгі фармакологиялық тексеруге негізделген Қазақстанға бағдарланған зерттеу күн тәртібін қалыптастыру мүмкіндігі ретінде ерекше назарға алынады.

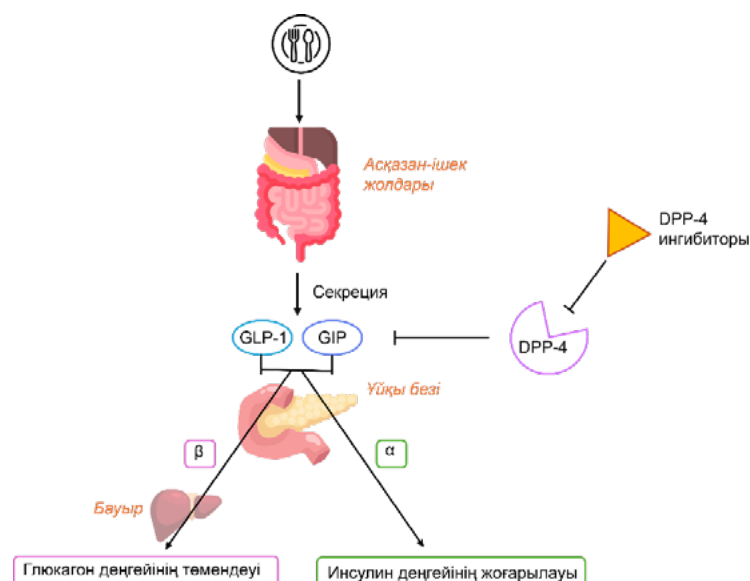
DPP-4 терапиялық нысана ретінде: биологиялық рөлі және тежелу механизмі.

Инкретиндік әсер ауыз арқылы түскен глюкоза сол мөлшердегі глюкозаны көктамыр ішіне енгізумен салыстырғанда инсулин секрециясын айқынырақ күшейтетінімен сипатталады. Бұл ең алдымен GLP-1 және GIP сияқты ішек гормондарының әсерімен түсіндіріледі; олар глюкозаға тәуелді инсулиндік жауапты күшейтеді [4-5]. GLP-1 қосымша глюкагон секрециясын басып, бауырда глюкоза түзілуін шектейді [4-6].

Алайда ағзаның өз инкретиндері өте қысқа өмір сүреді. GLP-1 және GIP-тің белсенді формалары DPP-4 ферментімен тез ыдырайды; бұл фермент пептидтердің N-соңынан дипептидтік фрагментті алып тастайды. Соның нәтижесінде бұл гормондардың физиологиялық әсер ету терезесі бірнеше минутпен ғана шектеледі [5-6].

DPP-4-ті фармакологиялық тежеу белсенді инкретиндердің айналымын ұзартады және олардың физиологиялық әсерін күшейтеді. Бұл постпрандиалдық гликемияны бақылауды жақсартуға, глюкозаға тәуелді инсулин секрециясын арттыруға және глюкагонның орынсыз секрециясын азайтуға әкеледі [4-6]. Мұндай тәсілдің маңызды артықшылығы – инсулинсіз және гипогликемияны өздігінен туындата алатын препараттарсыз қолданғанда гипогликемия қаупінің салыстырмалы түрде төмен болуы [6-7].

DPP-4-ке қосымша қызығушылық бұл ферменттің CD26 ретінде де белгілі болуымен және бірқатар иммундық өзара әрекеттесулерге қатысуымен байланысты. Дегенмен диабет терапиясы контекстінде оның негізгі практикалық маңызы инкретиндік гормондардың инактивтенуімен байланысты [6] (1-сурет).



1-сурет. DPP-4-тің инкретиндерді инактивтендірудегі рөлі. DPP-4 (CD26) – эндотелий жасушаларының, Т-лимфоциттердің бетінде және айналымдағы формада экспрессияланатын сериндік протеаза. Оны тежеу GLP-1 және GIP жартылай ыдырау кезеңін ұзартады, бұл глюкозаға тәуелді инсулин секрециясының күшеюіне және глюкагон секрециясының басылуына әкеледі. GLP-1 агонистерінен айырмашылығы, DPP-4 тежегіштері асқазан-ішек жолының моторикасы мен тәбетке айтарлықтай әсер етпейді.

DPP-4 тежегіштерінің клиникалық қолданылуы

DPP-4 клиникалық тежегіштері пероральды қолданылуы, жақсы көтерімділігі, дене салмағына бейтарап әсері және гипогликемия қаупінің салыстырмалы түрде төмен болуы арқасында 2 типті қант диабеті терапиясында берік орын алды [7]. Олар метформинге қосымша ретінде немесе біріктірілген терапияның бір компоненті ретінде жиі қолданылады. Сонымен қатар бұл кластың бірқатар шектеулері бар. DPP-4 тежегіштерінің глюкозаны төмендету әсері әдетте орташа деңгейде қалады, ал олардың дене салмағына және жүрек-қантамырлық нәтижелерге әсері қазіргі GLP-1 рецепторы агонистерімен және қос инкретиндік агонистермен салыстырғанда әлсіздеу. Ірі клиникалық зерттеулер ситаглиптиннің жалпы бейтарап жүрек-қантамырлық профилін көрсетті, ал саксаглиптин үшін жүрек жеткіліксіздігіне байланысты госпитализация қаупінің жоғарылауы туралы сигнал талқыланды [8-9]. Бұл шектеулер DPP-4-тің клиникалық валидтелген терапиялық нысана ретіндегі маңызын төмендетпейді, бірақ жаңа DPP-4-тежегіш молекулалар мен химиялық қаңқаларды кейінгі фармакологиялық оңтайландыру үшін іздеуге қызығушылықты қолдайды (Кесте 1).

Кесте 1.

Жаңа DPP-4-тежегіш молекулаларға қызығушылықтың сақталу себептері.

Аспект	Қазіргі DPP-4 тежегіштері	Тәсілдің шектеулері	Табиғи қосылыстар үшін маңызы
Гликемиялық бақылау	2 типті қант диабетінде қолданылады және эндогендік инкретиндердің әсерін ұзарту арқылы постпрандиалдық глюкоза реттелуін жақсартады.	Глюкозаны төмендету әсері қазіргі бірқатар инкретинге бағдарланған препараттармен салыстырғанда әдетте орташа.	Кейінгі оңтайландыруға негіз бола алатын жаңа химиялық қаңқаларға қызығушылық сақталады.
Дене салмағы	Әдетте дене салмағына бейтарап әсерімен сипатталады.	Дене салмағын айқын төмендетпейді, бұл семіздік пен метаболизмдік синдром кезінде олардың маңызын шектейді.	Өсімдік қосылыстары қосымша метаболизмдік әлеуеті бар молекулалардың көзі ретінде қарастырылуы мүмкін.
Жүрек- қантамырлық әсерлер	Жалпы алғанда жүрек-қантамырлық қауіпсіздік профилі қолайлы.	Класс өкілдерінің көпшілігі үшін айқын кардиопротекторлық артықшылық көрсетілмеген.	DPP-4-тежегіш белсенділікті антиоксиданттық немесе қабынуға қарсы әсермен үйлестіретін қосылыстар қызығушылық тудырады.
Қауіпсіздік және селективтілік	Клиникалық препараттар DPP-4-ке селективтілікті ескере отырып әзірленген.	Жаңа кандидаттар үшін DPP-8 және DPP-9-ға қатысты селективтілікті тексеру аса маңызды.	Табиғи қосылыстардың фармакологиялық перспективалығын талқыламас бұрын олардың селективтілігін қатаң бағалау қажет.
Химиялық әртүрлілік	Тіркелген препараттар синтетикалық химиялық платформалардың шектеулі санымен ұсынылған.	Класты әрі қарай кеңейту жаңа құрылымдық шешімдерді іздеуді талап етеді.	Өсімдіктер флавоноидтар, халкондар, аурондар, алкалоидтар, антоциандар және басқа қаңқалардың алуан көзі болып табылады.
Трансляциялық әлеует	DPP-4 клиникалық расталған терапиялық нысана болып қала береді.	Нысананың болуы кез келген белсенді <i>in vitro</i> қосылыстың дәрілік кандидат ретінде жарамды екенін білдірмейді.	Табиғи тежегіштерді тіркелген препараттардың тікелей алмастырушысы емес, бастапқы құрылымдар ретінде қарастыру қажет.

DPP-4 ингибиторларының қолданыстағы шектеулері табиғи қосылыстарды жаңа бастапқы молекулалардың көзі ретінде қарастыруға негіз береді (1-кесте). Қазіргі DPP-4 тежегіштері жоғарыда атап өткендей дәлелденген клиникалық құндылыққа ие. Алайда олардың әсері негізінен гликемиялық бақылауды жақсартуға бағытталған және әдетте дене салмағын айқын төмендетумен немесе кең кардиометаболикалық артықшылықпен қатар жүрмейді [7-9].

Бірінші маңызды қорытынды: табиғи қосылыстарды тіркелген DPP-4 тежегіштерінің тікелей аналогтары немесе алмастырғыштары ретінде қарастыруға болмайды. Олардың рөлін жаңа химиялық қаңқалардың көзі ретінде анықтау анағұрлым дұрыс. Бұл әсіресе флавоноидтар, халкондар, аурондар, алкалоидтар және антоциандар үшін маңызды, өйткені бұл кластар синтетикалық глиптиндерден өзгеше құрылымдық әртүрлілікке ие [10-11].

Екінші қорытынды қауіпсіздік пен селективтілікке байланысты. Клиникалық препараттар үшін DPP-4-тің DPP-8 және DPP-9-ға қатысты селективтілігі принциптік талап болып табылады. Сондықтан табиғи кандидаттар үшін тек тяжелу пайызын немесе IC₅₀ мәнін көрсету жеткіліксіз. Кинетикалық зерттеулер, селективтілікті тексеру және ықтимал зертханалық артефактілерді бақылау қажет, әсіресе боялған және полифенолдық қосылыстар үшін [18-20].

Үшінші қорытынды трансляциялық әлеуетке қатысты. Табиғи қосылыс *in vitro* жағдайында микромолярлық белсенділік көрсетсе де, бұл оның дәрілік кандидат ретінде жарамды екенін білдірмейді. Кейінгі әзірлеу үшін ерігіштік, тұрақтылық, биожетімділік, шикізат құрамының қайталанғыштығы және химиялық оңтайландыру мүмкіндігі маңызды. Сондықтан 1-кесте бүкіл мақалаға шеңбер береді: табиғи DPP-4 тежегіштерін дайын фитопрепарат ретінде емес, бірізді фармакологиялық тексеруге арналған бастапқы молекулалар ретінде бағалау қажет.

DPP-4 ингибиторлары, GLP-1 рецепторының агонистері және қос инкретиндік агонистер инкретиндік жүйеге әсер еткенімен, әрқайсысының клиникалық қолданылу аясы мен терапиялық рөлі әртүрлі (2-кесте) [4-9].

Кесте 2.

DPP-4 тежегіштерінің қазіргі инкретинге бағдарланған тәсілдер арасындағы орны.

Тәсіл	Негізгі механизм	Артықшылықтары	Шектеулері
DPP-4 тежегіштері	GLP-1 және GIP-тің ферменттік инактивтенуін басып, эндогендік инкретиндердің әсерін ұзартады.	Пероральды қабылдау, жақсы көтерімділік, гипогликемия қаупінің төмендігі, дене салмағына бейтарап әсер.	Гликемияның орташа төмендеуі, дене салмағына айқын әсердің болмауы, шектеулі кардиометаболикалық артықшылықтар.
GLP-1 рецепторы агонистері	GLP-1 рецепторын белсендіреді, глюкозаға тәуелді инсулин секрециясын күшейтеді, глюкагонды басады және тәбетке әсер етеді.	Дене салмағын анағұрлым айқын төмендету және бірқатар кардиометаболикалық көрсеткіштерді жақсарту.	Көптеген препараттарға инъекциялық енгізу жолы тән, асқазан-ішек жағымсыз әсерлері және жоғары құны болуы мүмкін.
Қос инкретиндік агонистер	Көбіне GLP-1 және GIP сияқты бірнеше инкретиндік жолдарға әсер етеді.	Дене салмағына және гликемиялық бақылауға анағұрлым айқын әсер.	DPP-4 тежегіштері емес және басқа фармакологиялық стратегияға жатады.
Өсімдік текті DPP-4 тежегіштері	<i>In vitro</i> ферменттік тестілерде DPP-4 белсенділігін ықтимал басады.	Жаңа химиялық қаңқаларды ұсынады және бірнеше биологиялық әсерді үйлестіре алады.	Кинетика, селективтілік, тест-жүйелерді стандарттау және <i>in vivo</i> растау жиі жетіспейді.

GLP-1 рецепторы агонистерімен салыстыру өсімдік қосылыстарының перспективалығын дұрыс түсіндіру үшін ерекше маңызды. GLP-1 агонистері рецепторды тікелей ынталандыру арқылы әсер етеді және дене салмағына әрі метаболизмдік профильге көбіне айқынырақ ықпал етеді. Ал DPP-4 тежегіштері эндогендік инкретиндердің әсерін жанама түрде күшейтеді, сондықтан олардың фармакологиялық әсері әдетте орташа. Бұл табиғи DPP-4 тежегіштерін ең алдымен молекулалық прототиптер ретінде бағалау қажет екенін білдіреді, оларды қазіргі инкретиндік препараттарға дербес балама ретінде қарастыру дұрыс емес.

Қос инкретиндік агонистермен салыстыру тағы бір маңызды жайтты көрсетеді. Диабет пен семіздіктің қазіргі терапиясы метаболизмдік жолдарға көпнысаналы әсер ету бағытына қарай дамып келеді. Сондықтан өсімдік қосылыстары үшін DPP-4-тежегіш қасиеттер ғана емес, сонымен қатар антиоксиданттық, қабынуға қарсы немесе липид-модуляциялаушы белсенділік сияқты ілеспе биологиялық әсерлер де ықтимал қызықты. Алайда мұндай қосымша әсерлер заттың полифенолдарға немесе басқа табиғи кластарға жатуына қарап автоматты түрде емес, эксперименттік түрде расталуы тиіс.

Осылайша, 2-кесте тек терапиялық тәсілдерді салыстыру ғана емес, шолудың әрі қарайғы логикасын негіздеу қызметін де атқарады.

Табиғи қосылыстар жаңа DPP-4 тежегіштерінің көзі

Бұл тақырыпта табиғи қосылыстардың артықшылығын клиникалық терапияға дайын балама ретінде емес, бастапқы құрылымдардың көзі ретінде қарастырған дұрыс. Тиімді глюкозаны төмендететін препараттар бар болғанымен, тиімділік, көтерімділік және селективтіліктің өзгеше арақатынасына ие жаңа молекулаларға қажеттілік сақталады [10-11].

Өсімдіктер маманданған метаболиттердің жоғары әртүрлілігі арқасында бастапқы молекулалардың ерекше маңызды көзі болып табылады. Бұл қосылыстар эволюция барысында қорғаныс, бейімделу және жасушааралық сигнал беру молекулалары ретінде қалыптасты, сондықтан олар химиялық қаңқалардың байлығымен, функционалдық қанықтылығымен және кеңістіктік ұйымдасуының әртүрлілігімен ерекшеленеді [10-11].

Сонымен қатар *in vitro* ферменттік тестілердің нәтижелерін дайын дәрілік әлеуеттің көрсеткіші ретінде автоматты түрде түсіндіруге болмайды. Өсімдік объектілеріне экстракт құрамының өзгергіштігі, шикізатты алу жағдайларына тәуелділік және жеке заттарды бөліп алудың күрделілігі тән. Сондықтан белсенділік жеке молекулалар деңгейінде, қайталанғыштық пен әдістемелік сенімділікті ескере отырып расталуы тиіс [10-11].

Қазақстандық контекст: медико-биологиялық өзектілік және ресурстық база

Бұл шолуда Қазақстандық контекст қосылыстар каталогына қосымша географиялық түсініктеме ретінде емес, дербес іріктеу критерийі ретінде қарастырылады. Мұндай тәсіл табиғи DPP-4 тежегіштерінің сипаттамалық тізімінен кейінгі зерттеулерге арналған кандидаттарды анағұрлым қолданбалы басымдық беру жүйесіне өтуге мүмкіндік береді.

Бағыттың медико-биологиялық өзектілігі кардиометаболикалық аурулардың қоғамдық денсаулық сақтаудағы басым мәселелер қатарына енуімен байланысты. Ұлттық скринингтік бағдарламалар гипертензияны, жүректің ишемиялық ауруын және диабетті ерте анықтауды қамтиды, бұл осы аурулар тобының ел үшін жүйелік маңызын көрсетеді, WHO/Eurore деректері бойынша [21]. Осы тұрғыдан DPP-4 инкретиндік жауапты және 2 типті қант диабеті кезіндегі постпрандиалдық гликемияны бақылауды реттеумен байланысты клиникалық расталған нысана ретінде қызықты. Сондықтан табиғи DPP-4-тежегіш молекулаларды іздеу Қазақстан үшін тек жалпы ғылыми ғана емес, қолданбалы маңызға да ие, өйткені ол жергілікті өсімдік және аграрлық шикізат базасымен, сондай-ақ отандық фармакологиялық зерттеулердің дамуымен байланысты болуы мүмкін.

Тақырыптың ресурстық маңызы Қазақстанның биологиялық белсенді қосылыстарды

стандартталған іздеу үшін пайдалануға болатын өсімдік және аграрлық әлеуетімен анықталады. Бұл топқа фитохимиялық профилирлеу, шикізат өзгергіштігін бағалау және кейінгі фармакологиялық тексеру жүргізуге болатын дәрілік өсімдіктер, тағамдық дақылдар және мәдени түрлер жатады [13-17].

Практикалық тұрғыдан Қазақстан үшін әлемдік әдебиетте DPP-4-тежегіш белсенділік сипатталған барлық өсімдіктер емес, бірнеше шартқа бір уақытта сәйкес келетін объектілер басымдық алуы тиіс. Оларға жеке белсенді қосылыстардың болуы, ферменттік деректердің қабылданарлық сапасы, химиялық стандарттау мүмкіндігі, шикізаттың қолжетімділігі, өсіру немесе расталған ресурстық база, сондай-ақ әрі қарайғы зертханалық зерттеулердің шынайылығы жатады.

Осылайша, мақаланың Қазақстандық фокусы зерттеу логикасын қалыптастыруда көрінеді: табиғи DPP-4 тежегіштері бойынша әлемдік дәлелдік базадан жергілікті релевантты өсімдіктерді таңдауға, оларды химиялық стандарттауға және бірізді фармакологиялық валидациялауға өту.

Зерттеу әдістері.

Шолудың мақсаты мен міндеттері

Осы шолудың мақсаты – өсімдік текті DPP-4 тежегіштері туралы эксперименттік деректерді сыни бағалау және кейінгі зерттеулер үшін өсімдік көздері мен молекулалық қаңқаларды Қазақстанға бағдарланған басымдық беру жүйесін ұсыну. Негізгі назар тек DPP-4-тежегіш белсенділік деңгейіне ғана емес, тест-жүйелердің сенімділігіне, деректердің қайталанғыштығына, селективтілікке, зертханалық артефактілер қаупіне, сондай-ақ өсімдік шикізатының Қазақстанда болуы немесе әлеуетті қолжетімділігіне аудару.

Шолудың міндеттері

- 1) өсімдік текті DPP-4 тежегіштері туралы жарияланған деректерді фермент көзі, тест-жүйе типі, IC_{50} , кинетика және селективтілік тұрғысынан сыни бағалау;
- 2) ең сенімді дәлелдік базасы бар химиялық кластар мен молекулалық қаңқаларды бөліп көрсету;
- 3) Қазақстан үшін ғылыми, шикізаттық немесе аграрлық тұрғыдан релевантты өсімдік көздерін анықтау;
- 4) жергілікті немесе әлеуетті қолжетімді шикізат негізінде әрі қарайғы зерттеулер үшін кандидаттарға басымдық беру жүйесін ұсыну;
- 5) *in vitro* белсенділіктен фармакологиялық тұрғыдан негізделген lead compounds-қа өту үшін қажетті эксперименттік кезеңдерді белгілеу.

Шолу әдістері

Осы шолу деректерді жүйелеу элементтері бар құрылымдалған сыни әдебиет шолуы ретінде орындалды. Жарияланымдарды іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect және Google Scholar дерекқорларында “DPP-4 inhibitor”, “dipeptidyl peptidase-4”, “natural compounds”, “plant-derived inhibitors”, “flavonoids”, “alkaloids”, “cardiometabolic diseases”, “type 2 diabetes” және “Kazakhstan” кілт сөздерінің комбинацияларын пайдалану арқылы жүргізілді. Қосымша түрде релевантты шолулар мен түпнұсқа эксперименттік жұмыстардың әдебиеттер тізімі арқылы табылған мақалалар талданды.

Шолуға DPP-4-тежегіш белсенділігі жеке табиғи қосылыстар, өсімдік экстракттары немесе химиялық сипатталған фракциялар үшін көрсетілген түпнұсқа зерттеулер енгізілді. Фермент көзі, IC_{50} мәндері, тест-жүйе типі, тежелу кинетикасы және DPP-8 мен DPP-9 туыстас ферменттеріне қатысты селективтілік туралы мәліметтер көрсетілген жұмыстарға басымдық берілді. Шолу мақалалары негізінен мәселені контекстуализациялау үшін

қолданылды, бірақ бастапқы эксперименттік дерек көзі ретінде қарастырылған жоқ.

Қазақстанға бағдарланған бөлім үшін жергілікті флорамен, аграрлық шикізат базасымен немесе Қазақстанда өсіру мүмкіндігімен әлеуетті байланысы бар өсімдік көздері бөлек бағаланды. Кандидаттардың басымдылығы DPP-4-тежегіш белсенділік деңгейі, эксперименттік әдістеменің сенімділігі, белсенді қосылыстың химиялық интерпретациялануы, шикізатты стандарттау мүмкіндігі және кейінгі фармакологиялық тексерудің перспективалылығы сияқты критерийлер жиынтығы негізінде анықталды. Шолудың әдіснамалық логикасы PRISMA 2020-де қолданылатын дереккөздерді ашық іріктеу және сыни бағалау қағидаттарын, обзорлық жұмыс үшін қолдануға болатын деңгейде, ескере отырып құрылды [22].

Әдебиетті іздеу 2000 жылғы қаңтардан 2026 жылғы мамырға дейінгі кезеңді қамтыды. Өсімдік текті DPP-4 тежегіштеріне арналған эксперименттік бөлімде негізгі жарияланымдар массиві 2009-2025 жылдарды қамтыды, ал одан ертерек жұмыстар диабет патофизиологиясын, инкретиндік жүйені және DPP-4-тің клиникалық маңызын сипаттау үшін пайдаланылды.

Нәтижелер.

Өсімдік текті DPP-4 тежегіштеріне Қазақстанға бағдарланған басымдық беру

Өсімдік текті DPP-4 тежегіштері туралы жарияланған деректер эксперименттік нәтижелердің біркелкі емес массивін құрайды. Олар фермент көзі, субстрат түрі, тест-жүйе форматы, сигналды тіркеу тәсілі және зерттелген қосылыстардың химиялық сипатталу деңгейі бойынша ерекшеленеді. Сондықтан белсенді молекулаларды жай ғана тізіп шығудың ғылыми құндылығы шектеулі. Анағұрлым өнімді тәсіл – фармакологиялық сенімділік пен Қазақстан үшін қолданбалы релеванттылық критерийлерін ескере отырып, қосылыстар мен өсімдік көздерін сыни басымдыққа қою.

Критерийлердің бірінші тобына жеке қосылыстың қолданылуы, IC_{50} сандық мәнінің болуы, рекомбинантты адам DPP-4 ферментінің қолданылуы, тежелу кинетикасының сипатталуы, ықтимал артефактілерді бақылау және DPP-8 мен DPP-9-ға қатысты селективтілікті бағалау жатады. Екінші топқа өсімдіктің немесе туыстас түрлердің Қазақстанда болуы, өсіру мүмкіндігі, шикізаттың қолжетімділігі, жергілікті үлгілердің фитохимиялық құрамы туралы деректердің болуы және стандарттау перспективасы кіреді.

Осы тұрғыдан ең перспективалысы жарияланған белсенділігі бар барлық қосылыстар емес, DPP-4-тежегіш белсенділігін қайталанымды түрде көрсететін, химиялық тұрғыдан түсіндірілетін кластарға жататын, әдістемелік сенімділігі қабылданарлық және Қазақстандық зерттеулер үшін әлеуетті қолжетімді өсімдік көздерімен байланысты кандидаттар болып табылады.

Флавоноидтар

Флавоноидтар табиғи DPP-4 тежегіштері арасында ең көп зерттелген топ болып табылады. Бұл класс үшін белсенділіктің болуын ғана емес, құрылым–белсенділік байланысының алғашқы заңдылықтарын да талқылауға мүмкіндік беретін ең үлкен деректер массиві жинақталған. Жүйелі шолуда және кейінгі жұмыстарда флавоноид молекуласының құрылымындағы шағын өзгерістердің өзі тежелу күшін айтарлықтай өзгерте алатыны көрсетілген [18,23].

Ең сенімді мысалдардың бірі – *Lens culinaris* тұқымдарынан бөлінген флавонол-гликозидтер. Олар үшін рекомбинантты адам DPP-4 ферментінде IC_{50} мәндері 27–36 мкМ диапазонында алынған, бұл молекулаларды жақсы анықталған тест-жүйеде сандық түрде расталған белсенділігі бар табиғи тежегіштердің маңызды мысалы етеді [24]. Цитрус

және басқа флавоноидтар зерттеулерінде жекелеген гликозидтер мен агликондардың микромолярлық белсенділік көрсететіні анықталған, бірақ әсердің айқындылығы гликозилдену дәрежесіне, гидроксил топтарының орналасуына және молекуланың жалпы кеңістіктік ұйымдасуына байланысты [18,23].

Сонымен қатар флавоноидтар бойынша деректерді ферменттің шығу тегі, субстраттар, буферлік жағдайлар және нәтижелерді ұсыну форматы арасындағы айырмашылықтарға байланысты сақтықпен түсіндіру керек. Дәл осы айырмашылықтар жеке жарияланымдар арасындағы алшақтықты көп жағдайда түсіндіреді [18,23].

Фенол қышқылдары

Фенол қышқылдары бойынша деректер флавоноидтарға қарағанда жалпы алғанда аз қайталанымды. Кофеин, галл және хлороген қышқылдары сияқты жекелеген молекулалар үшін оң да, қайшылықты да нәтижелер жарияланған. Бұл жақсы белгілі табиғи қосылыстар үшін де белсенділік туралы қорытынды нақты эксперимент жағдайлары мен әдістемелік пысықталу дәрежесіне тәуелді екенін көрсетеді [18,23].

Сонымен қатар фенол қышқылдарын зерттеу кинетикалық талдаумен және интерференциялаушы факторларды бақылаумен сирек қатар жүреді, бұл әртүрлі жұмыстар арасындағы нәтижелердің салыстырмалылығын төмендетеді.

Таниндер, проантоцианидиндер және күрделі полифенолдық кешендер

Таниндер, проантоцианидиндер және басқа күрделі полифенолдық жүйелер үшін дәлелдік база көбіне экстракттар мен фракцияларға негізделген. Мұндай жүйелер үшін DPP-4 тежелуі ферменттік тестілерде де, күрделірек биологиялық модельдерде де сипатталған. Алайда бұл жағдайларда байқалған белсенділікті нақты молекуламен бізмәнді байланыстыру әсіресе қиын [18].

Қосымша түрде полифенолдық жүйелер оптикалық және матрицалық артефактілер қаупін арттырады, әсіресе флуориметриялық тестілерде. Сондықтан мұндай нәтижелерді дәрілік әлеуеттің түпкілікті дәлелі ретінде емес, құрамды әрі қарай деконволюциялаудың негізі ретінде қарастыру керек [18].

Алкалоидтар

Алкалоидтар белсенділік пен әдістемелік деректер сапасының үйлесімі тұрғысынан табиғи DPP-4 тежегіштерінің ең перспективалы топтарының бірі болып табылады. Ерекше орынды берберин алады; ол үшін IC_{50} шамамен 13,3 мкМ болатын DPP-4-тің бәсекелі тежелуі анықталған [25]. Бұл берберин қаңқасын ерекше маңызды етеді, өйткені мұнда белсенділік туралы ғана емес, тежелу механизмі туралы да мәліметтер бар.

Жалпы алғанда алкалоидтарды зерттеу көптеген полифенолдық жұмыстарға қарағанда әдістемелік тұрғыдан қатаңырақ. Негізгі шектеулер барлық жарияланымдарда селективтілік пен кинетика бойынша толық деректердің берілмеуімен байланысты [19-20,25].

Терпеноидтар және басқа кластар

Терпеноидтар және аз ұсынылған басқа кластар үшін дәлелдік база әзірге фрагменттік күйде, дегенмен мазмұнды мысалдар бар. Жекелеген тритерпеноидтар, сапониндер және гинзенозидтер үшін DPP-4-ке қатысты тежегіш белсенділік көрсетілген, бұл ықтимал химиялық қаңқалар спектрін кеңейту тұрғысынан маңызды [26-28].

Бұл деректер DPP-4 тежегіштерінің химиялық әртүрлілігі туралы түсінікті кеңейтсе де, мұндай қосылыстардың көпшілігі үшін тәуелсіз растаулар аз, кинетика мен селективтілік сирек ұсынылған. Сондықтан бұл топ перспективалы, бірақ жеткіліксіз дамыған болып қалады.

Талқылау.

DPP-4 тежелуінің құрылымдық-функционалдық заңдылықтары

Жарияланған деректерді талдау флавоноидтар мен туыстас полифенолдардың ең толық зерттелгенін көрсетеді. Бұл класта гидроксил топтарының саны мен орналасуындағы, сондай-ақ гликозилдену дәрежесіндегі шағын өзгерістер тежелу күшін айтарлықтай өзгерте алатын қайталанатын заңдылықтарды талқылауға болады [18,23-24].

Флавоноидтар үшін тұрақты үрдістердің бірі – агликондармен салыстырғанда шамадан тыс гликозилдену кезінде белсенділіктің төмендеуі, бірақ бұл ереже абсолютті емес. Ықтимал түсіндірме молекуланың полярлығы мен көлемінің артуымен байланысты, бұл ферменттің каталитикалық аймағында орналасуын нашарлатуы мүмкін. Сонымен бірге жекелеген гликозидтер елеулі белсенділікті сақтайды және оларды әрі қарайғы талдаудан шығаруға болмайды [18,23-24].

Халкондар мен аурондар жақсы белсенділік мәндерін және классикалық флавонолдардан химиялық айырмашылықты үйлестіретіндіктен ерекше қызығушылық тудырады. Бұл оларды кейінгі модификация үшін тартымды бастапқы қаңқалар етеді [29-31].

Өсімдік текті DPP-4 тежегіштері туралы деректердің сенімділігін бағалау

Жеке қосылыстар қолданылған, тест-жүйе нақты сипатталған, фермент көзі, субстрат, буферлік жағдайлар және кем дегенде базалық тежелу кинетикасы көрсетілген зерттеулерді ең сенімді деп санауға болады [18,23-35]. Белсенділіктің тәуелсіз расталуы және DPP-8 мен DPP-9 туыстас ферменттеріне қатысты селективтілікті бағалау қосымша артықшылық болып табылады [19-20].

Әлсіз деректер көбіне үш жағдаймен байланысты: белсенділік тек экстракт немесе фракция үшін көрсетілген, негізгі әдістемелік детальдар жоқ немесе боялған және полифенолдық қосылыстар үшін зертханалық бөгеттер бақыланбаған [18]. Сондықтан ықтимал артефактілер жоққа шығарылмаса, тежелудің жоғары мәндерінің өзі сақтықпен түсіндірілуі тиіс.

Жаңа DPP-4 тежегіштерін әзірлеуге арналған ең перспективті молекулалар

Белсенділік пен деректер сенімділігін ескере отырып, бірнеше бағыт анағұрлым негізді көрінеді. Бірінші топ – флавоноидтар және флавонол-гликозидтер; олар бойынша *in vitro* деректер ғана емес, құрылым-белсенділік байланысы туралы мәліметтер де бар [18,23-24]. Екінші топ – алкалоидтар, ең алдымен берберин қаңқасы [25]. Үшінші топ – *Helichrysum arenarium*, *Coreopsis lanceolata* және *Angelica keiskei*-ден алынған халкондар мен аурондар; олар жақсы белсенділік мәндерін көрсетеді және кейінгі оңтайландыру платформалары ретінде қызықты [29-32].

Практикалық тұрғыдан Қазақстан үшін үш шартқа бір уақытта сәйкес келетін өсімдік объектілері ерекше қызықты: олар бойынша DPP-4-тежегіш белсенділік туралы жарияланған деректер бар, олар қолжетімді немесе әлеуетті өсірілетін шикізат базасымен байланысты және химиялық стандарттауға мүмкіндік береді. Бұл топқа *Aronia melanocarpa*, *Lens culinaris*, *Helichrysum arenarium*, *Rosa* spp. және берберин туындыларын қоса алғанда жекелеген алкалоидтық қаңқаларды жатқызуға болады. Алайда бұл бағыттардың әрқайсысы үшін жергілікті қайта тексеру қажет: Қазақстандық үлгілерді фитохимиялық профилирлеу, рекомбинантты адам DPP-4 ферментінде тестілеу, артефактілерді бақылау,

кинетика және селективтілік (3 кесте).

Кесте 3.

Өсімдік көздері мен молекулалық қаңқаларға Қазақстанға бағдарланған басымдық беру жүйесі.

Басымдық	Өсімдік көзі немесе молекулалық қаңқа	Негізгі белсенді қосылыс	Дәлелділік деңгейі	Қазақстан үшін релеванттылығы	Негізгі шектеу
Жоғары	Егістік жасымық / <i>Lens culinaris</i>	Робинин; кемпферол гликозидтері	Жоғары: жеке қосылыстар, рекомбинантты адам DPP-4, IC ₅₀ мәндері көрсетілген	Жасымық Солтүстік Қазақстан үшін аграрлық тұрғыдан шынайы дақыл болып табылады	Жергілікті Қазақстандық үлгілерге химиялық профилирлеу және DPP-4 тестілеу қажет
Жоғары / орташа	Құмдық салаубас / <i>Helichrysum arenarium</i>	Халконарингенин гликозидтері; ауреузидин гликозиді	Жоғары: бірнеше белсенді гликозид, рекомбинантты адам DPP-4	Бір өсімдік көзі құрылымы әртүрлі бірнеше кандидат береді, бұл салыстырмалы фитохимиялық бағалау үшін қолайлы	Жергілікті шикізат базасын, өсіру жағдайларын және шикізатты стандарттау мүмкіндігін растау қажет
Жоғары / орташа	Қаражемісті арония / <i>Aronia melanocarpa</i>	Цианидин-3,5-диглюкозид	Орташа: айқын белсенділік сипатталған, бірақ рекомбинантты адам DPP-4 емес; әдебиетте шошқа DPP-4 ферменті көрсетілген.	Қазақстанда өсірілген үлгілердің фитохимиялық сипаттамасы туралы деректер бар [13]	Рекомбинантты адам DPP-4 ферментінде белсенділікті қайта тексеру қажет
Орташа	Итмұрын / раушан <i>Rosa spp.</i>	Ругозин А; ругозин В	Орташа: белсенділік <i>Rosa gallica</i> үшін сипатталған	<i>Rosa</i> туысы Қазақстанда кездеседі және салыстырмалы хемотиптеу объектісі бола алады [15]	<i>Rosa gallica</i> бойынша деректерді LC-MS/MS растаусыз жергілікті түрлерге тікелей көшіруге болмайды
Орташа	Берберин қаңқасы	Берберин және оның туындылары	Орташа/жоғары: DPP-4 тежелуі және әсер механизмі туралы деректер бар	Кейінгі оңтайландыру және туыстас табиғи көздерді скринингтеу үшін химиялық қаңқа ретінде қызықты	Шектеулер биожетімділікпен, селективтілікпен және жергілікті шикізат базасын тексеру қажеттілігімен байланысты

Қолданыстағы өсімдік препараттары және коммерцияландыру перспективалары
 Әлемдік тәжірибе DPP-4-тежегіш белсенділігі бар өсімдіктер жеке молекулалардың көзі ретінде ғана емес, стандартталған фитопрепараттардың негізі ретінде де қызығушылық тудыруы мүмкін екенін көрсетеді. Алайда мұндай жағдайларда да ең шынайы бағыт ферменттік белсенділікті клиникалық практикаға тікелей көшіру емес, молекулаларды кезең-кезеңімен бөліп алу, шикізатты стандарттау және фармакологиялық валидация болып қала береді.

Қазақстанда басым өсімдік объектілерінің бір бөлігі фармакопоялық немесе соған

жақын практикалық маңызға ие. Бұл ең алдымен құмдық салаубас пен итмұрынға қатысты. Арония мен жасымық көбіне тағамдық немесе аграрлық дақыл мәртебесін сақтайды, дегенмен олар жеке молекулалар мен стандартталған экстракттардың әлеуетті көзі ретінде қызығушылық тудырады [13-16].

Тұйық тұстар мен даму бағыттары.

Табиғи DPP-4 тежегіштері бойынша әдебиет базасының негізгі мәселесі – нәтижелердің жиі әртүрлі жағдайларда алынуы және сондықтан оларды тікелей салыстырудың қиындығы. Фермент көзі, субстрат, матрица, буферлік жағдайлар, температуралық режим және сигналды тіркеу тәсілі ерекшеленеді. Ұқсас флуоресценттік тестілер қолданылғанның өзінде өлшеу параметрлері белсенділіктің қорытынды бағасына едәуір әсер етуі мүмкін [18-20].

Екінші маңызды мәселе – тежелу механизмі және селективтілік туралы мәліметтердің тапшылығы. Көптеген жұмыстарда тек IC₅₀ келтіріледі, бірақ кинетика және DPP-8 мен DPP-9-ға әсерін тексеру жоқ. Кейінгі әзірлеу үшін бұл елеулі шектеу болып табылады, өйткені қауіпсіздік пен фармакологиялық перспективалылық көбіне селективтілікке тәуелді [19-20].

Саланың келесі даму кезеңі жаңа бытыраңқы скрининг массивтерін көбейту емес, бұрын анықталған лидерлерді стандартталған қайта тексеру болуы тиіс. Ол үшін біріздендірілген тестілеу жағдайлары, ортогоналды әдістер, кинетикалық талдау және селективтілікті міндетті бағалау қажет. Тек осыдан кейін ғана жасушалық модельдерге, метаболизмдік тұрақтылықты тексеруге және кейінгі химиялық оңтайландыруға сенімді өтуге болады.

Қорытынды.

Өсімдік текті DPP-4 тежегіштерін зерттеу нәтижелері олардың 2 типті қант диабетін емдеуде қолданылатын қазіргі дәрілік заттарға тікелей балама ретінде емес, жаңа фармакологиялық әсері бар молекулаларды іздеудің перспективті көзі ретінде қарастырылуы тиіс екенін көрсетеді. Табиғи қосылыстардың негізгі ғылыми құндылығы олардың құрылымдық алуан түрлілігінде және жаңа дәрілік молекулаларды әзірлеу үшін бастапқы құрылымдар ретінде пайдаланылу мүмкіндігінде жатыр [10-11]. Қазіргі деректердің негізгі бөлігі флавоноидтар, халкондар, аурондар және басқа полифенолдық қосылыстарға қатысты. Флавоноидтар үшін құрылым мен белсенділік арасындағы байланыс, тежелу кинетикасы және DPP-4 ферментімен өзара әрекеттесу ерекшеліктері салыстырмалы түрде жақсы сипатталған [23]. Сонымен қатар, берберин тәрізді алкалоидтар да DPP-4 белсенділігін төмендету мүмкіндігіне байланысты қызығушылық тудырады [25].

Сонымен бірге өсімдік текті DPP-4 тежегіштері жөніндегі ғылыми деректердің біркелкі еместігі маңызды шектеу болып табылады. Әртүрлі зерттеулерде ферменттің шығу тегі, субстрат, тәжірибелік орта, инкубация жағдайлары және белсенділікті анықтау әдістері ерекшеленеді. Сондықтан әртүрлі жұмыстарда алынған IC₅₀ мәндерін тәжірибелік жағдайларды ескермей тікелей салыстыру шектеулі ғылыми құндылыққа ие [18-20]. Осыған байланысты болашақ зерттеулерде тежелу түрін, ферментпен өзара әрекеттесу сипатын және тежелу кинетикасын анықтауға басымдық берілуі қажет [23].

DPP-4-ке қатысты белсенділікті DPP-8 және DPP-9 ферменттеріне әсерімен қатар бағалау да маңызды. DPP-4 тежегіштерінің фармакологиялық қасиеттерін сипаттауда нысанаға қатысты селективтілік олардың қауіпсіздігін бағалаудың маңызды құрамдас бөлігі болып табылады [19-20]. Сондықтан табиғи қосылыстар үшін де DPP-4-ке қатысты белсенділікпен қатар DPP-8 және DPP-9-ға әсерін анықтау қажет. Бұдан басқа, полифенолдық

қосылыстармен жүргізілетін ферменттік сынақтарда тәжірибелік нәтижелерді бұрмалауы мүмкін факторларды ескеру керек. Флавоноидтардың ақуыздарға бай ортадағы тежегіштік әсерінің өзгеруі тәжірибелік жағдайлардың нәтижеге ықпал ететінін көрсетеді [18]. Осы себепті жоғары белсенділік көрсеткен қосылыстардың әсері тәуелсіз әдістермен расталуы тиіс.

Фермент деңгейінде анықталған DPP-4 тежелуі қосылыстың емдік тиімділігін өздігінен дәлелдемейді. Перспективалы молекулаларды әрі қарай зерттеу барысында олардың химиялық тұрақтылығы, ерігіштігі, сіңірілуі, биожетімділігі және ағзадағы метаболизмі сияқты қасиеттері ескерілуі қажет. Осылайша, ферменттік белсенділікті анықтау фармакологиялық зерттеудің бастапқы кезеңі ретінде қарастырылып, кейін жасушалық және жануарлық модельдерде қосымша зерттеулер жүргізілуі тиіс [10–11].

Қазақстан үшін жергілікті өсімдік ресурстарын зерттеу ерекше ғылыми маңызға ие. Осы тұрғыдан *Lens culinaris*, *Helichrysum arenarium*, *Aronia melanocarpa*, *Rosa* туысының өкілдері және жекелеген берберин туындылары перспективалы нысандар ретінде қарастырылуы мүмкін. *Lens culinaris* тұқымдарынан бөлінген флавонол гликозидтерінің DPP-4 тежегіштік белсенділігі туралы деректер бұл бағыттың негізділігін көрсетеді [24]. Қазақстанда өсірілген *Aronia melanocarpa* үлгілерінің фитохимиялық және биологиялық қасиеттері де сипатталған [13]. Сонымен қатар *Helichrysum arenarium*, *Rosa* туысының түрлері және Қазақстан флорасының дәрілік өсімдіктері бойынша қолда бар мәліметтер жергілікті шикізатты одан әрі зерттеуге негіз береді [14–17].

Алайда шетелдік өсімдік үлгілерінде алынған нәтижелерді Қазақстанның жергілікті шикізатына тікелей қолдануға болмайды. Өсімдіктің химиялық құрамы түрге, генотипке, өсіру жағдайына, жинау мерзіміне және сақтау тәсіліне байланысты өзгеруі мүмкін. Сондықтан перспективалы өсімдіктердің жергілікті үлгілерін химиялық құрамын сапалық және сандық анықтау арқылы стандарттау қажет.

Қазақстан үшін неғұрлым негізделген зерттеу бағдарламасы бірнеше бірізді кезеңді қамтуы тиіс: перспективалы өсімдік шикізатын химиялық сипаттау; рекомбинантты адам DPP-4 ферментінде белсенділікті бағалау; тежелу кинетикасын анықтау; DPP-8 және DPP-9-ға қатысты селективтілікті зерттеу; алынған нәтижелерді тәуелсіз әдістермен растау; ең перспективалы қосылыстардың фармакологиялық қасиеттерін кейінгі деңгейлерде бағалау. Мұндай тәсіл жаңа өсімдік сығындыларын кездейсоқ көбейтуден гөрі бұрын анықталған перспективалы қосылыстарды біріздендірілген жағдайларда қайта зерттеуге және олардың нақты әлеуетін объективті бағалауға мүмкіндік береді [18–20, 23].

Жалпы алғанда, өсімдік текті DPP-4 тежегіштері жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеудің перспективалы бағыты болып табылады, алайда қазіргі дәлелдер оларды 2 типті қант диабетін емдеуге арналған дайын дәрілік заттардың баламасы ретінде қарастыруға жеткіліксіз. Олардың негізгі ғылыми маңызы DPP-4 белсенділігін реттей алатын жаңа химиялық құрылымдарды анықтауда және олардың әсер ету механизмдерін зерттеуде жатыр. Қазақстан үшін бұл бағыт жергілікті өсімдік ресурстарының ғылыми әлеуетін бағалауға және метаболизмдік ауруларға қарсы жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеудің жүйелі негізін қалыптастыруға мүмкіндік береді.

Қысқартулар тізімі:

ДДСҰ – Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы

GIP – глюкозаға тәуелді инсулинотропты полипептид

GLP-1 – глюкагон тәрізді пептид-1

DPP-4 – дипептидилпептидаза-4

IC₅₀ – жартылай максималды тежегіш концентрация

SAR – құрылым–белсенділік байланысы

SPR – беттік плазмондық резонанс

ЖҚА – жүрек-қан тамыру аурулары

Авторлар үлесі: Концептуализация – Қ.Ж. және А.А.; методология – Қ.Ж., Д.С. және Д.В.; әдебиеттерді іздеу және деректерді жүйелеу – Д.С., Д.В.; формалды талдау – Қ.Ж., және С.Р.; жазу, шолу және редакциялау – Қ.Ж., Д.С., Д.В., С.Р. және А.А.; жобаны басқару – А.А.

Қаржыландыру: Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті қаржыландырды, (№BR24993023) «Глюкагон тәрізді пептид 1 (GLP-1) препараттарымен метаболизмді түзетуді енгізу арқылы Қазақстанда жүрек-қан тамырлары ауруларының диагностикасымен емдеуін жетілдіру».

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

Этикалық стандарттарға сәйкестік: Бұл мақалада авторлардың адамдарды қатыстыру немесе жануарларды нысан ретінде пайдалану арқылы жүргізген зерттеулерінің сипаттамасы жоқ. Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен танысып, оны жариялауға келісім берді.

Әдебиеттер тізімі.

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1:15019. DOI: 10.1038/nrdp.2015.19
2. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10(5):293-302. DOI: 10.1038/nrendo.2014.29
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001;414(6865):813-820. DOI: 10.1038/414813a
4. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016;4(6):525-536. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00482-9
5. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-2157. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
6. Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. Frontiers in Endocrinology. 2019;10:80. DOI: 10.3389/fendo.2019.00080
7. Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018. Expert Opinion on Drug Safety. 2018;17(4):387-405. DOI: 10.1080/14740338.2018.1444027
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine. 2015;373(3):232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine. 2013;369(14):1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
10. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. Journal of Natural Products. 2020;83(3):770-803. DOI:

10.1021/acs.jnatprod.9b01285

11. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(3):200-216. DOI: 10.1038/s41573-020-00114-z

12. International Diabetes Federation. Kazakhstan Diabetes Statistics & Prevalence. IDF Diabetes Atlas 2025. Available at: <https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/kazakhstan/>. Accessed 25 May 2026.

13. Sagandyk AT, Liberal Â, da Silveira TFF, et al. Nutritional, phytochemical, and bioactive prospects of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) and saskatoon berry (*Amelanchier ovalis*) grown in the Republic of Kazakhstan. *Applied Food Research*. 2024;4(2):100564. DOI: 10.1016/j.afres.2024.100564

14. Dănilă-Guidea SM, Eremia MC, Dinu LD, et al. *Helichrysum arenarium*: From cultivation to application. *Applied Sciences*. 2022;12(20):10241. DOI: 10.3390/app122010241

15. Yermagambetova M, Imanbayeva A, Ishmuratova M, et al. Characterization of the four *Rosa L.* species from Kazakhstan based on complete plastomes and nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) sequences. *Genes*. 2025;16(8):852. DOI: 10.3390/genes16080852

16. Kuzbakova MM, Khasanova GZh, Dzhatayev SA, et al. Lentil germplasm collection study in environment of Northern Kazakhstan. *Eurasian Agrotechnical Journal*. 2022;1(112). DOI: 10.51452/kazatu.2022.1(112).847.17.

17. Berganayeva G, Kudaibergenova B, Litvinenko Y, Nazarova I, Sydykbayeva S, Vassilina G, et al. Medicinal plants of the flora of Kazakhstan used in the treatment of skin diseases. *Molecules*. 2023;28(10):4192. DOI: 10.3390/molecules28104192

18. Proença C, Freitas M, Ribeiro D, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitory effect of flavonoids is hindered in protein rich environments. *Food & Function*. 2019;10(9):5718-5731. DOI: 10.1039/C9FO00722A

19. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes*. 2005;54(10):2988-2994. DOI: 10.2337/diabetes.54.10.2988

20. Kirby M, Yu DMT, O'Connor S, et al. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Clinical Science*. 2010;118(1):31-41. DOI: 10.1042/CS20090047

21. World Health Organization Regional Office for Europe. Kazakhstan's progress in tackling cardiovascular diseases and cancer highlighted in WHO report. 28 July 2025. Available at: <https://www.who.int/europe/news/item/28-07-2025-kazakhstan-s-progress-in-tackling-cardiovascular-diseases-and-cancer-highlighted-in-who-report>. Accessed 25 May 2026.

22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71

23. Pan J, Zhang Q, Zhang C, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by flavonoids: structure-activity relationship, kinetics and interaction mechanism. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:892426. DOI: 10.3389/fnut.2022.892426

24. Kim BR, Kim HY, Choi I, et al. DPP-4 inhibitory potentials of flavonol glycosides isolated from the seeds of *Lens culinaris*: *in vitro* and molecular docking analyses. *Molecules*. 2018;23(8):1998. DOI: 10.3390/molecules23081998

25. Al-Masri IM, Mohammad MK, Tahaa MO. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) is one of the mechanisms explaining the hypoglycemic effect of berberine. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2009;24(5):1061-1066. DOI: 10.1080/14756360802610761

26. Kim BR, Thapa P, Kim HM, et al. Purification of phenylpropanoids from the scaly bulbs of *Lilium longiflorum* by CPC and determination of their DPP-4 inhibitory potentials. *ACS Omega*.

2020;5(8):4050-4057. DOI: 10.1021/acsomega.9b03649

27. Lin YS, Chen CR, Wu WH, et al. Anti-alpha-glucosidase and anti-dipeptidyl peptidase-IV activities of extracts and purified compounds from *Vitis thunbergii* var. *taiwaniana*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015;63(28):6393-6401. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02069

28. Yang Y, Wang X, Zhang Y, et al. Identification of potential dipeptidyl peptidase (DPP)-IV inhibitors among *Moringa oleifera* phytochemicals by virtual screening, molecular docking analysis, ADMET-based prediction, and *in vitro* analyses. *Molecules*. 2020;25(1):189. DOI: 10.3390/molecules25010189

29. Kim BR, Paudel SB, Nam JW, et al. Constituents of *Coreopsis lanceolata* flower and their dipeptidyl peptidase IV inhibitory effects. *Molecules*. 2020;25(19):4370. DOI: 10.3390/molecules25194370

30. Aulifa DL, Adnyana IK, Levita J, et al. 4-Hydroxyderricin isolated from the sap of *Angelica keiskei* Koidzumi: evaluation of its inhibitory activity towards dipeptidyl peptidase-IV. *Scientia Pharmaceutica*. 2019;87(4):30. DOI: 10.3390/scipharm87040030

31. Aulifa DL, Adnyana IK, Sukrasno, et al. Inhibitory activity of xanthoangelol isolated from *Ashitaba* (*Angelica keiskei* Koidzumi) towards alpha-glucosidase and dipeptidyl peptidase-IV: *in silico* and *in vitro* studies. *Heliyon*. 2022;8(5):e09501. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09501

32. Morikawa T, Ninomiya K, Akaki J, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of *Helichrysum arenarium*. *Journal of Natural Medicines*. 2015;69(4):494-506. DOI: 10.1007/s11418-015-0914-8

33. Kato E, Uenishi Y, Inagaki Y, et al. Isolation of rugosin A, B and related compounds as dipeptidyl peptidase-IV inhibitors from rose bud extract powder. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016;80(11):2087-2092. DOI: 10.1080/09168451.2016.1214533

34. Kozuka M, Yamane T, Nakano Y, et al. Identification and characterization of a dipeptidyl peptidase IV inhibitor from aronia juice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;465(3):433-436. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.031

35. Quek A, Kassim NK, Lim PC, et al. alpha-Amylase and dipeptidyl peptidase-4 inhibitory effects of *Melicope latifolia* bark extracts and identification of bioactive constituents using *in vitro* and *in silico* approaches. *Pharmaceutical Biology*. 2021; 59(1): 962-971. DOI: 10.1080/13880209.2021.1948065

Plant-Derived DPP-4 Inhibitors in Cardiometabolic Diseases: A Critical Evaluation of the Evidence Base and Priorities for Kazakhstan

K.K. Zhapar¹, D. Samatkyzy², D.I. Valishaeva³,
S.I. Rakhimova⁴, A.R. Akilzhanova⁵

^{1,2,3,4,5} *Laboratory of Genomics and Personalized Medicine, "National Laboratory Astana",
Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.*

Abstract. The increasing prevalence of obesity, type 2 diabetes mellitus, and associated cardiometabolic complications has intensified the challenge of effectively controlling disturbances in carbohydrate metabolism and highlighted the need for new therapeutic targets and approaches. One promising target is the enzyme DPP-4, which inactivates the incretin hormones GLP-1 and GIP, thereby limiting their effects on insulin secretion and postprandial glycemic regulation. In this context, natural compounds are considered a promising source of new chemical scaffolds for the development of DPP-4 inhibitors. The aim of this review is to critically evaluate experimental

evidence on plant-derived DPP-4 inhibitors and to identify promising plant sources and chemical scaffolds relevant to Kazakhstan. The analysis considered the chemical class of compounds, DPP-4 inhibitory activity, enzyme source, quantitative activity parameters, available data on kinetics and selectivity, and the potential availability of plant material in Kazakhstan. The most extensive evidence has been reported for flavonoids, chalcones, aurones, and other polyphenolic compounds. Alkaloids containing a berberine structural moiety are also of interest because of their inhibitory activity and the availability of mechanistic explanations. However, their activity is predominantly in the micromolar range and is lower than that of synthetic DPP-4 inhibitors. The evidence base remains heterogeneous because of differences among experimental systems and limited data on kinetics and selectivity. For Kazakhstan, the priority should not be the direct translation of plant-derived compounds into clinical practice, but rather the systematic investigation of promising locally available plant sources using standardized methods.

Keywords: cardiometabolic diseases; type 2 diabetes mellitus; dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4); incretins; GLP-1; GIP; plant-derived inhibitors; natural compounds.

Растительные ингибиторы DPP-4 при кардиометаболических заболеваниях: критическая оценка доказательной базы и определение приоритетных направлений для Казахстана

К.К. Жапар¹, Д. Саматкызы², Д.И. Валишаева³,
С.И. Рахимова⁴, А.Р. Акильжанова⁵

^{1,2,3,4,5} Лаборатория геномики и персонализированной медицины,
«National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

Аннотация. Рост распространённости ожирения, сахарного диабета 2 типа и связанных с ними кардиометаболических осложнений усложняет проблему эффективного контроля нарушений углеводного обмена и обуславливает необходимость поиска новых терапевтических мишеней и подходов. Одной из перспективных мишеней является фермент DPP-4, который инактивирует инкретиновые гормоны GLP-1 и GIP, ограничивая их влияние на секрецию инсулина и регуляцию постпрандиальной гликемии. В связи с этим природные соединения рассматриваются как перспективный источник новых химических структур для разработки ингибиторов DPP-4. Целью настоящего обзора является критическая оценка экспериментальных данных о растительных ингибиторах DPP-4 и определение перспективных растительных источников и химических структур для Казахстана. При анализе учитывались химический класс соединений, ингибирующая активность в отношении DPP-4, источник фермента, количественные показатели активности, данные о кинетике и селективности, а также потенциальная доступность растительного сырья в Казахстане. Наиболее значительный объём данных накоплен для флавоноидов, халконов, ауранов и других полифенольных соединений. Алкалоиды с бербериновым структурным фрагментом также представляют интерес благодаря их ингибирующей активности и возможности объяснения механизма действия. Однако их активность преимущественно находится в микромолярном диапазоне и уступает синтетическим ингибиторам DPP-4. Доказательная база остаётся неоднородной вследствие различий между экспериментальными системами и ограниченности данных о кинетике и селективности. Для Казахстана приоритетным направлением является не прямое применение растительных соединений в клинической практике, а систематическое исследование перспективных местных растительных

источников с использованием стандартизированных методов.

Ключевые слова: кардиометаболические заболевания; сахарный диабет 2 типа; дипептидилпептидаза-4 (DPP-4); инкретины; GLP-1; GIP; растительные ингибиторы; природные соединения.

Авторлар туралы мәлімет:

Жапар Қуаныш Қабылұлы - хат-хабар авторы, PhD, Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасының ғылыми қызметкері, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университеті, Қабанбай батыр даңғылы 53, 010000, Астана, Қазақстан.

Саматқызы Диана - Зерттеуші, Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасының ғылыми қызметкері, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан.

Валишаева Диана Исмуакматқызы - Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасының ғылыми ассистенті, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университеті, Қабанбай батыр даңғылы 53, 010000, Астана, Қазақстан.

Рахимова Сауле Исламқызы - Биология ғылымдарының кандидаты, жетекші ғылыми қызметкер, Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университеті, Қабанбай батыр даңғылы 53, 010000, Астана, Қазақстан.

Акильжанова Айнур Рахметуловна - PhD, профессор, Геномдық және дербестендірілген медицина зертханасының меңгерушісі, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университеті, Қабанбай батыр даңғылы 53, 010000, Астана, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Жапар Қуаныш Кабылулы - PhD, научный сотрудник, лаборатория геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, просп. Кабанбай Батыра, 53, 010000, Астана, Казахстан.

Саматқызы Диана - научный сотрудник, Лаборатория геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, просп. Кабанбай Батыра, 53, 010000, Астана, Казахстан.

Валишаева Диана Исмуакматқызы - научный ассистент, лаборатория геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, просп. Кабанбай Батыра, 53, 010000, Астана, Казахстан.

Рахимова Сауле Исламовна - кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, просп. Кабанбай Батыра, 53, 010000, Астана, Казахстан.

Акильжанова Айнур Рахметуловна - PhD, профессор, руководитель лаборатории геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, просп. Кабанбай Батыра, 53, 010000, Астана, Казахстан.

Authors' information:

Zhapar Kuanysh Kabyluly - Corresponding author, PhD, Researcher, Laboratory of Genomic and Personalised Medicine, Centre for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev

University, Kabanbay Batyr avenue 53, 010000, Astana, Kazakhstan.

Samatkyzy Diana - Researcher, Laboratory of Genomic and Personalised Medicine, Centre for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Kabanbay Batyr avenue 53, 010000, Astana, Kazakhstan.

Valishayeva Diana Ismuakmatkyzy - Research Assistant, Laboratory of Genomic and Personalised Medicine, Centre for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Kabanbay Batyr avenue 53, 010000, Astana, Kazakhstan.

Rakhimova Saule Islamovna - Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Genomic and Personalised Medicine, Centre for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Kabanbay Batyr avenue 53, 010000, Astana, Kazakhstan.

Akilzhanova Ainur Rakhmetulovna - PhD, Professor, Head of Laboratory of Genomic and Personalised Medicine, Centre for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Kabanbay Batyr avenue 53, 010000, Astana, Kazakhstan.