ISSN (Print) 2616-7034
ISSN (Online) 2663-130X

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің

ХАБАРШЫСЫ

BULLETIN

of L.N. Gumilyov
Eurasian National University

ВЕСТНИК

Евразийского национального
университета имени Л.Н. Гумилева

БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

BIOSCIENCE Series

Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

№3 (156)/ 2026

2010 жылдан бастап шығады
Founded in 2010
Издается с 2010 года

Жылына 4 рет шығады
Published 4 times a year
Выходит 4 раза в год

Астана, 2026
Astana, 2026

Бас редактор:
Р.І. Берсімбай,
ҚР ҰҒА академигі, б.ғ.д, проф., Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана, Қазақстан

Бас редактордың орынбасары **Ж.К. Масалимов,** *б.ғ.к., доцент, Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана, Қазақстан*

Редакция алқасы:

Акильжанова А.Р.	м.ғ.д., PhD, Назарбаев университеті, Астана (Қазақстан)
Аликулов З.А.	б.ғ.к., проф., Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана (Қазақстан)
Аскарова Ш.Н.	б.ғ.к., PhD, Назарбаев университеті, Астана (Қазақстан)
Ау У.	PhD, проф., Техас университеті, Техас (АҚШ)
Бисенбаев А.К.	б.ғ.д., проф., ҚР ҰҒА академигі, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы (Қазақстан)
Здунек-Застока Э.	PhD, проф., Варшава жаратылыстану ғылымдары университеті, Варшава (Польша)
Изотти А.	PhD, проф., Генуя университеті, Генуя (Италия)
Ильдербаев О.З.	м.ғ.д., проф., Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана (Қазақстан)
Коломиец М.	PhD, проф., Техас университеті, Техас (АҚШ)
Константинов Ю.М.	б.ғ.д., проф., Иркутск мемлекеттік университеті, Иркутск (Ресей)
Курманбаева А.Б.	PhD, оқытушы-зерттеуші, Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана (Қазақстан)
Позо М.Х.	PhD, Испания ұлттық зерттеу кеңесінің Zaidin тәжірибелік станциясы, Гранада (Испания)
Рубцов Н.	б.ғ.д., проф., Цитология және генетика институты, Новосібір (Ресей)
Саги М.	PhD, проф., Бен Гурион атындағы Негев университеті, Беэр-Шева (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф., Назарбаев университеті, Астана (Қазақстан)
Тарлыков П.В.	PhD, зертхана меңгерушісі, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана (Қазақстан)
Халилов Р.И.	ф.-м.ғ.д., Баку мемлекеттік университеті, Баку (Әзірбайжан)

Редакцияның мекенжайы: **010008, Қазақстан, Астана қ., Қажымұқан к-сі, 13,**
Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті
E-mail: eurjourbio@enu.kz

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Хабаршысы. БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы
Меншіктенуші: КеАҚ "Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті"
Мерзімділігі: жылына 4 рет
Қазақстан Республикасының Ақпарат және коммуникациялар министрлігімен тіркелген
02.02.2021ж. № KZ11VPY00031938 қайта есепке қою туралы куәлігі
Типографияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Астана қ., Қажымұқан к-сі 13
Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті
Сайт: http://bulbio.enu.kz

© Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті

Editor-in-Chief:
R.I. Bersimbaev,
Academician of NAS RK, Doctor of Biological Sciences, Prof.,
L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Deputy Editor-in-Chief: **Zh.K. Masalimov,** *Candidate of Biological Sciences, Associate professor,*
L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

Editorial board

Akilzhanova A.R.	Doctor of Medical Sciences, PhD, Nazarbayev University, Astana (Kazakhstan)
Alikulov Z.A.	Prof., Can. of Biological Sciences, L.N. Gumilyov ENU, Astana (Kazakhstan)
Askarova Sh.N.	PhD, Can. of Biological Sciences, Nazarbayev University, Astana (Kazakhstan)
Au W.	PhD, Prof., University of Texas, Texas (USA)
Bisenbayev A.K.	Doctor of Biological Sciences, Prof., Academician of NAS RK, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty (Kazakhstan)
Zdunek-Zastocka E.	PhD, Prof, Warsaw University of Life Sciences, Warsaw (Poland)
Izzotti A.	PhD, Prof., University of Genoa, Genoa (Italy)
Ilderbayev O.Z.	Doctor of Medical Sciences, Prof., L.N. Gumilyov ENU, Astana (Kazakhstan)
Kolomiec M.	PhD, Prof., University of Texas, Texas (USA)
Konstantinov Yu.M.	Doctor of Biological Sciences, Prof., Irkutsk State University, Irkutsk (Russia)
Kurmanbayeva A.B.	PhD, teacher-researcher, L.N. Gumilyov ENU, Astana (Kazakhstan)
Pozo M.J.	PhD, Zaidin Experimental Station of the Spanish National Research Council, Granada (Spain)
Rubtsov N.	Doctor of Biological Sciences, Prof., Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk (Russia)
Sagi M.	PhD, Prof., Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva (Israel)
Sarbassov D.D.	PhD, Prof., Nazarbayev University, Astana (Kazakhstan)
Tarlykov P.V.	PhD, Head of the Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana (Kazakhstan)
Khalilov R.I.	Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Baku State University, Baku (Azerbaijan)

Editorial address: **13 Kazhymukan str., of., L.N. Gumilyov Eurasian National University,**
Astana, Kazakhstan, 010008
E-mail: **eurjourbio@enu.kz**

Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University. BIOSCIENCE Series
Owner: Non-profit joint-stock company «L.N. Gumilyov Eurasian National University»
Periodicity: 4 times a year
Registered by the Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan Rediscount certificate
№ KZ11VPY00031938 from 02.02.2021
Address of Printing Office: 13 Kazhimukan str., L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan 010008
Website: http://bulbio.enu.kz

© L.N. Gumilyov Eurasian National University

Главный редактор:
Р.И. Берсимбай,
профессор, д.б.н., академик НАН РК, ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Зам. главного редактора **Ж.К. Масалимов,** *к.б.н., доцент, ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан*

Редакционная коллегия:

Акильжанова А.Р.	д.м.н., PhD, Назарбаев Университет, Астана (Казахстан)
Аликулов З.А.	к.б.н., проф., ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана (Казахстан)
Аскарова Ш.Н.	к.б.н., PhD, Назарбаев Университет, Астана (Казахстан)
Ау У.	PhD, проф., Техасский университет, Техас (США)
Бисенбаев А.К.	д.б.н., проф., академик НАН РК , КазНУ имени аль-Фараби, Алматы (Казахстан)
Здунек-Застока Э.	PhD, проф., Варшавский университет естественных наук, Варшава (Польша)
Изотти А.	PhD, проф., Университет Генуя, Генуя (Италия)
Ильдербаев О.З.	д.м.н., проф., ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана (Казахстан)
Коломиец М.	PhD, профессор, Техасский университет, Техас (США)
Константинов Ю.М.	д.б.н., проф., Иркутский государственный университет, Иркутск (Россия)
Курманбаева А.Б.	PhD, преподаватель-исследователь, ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Астана (Казахстан)
Позо М.Х.	PhD, Экспериментальная станция Zaidin Испанского национального исследовательского совета, Гранада (Испания)
Рубцов Н.	д.б.н., профессор, Институт цитологии и генетики, Новосибирск (Россия)
Саги М.	PhD, профессор, Университет имени Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, профессор, Назарбаев Университет, Астана (Казахстан)
Тарлыков П.В.	PhD, заведующий лабораторией, Национальный центр биотехнологии, Астана (Казахстан)
Халилов Р.И.	д.ф.-м.н., Бакинский государственный университет, Баку (Азербайджан)

Адрес редакции: **010008, Казахстан, г. Астана, ул. Кажымукан, 13,**
Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева
E-mail: **eurjourbio@enu.kz**

Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
Собственник: НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева»
Периодичность: 4 раза в год
Зарегистрирован Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан Свидетельство о постановке на переучет № KZ11VPY00031938 от 02.02.2021 г.
Адрес типографии: 010008, Казахстан, г. Астана, ул. Кажымукана, 13
Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева
Сайт: http://bulbio.enu.kz

© Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті

Л.Н. ГУМИЛЕВ АТЫНДАҒЫ ЕУРАЗИЯ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІНІҢ ХАБАРШЫСЫ. БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР СЕРИЯСЫ

BULLETIN OF L.N. GUMILYOV EURASIAN NATIONAL UNIVERSITY. BIOSCIENCE SERIES

ВЕСТНИК ЕВРАЗИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ Л.Н. ГУМИЛЕВА. СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

№3 (156)/2026

МАЗМҰНЫ/ CONTENT/ СОДЕРЖАНИЕ

Н.Е. Ташигул, Н.Ж. Шисенбаева, А. Әділханқызы, К.А. Алпысбаева, Ә.М. Успанов
Жергілікті Beauveria bassiana штамдарының морфологиялық және молекулалық сипаттамасыжәнеолардыңTrialeurodesvaporariorum-ғақарсывируленттілігі..... 8

N.E. Tashigul, N.Zh. Shissenbayeva, A. Adilkhankyzy, K.A. Alpysbayeva, A.M. Uspanov
Morphological and Molecular Characterization of Native Beauveria bassiana Strains and Their Virulence Against Trialeurodes vaporariorum 8

Н.Е. Ташигул, Н.Ж. Шисенбаева, А. Адилханкызы, К.А. Алпысбаева, А.М. Успанов
Морфологическая и молекулярная характеристика местных штаммов Beauveria bassiana и их вирулентность против Trialeurodes vaporariorum 8

М.Х. Нармуратова, М.А. Нурсеитова, Ш. Қанаят, М.Р. Сыздық, Қ.Ж. Сыман, Н.Н. Ахметсадыков
Жылқы майы негізінде жасалған косметикалық сабынның биологиялық қасиеттерін зерттеу..... 22

M.Kh. Narmuratova, M.A. Nurseitova, Sh. Kanayat, M.R. Syzdyk, K.Zh. Syman, N.N. Akhmetsadykov
Biological properties of cosmetic soap based on horse fat..... 22

М.Х. Нармуратова, М.А. Нурсеитова, Ш. Қанаят, М.Р. Сыздық, Қ.Ж. Сыман, Н.Н. Ахметсадыков
Исследование биологических свойств косметического мыла на основе конского жира..... 22

Ж. Ахметова, Ж. Хасенбекова, С. Кожахметова, А. Кондрашова, А. Исильбаева, А. Исмаилова, А. Мейрамова
Мигрень кезінде ауырсыну қарқындылығының өмір сапасымен байланысы: Қазақстанда жүргізілген көлденең зерттеу 37

Zh. Akhmetova, Zh. Khassenbekova, S. Kozhakhmetova, A. Kondrashova, A. Issilbayeva, A. Ismailova, A. Meiramova
Pain Intensity is Associated with Migraine-Specific Quality of Life: A Cross-Sectional Study in a Kazakhstan Cohort..... 37

Ж. Ахметова, Ж. Хасенбекова, С. Кожахметова, А. Кондрашова, А. Исильбаева, А. Исмаилова, А. Мейрамова
Связь интенсивности боли с качеством жизни при мигрени: поперечное исследование в Казахстане... 37

Қ.Қ. Жапар, Д. Саматқызы, Д.И. Валишаева, С.И. Рахимова, А.Р. Акильжанова
Кардиометаболикалық аурулар кезіндегі өсімдік текті DPP-4 ингибиторлары: дәлелдік базаны сыни бағалау және Қазақстан үшін басым бағыттарды айқындау 52

K. Zhapar, D. Samatkyzy, D.I. Valishaeva, S.I. Rakhimova, A.R. Akilzhanova
Plant-Derived DPP-4 Inhibitors in Cardiometabolic Diseases: A Critical Evaluation of the Evidence Base and Priorities for Kazakhstan 52

К.К. Жапар, Д. Саматқызы, Д.И. Валишаева, С.И. Рахимова, А.Р. Акильжанова
Растительные ингибиторы DPP-4 при кардиометаболических заболеваниях: критическая оценка доказательной базы и определение приоритетных направлений для Казахстана..... 52

М.С. Мәулетбаев, А.С. Майкенова, Б.Ә. Ермекбаева
Селперкатинибті RET p.C630R мутациясы бар қалқанша безінің қайталанатын медулярлық карциномасында қолдану: клиникалық жағдай .....

M.S. Mauletbayev, A.S. Maikenova, B.A. Yermekbaeva M.
The Use of Selpercatinib in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma with the RET p.C630R Mutation: A Clinical Case .....

М.С. Маулетбаев, А.С. Майкенова, Б.А. Ермекбаева
Применение Селперкатиниба при рецидивирующей медуллярной карциноме щитовидной железы с мутацией RET p.C630R: клинический случай 72

Г.Т. Тәсібекова, Н. Новосолова, М.К. Жолдасова, А.М. Кустубаева, Р.А. Гиниатуллин
Альцгеймер ауруының иммундық механизмдерін зерттеу тәсілі ретінде микроглияның пуринергиялық сигнализациясын электрофизиологиялық талдау .....

G. T. Tasibekova, N. Novosolova, M.K. Zholdasova, A.M. Kustubayeva, R.A. Giniatullin
Electrophysiological analysis of purinergic signaling of microglia as an approach to studying the immune mechanisms of Alzheimer's disease .....

Г.Т. Тәсібекова, Н. Новосолова, М.К. Жолдасова, А.М. Кустубаева, Р.А. Гиниатуллин
Электрофизиологический анализ пуринергической сигнализации микроглии как подход к изучению иммунных механизмов болезни Альцгеймера 86

К. Дюсембаев, А. Спанбаев, Д. Утеулиева, Г. Салхожаева, З. Умирбаева, С. Наекова, Г. Мукиянова, Ж. Тулегенова .....
Алма ағашындағы цитоспороз ауруын диагностикалауға арналған электрохимиялық биосенсор әдісі

K. Dyussembayev, A. Spanbayev, D. Uteulieva, G. Salkhozhayeva, Z. Umirbayeva, S. Naekova, G. Mukiyanova, Zh. Tulegenova
An electrochemical biosensor assay for diagnostics of Cytospora canker disease in apple trees.....

К. Дюсембаев, А. Спанбаев, Д. Утеулиева, Г. Салхожаева, З. Умирбаева, С. Наекова, Г. Мукиянова, Ж. Тулегенова
Электрохимический биосенсорный метод для диагностики цитоспороза яблони 100

Т.С. Хоснутдинова, Ж.Р. Кали, Г.С. Ташкентбаева, Ш.А. Манабаева, В.С. Киян, А.М. Смагулова, Е.А. Сулейменов, М.Ю. Сутула
Plasmopara halstedii изолятының молекулалық идентификациясы және Қазақстанда күнбағыс будандарының 330-расасына төзімділігін бағалау .....

T.S. Khosnutdinova, Zh.R. Kali, G.S. Tashkentbayeva, Sh.A. Manabayeva, V.S. Kiyan, A.M. Smagulova, Y.A. Suleimenov, M.Y. Sutula
Molecular Identification of a Plasmopara halstedii Isolate and Assessment of Sunflower Hybrid Resistance to Race 330 in Kazakhstan .....

Т.С. Хоснутдинова, Ж.Р. Кали, Г.С. Ташкентбаева, Ш.А. Манабаева, В.С. Киян, А.М. Смагулова, Е.А. Сулейменов, М.Ю. Сутула
Молекулярная идентификация изолята Plasmopara halstedii и оценка устойчивости гибридов подсолнечника к расе 330 в Казахстане 114

А.Т. Бекишева, Г.Е. Акылжанова, Ф.С. Олжаев
ALK - позитивті кіші жасушалы емес өкпе обыры бар науқаста терапияны таңдаудағы жеке тәсіл: клиникалық жағдай .....

A. T. Bekisheva, G.E. Akylzhanova, F.S. Olzhayev
Personalized Approach to Therapy Selection in a Patient with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Case .....

А.Т. Бекишева, Г.Е. Ақылжанова, Ф.С. Олжаев
Индивидуальный подход в выборе терапии у пациента с ALK-позитивным немелкоклеточным раком лёгкого: клинический случай 131

А.Р. Жанымбетова, Д.А. Бегимбетова, А.М. Куканова, У.Е. Каиров, А.К. Макишев
Бүйрек қатерлі ісігінің эпигенетикалық маркерлері және оларды клиникалық қолданудағы машиналық оқыту: әдебиеттерге шолу .....

A.R. Zhanymbetova, D.A. Begimbetova, A.M. Kukanova, U.Y. Kairov, A.K. Makishev
Epigenetic markers of kidney cancer and machine learning in their clinical application: literature review .....

А.Р. Жанымбетова, Д.А. Бегимбетова, А.М. Куканова, У.Е. Каиров, А.К. Макишев
Эпигенетические маркеры рака почки и машинное обучение в их клиническом применении: обзор литературы 142

А.Д. Шаһимұратова, Г.Ш. Салыкова, О.В. Булгакова, А.А. Кусаинова, Р.И. Берсімбай, А.А. Арипова
Вируспен байланысты астмадағы IL-33/TSLP–Th2 осінің ДНҚ метилденуі және микроРНҚ реттелуі.....

A. Shahimurtova, G. Salykova, O. Bulgakova, A. Kussainova, R. Bersimbaev, A. Aripova
DNA Methylation and microRNA regulation of the IL-33/TSLP–Th2 Axis in Virus-Associated Asthma .....

А.Д. Шахимуратова, Г.Ш. Салыкова, О.В. Булгакова, А.А. Кусаинова, Р.И. Берсимбаев, А.А. Арипова Метилирование ДНК и регуляция микроРНК оси IL-33/TSLP–Th2 при вирус-ассоциированной астме 160

М. Мамбетова, М.К. Бейсекова, А.Б. Курманбаева, А.Ж. Акбасова, А.Ж. Бектурова, М.Т. Мырзабаева, К. Е. Жанасова, С.Б. Жангазин, А.А. Мадиров, Ж.К. Масалимов, Н.Н. Иқсат
Сірке қышқылының қызанақтың өсуін тежейтін вирустық инфекцияға өсімдіктердің реакциясына әсері .....

M. Mambetova, M.K. Beisekova, A.B. Kurmanbayeva, A.Zh. Akbassova, A.Zh. Bekturova, M.T. Myrzabayeva, K. Zhanassova, S.B. Zhangazin, A. Madirov, Zh.K. Masalimov, N.N. Iksat
Effects of acetic acid on plant responses to Tomato bushy stunt virus infection .....

М. Мамбетова, М.К. Бейсекова, А.Б. Курманбаева, А.Ж. Акбасова, А.Ж. Бектурова, М.Т. Мырзабаева, К. Жанасова, С.Б. Жангазин, А.А. Мадиров, Ж.К. Масалимов, Н.Н. Иқсат
Влияние уксусной кислоты на реакцию растений на заражение вирусом карликовости томата 178

Г.Қ. Қабылбекова, С.В. Дидоренко, Ш.Е. Арыстанова, Б.О. Шарипова, Н.П. Ахметова, Г.Ж. Хамитова, З.А. Аликулов
Микроэлементтермен себу алдындағы өңдеу кезінде әртүрлі экологиялық топтардың соя сорттарының сапалық құрамы мен даму динамикасы .....

G.K. Kabylbekova, S.V. Didorenko, Sh.Ye. Arystanova, B.U. Sharipova, N.P. Akhmetova, G.Zh. Khamitova, Z.A. Alikulov
Qualıtatıve composıtıon and dynamıcs of soybean varıetıes of varıous ecologıcal groups durıng pre-sowıng treatment wıth trace elements .....

Г.К. Кабылбекова, С.В. Дидоренко, Ш.Е. Арыстанова, Б.О. Шарипова, Н.П. Ахметова, Г.Ж. Хамитова, З.А. Аликулов
Качественный состав и динамика развития сортов сои различных экологических групп при предпосевной обработке микроэлементами 197

Р.К Татаева, Г.Б Сламханова, Ж.Қ Кәріқұл, А.С Қойлыбай
Әртүрлі қызмет өтеу мерзімі бар әскери қызметшілер мен жоғарғы сынып оқушыларының әскери қызметке бейімделуінің психологиялық ресурстары мен тәуекел факторлары .....

R.K. Tatayeva, G.B. Slamkhanova, Zh.K. Karikul, A.S. Koilybai
Psychological resources and risk factors of adaptation to military service among military personnel with different lengths of service and graduating students .....

Р.К Татаева, Г.Б Сламханова, Ж.Қ Кәріқұл, А.С Қойлыбай
Психологические ресурсы и факторы риска адаптации к военной службе у военнослужащих с различным сроком службы и учащихся выпускных классов..... 211

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

IRSTI 34.29.15
Research article

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-8-21

Morphological and Molecular Characterization of Native Beauveria bassiana Strains and Their Virulence Against Trialeurodes vaporariorum

N. E. Tashigul*[1], N.Zh. Shissenbayeva[2], A. Adilkhankyzy[3], K.A. Alpysbayeva[4], A.M. Uspanov[5]

[1,2,3,4,5]Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine named after Zhazken Zhiembayev

*(E-mail: *[1]nurzhan9601@mail.ru, [2]shisenbaevan00@gmail.com, [3]adilhan-ainura@mail.ru, [4]erke07naz05@mail.ru, [5]u_alibek@mail.ru)*

Abstract. Entomopathogenic fungi of the genus Beauveria are considered promising agents for the sustainable biological control of insect pests. The aim of this study was to investigate the morphological and molecular characteristics of two native *Beauveria bassiana* strains, BCa-09 and BP2-07, isolated from members of the order Coleoptera in southern and southeastern Kazakhstan, respectively, and to evaluate their virulence against the greenhouse whitefly, *Trialeurodes vaporariorum*. Colony growth rates were determined on potato dextrose agar (PDA) and Sabouraud dextrose agar (SDA) at 25 °C for 14 days. We performed molecular identification by sequencing the internal transcribed spacer (ITS) region of ribosomal RNA, followed by phylogenetic analysis using the Neighbor-Joining method with 1,000 bootstrap replicates. Virulence was evaluated based on the activity of conidial suspensions against *T. vaporariorum* nymphs at a concentration of 1×10^7 conidia/mL over 11 days. Strain BCa-09 exhibited a significantly higher colony growth rate on both media compared with BP2-07 ($p < 0.01$). BLAST analysis showed ≥99% nucleotide sequence similarity between both strains and reference *B. bassiana* sequences deposited in the GenBank database, confirming their taxonomic identity. In the phylogenetic analysis, both strains clustered with reference *B. bassiana* isolates with 99% bootstrap support. Both strains exhibited pathogenic activity against *T. vaporariorum*: by day 11, cumulative mortality reached 87.5 ± 4.7% for BCa-09 and 80.0 ± 4.1% for BP2-07. These results confirm the virulence of the investigated *B. bassiana* strains and indicate their potential for further evaluation as biological control agents against *T. vaporariorum*.

Received: 29.05.2026. Accepted: 15.09.2026. Available online: 30.09.2026.

*Corresponding author

Keywords: *Beauveria bassiana, Trialeurodes vaporariorum,* entomopathogenic fungi, ITS region, phylogenetic analysis, Coleoptera

Introduction

Beauveria Vuill. is a cosmopolitan genus of entomopathogenic fungi with a broad host range that includes insects from the orders Coleoptera, Diptera, Hemiptera, Lepidoptera, and Orthoptera [1, 2, 3]. The species *B. bassiana* (Balsamo) Vuillemin is the most widely used mycoinsecticide globally, representing approximately 33.9% of registered entomopathogenic fungal products [4, 5]. Its infection mechanism involves adhesion of conidia to the insect cuticle, enzymatic penetration, colonization of the hemocoel, and eventual host death followed by external conidiation [6, 7].

Accurate identification of Beauveria isolates is essential for applied biocontrol and ecological research. While morphological characterization according to Humber [8] provides valuable phenotypic data, environmental plasticity may limit the reliability of morphology-based identification. The ITS region is widely used as a fungal DNA barcode and provides an important molecular tool for primary species identification; however, its discriminatory power may be insufficient for resolving closely related species or intraspecific diversity in some fungal groups [9, 10, 11]. Comparative characterization of multiple isolates is important for understanding intraspecific diversity, as growth rate and conidial morphology may vary among strains from different geographic origins [12–15].

Research on native Beauveria isolates in Kazakhstan has been steadily expanding. Skvortsova et al. [16] demonstrated the effectiveness of entomopathogenic fungi in the biological control of cereal pests; Zhumatayeva et al. [17] conducted morphological, molecular, and phenotypic characterization of *B. bassiana* and *B. pseudobassiana* strains and evaluated their activity against the greenhouse whitefly (*Trialeurodes vaporariorum*); and Abdukerim et al. [18] evaluated Beauveria isolates from southern Kazakhstan for their efficacy against the Colorado potato beetle.

The strains BCa-09 and BP2-07 investigated in the present study are part of the culture collection of the Biotechnology Laboratory of the Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine named after Zh. Zhiembayev. Currently, the collection comprises more than 300 strains of entomopathogenic fungi belonging to various genera, including Beauveria, Metarhizium, and Isaria. However, comprehensive morphological, molecular, and biological characterization has not yet been performed for some of the preserved strains. The strains BCa-09 and BP2-07 are among these insufficiently studied isolates. The present study aims to provide a comprehensive characterization of these strains and evaluate the potential of local collection isolates for application in biological plant protection.

Materials and methods

Fungal isolates

Both strains used in this study were obtained from the culture collection of the Laboratory of Biotechnology at the Zh. Zhiembayev Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine, Almaty, Kazakhstan. Strain BCa-09 was originally isolated from a naturally mycosed coleopteran insect collected in the Maktaaral District, Turkestan Region, Kazakhstan, whereas strain BP2-07 was isolated from a coleopteran insect collected in the Karasai District, Almaty Region, Kazakhstan. Both isolates were maintained on SDA at 25°C, and 5-mm mycelial plugs from 7-day-old cultures were used as inoculum for all experiments.

Morphological characterization

Morphological identification was carried out following Humber [8]. Macroscopic characters, colony colour (obverse and reverse), shape, texture, and margin were recorded on PDA and SDA after 14 days at 25°C. Colony photographs were taken using a digital camera under standardized lighting conditions.

Colony growth assessment

Colony growth was evaluated on PDA and SDA at 25°C under aerobic conditions in darkness, with the relative humidity maintained at 70 ± 5%. Colony diameter was measured in two perpendicular directions on days 3, 7, 10, and 14 after inoculation. Each treatment was performed in triplicate (n = 3). Results are presented as mean ± standard deviation (SD). The linear growth rate (mm/day) was calculated as the slope of the regression line over the 14-day incubation period. Differences between strains and culture media were assessed using Student's t-test ($p < 0.05$) in Microsoft Excel.

DNA extraction, PCR and sequencing

Genomic DNA was extracted using the High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Basel, Switzerland). The ITS region was amplified with primers ITS1 (5′-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3′) [19] and ITS4 (5′-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3′) [20]. PCR (25 µL): 1 µL each primer, 12.5 µL Xpert Fast Hotstart Mastermix (GRiSP), 7.5 µL PCR-grade water, 3 µL template DNA. Cycling: 95°C/3 min; 40 cycles of 95°C/15 s, 58°C/15 s, 72°C/15 s; 72°C/3 min. Products were resolved on 1.0% agarose gel stained with ethidium bromide. Purified products were Sanger-sequenced and compared to NCBI GenBank by BLASTN [11]. Multiple alignment was done with ClustalW in BioEdit v.7.1.7. A phylogenetic tree was constructed by the Neighbor-Joining (NJ) method with 1000 bootstrap replicates in MEGA 11 [21], using *Akanthomyces aculeatus* TS772 (KC519370.1) as outgroup.

Bioassay against greenhouse whitefly (Trialeurodes vaporariorum)

The virulence of strains BCa-09 and BP2-07 against Trialeurodes vaporariorum L. was evaluated under laboratory conditions using standard bioassay methods. Third-instar nymphs were placed in cages (10 insects per cage) with four replicates per treatment. Conidial suspensions were prepared by washing conidia from 14-day-old SDA cultures with sterile distilled water containing 0.01% Tween 80 to ensure uniform distribution and prevent aggregation. Conidial concentration was adjusted to 1×10^7 conidia/mL using a Goryaev counting chamber. Insects were inoculated by immersion in the conidial suspension for 2 seconds (2 mL per replicate). Control insects were treated identically with sterile distilled water containing 0.01% Tween 80 but no conidia. To prevent cross-contamination, control groups were treated first. After inoculation, insects were maintained at optimal temperature and relative humidity (70 ± 5%) for 15 days. Mortality was recorded daily; cadavers were removed and placed in moist chambers to confirm fungal re-isolation and verify the cause of death.

Results

Macroscopic colony morphology

Both strains produced macroscopic colony morphologies consistent with *B. bassiana* (Table 1, Figure 1). On PDA, colonies were white to cream with a cottony to powdery texture, whereas on SDA both strains displayed yellowish-cream to golden-yellow pigmentation. Colony margins were entirely on PDA and slightly undulate on SDA. Reverse pigmentation was pale yellowish-cream on

PDA and orange-yellow on SDA for both strains. Microscopic examination revealed sympodially branched conidiophores bearing clusters of globose to subglobose, hyaline, aseptate conidia, consistent with the characteristic morphology of *B. bassiana* [8,22,23] (Figure 2).

Table 1.

Macroscopic characters of B. bassiana strains BCa-09 and BP2-07 on PDA and SDA after 14 days at 25°C. Colony diameter values are expressed as mean ± SD (n = 3 independent Petri dish replicates per treatment).

Character	**BCa-09 PDA**	**BCa-09 SDA**	**BP2-07 PDA**	**BP2-07 SDA**
Colour (obverse)	White to cream	Yellowish-cream	White to cream	Yellowish-cream
Colour (reverse)	Pale yellow	Orange-yellow	Pale yellow	Orange-yellow
Shape	Circular	Circular	Circular	Circular
Texture	Cottony/powdery	Powdery	Cottony/ powdery	Powdery
Margin	Entire, regular	Slightly undulate	Entire, regular	Slightly undulate
Diameter (day 14)	43.8 ± 1.5 mm	49.1 ± 1.8 mm	36.5 ± 1.3 mm	40.2 ± 1.5 mm

Note: Colony diameter values (mean ± SD) were obtained from three independent Petri dish replicates (n = 3) per strain-medium combination. Each replicate consisted of a single Petri dish

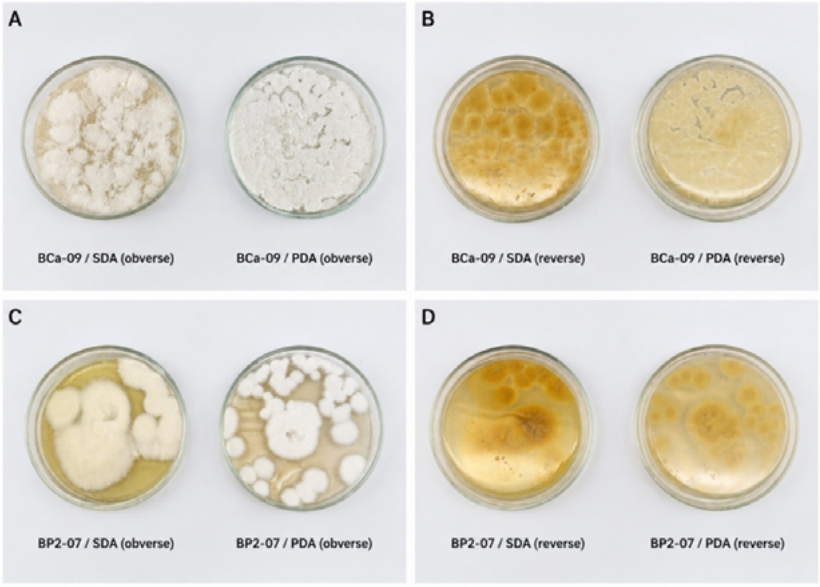


Figure 1. Colony morphology of *Beauveria bassiana* strains BCa-09 and BP2-07 after 14 days at 25°C on SDA (left) and PDA (right). a) BCa-09 obverse; b) BCa-09 reverse; c) BP2-07 obverse; d) BP2-07 reverse.

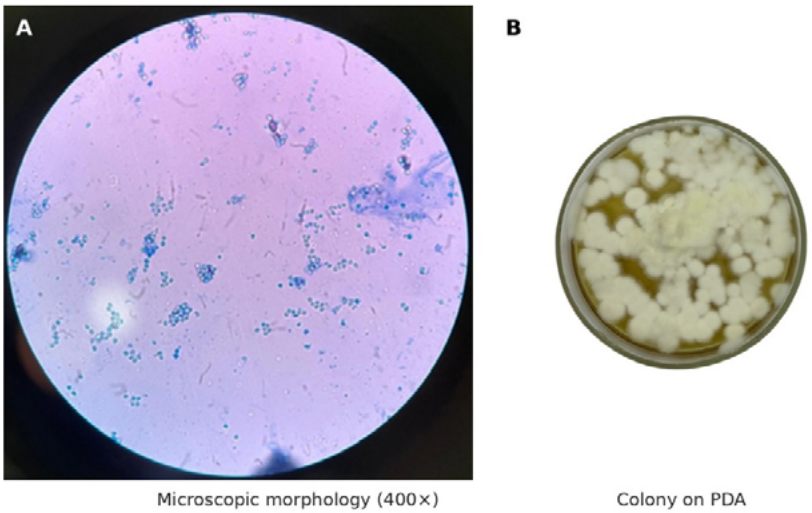


Figure 2. *Beauveria bassiana* BCa-09 microscopic morphology stained with lactophenol cotton blue, light microscopy.

Colony growth dynamics

Both strains showed consistent radial expansion throughout the 14-day incubation period, with SDA supporting faster growth than PDA for both strains (Table 2, Figure 3). Strain BCa-09 grew significantly faster than BP2-07 on both PDA and SDA at all measurement points ($p < 0.01$, Student's t-test). On day 14, BCa-09 reached 43.8 ± 1.5 mm on PDA and 49.1 ± 1.8 mm on SDA, compared to 36.5 ± 1.3 mm and 40.2 ± 1.5 mm for BP2-07, respectively. Linear growth rates were 3.51 mm/day (PDA) and 3.87 mm/day (SDA) for BCa-09, and 2.95 mm/day (PDA) and 3.21 mm/day (SDA) for BP2-07. Thus, BCa-09 grew approximately 19% faster than BP2-07 across both media. We acknowledge that repeated-measures ANOVA would have been more appropriate for analyzing colony growth over time. This represents a methodological limitation of the present study and will be addressed in future research

Table 2.

Colony diameter (mm, mean ± SD, n = 3) of B. bassiana strains BCa-09 and BP2-07 on PDA and SDA at 25°C.

Day	BCa-09 PDA (mm)	BCa-09 SDA (mm)	BP2-07 PDA (mm)	BP2-07 SDA (mm)
3	5.4 ± 0.3	6.8 ± 0.4	4.2 ± 0.2	5.1 ± 0.3
7	18.2 ± 0.8	21.5 ± 0.9	14.6 ± 0.6	16.9 ± 0.7
10	29.6 ± 1.2	34.2 ± 1.4	23.8 ± 1.0	27.4 ± 1.1
14	43.8 ± 1.5	49.1 ± 1.8	36.5 ± 1.3	40.2 ± 1.5

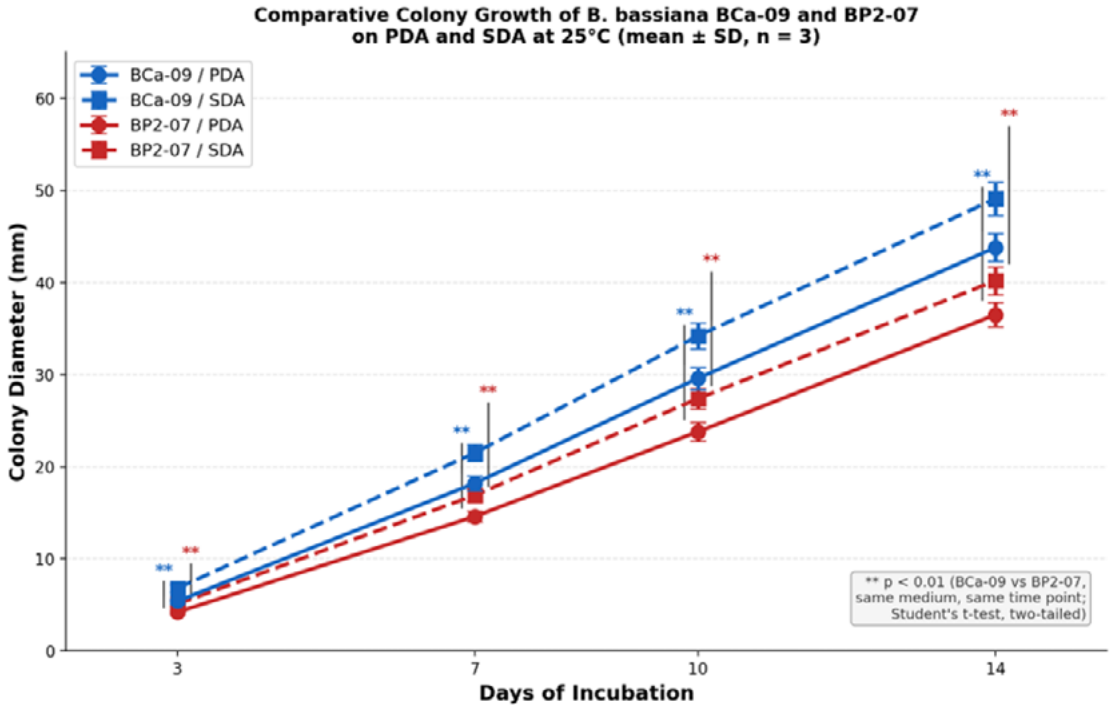


Figure 2. Comparative colony growth of B. bassiana strains BCa-09 and BP2-07 on PDA and SDA at 25°C over 14 days. Points represent mean colony diameter; bars indicate ± SD (n = 3 independent replicates per treatment). p < 0.01 indicates a statistically significant difference between strains BCa-09 and BP2-07 within the same culture medium at each indicated time point (days 3, 7, 10, and 14), as determined by Student's t-test (two-tailed). Blue: BCa-09; Red: BP2-07.

Molecular Identification and Phylogenetic Analysis

PCR amplification of the ITS region using primers ITS1/ITS4 produced a single sharp band of approximately 580 bp for both strains BCa-09 and BP2-07 (Figure 4). No non-specific amplification products were observed. The positive control yielded an identical ~580 bp band, while the negative control showed no amplification, confirming the specificity and reliability of the PCR assay. ITS sequences of both strains were deposited in NCBI GenBank under accession numbers PZ449059 (BCa-09) and PZ449060 (BP2-07). BLAST analysis of the ITS sequences against the NCBI GenBank nucleotide database revealed 100% nucleotide identity and 100% query coverage (E-value = 0.0; Max Score = 791) for both strains with *B. bassiana* reference sequences (Table 3). These results provide strong molecular evidence for the identification of both strains as *B. bassiana*. Phylogenetic analysis by the Neighbor-Joining (NJ) method based on ITS sequences (Kimura 2-parameter model, 1000 bootstrap replicates, MEGA 11) is presented in Figure 5. Both strains BCa-09 and BP2-07 clustered together within a single, well-supported *B. bassiana* clade with a bootstrap value of 99%, indicating high confidence in their grouping. Within this clade, the Kazakhstani strains were most closely related to *B. bassiana* (MH855730.1), with which they shared 100% ITS sequence identity. The *B. bassiana* clade received a bootstrap support of 96%, clearly separating it from the sister taxon *Beauveria pseudobassiana* CBS 130446 (JN655099.1), which formed a distinct clade (bootstrap 82%). *Beauveria brongniartii* CBS 111.73 (MH854321.1) occupied a more basal position within the genus Beauveria (bootstrap 79%), consistent with the

known phylogenetic relationships among Beauveria species [10]. *Akanthomyces aculeatus* TS772 (KC519370.1) was placed as the outgroup, confirming the monophyly of the Beauveria ingroup. The phylogenetic topology is fully consistent with the BLAST identification of both BCa-09 and BP2-07 as B. bassiana.

Table 3.

BLAST results for ITS sequences of *B. bassiana* BCa-09 and BP2-07 vs. NCBI GenBank (BLASTN).

Strain	Species	Score	Coverage (%)	Identity (%)	E-value	GenBank reference accession	Query Accession
BCa-09	*Beauveria bassiana*	791	100	100	0.0	MZ159827.1	PZ449059
BP2-07	*Beauveria bassiana*	780	100	100	0.0	JQ781747.1	PZ449060

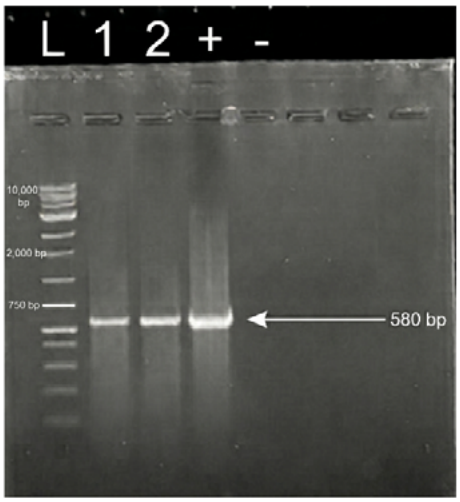


Figure 4. PCR amplification of the ITS region from *Beauveria bassiana* strains using primers ITS1/ITS4. L - 1 kb DNA ladder (key band sizes indicated: 3000, 2000, 1500, 1000, 750, 500 bp); Lane 1 - BCa-09 (PZ449059); Lane 2 BP2-07 (PZ449060); + - positive control; – negative control. Red arrow indicates the ~580 bp ITS amplicon (between the 500 and 750 bp ladder bands). Gel: 1.0% agarose, ethidium bromide staining, UV visualization.

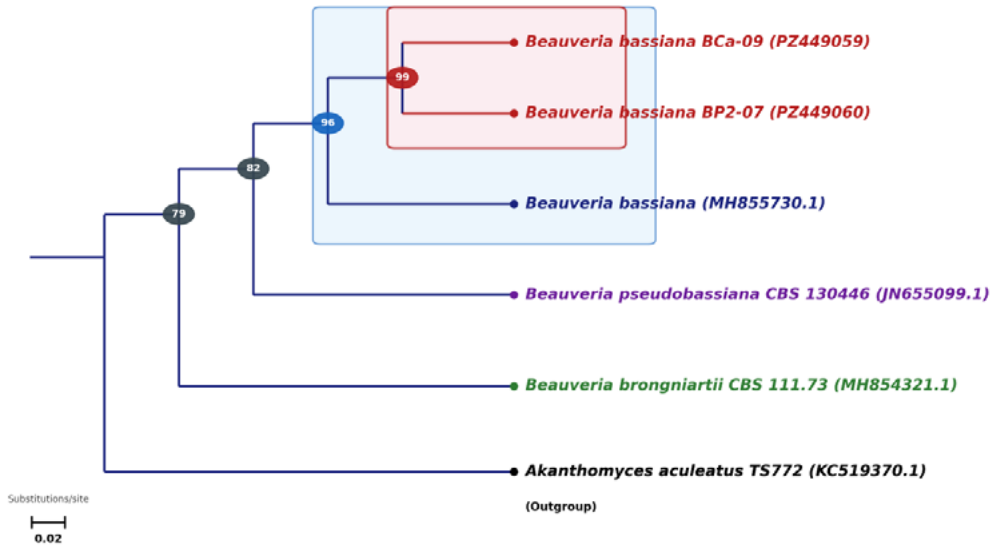


Figure 5. Neighbor-Joining phylogenetic tree based on ITS region sequences of Beauveria bassiana BCa-09, BP2-07, and related sequences from NCBI GenBank. Bootstrap values (1000 replicates) are shown at nodes. Scale bar = 0.02.

Bioassay results

Both strains BCa-09 and BP2-07 showed pathogenicity against *Trialeurodes vaporariorum* L. under laboratory conditions. Cumulative mortality data are presented in Table 4. Fungal sporulation was confirmed on cadavers in moist chambers, verifying B. bassiana as the causative agent of mortality.

Table 4.

Cumulative mortality (%, mean ± SD, n = 4) of Trialeurodes vaporariorum nymphs treated with B. bassiana BCa-09 and BP2-07 (1×10^7 conidia/mL) over 11 days.

No.	Strain	Day 3	Day 5	Day 7	Day 10	Day 15
1.	BP2-07	5.0±5.0	15.0±2.8	42.5±6.2	62.5±2.5	80.0±4.1
2.	BCa-09	0.0	17.5±2.5	32.5±7.5	55.0±5.0	87.5±4.7
3.	Control	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Discussion

Both strains, BCa-09 and BP2-07, were assigned to *B. bassiana* based on their macroscopic colony morphology, ITS sequence similarity (≥99%), and phylogenetic placement. On PDA, both strains formed white to cream, cottony colonies; on SDA, colonies of both strains displayed yellowish-cream to golden-yellow pigmentation. This medium-dependent color variation is a well-documented phenomenon in *Beauveria*, which may be associated with differences in media composition that influence secondary metabolite production and pigmentation [4, 22, 23]. The consistency of these characteristics across both strains further supports their assignment to *B. bassiana*.

The most notable difference between the two strains was the colony growth rate. BCa-09 (Turkestan region) exhibited approximately 19% faster growth than BP2-07 (Almaty region) on both PDA and SDA media ($p < 0.01$). Previous studies have likewise demonstrated substantial differences in radial growth among *B. bassiana* isolates originating from different geographic regions, suggesting that growth performance can vary considerably among isolates even within the same species [12, 13]. Although the observed difference in growth rate may reflect isolate-specific physiological variation associated with geographic origin, the present dataset is insufficient to distinguish geographic effects from strain-specific variation. Furthermore, the limited number of strains investigated ($n = 2$) represents an important limitation of the present study. Therefore, the observed differences should be interpreted with caution and should not be generalized without further evaluation of a larger collection of isolates from diverse geographical regions.

SDA consistently supported faster radial growth than PDA for both strains, consistent with previous studies comparing these media for *Beauveria* species [11, 16, 17]. The higher availability of organic nitrogen in SDA, primarily due to peptone, may promote faster mycelial growth by supplying readily available amino acids and other organic nitrogen compounds required for fungal metabolism and biosynthetic processes. Similar medium-dependent variations in growth performance have been reported for *B. bassiana* isolates from different geographical origins [11, 24]. For comparison, Sevim et al. [11] reported colony diameters ranging from 32 to 48 mm for *B. bassiana* isolates grown on PDA after 14 days of incubation at 25°C, which is comparable to the values obtained in our study (36.5–43.8 mm). These results indicate that the investigated strains exhibit typical cultural growth characteristics of *B. bassiana*.

ITS-based analysis supported the identification of both strains as *B. bassiana* and represents a preliminary identification based on single-locus barcoding, consistent with recent studies on Kazakhstani *Beauveria* isolates [15, 18, 25–28]. The ITS region is an effective and widely accepted barcode for primary species-level identification of fungi [9], including *Beauveria* [10]. However, it has well-recognized limitations for intraspecific analysis: the low sequence variation within *B. bassiana* renders ITS insufficient for reliable discrimination of closely related strains or for reconstructing population genetic structure [12]. For such purposes, multilocus approaches incorporating protein-coding genes such as EF1-α, Bloc, RPB1, and RPB2 are recommended, as these markers provide substantially greater resolution within the genus *Beauveria* [10, 12, 29]. ISSR markers have also proven effective for population-level diversity assessment of *B. bassiana* [30]. Therefore, future research should employ multilocus sequencing approaches to achieve a more comprehensive characterization of the genetic diversity and population structure of indigenous strains.

The preliminary bioassay results demonstrated that both strains, BCa-09 and BP2-07, were pathogenic to the greenhouse whitefly (*Trialeurodes vaporariorum*) under laboratory conditions (Table 4). Strain BP2-07 showed an earlier onset of mortality (day 3: 5.0 ± 5.0%), whereas BCa-09 achieved higher cumulative mortality by day 11 (87.5 ± 4.7% vs. 80.0 ± 4.1% for BP2-07). The faster-growing strain BCa-09 also exhibited greater cumulative mortality by day 11; however, whether colony growth rate is related to virulence cannot be determined from the present data. The observed difference in mortality may reflect strain-specific variation in virulence-related traits, although the mechanisms underlying this difference were not investigated in the present study [5, 11]. These results are consistent with reports of *B. bassiana* pathogenicity against whitefly species in Kazakhstan and Central Asia [18, 25] and support the potential of these native strains as preliminary candidates for further bioinsecticide development [26, 27]. Further evaluation, including LC_{50} and LT_{50} determinations, sporulation capacity, and tolerance to relevant environmental stresses, would be necessary to more comprehensively assess their biocontrol potential under field conditions [17, 28].

Conclusion

Both Beauveria bassiana strains (BCa-09 and BP2-07) from different regions of Kazakhstan were characterized using morphological and molecular approaches. The strains were assigned to B. bassiana based on ITS sequencing and phylogenetic analysis and demonstrated pathogenicity against Trialeurodes vaporariorum under laboratory conditions. Strain BCa-09 exhibited faster colony growth and slightly higher cumulative mortality than strain BP2-07. Although only two strains were examined in this study, the results expand current knowledge of native Beauveria isolates in Kazakhstan and provide a basis for further comprehensive evaluation of their potential as biological control agents.

Authors' contributions

Tashigul N.E. - DNA extraction, PCR amplification, sequencing, and manuscript writing; Shissenbayeva N.Zh. - laboratory experiments, morphological characterization, and colony growth assessment; Adilkhankyzy A. - data analysis, manuscript writing, and editing; Alpysbayeva K.A. - data analysis, manuscript writing, and editing; Uspanov A.M. - scientific supervision, manuscript writing, and editing. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Compliance with ethical standards

This article does not contain any studies involving people. All procedures involving insects complied with the ethical standards of the institution where the studies were conducted.

References

1. Chen WH, Han YF, Liang ZQ, Jet.al. A new araneogenous fungus in the genus Beauveria from Guizhou, China. Phytotaxa. 2017; 302:57–64. https://doi.org/10.11646/phytotaxa.302.1.5

2. Kepler RM, Luangsa-ard JJ, Hywel-Jones NL, et al. A phylogenetically-based nomenclature for Cordycipitaceae (Hypocreales). IMA Fungus. 2017;8:335–353. https://doi.org/10.5598/imafungus.2017.08.02.08

3. Dannon HF, Dannon AE, Douro-Kpindou OK, et al. Toward efficient use of Beauveria bassiana in integrated cotton insect pest management. J Cotton Res. 2020;3:24. https://doi.org/10.1186/s42397-020-00061-5

4. Zimmermann G. Review on safety of *Beauveria bassiana* and *Beauveria brongniartii*. Biocontrol Sci Technol. 2007;17:553–596. https://doi.org/10.1080/09583150701309006

5. Mascarin GM, Jaronski ST. The production and uses of *Beauveria bassiana* as a microbial insecticide. World J Microbiol Biotechnol. 2016;32:177. https://doi.org/10.1007/s11274-016-2131-3

6. Rehner SA, Minnis AM, Sung G, et.al. Phylogeny and systematics of the anamorphic, entomopathogenic genus Beauveria. Mycologia. 2011;103:1055–1073. https://doi.org/10.3852/10-302

7. Ortiz-Urquiza A, Keyhani NO. Action on the surface: entomopathogenic fungi versus the insect cuticle. Insects. 2013;4:357–374. https://doi.org/10.3390/insects4030357

8. Humber RA. Fungi: Identification. In: Lacey LA, editor. Manual of Techniques in Insect Pathology. San Diego: Academic Press; 1997. p. 153–185.

9. Schoch CL, Seifert KA, Huhndorf S, Robert V, et al. Nuclear ribosomal ITS region as a universal DNA barcode marker for Fungi. Proc Natl Acad Sci. 2012;109:6241–6246. https://doi.org/10.1073/pnas.1207508109

10. Rehner SA, Buckley E. A Beauveria phylogeny inferred from nuclear ITS and EF1-α sequences. Mycologia. 2005;97:84–98. https://doi.org/10.3852/mycologia.97.1.84

11. Sevim A, Demir I, Demirbag Z. Molecular characterization and virulence of Beauveria spp. Mycopathologia. 2010;170:269–277. https://doi.org/10.1007/s11046-010-9321-6

12. Manfrino R, Gutierrez A, Ben Gharsa H, et al. Molecular taxonomic characterization of *Beauveria bassiana* from Argentina. Fungal Biol. 2024;128:1800–1805. https://doi.org/10.1016/j.funbio.2024.04.003

13. Wang Y, Fan Q, Wang D, et al. Species diversity and virulence potential of Beauveria bassiana complex. Front Microbiol. 2022;13:841604. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.841604

14. Xiao G, Ying SH, Zheng P, et al. Genomic perspectives on the evolution of fungal entomopathogenicity in Beauveria bassiana. Sci Rep. 2012;2:483. https://doi.org/10.1038/srep00483

15. Kryukov VY, Yaroslavtseva ON, Elisaphenko EA, et al. Temperature preferences of Metarhizium fungi from Siberia and Kazakhstan. J Invertebr Pathol. 2017;149:94–98. https://doi.org/10.1016/j.jip.2017.08.008

16. Skvortsova T, Tkachenko O, Duisembekov B, et al. Biological control of cereal pests in Kazakhstan using entomopathogenic fungi. Plant Prot Sci. 2021;57(3):179–188. https://doi.org/10.17221/121/2020-PPS

17. Zhumatayeva UT, Duissembekov BA, Dutbayev Y, et.al. Effective strains of Beauveria bassiana and B. pseudobassiana used against the greenhouse whitefly (Trialeurodes vaporariorum Westwood) in Kazakhstan. OnLine J Biol Sci. 2022;22(4):492–501. https://doi.org/10.3844/ojbsci.2022.492.501

18. Abdukerim R, Mussina M, Abysheva G, et.al. Potential of Beauveria species isolated from southern Kazakhstan for controlling Colorado potato beetle (Leptinotarsa decemlineata) populations under arid conditions. Insects. 2025;16(2):176. https://doi.org/10.3390/insects16020176

19. Gardes M, Bruns TD. ITS primers with enhanced specificity for basidiomycetes. Mol Ecol. 1993;2:113–118. https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.1993.tb00005.x

20. White TJ, Bruns T, Lee S, et.al. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes. In: Innis MA et al., editors. PCR Protocols. Academic Press; 1990. p. 315–322.

21. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et.al. MEGA 6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis. Mol Biol Evol. 2011;28:2731–2739. https://doi.org/10.1093/molbev/msr121

22. Chen M, Bo Huang, Li Z, et.al. Morphological and genetic characterisation of Beauveria sinensis sp. nov. Mycotaxon. 2013;124:301–308. https://doi.org/10.5248/124.301

23. Ginting S, Djamilah, Sipriyadi, Sari SP. Morphological and molecular characterization of Beauveria spp. Bengkulu isolate. HAYATI J Biosci. 2025;32(4):1103–1108. https://doi.org/10.4308/hjb.32.4.1103-1108

24. Cabanillas HE, Jones WA. Temperature-dependent effects on pathogenicity of Beauveria bassiana against Nezara viridula. Fla Entomol. 2013;96:770–777. https://doi.org/10.1653/024.096.0304

25. Syed AR, Shiberu T, Selvaraj T. Laboratory evaluation of entomopathogenic fungi against Spodoptera frugiperda. J Entomol Zool Stud. 2020;8(1):1383–1388.

26. Skinner M, Parker BL, Kim JS. Role of entomopathogenic fungi in integrated pest management. In: Abrol DP, editor. Integrated Pest Management. Academic Press; 2014. p. 169–191.

27. Aidukas G, Tamosiunas K. Potential of *Beauveria bassiana* strains from southern Kazakhstan for controlling Colorado potato beetle. J Fungi. 2025;11(2):138. https://doi.org/10.3390/jof11020138

28. Dias LP, Perinotto WMS, Camargo MG, et al. Culture media and pre-conditioning for increased conidial yield of Beauveria bassiana. An Acad Bras Cienc. 2019;91(2):e20180349. https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180349

29. Chen WH, Liu M, Huang ZX, et al. *Beauveria majiangensis*, a new entomopathogenic fungus. Phytotaxa. 2018;333:243–250. https://doi.org/10.11646/phytotaxa.333.2.8

30. Wang S, Miao X, Zhao W, et al. Genetic diversity of *Beauveria bassiana* as revealed by ISSR. Mycol Res. 2005;109:1364–1372. https://doi.org/10.1017/S0953756205003709

Жергілікті *Beauveria bassiana* штамдарының морфологиялық және молекулалық сипаттамасы және олардың *Trialeurodes vaporariorum*-ға қарсы вируленттілігі

Ташигул Н.Е.*[1], Шисенбаева Н.Ж.[2], Әділханқызы А.[3], Алпысбаева К.А.[4], Успанов Ә.М[5]

[1,2,3,4,5] Ж.Жиембаев атындағы Қазақ өсімдік қорғау және карантин ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан

Аңдатпа. *Beauveria* туысына жататын энтомопатогенді саңырауқұлақтар зиянкес жәндіктермен тұрақты биологиялық күресте қолдануға перспективалы агенттер ретінде қарастырылады. Зерттеудің мақсаты Қазақстанның оңтүстігі мен оңтүстік-шығысындағы Coleoptera отряды өкілдерінен бөлініп алынған *Beauveria bassiana* түрінің ВС а-09 және ВР2-07 нативті штамдарының морфологиялық және молекулалық сипаттамаларын зерттеу, сондай-ақ олардың жылыжай аққанатына (*Trialeurodes vaporariorum*) қатысты вируленттілігін бағалау болды. Колониялардың өсу жылдамдығы картоп-декстрозды агарда (PDA) және Сабуро агарында (SDA) 25 °С температурада 14 тәулік бойы анықталды. Молекулалық идентификация рибосомалық РНҚ-ның ішкі транскрипцияланатын спейсері (ITS) аймағын секвенирлеу арқылы жүргізіліп, кейін 1000 бутстреп-қайталаным қолданылған Neighbor-Joining әдісімен филогенетикалық талдау жасалды. Вируленттілік *T. vaporariorum* нимфаларына 1×10^7 конидия/мл концентрациясындағы конидия суспензияларының әсерін 11 тәулік бойы бағалау арқылы анықталды. ВСа-09 штамы екі қоректік ортада да ВР2-07 штамымен салыстырғанда колониялардың айтарлықтай жоғары өсу жылдамдығын көрсетті ($p < 0,01$). BLAST талдауы екі штамның да GenBank деректер базасында орналастырылған *B. bassiana* референстік тізбектерімен ≥99% нуклеотидтік ұқсастыққа ие екенін көрсетті, бұл олардың таксономиялық тиістілігін растады. Филогенетикалық талдау нәтижесінде екі штам да 99% бутстрептік қолдаумен *B. bassiana* референстік изоляттарымен бір кластерге топтасты. Екі штам да *T. vaporariorum*-ға қатысты патогендік белсенділік көрсетті: 11-тәулікке қарай кумулятивтік өлім-жітім ВСа-09 штамы үшін 87,5 ± 4,7%, ал ВР2-07 штамы үшін 80,0 ± 4,1% құрады. Алынған нәтижелер зерттелген *B. bassiana* штамдарының вируленттілігін

растайды және олардың *T. vaporariorum*-ға қарсы биологиялық күрес агенттері ретінде одан әрі зерттеу үшін перспективалы екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: *Beauveria bassiana*, *Trialeurodes vaporariorum*, энтомопатогенді саңырауқұлақтар, ITS аймағы, филогенетикалық талдау, Coleoptera

Морфологическая и молекулярная характеристика местных штаммов Beauveria bassiana и их вирулентность против Trialeurodes vaporariorum

Ташигул Н.Е.*[1], Шисенбаева Н.Ж.[2], Әділханқызы А.[3], Алпысбаева К.А.[4], Успанов Ә.М[5]

[1,2,3,4,5] Казахский научно-исследовательский институт защиты и карантина растений имени Ж. Жиембаева», Алматы, Казахстан

Аннотация. Энтомопатогенные грибы рода Beauveria рассматриваются как перспективные агенты для устойчивого биологического контроля насекомых-вредителей. Целью данного исследования было изучение морфологических и молекулярных характеристик двух нативных штаммов Beauveria bassiana - BCa-09 и BP2-07, выделенных из представителей отряда Coleoptera на юге и юго-востоке Казахстана соответственно, а также оценка их вирулентности в отношении тепличной белокрылки *Trialeurodes vaporariorum*. Скорость роста колоний определяли на картофельно-декстрозном агаре (PDA) и агаре Сабуро (SDA) при 25 °C в течение 14 суток. Молекулярную идентификацию проводили посредством секвенирования участка внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS) рРНК с последующим филогенетическим анализом методом Neighbor-Joining с использованием 1000 бутстреп-повторностей. Вирулентность штаммов оценивали по их воздействию на нимф *T. vaporariorum* при концентрации конидий 1×10^7 конидий/мл в течение 11 суток. Штамм BCa-09 характеризовался достоверно более высокой скоростью роста на обеих питательных средах по сравнению с BP2-07 ($p < 0,01$). BLAST-анализ показал ≥99% сходство нуклеотидных последовательностей обоих штаммов с референсными последовательностями *B. bassiana*, представленными в базе данных GenBank, что подтверждало их таксономическую принадлежность. В филогенетическом анализе оба штамма кластеризовались с референсными изолятами *B. bassiana* при бутстреп-поддержке 99%. Оба штамма проявили патогенную активность в отношении *T. vaporariorum*: к 11-м суткам кумулятивная смертность составила 87,5 ± 4,7% для BCa-09 и 80,0 ± 4,1% для BP2-07. Полученные результаты подтверждают вирулентность исследованных штаммов *B. bassiana* и указывают на их перспективность для дальнейшего изучения в качестве агентов биологического контроля *T. vaporariorum*.

Ключевые слова: *Beauveria bassiana*, *Trialeurodes vaporariorum*, энтомопатогенные грибы, ITS-регион, филогенетический анализ, Coleoptera

Авторлар туралы мәлімет:

Ташигул Нұржан Ерланұлы – хат-хабар авторы, PhD докторант, Памуккале университеті (Денизли қ., Түркия); ғылыми қызметкер, «Ж. Жиембаев атындағы Қазақ өсімдік қорғау және карантин ғылыми-зерттеу институты» ЖШС , 050000,Алматы қ, Қазақстан .

Шисенбаева Нұргүл Жүсіпкызы – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, кіші ғылыми қызметкер, «Ж. Жиембаев атындағы Қазақ өсімдік қорғау және карантин

ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, 050000, Алматы, Қазақстан

Әділханқызы Айнура – PhD докторант, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті; жетекші ғылыми қызметкер, «Ж. Жиембаев атындағы Қазақ өсімдік қорғау және карантин ғылыми-зерттеу институты» ЖШС,050000, Алматы,Қазақстан.

Алпысбаева Қарлығаш Әзірбекқызы – PhD, пайдалы жәндіктер және биоагенттерді жаппай өндіру зертханасының меңгерушісі, «Ж. Жиембаев атындағы Қазақ өсімдік қорғау және карантин ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, 050000, Алматы, Қазақстан.

Успанов Алибек Маратович – биология ғылымдарының кандидаты, бас ғылыми қызметкер, «Ж. Жиембаев атындағы Қазақ өсімдік қорғау және карантин ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, 050000, Алматы, Қазақстан.

Сведения об авторах

Ташигул Нуржан Ерланулы - автор-корреспондент, PhD докторант университета Памуккале, г. Денизли, Турция, научный сотрудник, ТОО «Казахский научно-исследовательский институт защиты и карантина растений им. Ж. Жиембаева», 050000, Алматы, Казахстан.

Шисенбаева Нургул Жусипкызы - магистр естественных наук, младший научный сотрудник, ТОО «Казахский научно-исследовательский институт защиты и карантина растений им. Ж. Жиембаева», 050000, Алматы, Казахстан

Әділханқызы Айнура - PhD докторант, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, ведущий научный сотрудник, ТОО «Казахский научно-исследовательский институт защиты и карантина растений им. Ж. Жиембаева», 050000, Алматы, Казахстан

Алпысбаева Карлыгаш Азирбековна - PhD, заведующая лабораторией полезных насекомых и массового производства биоагентов,ТОО «Казахский научно-исследовательский институт защиты и карантина растений им. Ж. Жиембаева», 050000, Алматы, Казахстан

Успанов Алибек Маратович – кандидат биологических наук, главный научный сотрудник, ТОО «Казахский научно-исследовательский институт защиты и карантина растений имени Ж. Жиембаева», 050000, Алматы, Казахстан

Authors' information:

Nurzhan Tashigul – Corresponding author, PhD student, Pamukkale University (Denizli, Turkey); Researcher, "Zh. Zhiembayev Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine" LLP, 050000, Almaty, Kazakhstan.

Nurgul Zh. Shisenbaeva – Master of Natural Sciences, Junior Researcher, "Zh. Zhiembayev Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine" LLP, 050000, Almaty, Kazakhstan

Ainura Adilhankyzy – PhD student, Kazakh National Agrarian Research University; Leading Researcher, "Zh. Zhiembayev Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine" LLP, 050000, Almaty, Kazakhstan

Karlygash A. Alpysbayeva - PhD, Head of the Laboratory of Beneficial Insects and Mass Production of Biological Agents, "Zh. Zhiembayev Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine" LLP, 050000, Almaty, Kazakhstan

Alibek M. Uspanov – Candidate of Biological Sciences, Chief Researcher, "Zh. Zhiembayev Kazakh Research Institute of Plant Protection and Quarantine" LLP, 050000, Almaty, Kazakhstan

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

ХҒТАР 615.324
Ғылыми мақала

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-22-36

Жылқы майы негізінде жасалған косметикалық сабынның биологиялық қасиеттерін зерттеу

М.Х. Нармуратова[1], М.А. Нурсеитова *[2], Ш.Қанаят [3], М.Р. Сыздық[4], Қ.Ж. Сыман[5], Н.Н. Ахметсадыков[6]

[1,3,4] Фараби Университеті, Биология және биотехнология факультеті, Алматы, Қазақстан
[2,3,4,5,6] «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны» Жауапкершілігі шектеулі серіктестігі, Алматы облысы, Қазақстан
[5] Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан

(E-mail: [1]m.narmuratova@gmail.com, [2]mnurseitova2@gmail.com, [3]shattyk_k@hotmail.com, [4]meruersyzdyk@gmail.com, [5]syman@mail.ru, [6]nurlan.akhmetsadykov@gmail.com)

Аңдатпа. Бүгінгі таңда сабын тұрмыста да, өнеркәсіпте де кеңінен қолданылатын ең көп таралған және қолжетімді жуғыш заттардың бірі болып табылады. Оның қасиеттері тек өндіріс технологиясына ғана емес, сонымен қатар қолданылатын шикізатқа да байланысты. Табиғи жануарлар майларынан жасалған сабын ерекше қызығушылық тудырады, себебі олар өнімнің физика-химиялық және тұтынушылық қасиеттеріне айтарлықтай әсер етеді. Жылқы майы өнімдері тері күтімінде, шипалық қасиеті дәстүрлі медицинада ежелден қолданылып келеді. Алайда, дәстүрлі сабын жасау бойынша әлі де зерттеулер жеткіліксіз. Соңғы жылдары жылқы майы косметиканың перспективті құрамдас бөлігі ретінде зерттеушілердің назарын аударды, тері тосқауылын қалпына келтіру және теріні ылғалдандыру қабілетіне байланысты. Ғылыми әдебиеттерге сүйенсек жылқы майының қабынуға қарсы қасиеті құрамындағы полиқанықпаған линол (C18:2n6, LA) және α-линолен қышқылдары (C18:3n3, ALA) қышқылдарының жоғары мөлшерімен байланысты. Мысалы, сиыр майында C18:2n6 3% және C18:3n3 0.5–1% болса, жылқы майының құрамында 15–25% және 3–10% арасында кездеседі. Жылқы майының қабынуға қарсы белсенділігін түксіз тышқандардың терісіне жағып, тәжірибе жүргізу арқылы анықтаған. Тышқандардың терісінде UV-B сәулеленуімен индукцияланған IL-6 және TNF-α түзілуін айтарлықтай тежелгені анықталған. Зерттеу жұмыстың негізгі мақсаты жылқы майынан сабын жасау және оның қасиеттерін зерттеу. Мақалада жылқы майын сілтімен өңдеу арқылы,

Түсті: 20.05.2026. Қабылданды: 14.09.2026. Онлайн қол жетімді:30.09.2026.

* Хат-хабар авторы

майсана майы және трилон Б компоненті қосылған екі түрлі сабын дайындалды және олардың физико-химиялық, микробиологиялық, теріні тітіргендіргіш қасиеттері анықталды. Дайындалған сабындардың барлық қасиеттері мемлекеттік стандарттарға сай болды. Майсана майы және трилон В компоненті бар сабындардың тітіркендіргіштік қасиеті байқалмады яғни сабындардың қолдану аймағында эритема және қабыну анықталмады.

Түйін сөздер: жылқы майы, сабын, косметология, майсана,

Трилон Б

Кіріспе

Жылқы майы жануар май ұлпаларынан бөлініп алынады және биологиялық белсенді қасиеттеріне байланысты Азия елдерінде дәстүрлі және қолданбалы медицинада ұзақ уақыт бойы қолданылып келеді. Тарихи тұрғыдан алғанда, жылқы майы күйік, жарылған тері, құрғақтық және әртүрлі қабыну сипатындағы тері ауруларын емдеуде жұмсартқыш әрі жазылуды жеделдететін құрал ретінде пайдаланылған. Мысалы, Моңғолияда жылқы майы күйікті емдеуге, денедегі «ыстықты» басуға және уыттарды шығаруға, ісікті қайтаруға және ауырсынуды жеңілдетуге, ішекті жұмсартып, іш жүргізуге, сондай-ақ Qi энергиясын толықтыруға, теріні ылғалдандыруға және тіндердің қалпына келуін ынталандыруға қолданылған [1]. Қазақстанда жылқы майы жаралар, күйіктер, жарылған немесе құрғақ тері сияқты тері зақымдануларын емдеуде, суық және қатал климаттық жағдайлардан қорғайтын құрал ретінде, үсік пен терінің зақымдануының алдын алу мақсатында, сондай-ақ буын және бұлшықет ауырсынуын жеңілдететін әрі жылыту әсері бар емдік құрал ретінде қолданылған [2]. Жапонияда жылқы майы адам терісінің табиғи майына ұқсастығына байланысты тері күтімінде және ұсақ жараларды емдеуде пайдаланылып, теріге жақсы сіңуімен, ылғалдандыру қасиетімен, қабынуға қарсы әсерімен және жараның жазылуын қолдауымен ерекшеленеді [3]. Кейбір зерттеулерде Кореяда жылқы майының терінің саулығы мен ылғалдылығын жақсартуға, жараның жазылуын жеделдетуге, терінің регенерациясын ынталандыруға, сондай-ақ күйген немесе тітіркенген терінің қалпына келуіне көмектесетіні көрсетілген [4]. Сонымен қатар, кейбір мақалаларда Еуропада, атап айтқанда Сардинияда, жылқы майының жараларды, тері ауруларын және аллергиялық жағдайларды емдеуде қолданылғаны туралы мәліметтер келтірілген [5].

Соңғы ғылыми мәліметтерге сүйенсек [6] тері тосқауылын қалпына келтіру және теріні ылғалдандыру қасиетіне байланысты жылқы майын косметикалық ингредиент ретінде зерттеліп, қызығушылық тудыра бастады. Жылқы майы адам терісінде кездесетін май қышқылдарына ұқсас қанықпаған май қышқылдарының (ҚМҚ) жоғары мөлшері оның дерматология саласына таптырмас шикізат көзі екенін дәлелденді [7]. Қазақ жылқысы тұқымына жататын жануардың май тіндерін (мойын, құрсақ және шажырқай) зерттегенде жануардың мойын (NAT), құрсақ (AAT) және шажырқай (MAT) май тіндерінде адипоциттердің ең ірі өлшемі шажырқай майында, ал жасуша саны ең көп мойын майында анықталды; май қышқылдары ішінде олеин және линол қышқылдары басым болып, негізгі метаболизм жолдары ретінде глицерофосфолипид және линол қышқылы алмасуы айқындалды [8].

Жылқы майының құрамындағы полиқанықпаған май қышқылдарының (ПҚМҚ) ішінде жоғары концентрацияда кездесетіндері линол (C18:2n6, LA) және α-линолен (C18:3n3, ALA) қышқылдары болып табылады [9]. Кейбір зерттеу жұмыстарында [10–12]

аталған май қышқылдары (LA және ALA) ісік некрозының альфа факторы (TNF-α) және интерлейкин-6 (IL-6) сияқты қабынуға қарсы цитокиндердің түзілуін тежейтіні және ген экспрессиясына әсер етуі мүмкін екені көрсетілген. Жылқы майының бұл қасиеті тері күтімінде терапиялық және косметикалық қолданылу мүмкіншілігін көрсетеді.

Косметологияда сабын алуға қолданылатын май көздері ірі қара, жылқы, қой майы. Сабынның қасиеттерін өзгерту үшін жануар майын өсімдік майымен араластырылады [13,14]. Табиғи сабынның сапасы мен тиімділігін арттыру үшін әдетте жануар майын пальма немесе кокос майымен алмастырылады.

Зәйтүн (*Olea europaea L.*), күнбағыс (*Helianthus annuus L.*), зығыр (*Linum usitatissimum L.*) секілді табиғи өсімдіктерді сабын құрамына қосу қанықпаған май қышқылдарының мөлшерін арттырады [15–20]. Қанықпаған май қышқылдарындағы қос байланыстар тотығуға сезімтал. Қос байланыстың тотығуы қысқа тізбекті май қышқылдарының, альдегидтердің, кетондардың түзілуіне, қажетсіз иістің пайда болуына, сабын түсінің өзгеруіне алып келеді. Бұл өнімнің сапасына және сақтау мерзіміне әсер етеді. Өсімдік сығындылары табиғи антиоксидант ретінде сабын құрамындағы ПҚМҚ-ның тотығуын тежеу үшін қоспа ретінде қолданылады. Мысалы, жүзім дәндерінің, розмарин сығындылары, жемістер мен көкөністер езбесі. Табиғи антиоксиданттардың көзі болумен қатар, өсімдік сығындылары сабынға реңк және хош иіс беру үшін де қолданылады. Табиғи сабын өндірушілер сабынның сипаттамаларын жақсарту үшін қоспа ретінде түрлі экзотикалық өсімдік негізіндегі эфир майларын пайдаланады. Сабынның құрамындағы қанықпаған май қышқылдары сияқты, эфир майлары да ұзақ сақтау кезінде тотығуға ұшырайды. Қоспа ретінде қолданылатын эфир майлары дұрыс үйлестірілмеген жағдайда, өнімнің тұтыну мерзімін, хош иіс профилін және сапасын өзгерте алады [21]. Майсана (*Carthamus tinctorius L.*) майы - ең танымал және құнды өсімдік майының бірі. Алғашқыда майсана майын Ежелгі мысырлықтар қолданған. Майсана майының құрамында сирек кездесетін рицинол қышқылы бар, ол басқа табиғи майларда кездеспейді. Сондықтан қолдан жасалған табиғи сабынға майсана майын қосу таптырмас шешім болды. Ол анальгетикалық, бактерицидтік, қабынуға қарсы және қалпына келтіретін әсерге ие [21].

Сабын өндіру барысында трилон Б (этилендиаминтетраацетат динатрий тұзы, EDTA) хелаттаушы агент ретінде қосылады. Ол судың құрамындағы кальций (Ca^{2+}) және магний (Mg^{2+}) иондарын байланыстырып, ерімейтін кальций-сабын немесе магний-сабын тұздарының түзілуін болдырмайды. EDTA-ның кальций және магний иондарын байлап, «soap-scum» құрылымын бұза алатыны бірқатар зерттеулерде дәлелденген. Мысалы, жуу жүйелеріндегі хелаттаушыларды зерттеген жұмыстарда EDTA-ның екі валентті катиондарды байланыстыру арқылы сабын тұнбасының түзілуін тежейтіні көрсетілген [22]. Косметикалық өнімдер қауіпсіздігіне EDTA-ның негізгі қызметі металл иондарын хелаттау екені көрсетілген [23]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы EDTA-ның судың кермектігін азайтып, қатты су жағдайында сабынның тиімділігін арттыратынын сипаттайды [24]. Сонымен қатар, сабын өндірісі жөніндегі бірқатар технологиялық зерттеулер EDTA-ны коммерциялық сабындардың тұрақтылығын арттыратын стандартты компонент ретінде қарастырады [25].

Rakhmanov Sh.Y. (2025) зерттеуінде жұқа шаштарға арналған сусабынның құрамында жергілікті майлар мен ферменттік трансэстерификацияланған жылқы майы қолданылған. Авторлар жылқы майын өсімдік майларымен (күнбағыс майы және т.б.) араластырып, липаза ферменті арқылы өңдеп, сусабын құрамына енгізген [26]. Бұл әдіс май қышқылдарының құрылымын жақсартып, сусабынның табиғи, жұмсақ әсерін арттырған. Зерттеу нәтижесінде алынған өнім шаштың беріктігін, жылтырлығын және серпінділігін арттыратыны

анықталған.

Қытайдың «Жылқы майының сабыны» патентінің [27] технологиясы суық процесс әдісі, яғни майлар мен молекулалардың белсенді компоненттерін сақтау үшін төмен температурада сабындандыру реакциясы арқылы жасалған. Жылқы майының пайдалы қасиеттерін сақтауға басты назар аударылған. Сабын құрамы: зәйтүн майы-30–72%, кокос майы-5-15%, пальма майы-5-20%, ши майы-5-30%, майсана майы ≤5%, жылқы майы-5–90%, сиыр сүті-0–25%, какао майы ≤5%, су 10–40%, NaOH-5–15%.

Қытайлық келесі патент дәстүрлі әдіспен «Қолдан жасалған сабын» [28] нақты құрамдас салмағы мен дайындау әдісін көрсетеді. NaOH көмегімен сабындау, қосымша май ретінде литоспермум тұндырылған майын қосуға негізделген. Бұл жұмыстың мақсаты-ылғалдандырғыш әсері бұзылмаған, табиғи, химиялық қоспасыз жұмсақ өнім алу. Патентте көрсетілген қоспалар: жылқы майы-350 г, тәтті бадам майы-500 г, ши майы-100 г, кокос майы 50 г, NaOH-150 г, литоспермум тұндырылған май- 20 г, су-500 г. Бұл патент табиғи майлар мен жанама глицериннің арқасында жұмсақтық пен ылғалдандыруға ерекше мән береді.

Осы мақалада жылқының іш майын классикалық жолмен бөлініп алынып, Трилон Б және Майсана майын қосу арқылы екі түрлі сабын жасалып, оның физико-химиялық, микробиологиялық және тері тітіркендіргіш қасиеттері зерттелген.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеуге жылқының іш майы (1,0 кг) алынды. Май үлгілері механикалық қоспалардан тазартылып, әрі қарай зерттеу жұмыстарын жүргізу үшін тоңазытқышта (- 20) сақталды.

Сабындардың теріге тітіркендіргіштік әсерін анықтауға «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны жанындағы виварийде өсірілген, салмағы 6–7 кг болатын Фландр тұқымды қояндар *(Oryctolagus cuniculus)* алынды. Жануарлар екі тәжірибелік топқа бөлінді: бірінші топта майсана майы қосылған сабын, екінші топта Трилон Б қосылған сабын сыналды. Әр топқа екі қояннан бекітілді (n = 2).

Трилон Б ерітіндісі қосылған сабын дайындау. 1,2% Трилон В судағы ерітіндісі дайындалады. Трилон В қосылған сабын дайындау үшін жылқы майы (40 г) ұсақталып, су моншасында 60^0C температурада балқытылады және бірнеше қабат дәке арқылы сүзіледі. 31% NaOH ерітіндісі (6,96 г) пен су (15,6 г) негізінде дайындалады. Май және сілті ерітіндісінің температуралары теңестірілгеннен кейін, сілті майға қосылып, қоспа қою қаймақ тәрізді консистенцияға жеткенше (шамамен 40 мин) араластырылады. Қайнату соңында 4 мл 1,2% Трилон Б ерітіндісі қосылып, сабын консистенциясы гель тәрізді күйге жеткенде, pH көрсеткіші лакмус қағазымен анықталады. Сабынның қалыпты pH көрсеткіші ГОСТ 28546-2002 бойынша 10,5 болуы тиіс. Сабын ерітіндісі арнайы қалыптарға құйылып, 2-3 тәулікте қатты сабын дайындалады.

Майсана майы қосылған сабын дайындау: Су моншасында (60^0C) толық ерітілген жылқы майын бірнеше қабат дәке арқылы сүзілді. Тазартылған майға майсана майы (3,87 г) қосылып, су моншасында қайта біртекті күйге дейін балқытылды. Еріген май қоспасына араластыра отырып, лимон қышқылы (1,81 г) және NaOH ерітіндісі (31%) қосылды. Қоспа 10–15 минут бойы біртекті консистенция алынғанға дейін араластырылды. Алынған сабын массасының pH көрсеткіші лакмус қағазы көмегімен анықталып 10 құрады. Дайын сабын формаларға құйылып, 2–3 тәулік бойы қатыру үшін қалдырылды. Сабындардың органолептикалық қасиеттері (түсі, иісі, консистенциясы) мемлекеттік стандарттарға сәйкес бағаланды.

Микробиологиялық әдіс: Майсана майы және Трилон Б қосылған және бақылау

сабындардың антимикробтық белсенділігі *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans* және *Bacillus cereus* микроорганизмдеріне қатысты зерттелді. Бақылау сынамасы ретінде тұрмыстық шаруашылық сабыны қолданылды. Қоректік орта ретінде жартылай синтетикалық МПА қолданылды. Микроорганизмдер 37^0С инкубацияланды. Инкубация аяқталған соң Петри табақшаларында түзілген бактериялық колониялардың морфологиясы мен өсу қарқындылығы салыстырмалы түрде бағаланды.Инкубацияланған дақылдарға майсана майы мен Трилон В қосылған жылқы майы негізіндегі сабын ерітіндісінің 1 мл мөлшері енгізіліп, олардың антимикробтық белсенділігі зерттелді.

Сабындардың теріге тітіркендіргіштік әсерін анықтау әдісі (МЕМСТ 32436–2013 және OECD Test Guideline 404) Эритема мен ісіну дәрежесі OECD Test Guideline 404 талаптарына сәйкес Draize шкаласы бойынша 0-ден 4 балға дейін бағаланды, мұнда 0 бал – реакцияның болмауын, ал 4 бал – айқын реакцияны білдіреді. Әр сабын үлгісі бойынша алынған нәтижелер екі жануардың көрсеткіштері негізінде орташа мән ± стандартты ауытқу түрінде ұсынылды. Жануарлар санының аз болуына байланысты нәтижелерге тек сипаттамалық статистикалық талдау жүргізілді. Сынақ Фландр тұқымды қояндар (*Oryctolagus cuniculus)* қатысуымен жүргізілді. Жануарларды ұстау шарттары: бөлме температурасы 20 ± 3^0С, ылғалдылық 50–60% және жарық режимі: 12 сағат жарық/12 сағат қараңғы. 0,5 г дайын сабын үлгісі қояндардың арқасында шамамен 6 $см^2$ түгі тазартылған тері аймағына жағылып, таңғышпен 4 сағатқа бекітіледі, экспозиция аяқталған соң сабын қалдықтары сумен жуылып, терінің жергілікті реакциялары бағаланды. Майсана майы мен Трилон В қосылған сабындардың тітіркендіргіштік қасиеті экспозициядан кейін 48 сағат өткен соң тері жағдайын бақылау арқылы анықталды.

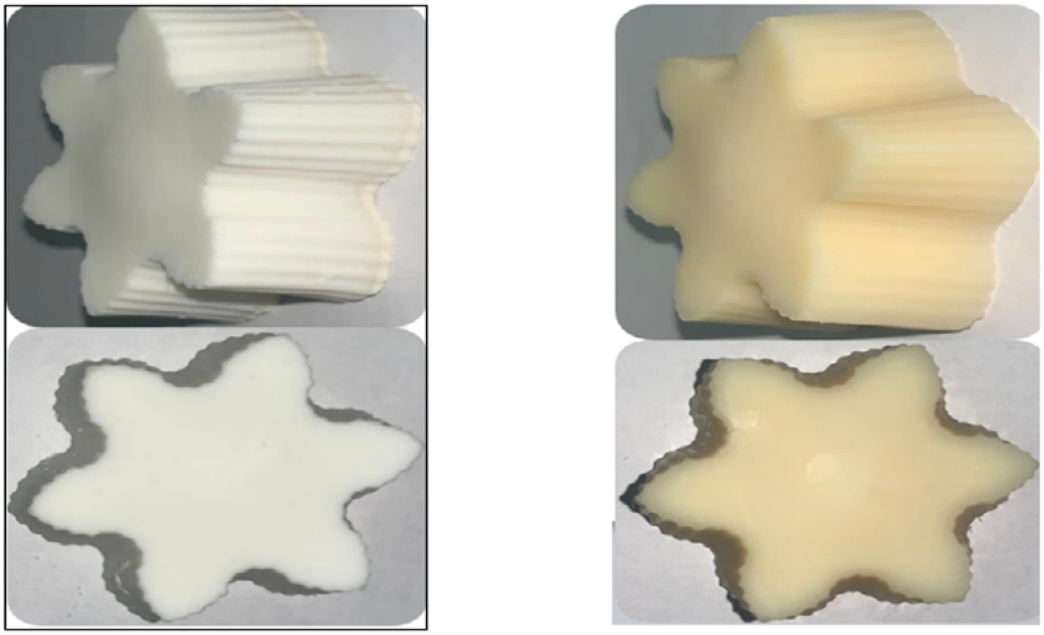
Нәтижелер

Органолептикалық қасиеттері

Сабын үлгілерінің органолептикалық көрсеткіштері нормативтік құжаттама (ТР ТС 009/2011 «Парфюмерлік және косметикалық өнімдердің қауіпсіздігі туралы» қатты және сұйық сабын үшін міндетті, МемСТ 28546-2002 «Иіс сабын». Жалпы техникалық шарттар») талаптарына сәйкес бағаланды.

Сабынның сыртқы түрі біркелкі, бетінде өрнек бар, жарықтар, жолақтар, эффузиялар, дақтар және анық емес штамптар анықталған жоқ. Сабынның пішіні техникалық құжатта белгіленген жеке атауына сәйкес келеді. Түстік сипаттамасы (сурет 1) қолданылған құрамына байланысты өзгерді: трилонды сабын ақшыл, майсана сабыны сарғыш түсті болды.

Барлық үлгілердің түсі техникалық құжатта көрсетілген талаптарға толық сәйкес келді. Сабынның бөгде иісі жоқ, сабынға тән, консистенциясы қатты, құрылымы тығыз және бөлімдері біркелкі болып сипатталды. Органолептикалық көрсеткіштері бойынша сабын үлгілері нормативтік талаптарға сай келетінін көрсетті.

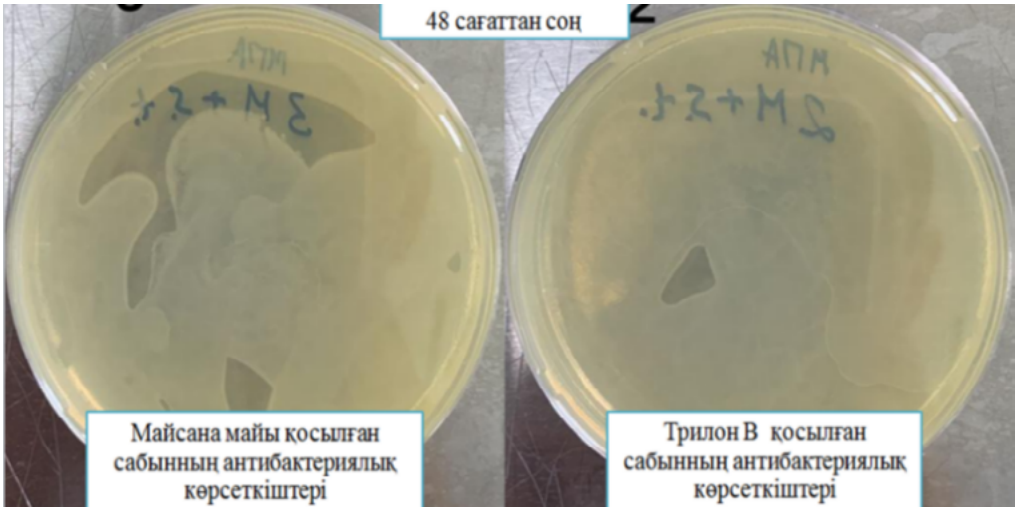


А **Б**

Сурет 1. А- трилонды сабын үлгісі, Б – майсана сабыны үлгісі

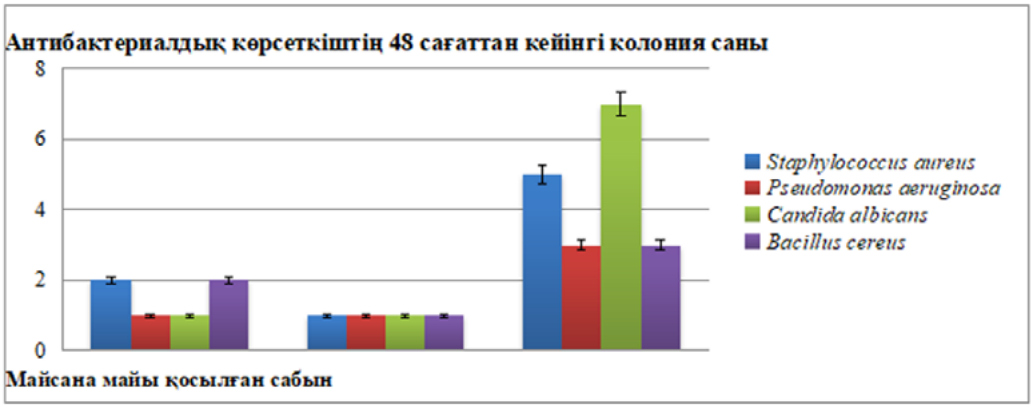
Сабын үлгілерінің антимикробтық қасиеті

Трилонды сабын бақылау сабынымен салыстырғанда *Staphylococcus aureus; Pseudomonas aeruginosa; Candida albicans; Bacillus cereus* бактерияларының өсуін тежегендігін байқауға болады. Ал, майсана майы қосылған сабын *Pseudomonas aeruginosa; Candida albicans* бактериялардың колония түзу бірлігінің мөлшерін азайтты, дегенмен бақылау сабынымен салыстырғанда бактериялардың өсуін тежеді (Сурет 2, 3).



Б **А**

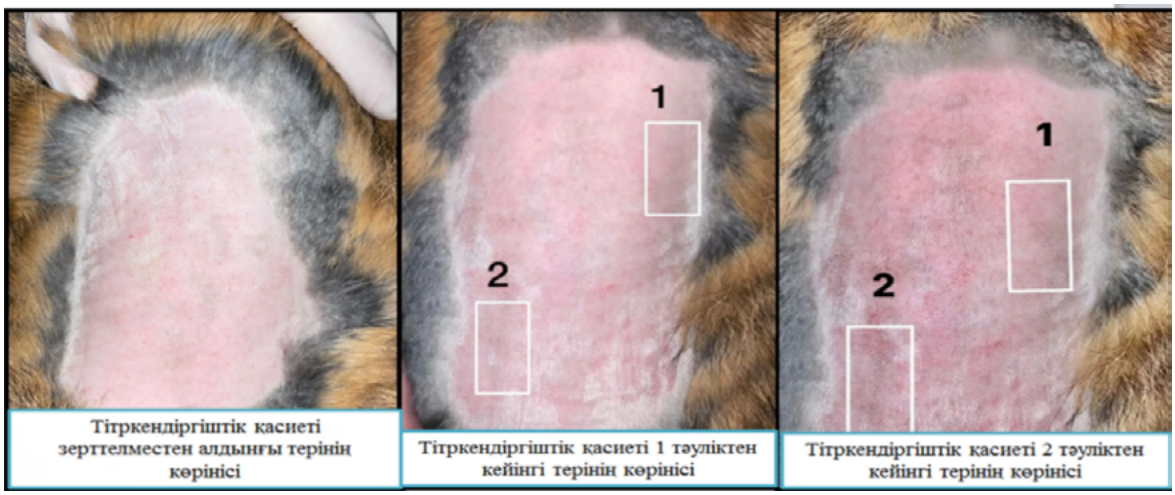
Сурет 2. А- Трилон Б сабын үлгісінің антибактериялық визуалды көрсеткіші, Б – Майсана сабын үлгісінің антибактериялық визуалды көрсеткіші



Сурет 3. Майсана майы және трилон В компоненті қосылған сабындардың бактерияларға әсері

Сабындардың тітіркендіргіштік қасиеттері

Майсана майы және Трилон Б қосылған сабындардың теріге тітіркендіргіш әсерін бағалау нәтижелері бойынша екі сабын үлгісінде де эритеманың барлық деңгейлері (жеңіл, орташа, ауыр және өткір ауыр) байқалмады, бұл «эритеманың болмауы» көрсеткіші бойынша оң нәтиженің тіркелуімен дәлелденді. Сол сияқты, екі үлгіде де ісінудің пайда болуы анықталған жоқ: «ісіну жоқ» көрсеткіші деңгейінде бағаланып, жұмсақ, орташа, ауыр және айқын ісіну белгілері тіркелмеді (Сурет 4). Алынған деректер майсана майы мен Трилон Б қосылған сабындардың теріге жергілікті тітіркендіргіш әсер көрсетпейтінін және олардың дерматологиялық тұрғыдан тәжірибе жағдайында тітіркендіргіш әсер байқалмады.



А Б С

Сурет 4. А. Сынама жаққанға дейін; Б. Сынама жаққан соң 24 сағаттан кейін; С. Сынама жаққан соң 48 сағаттан кейін

1-Майсана сабынының аймағы; 2-Трилон Б сабынының аймағы

Эритема мен ісіну көрсеткіштері әр жануарда жеке бағаланып, нәтижелер орташа мән ± стандартты ауытқу түрінде берілді. Екі сабын тобында да 24 және 48 сағаттан кейін

эритема мен ісіну байқалмағандықтан, орташа көрсеткіштер 0,00 ± 0,00 балды құрады. Жануарлар санының аз болуына байланысты қорытындылар сипаттамалық статистика негізінде ұсынылды. Келесі кестеде теріге әсерді бағалау OECD *Test Guideline 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion (Draize шкаласы)* [29] бойынша жүргізілді. Нәтижесінде көрсеткіштер бойынша сабынның 2 түрі де тиімді екенін көруге болады.

Кесте 1

Дерматологиялық сынама классификациясы

Көрсеткіштер	**Майсана сабыны**	**Трилон Б сабыны**
Эритеманың болмауы	+++	+++
Жеңіл эритема (әрең байқалмайды, қызғылт рең)	-	-
Орташа эритема (қызғылт қызыл тон)	-	-
Ауыр эритема (қызыл тон)	-	-
Өткір ауыр эритема (терінің қызаруы)	-	-
Ісіну жоқ	+++	+++
Жұмсақ ісіну (әрең байқалмайды)	-	
Орташа ісіну (ісіну аймағы ісінуден анық көрінеді)	-	-
Ауыр ісіну (шамамен 1 мм ісіну)	-	-
Айқын ісіну (1 мм-ден астам ісіну және әсер ету аймағының шекарасынан тыс ісіну)	-	-

Талқылау

Жануар майлары негізінде алынған сабындардың қасиеттері май қышқылдық құрамына, қосымша ингредиенттердің болуына және технологиялық өңдеу әдістеріне тікелей байланысты екені әдеби деректерде кеңінен көрсетілген. Медикаменттелген сабындардың антимикробтық белсенділігі бойынша зерттеулерде [30] түрлі сабын үлгілері бактериялар мен саңырауқұлақтарға қарсы әрекет көрсеткен, минималды фунгицидтік концентрация (MFC) 7.81–62.50 mg/mL аралығында болған, ал минималды бактерицидтік концентрация (MBC) 7.81–31.25 mg/mL диапазонында тіркелген. Бұл көрсеткіштер *Staphylococcus aureus* секілді грам-оң бактерияларға қарсы жоғары тиімділікті көрсетеді, және басқа зерттеулерде де сабын құрамындағы белсенді компоненттердің концентрациясы төмендеген сайын антибактериалдық әсерінің жоғарыланатыны айтылған.

Келесі зерттеуде [31] *Curcuma longa* (зире) сығындысы қосылған сабынның *Staphylococcus aureus* өсуін тежеуі зерттелді, мұнда минималды инокулация концентрациясы (MIC) 0.781%–6.25% (v/v) диапазонында анықталды, яғни белсенді табиғи қосымшалар сабынның микробқа қарсы белсенділігін нақты концентрацияларда арттыра алатыны дәлелденді.

Өсімдік майлары мен майлы заттардың химиялық құрамы жан-жақты зерттелгенімен, олардың теріге жағылғаннан кейінгі әсер ету механизмдері туралы мәліметтер шектеулі. Кей мақалаларда [32] қабынған теріде олеин қышқылы жоғары, ал линол қышқылы төмен майлар терінің мүйізгек қабатын зақымдауы мүмкін екені анықталған, ал линол қышқылына бай майлар оң әсер көрсетеді. Сонымен қатар, майларды қолдану жиілігі мен ұзақтығы тері құрылымының тұтастығына әсер ететін маңызды фактор ретінде қарастырылады.

Біздің зерттеуде жылқы іш майы негізінде дайындалған сабындардың органолептикалық көрсеткіштері мемлекеттік стандарт талаптарына толық сәйкес келді, бұл бұрын жарияланған деректермен үйлеседі. Мысалы, Қытай патенттерінде [27, 28] жылқы майы қосылған сабындардың беткі құрылымының біркелкі, түсінің тұрақты және жағымсыз иіссіз болатыны көрсетілген, бұл біздің нәтижелермен толық сәйкес келеді. Сонымен қатар, өсімдік майлары немесе қосымша белсенді компоненттермен байытылған жануар майы негізіндегі сабындар сенсорлық қасиеттері жағынан тұтынушы үшін тартымды болатыны да әдебиетте атап өтіледі [14, 21].

Антимикробтық белсенділік тұрғысынан алынған нәтижелер де әдеби деректермен салыстырғанда заңды сипатқа ие. Жануар майларынан жасалған сабындардың негізгі бактерияға қарсы әсері сілтілік орта мен май қышқылдарының мембранаға әсер етуімен түсіндіріледі [6, 15]. Біздің зерттеуде Трилон В қосылған сабынның *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* және *Bacillus cereus* өсуін айқын тежеуі EDTA-ның металл иондарын хелаттау арқылы бактерия жасуша қабырғасының тұрақтылығын бұзу қабілетімен түсіндіріледі, бұл Liu және әріптестерінің [22] және CIR [23] еңбектерінде сипатталған мәліметтермен сәйкес келеді. Ал майсана майы қосылған сабынның антимикробтық әсері оның құрамындағы рицинол және қанықпаған май қышқылдарының бактерицидтік және қабынуға қарсы қасиеттерімен байланысты болуы мүмкін [21].

Теріге тітіркендіргіштік қасиеттерін бағалау нәтижелері жануар майы негізіндегі сабындардың қауіпсіздігі жөніндегі бұрынғы зерттеулерді растайды. Әдебиетте сиыр немесе пальма майы негізіндегі кейбір сабындардың жоғары сілтілікке байланысты эритема туындатуы мүмкін екені көрсетілсе [10, 15], біздің жағдайда жылқы майы негізіндегі сабындарда эритема мен ісінудің толық болмауы байқалды. Бұл нәтиже жылқы майының адам терісінің липидтік құрамына ұқсас болуымен және линол қышқылының тері тосқауылын қалпына келтіру қабілетімен түсіндіріледі [7, 12].

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер жылқы іш майы негізінде майсана майы мен Трилон В қосу арқылы алынған сабындардың жануар майларынан дайындалатын дәстүрлі сабындармен салыстырғанда дерматологиялық тұрғыдан қауіпсіз, микробқа қарсы белсенді және тұтынушылық қасиеттері жоғары өнім екенін көрсетеді. Бұл деректер жылқы майын косметикалық және функционалдық сабын өндірісінде перспективалы шикізат ретінде қарастыруға толық негіз береді.

Қорытынды

Жүргізілген зерттеу нәтижесінде жылқы майы негізінде майсана майы және трилон В компоненттері қосылған сабын үлгілері мемлекеттік стандарттардың органолептикалық талаптарына толық сәйкес келетіні анықталды. Сабындардың түсі, иісі, консистенциясы, құрылым біркелкілігі мен пішін тұрақтылығы нормативтік көрсеткіштерге сай болды. Қояндардың терісіне жүргізілген тітіркендіргіштік сынақ нәтижелері бойынша, 2 тәуліктен кейін теріде эритема немесе ісіну белгілері байқалмады, яғни сабындардың биоүйлесімділігі

мен қауіпсіздігі жоғары екені дәлелденді. Сонымен қатар, майсана майы және трилон В компоненттері бар сабындар патогенді микроорганизмдердің колония түзу бірлігін азайтып, айқын бактерияға қарсы әсер көрсеткені анықталды.

Зерттеушілер жылқы майын өсімдік майларымен (күнбағыс және т.б.) ферменттік трансэстерификация әдісі арқылы өңдеу нәтижесінде, оның косметикалық тұрақтылығы мен теріге пайдалы қасиеттерін арттырғанын дәлелдеген. Бұл тәсіл сабын мен сусабын сияқты өнімдердің жұмсақтығын, қоректік және қалпына келтіруші әсерін жақсартатынын көрсетті.

Осылайша, біздің зерттеу нәтижелері мен әдебиеттегі мәліметтерді салыстырмалы талдау жылқы майын косметикалық мақсатта қолданудың ғылыми негізін растайды. Алынған деректер жылқының іш майын пайдалана отырып, жаңа экологиялық таза және биологиялық белсенді косметикалық рецептураларды әзірлеу үшін перспективалы бағыт болып табылады және бұл зерттеу одан әрі жалғасын табады.

Авторлардың үлестері

Н.Н., М.Н, Қ.С., - жұмыстың тұжырымдамасы және оны басқару; **Ш.Қ., М.С.** – эксперимент жүргізу, **М.Х.Н.** – зерттеу нәтижелерін талқылау, **М.Н., М.Х.Н.** – мақала мәтінін жазу және өңдеу

Қаржыландыру

Зерттеу Қазақстан Республикасының Ғылым және Жоғары білім министрлігінің 2025-2027 жылдарға арналған грантты қаржыландыру жобасы «AP26101757 Қазақ жылқы популяциясы іш майының қасиеттерін фармакологияда және косметологияда пайдалану үшін зерттеу» шеңберінде жүзеге асырылды.

Мүдделер қақтығысы

Бұл материал бұрын жарияланбаған және басқа баспаларда қаралмағанын мәлімдейміз, сол себепті мүдделер қақтығысы жоқ

Этикалық нормаларды сақтау

Зертханалық жануарлар қатысқан эксперименттер жануарлардың әл-ауқатын қорғау және оларға ізгілікпен қарау қағидаларын сақтай отырып жүргізілді. Жануарларды ұстау, күтіп-бағу және тәжірибелік процедураларды орындау барысында олардың ауырсынуын, күйзелісін және жайсыздығын барынша азайту шаралары қолданылды. Сабын үлгілерінің теріге тітіркендіргіш әсерін бағалау МЕМСТ 32436–2013 және OECD Test Guideline 404 талаптарына сәйкес жүргізілді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Yu J, Wang L, Ding J, et. al. Extraction of Oleic Acid from Animals Oil and Its Anti-inflammatory Effect on Network Pharmacology. Iran J Sci Technol Trans Sci 2021;45:1905–13. https://doi.org/10.1007/s40995-021-01168-3
2. Шуршитбай Б, Батенова Ш, Амантайқызы Д. Қазақ халқының дәстүрлі мәдениетіндегі жылқының рөлі. Modern Scientific Technology 2024. https://ojs.scipub.de/index.php/MSC/article/view/3289
3. Lee J-C, Park G-R, Choi B-S, et. al. Restoration of the inflammatory gene expression by horse oil in DNCB-treated mice skin. J Vet Sci 2020;21:e15. https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e15

4. Lee J-H, Bae S-E, Kang H-M, et. al. Microbial Community, Fatty Acid Composition, and Health Potential of Horse Oil Fermented with Barley Nuruk. Fermentation 2024;11:1. https://doi.org/10.3390/fermentation11010001

5. Bullitta S, Re GA, Manunta MDI,et. al. Traditional knowledge about plant, animal, and mineral-based remedies to treat cattle, pigs, horses, and other domestic animals in the Mediterranean island of Sardinia. J Ethnobiology Ethnomedicine 2018;14:50. https://doi.org/10.1186/s13002-018-0250-7

6. Park YH, Kim HJ. Formulation and stability of horse oil-in-water emulsion by HLB system. Food Sci Biotechnol 2021;30:931–8. https://doi.org/10.1007/s10068-021-00934-8

7. Maeng Y, Kim KT, Zhou X, et al. A novel microbial technique for producing high-quality sophorolipids from horse oil suitable for cosmetic applications. Microb Biotechnol 2018;11:917–29. https://doi.org/10.1111/1751-7915.13297

8. Wang R, Ren W, Li L, et al. The characterization of adipose tissue in distinct anatomical regions of the Kazakh horse: a comprehensive analysis of the morphology, fatty acid profile, and lipidomic profile. Front Anim Sci 2025;6:1662895. https://doi.org/10.3389/fanim.2025.1662895

9. Lee C, Eom YA, Yang H, et al. Skin Barrier Restoration and Moisturization Using Horse Oil-Loaded Dissolving Microneedle Patches. Skin Pharmacol Physiol 2018;31:163–71. https://doi.org/10.1159/000487401

10. Ren J, Chung SH. Anti-inflammatory effect of alpha-linolenic acid and its mode of action through the inhibition of nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase gene expression via NF-kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. J Agric Food Chem 2007;55:5073–80. https://doi.org/10.1021/jf0702693

11. Saiki P, Kawano Y, Griensven LJLDV, et. al. The anti-inflammatory effect of Agaricus brasiliensis is partly due to its linoleic acid content. Food Funct 2017;8:4150–8. https://doi.org/10.1039/C7FO01172E

12. Kim H-J, Kim D, Kim N-Y, et. al. Anti-wrinkle and anti-inflammatory effects of a combination of topically applied horse oil and dietary enzyme hydrolysa… 2020. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.11.010

13. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. Can J Biochem Physiol 1959;37:911–7. https://doi.org/10.1139/o59-099

14. Annan N. Chemical composition of kale as influenced by dry vermicast, potassium humate and volcanic minerals. Food Research International (Ottawa, Ont) 2018. https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2018.03.010

15. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. RSC Adv 2015;5:27986–8006. https://doi.org/10.1039/C4RA13315C

16. Vivian OP, Nathan O, Osano A, et. al. Assessment of the Physicochemical Properties of Selected Commercial Soaps Manufactured and Sold in Kenya. Open Journal of Applied Sciences 2014;4:433–40. https://doi.org/10.4236/ojapps.2014.48040

17. George ED. Fatty acid distribution of fats, oils and soaps by high-performance liquid chromatography without derivatization. J Americ Oil Chem Soc 1994;71:789–91. https://doi.org/10.1007/BF02541440

18. Sampaio G, Saldanha T, Soares-Freitas R,et. al. Torres E. Effect of natural antioxidant combinations on lipid oxidation in cooked chicken meat during refrigerated storage. Food Chemistry 2012;135:1383–90. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.103

19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38:1103–11. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008

20. Ayorinde FO, Garvin K, Saeed K. Determination of the fatty acid composition of saponified vegetable oils using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass

spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 2000;14:608–15. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(20000415)14:7%3C608::AID-RCM918%3E3.0.CO;2-4

21. Abdulsalam B, Lamuntani D, Lawal M. Effect of Oil Type in Soap Production with Its Implication on Quality and Cost of Production. International Journal of Scientific Research in Science and Technology 2024;11:165–8. https://doi.org/10.32628/IJSRST24114114

22. Itsadanont S, Scamehorn J, Soontravanich S,et. al. Dissolution of Soap Scum by Surfactant Part I: Effects of Chelant and Type of Soap Scum. Journal of Surfactants and Detergents 2013;17:849–57. https://doi.org/10.1007/s11743-013-1544-3

23. Lanigan RS, Yamarik TA. Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, diammonium EDTA, dipotassium EDTA, disodium EDTA, TEA-EDTA, tetrasodium EDTA, tripotassium EDTA, trisodium EDTA, HEDTA, and trisodium HEDTA. Int J Toxicol 2002;21 Suppl 2:95–142. https://doi.org/10.1080/10915810290096522

24. OECD T 442E. TG 497 In vitro skin sensitization testing. SenzaGen 2025. https://senzagen.com/gardskin/ (мамыр 20, 2026).

25. Kuntom A, Kifli H, Lim P-K. Chemical and physical characteristics of soap made from distilled fatty acids of palm oil and palm kernel oil. Journal of the American Oil Chemists' Society 1996;73:105–8. https://doi.org/10.1007/BF02523455

26. Rakhmanov S, Khaydarova M, Arislonboyeva B, et. al. Research of horse oil based shampoo for fine hair involving local oils and enzyms transesterification. chemistry and chemical engineering 2025;2024. https://doi.org/10.59048/cce202448

27. 현창흥. Horse Oil using Cosmetics and the Production Method. KR100530215B1, 2005. https://patents.google.com/patent/KR100530215B1/en

28. 伍文享. A kind of house oil handmade soap and preparation method thereof. CN106479762A, 2017. https://patents.google.com/patent/CN106479762A/en

29. OECD. Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion. OECD; 2015. https://doi.org/10.1787/9789264242678-en

30. Riaz S, Ahmad A, Hasnain S. Antibacterial activity of soaps against daily encountered bacteria. African Journal of Biotechnology 2009;8. https://doi.org/10.5897/AJB2009.000-9222

31. Lakhanapuram HK, Bunluepuech K, Somsiripan T, et al. Assessment of antibacterial, antibiofilm, and physicochemical characteristics of Curcuma longa L. extract and soap containing C. longa extract against Staphylococcus aureus. J Saudi Soc Agric Sci 2025;24:65. https://doi.org/10.1007/s44447-025-00066-z

32. Poljšak N, Kočevar Glavač N. Vegetable Butters and Oils as Therapeutically and Cosmetically Active Ingredients for Dermal Use: A Review of Clinical Studies. Front Pharmacol 2022;13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868461

Biological properties of cosmetic soap based on horse fat

M.Kh. Narmuratova[1], M.A. Nurseitova*[2], Sh. Kanayat[3], M.R. Syzdyk[4], K.Zh. Syman[5], N.N. Akhmetsadykov[6]

[1,3,4] Farabi University, Faculty of Biology and Biotechnology, Almaty, Kazakhstan
[2,3,4,5,6] "Antigen" Scientific-Production Enterprise LLP, Almaty Region, Kazakhstan
[5] Abai University, Almaty, Kazakhstan

Abstract. Nowadays, soap is one of the most widely used and accessible cleaning agents both in everyday life and industry. Its properties depend not only on the production technology but also on the raw materials used. Soap made from natural animal fats is of particular interest,

as it significantly affects the physicochemical and consumer properties of the product. Horse fat products have traditionally been used in skincare and folk medicine due to their therapeutic properties. However, studies on traditional soap production remain limited. In recent years, horse fat has attracted attention as a promising component of cosmetic formulations due to its ability to restore the skin barrier and maintain skin hydration. According to scientific literature, the anti-inflammatory properties of horse fat are associated with its high content of polyunsaturated fatty acids, including linoleic acid (C18:2n6, LA) and α-linolenic acid (C18:3n3, ALA). For example, in cow fat, C18:2n6 is about 3%, and C18:3n3 is 0.5–1%, whereas in horse fat, they range from 15–25% and 3–10%, respectively. The anti-inflammatory activity of horse fat was determined by applying it to the skin of hairless mice. It was found that UV-B-induced production of IL-6 and TNF-α in the skin was significantly inhibited. The main aim of this study was to prepare soap from horse fat and investigate its properties. Two types of soap were prepared by saponification of horse fat with the addition of safflower oil (*Carthamus tinctorius L.*) and Trilon B. The physicochemical, microbiological, and skin irritation properties of the soaps were evaluated. All prepared soaps met the national standards. No irritation was observed in soaps containing safflower oil and Trilon B, i.e., no erythema or inflammation was detected in the application area.

Keywords: horse fat, soap, cosmetology, Safflower, Trilon B

Исследование биологических свойств косметического мыла на основе конского жира

М.Х. Нармуратова[1] , М.А. Нурсеитова[2]*, Ш. Қаная т[3], М.Р. Сыздық[4], Қ.Ж. Сыман[5], Н.Н. Ахметсадыков[6]

[1,3,4] Факультет биологии и биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан
[2,3,4,5,6] Научно-производственное предприятие «Антиген» ТОО, Алматинская область, Казахстан
[5]Казахский национальный педагогический университет имени Абая, Алматы, Казахстан

Аннотация. На сегодняшний день мыло является одним из наиболее широко используемых и доступных моющих средств как в быту, так и в промышленности. Его свойства зависят не только от технологии производства, но и от используемого сырья. Мыло из натуральных животных жиров представляет особый интерес, поскольку значительно влияет на физико-химические и потребительские свойства продукта. Продукты на основе конского жира традиционно применяются в уходе за кожей и народной медицине благодаря своим лечебным свойствам. Однако исследования по традиционному производству мыла остаются ограниченными. В последние годы конский жир привлек внимание исследователей как перспективный компонент косметических средств благодаря своей способности восстанавливать кожный барьер и поддерживать увлажнение кожи. Согласно данным литературы, противовоспалительные свойства конского жира связаны с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, включая линолевую кислоту (C18:2n6, LA) и α-линоленовую кислоту (C18:3n3, ALA). Например, в коровьем жире C18:2n6 составляет около 3%, а C18:3n3 — 0,5–1%, тогда как в конском жире они составляют 15–25% и 3–10% соответственно. Противовоспалительную активность конского жира оценивали путем нанесения на кожу бесшерстных мышей. Было установлено, что

образование IL-6 и TNF-α, индуцированное UV-B, значительно подавлялось. Основной целью исследования было приготовление мыла на основе конского жира и изучение его свойств. Были приготовлены два вида мыла путем омыления конского жира с добавлением масла сафлора (*Carthamus tinctorius L.*) и трилона Б. Были изучены физико-химические, микробиологические и раздражающие свойства мыла. Все приготовленные образцы соответствовали государственным стандартам. Мыло с маслом сафлора и трилоном Б не проявляло раздражающего действия, т.е. на месте нанесения не наблюдалось эритемы и воспаления.

Ключевые слова: конский жир, мыло, косметология, сафлор, Трилон Б

Авторлар туралы мәлімет

Мейрамкүл Худретовна Нармуратова – б.ғ.к., биотехнология кафедрасының доценті әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, әл-Фараби даңғ., 71, Алматы 050040, Қазақстан

Мольдир Айтжановна Нурсеитова – хат-хабар авторы, PhD, аға ғылыми қызметкер, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС, Әзірбаев көш., 4, Алматы 040905, Қазақстан

Шаттық Қанаят – ғылыми қызметкер «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС, Әзірбаев көш., 4, Алматы 040905, Қазақстан

Меруерт Рахатовна Сыздық – биотехнология кафедрасының 1 курс PhD докторанты, Биотехнология кафедрасы, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, әл-Фараби даңғ., 71, Алматы 050040, Қазақстан

Қуаныш Сыман – б.ғ.к., аға ғылыми қызметкер, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС, Әзірбаев көш., 4, Алматы 040905, Қазақстан

Нурлан Нуролдинович Ахметсадыков – в.ғ.д., профессор, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС, Әзірбаев көш., 4, Алматы 040905, Қазақстан

Сведения об авторах

Мейрамкүл Худретовна Нармуратова – к.б.н., доцент кафедры биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, пр. аль-Фараби, 71, Алматы 050040, Казахстан

Мольдир Айтжановна Нурсеитова – автор - корреспондент, PhD, старший научный сотрудник, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», ул. Азербаева, 4, Алматы 040905, Казахстан

Шаттық Қанаят – научный сотрудник, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», ул. Азербаева, 4, Алматы 040905, Казахстан

Меруерт Рахатовна Сыздық – PhD докторант 1 курса кафедры биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, пр. аль-Фараби, 71, Алматы 050040, Казахстан

Қуаныш Сыман – к.б.н., старший научный сотрудник, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», ул. Азербаева, 4, Алматы 040905, Казахстан

Нурлан Нуролдинович Ахметсадыков – д.в.н., профессор, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», ул. Азербаева, 4, Алматы 040905, Казахстан

Information about the authors

Meiramkul Narmuratova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, 71 Al-Farabi Ave., Almaty 050040, Kazakhstan

Moldir Nurseitova – corresponding author, PhD, Senior Researcher, "Antigen" Scientific and Production Enterprise LLP, 4 Azerbayev St., Almaty 040905, Kazakhstan

Shattyk Kanayat – Researcher, "Antigen" Scientific and Production Enterprise LLP, 4 Azerbayev St., Almaty 040905, Kazakhstan

Meruert Syzdyk – 1st-year PhD Doctoral Student, Department of Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, 71 Al-Farabi Ave., Almaty 050040, Kazakhstan

Kuanish Syman – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, "Antigen" Scientific and Production Enterprise LLP, 4 Azerbayev St., Almaty 040905, Kazakhstan

Nurlan Akhmetsadykov – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, "Antigen" Scientific and Production Enterprise LLP, 4 Azerbayev St., Almaty 040905, Kazakhstan

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

IRSTI 76.29.51
Research article

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-37-51

Pain Intensity is Associated with Migraine-Specific Quality of Life: A Cross-Sectional Study in a Kazakhstan Cohort

Zh. Akhmetova[1], Zh. Khassenbekova[2], S. Kozhakhmetova[3], A. Kondrashova[4], A. Issilbayeva[5], A. Ismailova[6], A. Meiramova*[7]

[1,2,3,5,7]Scientific Department, ArtScience Innovation Center, Astana, Kazakhstan
[1] Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
[3] National Scientific Shared Laboratory of Biotechnology, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan
[4] Clinic "VIS VITALIS", Astana, Kazakhstan
[6,7] Department of Internal Medicine No. 2, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

(E-mail: ahmetova.j@amu.kz[1], zhanagul.khassenbekova@gmail.com[2], sskozhakhmetova@gmail.com[3], 77058145441a@gmail.com[4], isilbayeva.a@gmail.com[5], ismailova.ai@amu.kz[6], meiramova.as@amu.kz[7])

Abstract. Migraine is a leading cause of disability, yet the relative contribution of individual attack characteristics — pain intensity, frequency, and duration - to migraine-specific quality of life remains incompletely defined, and data from Central Asian populations are scarce. This study examined the clinical and psychometric factors associated with migraine-specific quality of life in a Kazakhstan cohort. In a cross-sectional study, 195 participants (100 patients with migraine [ICHD-3] and 95 controls without migraine) were enrolled; analytic modeling was restricted to 88 women with migraine. Quality of life (MSQ v2.1: RFR, RFP, EF) was modeled against usual-attack pain intensity (VAS), attack frequency and duration, age, and anxiety and depression (HADS) using multivariable linear regression with HC3 confidence intervals and Benjamini–Hochberg correction; HURT burden was reserved for sensitivity analyses to avoid overadjustment. Higher pain intensity was associated with lower RFR (β = −7.51 per 1 SD; 95% CI −12.18 to −2.84; p = 0.002) and RFP (β = −10.91; 95% CI −16.45 to −5.37; p <0.001). No independent association was detected for attack frequency, duration, age, or affective symptoms. The pain-intensity association was robust across influence-diagnostic, categorical-VAS (dose–response), and HURT-adjusted sensitivity analyses. Usual-attack pain intensity, rather

Received: 3.09.2026. Accepted: 11.09.2026. Available online: 30.09.2026.

*Corresponding author

than attack frequency or duration, was the predictor most consistently associated with migraine-specific role functioning.

Keywords: migraine, quality of life, pain intensity, MSQ v2.1, anxiety, depression

Introduction

Migraine is one of the most prevalent and disabling neurological disorders worldwide, affecting approximately 14% of the global population and ranking among the leading causes of years lived with disability [1, 2, 3]. It is characterized by recurrent attacks of moderate-to-severe headache accompanied by sensory hypersensitivity, nausea, and substantial functional impairment [4]. Beyond individual attacks, migraine is associated with limitations in daily activities, work performance, and emotional well-being; these dimensions are reflected in migraine-specific quality-of-life measures [5].

Quality of life has become a central outcome in migraine research, in recognition that the burden of the disorder extends beyond the pain of individual attacks [6]. The Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1) is a validated patient-reported instrument with three domains: Role Function–Restrictive (RFR), which captures limitations in daily activities; Role Function–Preventive (RFP), which captures activities that migraine prevents patients from performing; and Emotional Function (EF), which assesses the emotional impact of migraine [7, 8]. Although the MSQ v2.1 is widely used in clinical trials and observational studies, the relative contributions of attack frequency, duration, and pain intensity to the individual domains remain incompletely characterized. Population-based research also documents interictal burden, including anxiety about subsequent attacks and avoidance of activities between attacks [9].

Attack frequency is an important clinical measure of migraine severity and contributes to decisions about preventive therapy [10]. Headache-related burden and treatment response can also be assessed using instruments such as the Headache Under-Response to Treatment (HURT) questionnaire [11]. In the International Burden of Migraine Study, chronic migraine was associated with greater disability and poorer migraine-specific quality of life than episodic migraine [12]. Nevertheless, frequency alone does not describe the full experience of an attack. Attack duration is a distinct temporal characteristic whose association with quality of life should be evaluated alongside pain intensity and frequency.

Earlier studies examined the relationships of headache intensity, frequency, and duration with headache-related disability [13, 14]. In a prospective study of patients with chronic migraine treated with onabotulinumtoxinA, improvements in both headache frequency and pain intensity were independently associated with improvement in disability [15]. However, treatment-related changes in disability are not equivalent to cross-sectional differences in MSQ v2.1 domains. Clinical research has also identified headache chronicity and psychological factors as relevant to quality of life [16]. Their relative associations with individual MSQ v2.1 domains therefore warrant assessment in different populations.

Clarifying these associations may improve the assessment of patient burden and support multidimensional evaluation. The OVERCOME (Japan) study documented effects on daily activities, sleep, and mental health, illustrating the value of assessing functioning in addition to headache symptoms [17]. The present study extends this evaluation to a Kazakhstan cohort, providing population-specific estimates of the associations between clinical characteristics and migraine-specific quality of life.

The aim of the present study is to identify independent clinical and psychometric predictors of migraine-specific quality of life across the three MSQ v2.1 domains in a cross-sectional sample of patients with migraine, with particular focus on the relative contributions of pain intensity, attack frequency, and attack duration.

Materials and Methods

Study Design and participants

A cross-sectional observational study enrolled 195 participants: 100 patients with migraine diagnosed according to ICHD-3 criteria [4] and 95 controls without migraine. Descriptive group comparisons used the full sample; analytic modeling of migraine-specific quality of life was restricted to the 88 women with migraine (of the 100 patients, 12 were men and were excluded from subgroup modeling because of their small number). Participant flow is summarized in Figure 1.

Inclusion criteria were a diagnosis of migraine per ICHD-3, age ≥18 years, complete clinical data, and written informed consent. Exclusion criteria were secondary headache disorders, severe neurological or psychiatric comorbidity, and incomplete data. The protocol was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 08-2024, 10 October 2024) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All data were de-identified before analysis.

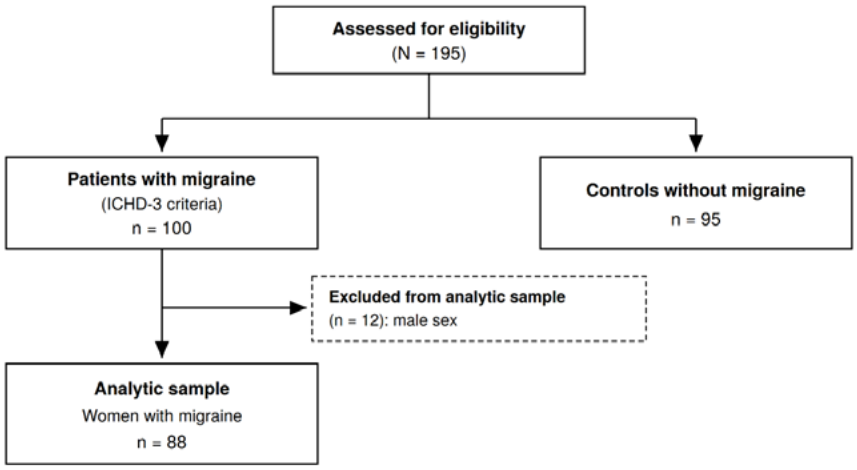


Figure 1. STROBE participant-flow diagram. Of 195 individuals assessed for eligibility, 100 met ICHD-3 criteria for migraine, and 95 were controls without migraine. Twelve men were excluded from the analytic sample, leaving 88 women with migraine.

Clinical and Questionnaire Measures

Clinical assessment recorded monthly attack frequency, the duration of an individual attack (hours), and pain intensity of the usual (average) attack on a 0–10 Visual Analog Scale (VAS); patients rated the intensity typical of their attacks, not the most recent or worst episode. Anxiety and depression were measured with the HADS (HADS-A, HADS-D) [18]. Headache-related burden and treatment response were measured with the HURT questionnaire [11] (disease-burden domain HURT1–3; treatment-effect domain HURT4–6). Migraine-specific quality of life was assessed with the MSQ v2.1 [7, 8] (RFR, RFP, EF domains; higher scores indicate better quality of life). Pain intensity was a single retrospective self-assessment of usual attack pain; a prospective headache diary was not used.

Statistical Analysis

Analyses were performed in Python 3.13 (pandas, numpy, scipy.stats, statsmodels). Distributional assumptions were examined with histograms, Q–Q plots, and the Shapiro–Wilk test; because most variables were non-normal, continuous data are reported as median [Q1; Q3] and categorical data as n (%). The significance threshold was $\alpha = 0.05$, and the Benjamini–Hochberg false discovery rate (FDR) procedure was applied within each pre-specified family of tests (baseline comparisons; the correlation matrix; and regression coefficients within each model) [19].

Between-group comparisons used the Mann–Whitney U test (two groups) and Fisher's exact test (categorical variables); effect sizes were rank-biserial correlation, Cohen's d, or Cramér's V, as appropriate. Bivariate associations among continuous variables used Spearman's rank correlation (ρ) with 95% confidence intervals.

The primary analysis comprised three multivariable linear regression models estimated using ordinary least squares (OLS), one for each MSQ v2.1 domain. Each model estimated the association of pain intensity (VAS) with the domain after adjustment for attack frequency, attack duration, age, HADS-A, and HADS-D. Attack frequency and duration were natural-log transformed to correct right skew, and continuous predictors were z-standardized; coefficients are reported as the change in the MSQ domain per 1 SD of the predictor, with heteroscedasticity-consistent (HC3) 95% confidence intervals [20]. Migraine chronicity was not entered as a predictor because only 10 patients (11.4%) had chronic migraine, which produced unstable estimates. The HURT questionnaire was excluded from the primary models because it captures headache-related burden that overlaps conceptually with quality of life. Adjustment for an intermediate variable can introduce overadjustment bias [21], although the causal position of HURT burden cannot be established in this cross-sectional study. HURT was therefore analyzed separately and added only in a pre-specified sensitivity analysis.

Multicollinearity was assessed with variance inflation factors (VIF); model fit with R^2 and adjusted R^2; and influence with Cook's distance [22], using 4/n as a screening threshold. Pre-specified sensitivity analyses (i) excluded influential observations, (ii) modeled VAS categorically to assess dose–response and relax the linearity assumption, and (iii) added the HURT1–3 burden domain. Given the absence of an a priori sample-size calculation, findings are interpreted as exploratory and hypothesis-generating, emphasizing the direction and precision of estimates rather than statistical significance alone; post-hoc power was not computed.

Results

Cohort Characteristics

The migraine (n = 100) and control (n = 95) groups did not differ significantly in age (39.5 vs. 39.6 years; p = 0.927) or sex distribution (88.0% vs. 89.5% female; p = 0.823). Compared with controls, patients had higher pain intensity, anxiety, depression, and HURT burden (all p <0.001; Table 1).

Table 1.

Baseline demographic, clinical, and burden characteristics.

Variable	Control (n = 95)	Migraine (n = 100)	p	Effect size
Age, years, mean ± SD	39.6 ± 9.3	39.5 ± 8.9	0.927	d = −0.01
Female sex, n (%)	85 (89.5)	88 (88.0)	0.823	V = 0.01
Pain intensity, VAS, median [Q1; Q3]	2.0 [0.0; 3.0]	8.0 [6.0; 8.0]	<0.001	r = 0.97

Variable	Control (n = 95)	Migraine (n = 100)	p	Effect size
Anxiety, HADS-A	4.0 [2.0; 5.5]	7.0 [4.0; 11.0]	<0.001	r = 0.43
Depression, HADS-D	2.0 [1.0; 5.0]	5.0 [3.0; 7.0]	<0.001	r = 0.39
HURT total	1.0 [0.0; 3.0]	10.0 [7.0; 12.0]	<0.001	r = 0.89
HURT1–3 disease burden	0.0 [0.0; 0.0]	1.0 [1.0; 2.0]	<0.001	r = 0.69
HURT4–6 treatment effect	0.0 [0.0; 0.0]	2.0 [1.0; 2.0]	<0.001	r = 0.82

Note: Data are median [Q1; Q3] unless age (mean ± SD). Between-group comparisons: Mann–Whitney U test (continuous variables), Fisher's exact test (sex), and Welch's t-test (age); p-values were adjusted using the Benjamini–Hochberg false discovery rate procedure, and "<0.001" denotes a value below the display threshold. Effect sizes: d, Cohen's d; V, Cramér's V; r, rank-biserial correlation (positive r indicates higher values in the migraine group). VAS, Visual Analog Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HURT, Headache Under-Response to Treatment.

MSQ v2.1 domains were all markedly reduced in patients, with very large effect sizes and the greatest deficit in RFR (Table 2). Notably, usual-attack pain intensity was high and narrowly distributed in the migraine group (median 8, IQR 6–8 on a 0–10 scale), indicating that most patients experienced severe pain as their typical, not merely their worst, attack.

Table 2.

MSQ v2.1 domain scores: migraine versus control.

MSQ v2.1 domain	Migraine (n = 100)	Control (n = 95)	p	r
Role Function–Restrictive (RFR)	46.0 [26.0; 60.0]	100.0 [88.5; 100.0]	<0.001	−0.97
Role Function–Preventive (RFP)	60.0 [38.8; 75.0]	100.0 [95.0; 100.0]	<0.001	−0.91
Emotional Function (EF)	67.0 [47.0; 80.0]	100.0 [93.0; 100.0]	<0.001	−0.88

Note: Data are median [Q1; Q3]. Mann–Whitney U test with Benjamini–Hochberg false discovery rate correction; "<0.001" denotes a value below the display threshold. r, rank-biserial correlation (negative r indicates lower scores in the migraine group). MSQ v2.1, Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1; RFR, Role Function–Restrictive; RFP, Role Function–Preventive; EF, Emotional Function.

Bivariate correlations (women with migraine, n = 88)

Higher pain intensity was inversely associated with the RFR (ρ = −0.349; 95% CI −0.535 to −0.144; FDR-adjusted p = 0.008) and RFP domains (ρ = −0.398; 95% CI −0.579 to −0.191; FDR-adjusted p = 0.002), whereas its association with EF did not reach significance (ρ = −0.128; FDR-adjusted p = 0.420). The HURT1–3 disease-burden domain was inversely associated with all three domains, including EF (RFR ρ = −0.339, FDR-adjusted p = 0.008; RFP ρ = −0.283, FDR-adjusted p = 0.034; EF ρ = −0.268, FDR-adjusted p = 0.042). We did not detect statistically significant

associations between any MSQ domain and attack frequency (|ρ| ≤ 0.18; all FDR-adjusted p ≥ 0.26) or attack duration (|ρ| ≤ 0.04; all FDR-adjusted p ≥ 0.84). An inverse association between anxiety and EF was present before correction (ρ = −0.226; p = 0.034) but did not survive FDR adjustment (FDR-adjusted p = 0.102); depression was not associated with any domain.

Multivariable regression (n = 88)

Variance inflation factors were low for all predictors (all <1.4), indicating no meaningful multicollinearity. Coefficients are reported as unstandardized β per 1 SD of the predictor with HC3 95% CIs. Higher pain intensity was associated with lower RFR (β = −7.51; 95% CI −12.18 to −2.84; p = 0.002; adjusted R^2 = 0.092) and RFP scores (β = −10.91; 95% CI −16.45 to −5.37; p <0.001; adjusted R^2 = 0.116) (Table 3, Figure 2). The EF model explained little variance (adjusted R^2 = 0.027), and pain intensity was not associated with the domain (β = −2.87; 95% CI −8.61 to 2.86; p = 0.326). Across all three models, we did not detect statistically significant independent associations for attack frequency, attack duration, age, anxiety, or depression; confidence intervals for these predictors were wide and spanned the null.

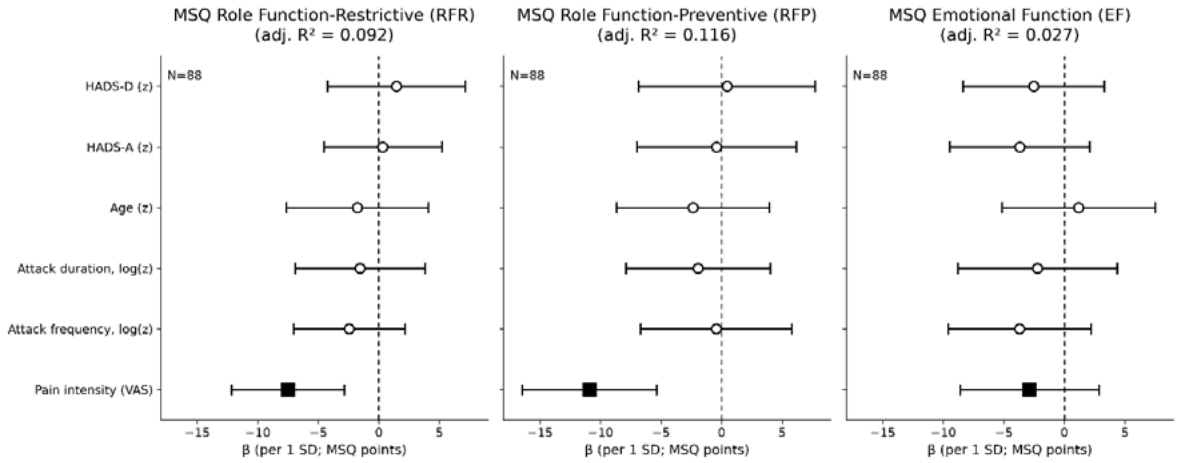


Figure 2. Multivariable associations of predictors with MSQ v2.1 domains (n = 88). Points are unstandardized β per 1 SD of each continuous predictor with heteroscedasticity-consistent (HC3) 95% confidence intervals; the dashed line marks the null. Filled squares denote pain intensity (VAS). RFR, Role Function–Restrictive; RFP, Role Function–Preventive; EF, Emotional Function.

Table 3.

Independent predictors of MSQ v2.1 domains: multivariable linear regression (n = 88, HC3 CIs).

RFR domain (adjusted R^2 = 0.092): predictor	β (per 1 SD)	HC3 95% CI	FDR-adjusted p
Pain intensity (VAS)	−7.51	−12.18 to −2.84	0.002*
log attack frequency	−2.44	−7.03 to 2.15	0.297
log attack duration	−1.55	−6.91 to 3.81	0.571
Age	−1.78	−7.63 to 4.08	0.552

RFR domain (adjusted R^2 = 0.092): predictor	**β (per 1 SD)**	**HC3 95% CI**	**FDR-adjusted p**
HADS-A	0.32	−4.55 to 5.20	0.897
HADS-D	1.45	−4.24 to 7.14	0.617
RFP domain (adjusted R^2 = 0.116): predictor	**β (per 1 SD)**	**HC3 95% CI**	**FDR-adjusted p**
Pain intensity (VAS)	−10.91	−16.45 to −5.37	<0.001**
log attack frequency	−0.45	−6.70 to 5.80	0.888
log attack duration	−1.94	−7.90 to 4.03	0.524
Age	−2.37	−8.68 to 3.95	0.463
HADS-A	−0.43	−7.01 to 6.16	0.899
HADS-D	0.44	−6.84 to 7.73	0.905
EF domain (adjusted R^2 = 0.027): predictor	**β (per 1 SD)**	**HC3 95% CI**	**FDR-adjusted p**
Pain intensity (VAS)	−2.87	−8.61 to 2.86	0.326
log attack frequency	−3.70	−9.59 to 2.20	0.219
log attack duration	−2.21	−8.79 to 4.37	0.510
Age	1.18	−5.13 to 7.50	0.714
HADS-A	−3.69	−9.47 to 2.09	0.211
HADS-D	−2.54	−8.36 to 3.29	0.393

Note: β, unstandardized regression coefficient per 1 SD of the predictor (continuous predictors z-standardized; attack frequency and duration log-transformed); HC3, heteroscedasticity-consistent (type-3) standard errors; CI, confidence interval; Adj. R^2, adjusted R^2. Migraine chronicity was excluded (n = 10 with chronic migraine); VIF <1.4 for all predictors. VAS, Visual Analog Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MSQ v2.1, Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1. * p <0.05; ** p < 0.001. FDR, false discovery rate. Significance symbols refer to FDR-adjusted p-values.

Sensitivity analyses

Influence diagnostics identified 6, 8, and 9 observations exceeding the Cook's distance threshold (4/n) in the RFR, RFP, and EF models, consistent with the restricted, ceiling-weighted VAS distribution. Excluding influential observations preserved and, if anything, strengthened the pain-intensity association (RFR β = −8.91, 95% CI −13.28 to −4.53, p <0.001, adjusted R^2 = 0.162; RFP β = −11.43, 95% CI −16.65 to −6.22, p <0.001, adjusted R^2 = 0.172), indicating the finding was not driven by influential low-VAS points.

Modeling VAS categorically revealed a graded (dose–response) pattern: relative to the lowest pain category, role functioning declined progressively with higher pain, reaching significance in the highest category for RFR (β = −14.51; 95% CI −26.82 to −2.19; p = 0.021) and in both upper categories for RFP (VAS 7–8: β = −14.03, p = 0.035; VAS 9–10: β = −24.91, 95% CI −40.21 to −9.60, p = 0.001); no gradient was seen for EF (Figure 3).

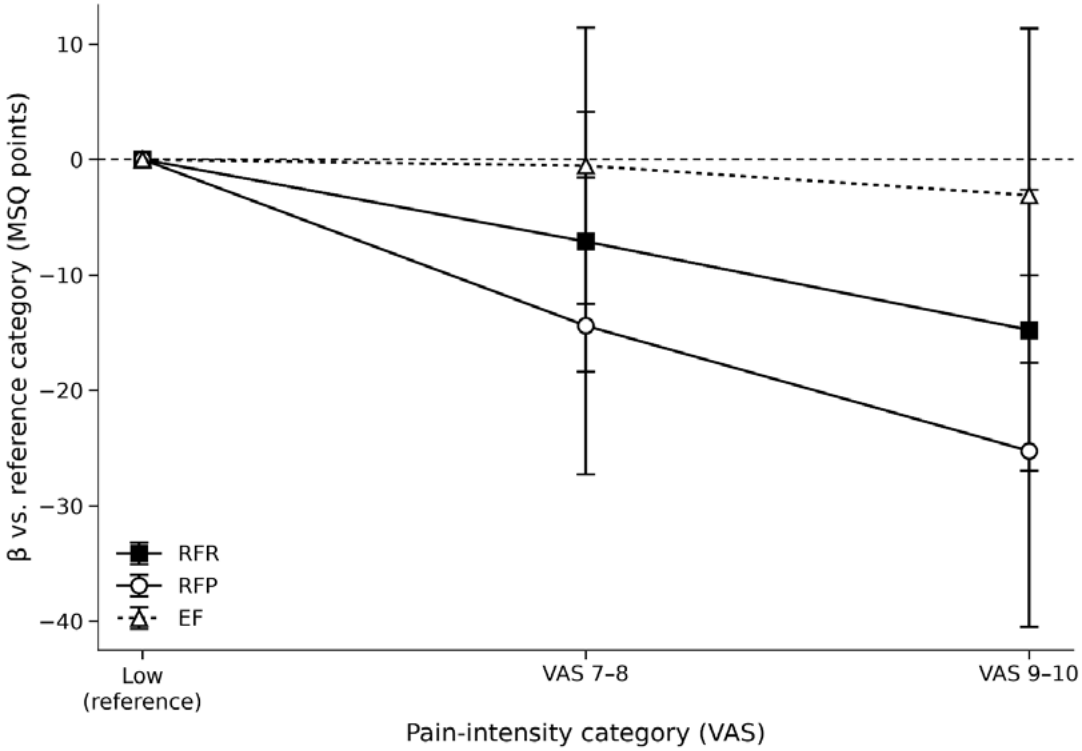


Figure 3. Graded (dose–response) association between pain-intensity category and MSQ v2.1 domains, relative to the lowest-pain reference category (β = 0). Error bars are HC3 95% confidence intervals. Role functioning (RFR, RFP) declined progressively with higher pain intensity, whereas emotional function (EF) did not.

When the HURT1–3 burden domain was added to the model, the pain-intensity coefficient was modestly attenuated by approximately 11%, but pain intensity remained independently associated with poorer role functioning (RFR β = −6.60, 95% CI −11.63 to −1.58, p = 0.010; RFP β = −9.63, 95% CI −15.36 to −3.90, p = 0.001). This partial attenuation is consistent with conceptual overlap between disease burden and quality-of-life constructs and supports the prespecified decision not to include HURT domains in the primary models. The HURT1–3 burden domain was also independently associated with both role-functioning domains, with a graded decline in MSQ scores across increasing burden levels. In contrast, the bivariate HURT1–3–EF association did not persist after multivariable adjustment.

Discussion

The principal finding was that pain intensity was independently associated with migraine-specific role functioning after adjustment for attack frequency, attack duration, age, anxiety, and depression. Higher pain intensity was associated with lower RFR and RFP scores,

whereas no statistically significant independent association was detected for attack frequency or duration. These findings complement earlier work on headache characteristics and disability [13, 14]. They also accord with evidence that pain-intensity improvement is clinically relevant during preventive treatment [15], while differences in design, population, and outcome measure limit direct comparisons. Statistical significance for one predictor and its absence for another does not establish that their associations differ in magnitude.

The association with pain intensity supports assessing patients' functional experience alongside the temporal characteristics of migraine. The MSQ v2.1 has demonstrated validity and reliability in episodic and chronic migraine and in different language versions [23, 24, 25]. However, functional burden also has social and psychological dimensions. In OVERCOME (US), greater migraine-related stigma was associated with greater disability and interictal burden and poorer quality of life [26]. Stigma was not assessed in the present study and may be relevant to future multidimensional investigations.

The pain-intensity association showed a graded pattern across categories and persisted after excluding influential observations and adjusting for headache-related burden (Figures 2 and 3). This consistency supports the robustness of the association to the model specifications examined. It does not establish causality or eliminate residual confounding and measurement error. Because pain intensity reflected the usual rather than the worst attack, the estimates describe retrospectively reported habitual pain severity.

The absence of a statistically significant association between attack frequency and quality of life should not be interpreted as evidence that frequency lacks clinical importance. International observational data show poorer quality of life in chronic than episodic migraine [12], and treatment-related reductions in headache frequency have been associated with improvements in disability [15]. These findings concern different comparisons from the present analysis of monthly attack frequency. The modest attenuation of the pain-intensity coefficient after adding HURT burden is compatible with overlapping constructs, but does not demonstrate mediation.

Attack duration was not significantly associated with any MSQ v2.1 domain in the present analyses. The wide confidence intervals and limited sample size preclude concluding that duration is unrelated to quality of life. Validation studies support the responsiveness of the MSQ v2.1 RFR domain [27], and MSQ scores improved with galcanezumab treatment in a Japanese trial [28]. Neither finding establishes that MSQ is more sensitive to pain intensity than to attack duration. Studies using prospective diaries and repeated quality-of-life measurements are needed to compare these associations more directly.

Anxiety was associated with Emotional Function before multiplicity correction, but this association did not survive FDR adjustment, and neither anxiety nor depression showed a statistically significant independent association with MSQ v2.1 scores. This differs from evidence in other populations: the CaMEO study associated depression and anxiety with greater headache-related disability after adjustment for headache frequency and other covariates [29], while a hospital-based study identified psychological factors among predictors of quality of life [16]. Differences in instruments, sampling, adjustment, and precision may contribute to these findings. The present results do not establish that affective symptoms are unimportant or explain less variance than pain intensity.

These findings support considering pain intensity together with attack frequency, duration, and patient-reported functioning. Multicountry data and OVERCOME (Japan) demonstrate the breadth of migraine burden across work, daily activities, and emotional well-being [5, 17]. The present associations justify further evaluation of multidimensional assessment, but do not establish that changing assessment practice or targeting pain intensity alone improves quality of life.

Limitations

First, the cross-sectional design precludes causal inference. Second, the primary analytic sample was restricted to 88 women with migraine, which limits generalizability to men and to broader migraine populations. Third, the models were exploratory: each included six predictors relative to a modest sample size, so we report adjusted R^2 and emphasize effect estimates and confidence intervals rather than significance testing alone. Fourth, pain intensity was captured with a single retrospective VAS rating of the usual migraine attack, and the ratings were strongly concentrated at the upper end of the scale (median 8, IQR 6–8). The restricted range may have limited estimation of the pain-intensity association and challenged the linearity assumption; we addressed this with categorical-VAS and influence-diagnostic sensitivity analyses. Retrospective self-report may introduce recall bias. A prospective e-diary study demonstrated discrepancies between patients' recalled migraine-related frequencies and diary-derived measures [30]; the absence of a prospective diary therefore also limits interpretation of frequency estimates in our study. Fifth, several potentially relevant variables—including treatment, socioeconomic status, sleep, and objective disability measures—were not included in the models and may have confounded the observed associations.

Conclusions

In a Kazakhstan cohort of women with migraine, usual-attack pain intensity — rather than attack frequency or duration — was the predictor most consistently and robustly associated with migraine-specific role functioning, following a graded dose–response pattern and persisting after adjustment for headache-related burden. Although emotional function was not explained by pain intensity, these hypothesis-generating findings replicate an established relationship in a previously underrepresented population and suggest that perceived pain intensity is a clinically meaningful target when assessing migraine burden. Larger, longitudinal, and sex-inclusive studies are needed to confirm these associations and to clarify the distinct determinants of role limitation and emotional impact.

Author Contributions

Z.A., Z.K., S.K., A.M. - Conception and design; **Z.A., Z.K., S.K., A.K., Ar.I., A.M.** - Collection and assembly of data; **Z.K., A.I., Z.A., A.M.** - Data analysis and interpretation; **Z.A., A.M.**- Manuscript writing; **Z.A.** - Project administration; **Z.A.** - Funding acquisition. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding

This work was financially supported by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No AP26197925).

Conflicts of Interest

All authors have no conflicts of interest to declare.

Compliance with ethical standards

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 08-2024, October 2024). Informed consent was obtained from all participants. The authors are accountable for all aspects of the work and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

References:

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. 2020;21:137. https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0
2. GBD 2021 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2021, with forecasts to 2050: a Global Burden of Disease Study 2021. Cell Rep Med. 2025;6(10):102348. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102348
3. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. J Headache Pain. 2022;23(1):34. https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202
5. Katsarava Z, Buse DC, Leroux E, et al. Disability in migraine: multicountry results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes – International (CaMEO-I) Study. Cephalalgia. 2024;44(8):03331024241274343. https://doi.org/10.1177/03331024241274343
6. Buse DC, Rupnow MFT, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. Mayo Clin Proc. 2009;84(5):422-35. https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60561-2
7. Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, et al. Validity and reliability of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1). Headache. 2000;40(3):204-16. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00030.x
8. Cole JC, Lin P, Rupnow MFT. Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (MSQ v2.1) for patients undergoing prophylactic migraine treatment. Qual Life Res. 2007;16(7):1231-37. https://doi.org/10.1007/s11136-007-9217-1
9. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. J Headache Pain. 2016;17:9. https://doi.org/10.1186/s10194-016-0599-8
10. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021;61(7):1021-39. https://doi.org/10.1111/head.14153
11. Steiner TJ, Buse DC, Al Jumah M, et al. The Headache Under-Response to Treatment (HURT) questionnaire, an outcome measure to guide follow-up in primary care: development, psychometric evaluation and assessment of utility. J Headache Pain. 2018;19(1):15. https://doi.org/10.1186/s10194-018-0842-6
12. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia. 2011;31(3):301-15. https://doi.org/10.1177/0333102410381145
13. Magnusson JE, Becker WJ. Migraine frequency and intensity: relationship with disability and psychological factors. Headache. 2003;43(10):1049-59. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03206.x
14. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. Neurology. 1994;44(6 Suppl 4):S24-39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8008223/
15. Torres-Ferrus M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA. J Headache Pain. 2020;21:88. https://doi.org/10.1186/s10194-020-01157-8

16. Kim SY, Park SP. The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine: a hospital-based study. J Headache Pain. 2014;15:68. https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-68

17. Awaki E, Takeshima T, Matsumori Y, et al. Impact of migraine on daily life: results of the Observational survey of the Epidemiology, Treatment, and Care of Migraine (OVERCOME [Japan]) Study. Neurol Ther. 2024;13(1):165-82. https://doi.org/10.1007/s40120-023-00569-3

18. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

19. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 1995;57(1):289-300. https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x

20. MacKinnon JG, White H. Some heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimators with improved finite sample properties. J Econom. 1985;29(3):305-25. https://doi.org/10.1016/0304-4076(85)90158-7

21. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. Epidemiology. 2009;20(4):488-95. https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a819a1

22. Cook RD. Detection of influential observation in linear regression. Technometrics.1977;19(1):15-18. https://doi.org/10.1080/00401706.1977.10489493

23. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, et al. Validating the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. Headache. 2012;52(3):409-21. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01997.x

24. Rendas-Baum R, Bloudek LM, Maglinte GA, et al. The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients. Qual Life Res. 2013;22(5):1123-33. https://doi.org/10.1007/s11136-012-0230-7

25. Giannouli E, Giannouli E, Alexoudi A, et al. Validity and reliability of the Greek Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1-GR). J Patient Rep Outcomes. 2024;8:72. https://doi.org/10.1186/s41687-024-00762-4

26. Shapiro RE, Nicholson RA, Seng EK, et al. Migraine-related stigma and its relationship to disability, interictal burden, and quality of life: results of the OVERCOME (US) study. Neurology. 2024;102(3):e208074. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000208074

27. Speck RM, Shalhoub H, Wyrwich KW, et al. Psychometric validation of the Role Function Restrictive domain of the Migraine Specific Quality-of-Life Questionnaire Version 2.1 electronic patient-reported outcome in patients with episodic and chronic migraine. Headache. 2019;59(5):756-74. https://doi.org/10.1111/head.13497

28. Shibata M, Nakamura T, Ozeki A, et al. Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ) Version 2.1 score improvement in Japanese patients with episodic migraine by galcanezumab treatment: Japan phase 2 study. J Pain Res. 2020;13:3531-38. https://doi.org/10.2147/JPR.S287781

29. Lipton RB, Seng EK, Chu MK, et al. The effect of psychiatric comorbidities on headache-related disability in migraine: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. Headache. 2020;60(8):1683-96. https://doi.org/10.1111/head.13914

30. van Casteren DS, Verhagen IE, de Boer I, et al. E-diary use in clinical headache practice: a prospective observational study. Cephalalgia. 2021;41(11-12):1161-71. https://doi.org/10.1177/03331024211010306

Мигрень кезінде ауырсыну қарқындылығының өмір сапасымен байланысы: Қазақстанда жүргізілген көлденең зерттеу

Ж. Ахметова[1], Ж. Хасенбекова[2], С. Кожахметова[3], А. Кондрашова[4], А. Исильбаева[5], А. Исмаилова[6], А. Мейрамова*[7]

[1,2,3,5,7] Ғылыми бөлімі, «ArtScience инновациялық орталығы», Астана, Қазақстан
[1] Оңалту және спорттық медицина кафедрасы, «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан
[3]Ұлттық биотехнология орталығының Ұлттық ғылыми биотехнология ұжымдық зертханасы, Астана, Қазақстан
[4]«VIS VITALIS» клиникасы, Астана, Қазақстан
[6,7]№ 2 ішкі аурулар кафедрасы, «Астана медицина университеті» Астана, Қазақстан

Аңдатпа. Мигрень тіршілік әрекетінің шектелуіне әкелетін жетекші себептердің бірі болып табылады. Алайда ауырсыну қарқындылығының, ұстамалардың жиілігі мен ұзақтығының мигреньмен байланысты өмір сапасына ықпалы, әсіресе Орталық Азия популяцияларында, жеткіліксіз зерттелген. Зерттеудің мақсаты — қазақстандық когортада мигрень кезіндегі өмір сапасымен байланысты клиникалық және психометриялық факторларды анықтау. Көлденең зерттеуге 195 қатысушы: Бас ауруларының халықаралық жіктемесінің 3-нұсқасына (ICHD-3) сәйкес мигрень диагнозы қойылған 100 пациент және мигрені жоқ 95 адам енгізілді. Регрессиялық талдау мигрені бар 88 әйелмен шектелді. Өмір сапасы Мигрень кезіндегі өмір сапасы сауалнамасының 2.1-нұсқасымен (MSQ v2.1: RFR, RFP және EF), ауырсыну қарқындылығы визуалды аналогтық шкаламен (VAS), ал мазасыздық пен депрессия Госпитальдық мазасыздық және депрессия шкаласымен (HADS) бағаланды. Байланыстар HC3 типті гетероскедастикаға төзімді стандартты қателер және Бенджамини—Хохберг түзетуі қолданылған көптік сызықтық регрессия арқылы бағаланды. HURT1–3 жүктеме домені тек сезімталдық талдауларына енгізілді. Ауырсыну қарқындылығының жоғарылауы RFR (β = −7,51, 1 SD-ға шаққанда; 95% СА: −12,18−−2,84; p = 0,002) және RFP (β = −10,91; 95% СА: −16,45−−5,37; p < 0,001) көрсеткіштерінің төмендеуімен байланысты болды. Ұстамалардың жиілігімен немесе ұзақтығымен, жаспен не аффективтік симптомдармен тәуелсіз байланыс анықталған жоқ. Ауырсыну қарқындылығы мен нәтижелер арасындағы байланыс ықпалды бақылауларды диагностикалау, VAS-ты санаттық айнымалы ретінде талдау («доза–жауап») және HURT бойынша қосымша түзету кезінде тұрақты болып қалды. Ұстамалардың жиілігі немесе ұзақтығы емес, әдеттегі ұстама кезіндегі ауырсыну қарқындылығы мигреньге тән рөлдік функциялармен ең дәйекті түрде байланысқан предиктор болды.

Түйін сөздер: мигрень, өмір сапасы, ауырсыну қарқындылығы, MSQ v2.1, мазасыздық, депрессия

Связь интенсивности боли с качеством жизни при мигрени: поперечное исследование в Казахстане

Ж. Ахметова[1], Ж. Хасенбекова[2], С. Кожахметова[3], А. Кондрашова[4], А. Исильбаева[5], А. Исмаилова[6], А. Мейрамова*[7]

[1,2,3,5,7] Научный отдел, «Инновационный центр ArtScience», Астана, Казахстан
[1] Кафедра реабилитологии и спортивной медицины, «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан
[3] Национальная научная лаборатория биотехнологий коллективного пользования, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан
[4] Клиника «VIS VITALIS», Астана, Казахстан
[6,7] Кафедра внутренних болезней № 2, «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

Аннотация. Мигрень является одной из ведущих причин ограничения жизнедеятельности, однако вклад интенсивности, частоты и продолжительности приступов в качество жизни, связанное с мигренью, изучен недостаточно, особенно в популяциях Центральной Азии. Цель исследования — определить клинические и психометрические факторы, ассоциированные с качеством жизни при мигрени в казахстанской когорте. В поперечное исследование включили 195 участников: 100 пациентов с мигренью, диагностированной в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (ICHD-3), и 95 лиц без мигрени. Регрессионный анализ проводили у 88 женщин с мигренью. Качество жизни оценивали с помощью Опросника качества жизни при мигрени версии 2.1 (MSQ v2.1: RFR, RFP и EF), интенсивность боли — по визуальной аналоговой шкале (VAS), тревогу и депрессию — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Ассоциации оценивали с помощью множественной линейной регрессии с робастными стандартными ошибками HC3 и поправкой Бенджамини—Хохберга. Домен бремени HURT1–3 включали только в анализы чувствительности. Более высокая интенсивность боли была ассоциирована с более низкими показателями RFR (β = −7,51 на 1 SD; 95% ДИ от −12,18 до −2,84; p = 0,002) и RFP (β = −10,91; 95% ДИ от −16,45 до −5,37; p < 0,001). Независимой ассоциации с частотой или продолжительностью приступов, возрастом либо аффективными симптомами не выявлено. Связь интенсивности боли оставалась устойчивой при диагностике влиятельных наблюдений, анализе VAS как категориальной переменной (доза–ответ) и анализе чувствительности с дополнительной корректировкой по HURT. Интенсивность боли при обычном приступе, а не частота или продолжительность приступов, была предиктором, наиболее последовательно ассоциированным с ролевым функционированием, специфичным для мигрени.

Ключевые слова: мигрень, качество жизни, интенсивность боли, MSQ v2.1, тревога, депрессия

Авторлар туралы мәлімет:

Жанар Ахметова – медицина ғылымдарының кандидаты, «ArtScience инновациялық орталығы» ғылыми бөлімінің жетекші ғылыми қызметкері; «Астана медицина университеті» оңалту және спорттық медицина кафедрасының профессоры, 010000, Астана, Қазақстан.

Жанагуль Хасенбекова – медицина ғылымдарының кандидаты, «ArtScience инновациялық орталығы» ғылыми бөлімінің жетекші ғылыми қызметкері, 010000, Астана, Қазақстан.

Сания Кожахметова – биология ғылымдарының кандидаты, «ArtScience инновациялық орталығы» ғылыми бөлімінің жетекші ғылыми қызметкері және Ұлттық биотехнология орталығының Ұлттық ғылыми биотехнология ұжымдық зертханасының жетекші ғылыми қызметкері, 010000, Астана, Қазақстан.

Анастасия Кондрашова – «VIS VITALIS» клиникасының терапевт дәрігері, 010000, Астана, Қазақстан.

Аргуль Исильбаева – PhD, «ArtScience инновациялық орталығы» ғылыми бөлімінің аға ғылыми қызметкері, 010000, Астана, Қазақстан.

Айсулу Исмаилова – медицина магистрі, «Астана медицина университеті» № 2 ішкі аурулар кафедрасының ассистенті, 010000, Астана, Қазақстан.

Әсел Мейрамова – хат-хабар авторы, PhD, «ArtScience инновациялық орталығы» ғылыми бөлімінің жетекші ғылыми қызметкері; «Астана медицина университеті» № 2 ішкі аурулар кафедрасының профессоры, 010000, Астана, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Жанар Ахметова – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела «Инновационный центр ArtScience»; профессор кафедры реабилитологии и спортивной медицины, «Медицинский университет Астана», 010000, Астана, Казахстан.

Жанагуль Хасенбекова – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела, «Инновационный центр ArtScience», 010000, Астана, Казахстан.

Сания Кожахметова – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научного отдела, «Инновационный центр ArtScience»; ведущий научный сотрудник Национальной научной лаборатории биотехнологий коллективного пользования, Национальный центр биотехнологии, 010000, Астана, Казахстан.

Анастасия Кондрашова – врач-терапевт клиники «VIS VITALIS», 010000, Астана, Казахстан.

Аргуль Исильбаева – доктор философии (PhD), старший научный сотрудник научного отдела, «Инновационный центр ArtScience», 010000, Астана, Казахстан.

Айсулу Исмаилова – магистр медицины, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, «Медицинский университет Астана», 010000, Астана, Казахстан.

Асель Мейрамова – автор для корреспонденции, доктор философии (PhD), ведущий научный сотрудник научного отдела, «Инновационный центр ArtScience»; профессор кафедры внутренних болезней № 2, «Медицинский университет Астана», 010000, Астана, Казахстан.

Authors' information:

Zhanar Akhmetova – Candidate of Medical Sciences, leading researcher, Scientific Department, ArtScience Innovation Center; Professor, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Astana Medical University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Zhanagul Khassenbekova – Candidate of Medical Sciences, leading researcher, Scientific Department, ArtScience Innovation Center, 010000, Astana, Kazakhstan.

Saniya Kozhakhmetova – Candidate of Biological Sciences, leading researcher, Scientific Department, ArtScience Innovation Center; leading researcher, National Scientific Shared Laboratory of Biotechnology, National Center for Biotechnology, 010000, Astana, Kazakhstan.

Anastasia Kondrashova – physician, Clinic "VIS VITALIS", 010000, Astana, Kazakhstan.

Argul Issilbayeva – PhD, senior researcher, Scientific Department, ArtScience Innovation Center, 010000, Astana, Kazakhstan.

Aisulu Ismailova – Master of Medicine, assistant, Department of Internal Medicine No. 2, Astana Medical University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Assel Meiramova – corresponding author, PhD, leading researcher, Scientific Department, ArtScience Innovation Center; Professor, Department of Internal Medicine No. 2, Astana Medical University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

ХҒТАР 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. Саматқызы[2], Д.И. Валишаева[3], С.И. Рахимова[4], А.Р. Акильжанова[5]

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

(E-mail: [1]kuanysh.zhapar@nu.edu.kz; [2]diana.samatkyzy@nu.edu.kz; [3]diana.valishayeva@nu.edu.kz; [4]saule.rakhimova@nu.edu.kz; [5]akilzhanova@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. Берберидік 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 контексінде 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.

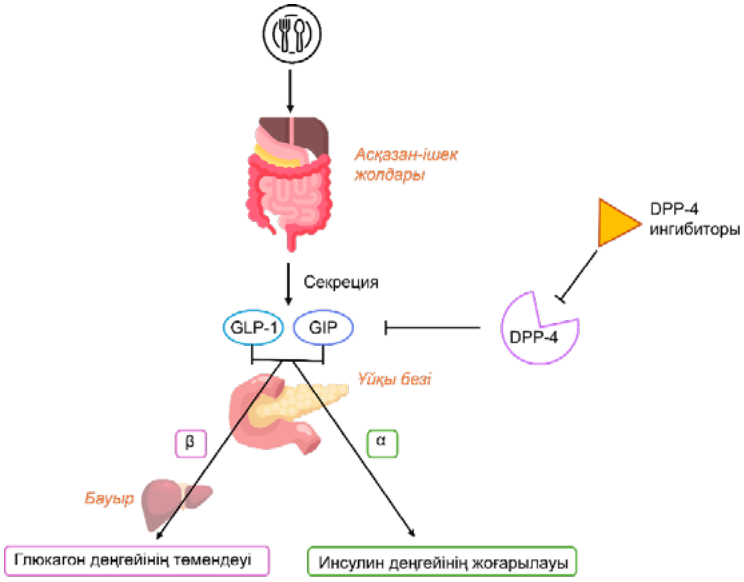
DPP-4 терапиялық нысана ретінде: биологиялық рөлі және тежелу механизмі.

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 контексінде 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 *in vitro* 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 тежелу пайызын немесе IC_{50} 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	*In vitro* ферменттік тестілерде DPP-4 белсенділігін ықтимал басады.	Жаңа химиялық қаңқаларды ұсынады және бірнеше биологиялық әсерді үйлестіре алады.	Кинетика, селективтілік, тест-жүйелерді стандарттау және in vivo 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/Europe 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 бірмәнді 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 / *Lens culinaris*	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 / *Helichrysum arenarium*	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 / *Aronia melanocarpa*	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 *Rosa spp.*	Ругозин А; ругозин В	Орташа: белсенділік *Rosa gallica* үшін сипатталған	*Rosa* туысы Қазақстанда кездеседі және салыстырмалы хемотиптеу объектісі бола алады [15]	*Rosa gallica* 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 фармакопеялық 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 IC_{50} 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
IC_{50} – жартылай максималды тежегіш концентрация

SAR – құрылым–белсенділік байланысы
SPR – беттік плазмондық резонанс
ЖҚА – жүрек-қантамыр 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. Dănăilă-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, Dzhataev 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. Zhapar[1], D. Samatkyzy[2], D.I. Valishaeva[3], S.I. Rakhimova[4], A.R. Akilzhanova[5]

[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. Жапар[1], Д. Саматкызы[2], Д.И. Валишаева[3], С.И. Рахимова[4], А.Р. Акильжанова[5]

[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 обусловливает 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, ауронов и других полифенольных соединений. Алкалоиды с берберинovым 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:

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.

Саматкызы 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 Исламкызы - 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.

Саматкызы 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 Исмуакматкызы - 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.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

IRSTI 76.29.49
https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-72-85
Case Report

The Use of Selpercatinib in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma with the RET p.C630R Mutation: A Clinical Case

M.S. Mauletbayev[1], A.S. Maikenova[2], B.A. Yermekbaeva[3]*

[1]Department of Oncology, NJSC Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
[1]Multidisciplinary Medical Center, Astana, Kazakhstan
[2, 3]Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Astana, Kazakhstan

*(E-mail: [1]mauletbayev.m@amu.kz, [2]assiya.maikenova@nu.edu.kz, *[3] byermekbayeva@nu.edu.kz*

Abstract. Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare malignant tumor arising from parafollicular C cells and accounts for 1–5% of all thyroid cancers. Somatic RET mutations occur in 40–50% of sporadic cases and represent targets for selective RET inhibitors. Selpercatinib (RETEVMO, Eli Lilly), approved by the FDA in 2020 and the EMA in 2021, is currently not registered in Kazakhstan. This study describes its successful use in a 74-year-old patient with recurrent MTC, cervical lymph node and lung metastases, vandetanib intolerance, and a confirmed RET p.C630R mutation. Diagnostic evaluation included histology, immunohistochemistry, next-generation sequencing (NGS), contrast-enhanced CT, MRI, ^{18}F-FDG PET/CT, and laboratory monitoring of calcitonin, carcinoembryonic antigen, thyroid hormones, and liver and kidney function. NGS identified an activating RET p.C630R mutation with an allele frequency of 21.14%. Vandetanib was discontinued because of Quincke's edema, drug-induced liver injury, and Stevens–Johnson syndrome. Selpercatinib was subsequently administered at a dose of 160 mg/day. After three months, PET/CT performed on March 4, 2026, showed no evidence of local recurrence and an approximately twofold decrease in the metabolic activity of the pulmonary lesions. Calcitonin levels remained stable near the upper limit of normal (16.0–16.3 pg/mL). No adverse events requiring treatment discontinuation were reported, while liver and kidney function remained normal. This case demonstrates the efficacy and favorable tolerability of selpercatinib in RET-positive MTC following intolerance to a first-generation multikinase inhibitor and supports its registration and improved accessibility in Kazakhstan.

Keywords: medullary thyroid cancer, RET mutation, selpercatinib, targeted therapy, Next-Generation Sequencing (NGS), vandetanib, clinical case.

Received: 11.09.2026 Accepted: 15.09.2026Available online: 30.09.2026

*Corresponding author

Introduction

Medullary thyroid cancer (MCT) is a rare malignant neoplasm that develops from parafollicular C-cells of the thyroid gland that produce calcitonin. According to world statistics, breast cancer accounts for 1 to 5% of all malignant thyroid tumors [1, 2]. Despite its relatively low prevalence, this disease is characterized by a tendency to early regional and long-term metastasis, insensitivity to traditional radioiodine therapy, and a more unfavorable prognosis compared to differentiated forms of thyroid cancer [3-5].

Mutations in the proto-oncogene RET (during RE-arranged during Transfer), which encodes a receptor tyrosine kinase, play a key role in the pathogenesis of MTS. Somatic RET mutations are detected in approximately 40-50% of sporadic cases, whereas in hereditary forms (MEN2A, MEN2B, familial MRCC), germinal RET mutations are detected in 95-98% of cases [6, 7]. Activating RET mutations lead to constitutive activation of tyrosine kinase signaling and stimulate pathological C-cell proliferation [8-11].

For a long time, systemic treatment of unresectable, recurrent, and metastatic breast cancer was limited to multikinase inhibitors-vandetanib (approved by the FDA in 2011) and cabozantinib (approved by the FDA in 2012). Both drugs selectively block several tyrosine kinase targets (RET, VEGFR, EGFR, etc.), which leads to a high frequency of adverse events, including severe hepatotoxicity. Stevens-Johnson syndrome, angioedema, diarrhea, and prolongation of the QTc interval [12-14].

A fundamentally new stage in the treatment of RET-positive tumors began with the introduction of highly selective RET inhibitors. Selpercatinib (RECEVMO, Eli Lilly) is a first – in-class highly selective ATP-competitive RET inhibitor approved by the FDA in May 2020 and the EMA in 2021 for the treatment of patients with advanced or metastatic RET-altered breast cancer and RET-positive non-small cell lung cancer [15, 16]. The mechanism of action is based on highly selective inhibition of both wild-type RET kinase and its clinically significant mutant forms, with significantly less effect on other kinases compared to multikinase inhibitors [17-22].

This problem is of particular importance in the context of Kazakhstan cancer practice: despite a strong international evidence base (LIBRETTO-001 study), selpercatinib is currently not registered in the Republic of Kazakhstan and is not included in the Kazakhstan National Formula (KNF). This clinical case demonstrates the feasibility and validity of its use in a patient with recurrent medullary carcinoma, vandetanib intolerance, and confirmed mutation RET p.C630R.

Materials and methods

Objective

To describe a clinical case of successful use of selpercatinib in a patient with recurrent medullary thyroid carcinoma, vandetanib intolerance and confirmed mutation RET p. C630R.

A clinical case of patient N., 74 years old, with a diagnosis of medullary thyroid carcinoma, relapse, and metastases to the lymph nodes of the neck is presented.

The following methods were used to verify the diagnosis and evaluate the effectiveness of treatment:

morphological and immunohistochemical (IHC) studies: expression of TTF-1, Thyroglobulin, Chromogranin, Synaptophysin (block 7750/24. 6, conclusion #51061240);

* molecular genetic testing (NGS): genome-wide sequencing of tumor DNA (sample #14062789-DNA) with analysis of >100 genes, including RET, NF1 BRAF, EGFR, KRAS, NRAS, PIK3CA, TP53, as well as determination of copy number variations and chimeric mergers (performed in the Hospital of the Medical Center of the UDP RK);

* radiation methods: CT of the soft tissues of the neck with intravenous contrast (17.02.2025; 23.09.2025), CT of the OGK and OBP (23.09.2025), MRI neck with contrast (21.02.2025), PET/CT with 1FF-FDG (06.05.2025 and 04.03.2026) [23];

laboratory monitoring: UAC, biochemical analysis of blood (ALT, AST, bilirubin, creatinine, urea, phosphorus, calcium, alkaline phosphatase, GGTP, CRP, electrolytes), calcitonin and CEA in dynamics, thyroid hormones (TSH, sv. T3, sv. T4, thyroglobulin, calcitonin), vitamin D, coagulogram [24];

functional methods: ECG, echocardiography, EGDS, consultations with a cardiologist, nephrologist, endocrinologist, gastroenterologist, dermatologist;

Status assessment: ECOG scale, Karnowski scale [25].

The patient's personal data is depersonalized in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association: the name is replaced with the initial "N."; only the age is indicated; IIN, full name, and other identifiers are not given in the text [26, 27].

Results

A clinical case

Patient information: Patient N., 74 years old (born in 1951), is observed in the cancer center with a diagnosis of: thyroid cancer T3N0M0, stage III; medullary carcinoma of the thyroid gland, relapse, metastases to the lymph nodes of the neck on the right.

Concomitant diseases: chronic kidney disease C2 stage (GFR 78.0 ml / min according to CKD-EPI) in the outcome of paraneoplastic nephropathy; arterial hypertension II stage; postoperative hypothyroidism in the stage of drug-induced euthyroidism; metabolic-associated fatty liver disease (steatohepatitis F2 according to Metavir); erosive antral gastritis.

Anamnesis and medical history: patient N., 74 years old, has been registered at the dispensary since 2003. In 2003, a planned thyroidectomy was performed for thyroid cancer; in the postoperative period, remote radiation therapy (SOD 40 Gy) was performed. During the following years, the patient was under the supervision of an endocrinologist and oncologist and received hormone replacement therapy with levothyroxine (Eutirox 87.5 mcg /day).

In November 2024, a planned examination revealed a lump in the projection of the thyroid gland bed. Fine needle aspiration biopsy (NAB) on 01.11.2024 (cytological study No. 52/3-52/7): the cytological picture corresponds to medullary carcinoma (Bethesda VI). At the meeting of the multidisciplinary group (MDG) on 19.10.2024, surgical treatment was recommended.

On November 21, 2024, the operation was performed: removal of a recurrent thyroid tumor, cervical lymph node dissection (zones II-VI) on the right, tracheostomy.

Postoperative immunohistochemical study (block 7750/24. 6, conclusion No. 51061240): the morphological picture and immunophenotype of metastatic lymph nodes correspond to medullary thyroid carcinoma (Table 1).

Table 1

Results of postoperative immunohistochemical study in a patient

Marker	Result
TTF-1	Positive
Thyroglobulin	Negative
Chromogranin	Positive
Synaptophysin	Positive

Results of radiation diagnostic methods

CT scan of the soft tissues of the neck with contrast (17.02.2025): thyroid gland bed without features. Cervical lymph nodes: IIa on the right – up to 7.6 mm, I on the left – up to 8.6 mm. Conclusion: CT scan shows a picture of undetected cervical lymphadenopathy.

MRI of the cervical region with contrast (21.02.2025): no pathological foci were detected in the projection of the thyroid gland bed. Local thickening in the projection of the false vocal cord on the left (inflammatory genesis?). Moderate lymphadenopathy of submandibular and cervical lymph nodes. Conclusion: MR-signs of soft tissue infiltration of the supraclavicular region, possible local defect of the tracheal wall at the Th1 level.

CT OGK with contrast (23.09.2025): in S6 of the left lung – areas of frosted glass with indistinct contours. Mediastinal lymph nodes are not enlarged. Conclusion: CT image of frosted-glass areas of the lower lobe of the left lung.

CT scan of OBP with contrast (23.09.2025): the liver is not enlarged; the parenchymal structure is uniform. The pancreas is a heterogeneous structure. In the sinuses of both kidneys – cysts (on the right up to 18 × 15 mm, on the left up to 12×10 mm). Conclusion: CT scan of parapelvical cysts of both kidneys.

CT scan of the neck with contrast (23.09.2025): cervical lymph nodes: IIa on the right – 7×6 mm, IIa on the left – 8×6 mm. Conclusion: stable CT picture of undetected cervical lymphadenopathy (in comparison with CT from 17.02.2025).

• PET / CT with 1FF-FDG (04.03.2026): in comparison with PET/CT from 06.05.2025: * relapse in the thyroid gland bed with increased metabolic activity is not detected; • There were no signs of regional metastatic lesions with high metabolic activity.

• the area of consolidation of the pulmonary parenchyma of the lower lobe of the left lung – a decrease in volume, a decrease in metabolic activity by 2 times (data for inflammatory changes);

• in the middle lobe of the right lung – the formation of fibrous changes with resorption of high metabolic activity.

Laboratory data in dynamics are shown in Tables 2-4.

Table 2

Dynamics of blood biochemical parameters

Indicator	Norm	11.11.2025	03.12.2025	03.04.2026
ALT, Units/ l	up to 41	32.40	19.86	12.16
AST, Units/ l	up to 40	16.00	21.99	18.29
General. bilirubin, μmol/l	22.2	19,21	16,35	17,63
Creatinine, μmol/l	45-97	-	73,43	74,12
Urea, mmol/l	2,3-8,3	-	of 5.26	5.25 in
Glucose, mmol/l	3,05-6,38	4,74	-	a 4.53
Cholesterol, mmol/l	to 5.2	7,50	-	6,50 ↑
alkaline phosphatase, IU/l	to 105	147 ↑	110,28 ↑	121,23 ↑
GGT, U/l	up to 38	153 ↑	49,35	of 35.77
CRP, mg/l	up to 5	-	7,76 ↑	8,98 ↑
Phosphorus, mmol/l	0,81-1,45	-	1,55 ↑	1.55 V ↑
Calcium, mmol/l	2,15-2,55	-	2,23	2,18

Table 3

Dynamics of calcitonin and thyroid hormones

Indicator	Norm	03.12.2025	03.04.2026
Calcitonin, pg/ ml	up to 11.5 (women)	16.0 ↑	16.3 ↑
TSH, mIU/l	0,3-4,0	0,08	0,71
St. John the BaptistT4, pmol/ l	10,5-22,5	15,94	16,84
St. John the BaptistT3, pg/ ml	2,2-4,2	3,26	3,18
Thyroglobulin, ng/ ml	0,01-54,9	-	0,30
AntiTH, IU / ml	0-100-10.	-	5
Vitamin D, ng/ ml	30-100	34.43	32.0

Table 4

UAC from 03.04.2026

Indicator	Norm	Result
Hemoglobin (HGB), g/l	112-140	150 ↑
Red blood cells (RBC), ×1012/L	3.93-5.0	4.95
Hematocrit (HCT), %	34.1-44.9	46.6 ↑
MCV, fl	79.0-92.2	94.2 ↑
White blood cells (WBC), $\times 10^9$/L	3.98-10.0	4.77
Platelets (PLT), $\times 10^9$/l	180-369	194
ESR (according to Westergren), mm / h	2-30	17

Molecular Genetic Research (NGS

In April 2025, genome-wide sequencing of tumor DNA (sample No. 14062789-DNA) was performed. The panel covered more than 100 genes, including analysis of point mutations, copy number variations, and chimeric mergers (RET, NTRK1 / 2 / 3, FGFR1/2/3, ALK, ROS1), as well as full exon coverage of TP53, BRCA1/2, ATM, PTEN, and CDKN2A (Table 5).

Table 5

Clinically significant molecular changes (NGS)

Mutation	Type	Allelic Frequency	Localization	Database
RET Database p. C630R (c. 1888T>C)	Missense	21,14%	chr10:43609936	COSMIC ID COSM964
NF1 p.P678Qfs*10 (c.2033_2034delCGinsA)	Frameshift	4,29%	chr17:29553484	-

The RET mutation p. C630R is an activating missense mutation of exon 11 localized in the extracellular cysteine-rich domain of the RET receptor. According to international recommendations (NCCN, ESMO, FDA, EMA), this mutation is an indication for the appointment of highly selective RET inhibitors.

Previous treatment: vandetanib

Based on the decision of the multidisciplinary group (MDG) and the clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Protocol No. 189 dated 08.09.2023), targeted therapy with vandetanib 300 mg/day was started on 04.06.2025. During treatment, severe adverse events developed:

- toxic-allergic dermatitis / Stevens-Johnson syndrome (inpatient treatment at the allergological center of GKB No. 1, 20.10.2025-29.10.2025);
- Quincke's edema of unclear origin (recorded twice);
- drug-induced liver damage (cytolysis: ALT 32.40 U/ L, ALP 147 U/ L, GGTP 153 U/L);
- pruritus of the skin, pasty extremities.

Vandetanib therapy was discontinued on 01.10.2025 due to life-threatening toxicity.

Prescribing and monitoring selpercatinib therapy

Based on the decision of the MDG on 06.10.2025, taking into account:

1. verified diagnosis of recurrent medullary thyroid carcinoma;
2. NGS results: mutation RET p. C630R (AF 21.14%);
3. vandetanib intolerance вандетаниба(Stevens-Johnson syndrome, hepatotoxicity, angioedema);
4. international recommendations of the FDA and EMA;

The patient was prescribed selperkatinib (Recevmo) 160 mg /day (2 tablets of 40 mg 2 times a day, daily, regardless of food intake).

Objective assessment at the time of initiation of therapy:

- ECOG – 1; Karnowski scale - 80%;
- Blood pressure 130/80 mm Hg, heart rate 76 beats / min;
- UAC – within the normal range.
- ECG: sinus rhythm, heart rate 83 beats / min, incomplete blockage of the right bundle branch;
- Echocardiography: EF according to Simpson 64%, heart cavities are not dilated, SDLA is 16 mm Hg, no pathology was detected.
- Concomitant therapy with selpercatinib:
- Ursosan 750 mg /day (hepatoprotector);
- Nephroles 5 mg x 2 times a day (nephroprotection);
- Adsorbix 1 capsule 3 times a day before meals;
- Eutirox 87.5 mcg daily in the morning;
- Alfacalcidol 1 mcg /day;
- Rosuvastatin 10 mg /day (lipid-lowering therapy).

Monitoring and treatment outcomes during selpercatinib therapy

After 3 months of using selpercatinib (April 2026), the following results were obtained:

- Liver function: ALT 12.16 U/l (normal), AST 18.29 U/L (normal), total bilirubin 17.63 mmol/l (normal). Normalization of transaminases compared to the period of vandetanib toxicity is a strong indicator of selpercatinib's safety.
- Renal function: creatinine 74.12 mmol / l, urea 5.25 mmol/L-without worsening the initial CKD C2.
- Calcitonin: 16.3 pg/ ml-stabilization at a level close to the upper limit of normal (the norm is up to 11.5 pg/ ml for women). Previously, calcitonin levels were not documented before the start of therapy (until 2003); an increase was recorded from 07.03.2025 (1.13 pg/ml after

surgery) to 03.12.2025 (16.0 pg/ml), indicating continued growth of the RET-positive clone, which stabilized on the background of selpercatinib.

• PET / CT (04.03.2026): positive dynamics relative to the study from 06.05.2025 – no recurrence in the thyroid gland bed, a twofold decrease in the metabolic activity of pulmonary changes.

• Adverse events: skin toxicity, hepatotoxicity or nephrotoxicity, QTc prolongation during selpercatinib administration were not recorded. The ECOG status remains at level 1.

The timeline of the clinical case is shown in Table 6.

Table 6

Chronology of the clinical case of patient N., 74 years old

Date	Event
2003	Thyroidectomy for thyroid cancer; DLT (SOD 40 Gy). Start taking levothyroxine.
October-November2024	TAB: medullary carcinoma (Bethesda VI). MDG: the operation is shown.
21.11.2024	Removal of recurrent thyroid tumor + cervical lymph dissection (zones II-VI) on the right + tracheostomy.
November2024	IHC No. 51061240: medullary thyroid carcinoma (TTF-1+, Chromogranin+, Synaptophysin+, Thyroglobulin−).
17.02.2025	CT scan of the neck: undetected cervical lymphadenopathy.
02/21/2025	MRI of the neck: no recurrence in the thyroid gland bed; soft tissue infiltration of the supraclavicular region.
March 2025	MDG: targeted therapy with vandetanib 300 mg/day was prescribed.
April 2025	NGS (sample # 14062789-DNA): mutation *RET* p.C630R (AF 21.14%), NF1 frameshift (AF 4.29%).
06.05.2025	PET/CT with 1FF-FDG (baseline study for dynamics).
04.06.2025	Start of vandetanib therapyof vandetanib therapy.
September 2025	CT of the neck, OGK, OBP: stable picture; frosted glass in S6 of the left lung. EGDS: erosive gastritis.
October 2025	Development of severe toxicity: Stevens-Johnson syndrome, angioedema, drug-induced hepatitis. Hospitalization in an allergy center (20.10-29.10.2025).
01.10.2025	Discontinuation of vandetanib due to life-threatening toxicity.
06.10.2025	MDG: decision on the appointment of selperkatinib 160 mg /day.
October 2025	Start of selpercatinib therapy селперкатинибом(RECEVMO) 160 mg / day.
19.12.2025	Consultation of a gastroenterologist: CKD steatohepatitis F2, giardiasis. Ursosan, and rosuvastatin were prescribed.
03.12.2025	Control biochemistry: normalization of ALT (19.86), AST (21.99); calcitonin 16.0 pg/ ml ↑.
17. 02. 2026	Nephrologist's consultation: CKD C2 (GFR 78.0 ml / min). Nephroprotective therapy.
02.02.2026	Cardiologist's consultation: no coronary pathology was detected.

04.03.2026	PET/CT with 1FF-FDG: positive dynamics – no recurrence in the thyroid bed, a 2-fold decrease in the metabolic activity of pulmonary foci.
03.04.2026	Control tests: ALT 12.16, AST 18.29 (normal); calcitonin 16.3 pg/ ml; UAC is normal.
06.05.2026	Scheduled follow-up examination (PET/CT, biochemistry, calcitonin).

Discussion

Molecular and genetic characteristics of the case. The RET mutation p. C630R (c. 1888T>C) is an activating missense mutation of exon 11 localized in the cysteine-rich extracellular domain of the RET receptor. Substitution of cysteine for arginine at position 630 breaks intramolecular disulfide bonds, which leads to the formation of abnormal intermolecular disulfide bridges, constitutive ligand-independent dimerization, and permanent activation of the RET receptor [28]. The allele mutation rate of 21.14% indicates a significant contribution of the RET-positive clone to the tumor cell population.

The C630R mutation is rare compared to the most common codon 634 mutations (C634R/W/Y/F/S/G), but the mechanism of action is similar to them: both groups are associated with MEN2A syndrome and constitutive RET activation [29]. According to LIBRETTO-001, selpercatinib shows clinically significant activity against a wide range of RET mutations, including cysteine-rich domain mutations (exons 10-11) [30].

Additionally, the NF1 mutation p.P678Qfs*10 with an allelic frequency of 4.29% can potentially activate the MAPK pathway and indicates tumor heterogeneity. Currently, there is no specific therapy for NF1-mutated medullary thyroid cancer in international protocols; however, this fact should be taken into account in further follow-up.

Limitations of first-generation multikinase inhibitors

Vandetanib, the first approved drug for the systemic treatment of medullary thyroid cancer, is a multikinase inhibitor that blocks RET, VEGFR, and EGFR. The ZETA clinical trial showed a significant increase in progression-free survival compared to placebo (median PFS 30.5 vs 19.3 months). However, the non-selectivity of exposure causes a wide and often severe range of adverse events.

In this case, the toxicity of vandetanib became life-threatening: Stevens-Johnson syndrome, double angioedema, and drug-induced hepatitis were recorded. All three complications are considered undesirable events of ≥3 degrees of severity on the CTCAE scale and are absolute indications for drug withdrawal. It should be emphasized that this patient had predisposing factors – previously documented allergy (to garlic) and hypothyroidism as a predictor of impaired immune response.

Efficacy and safety profile of selpercatinib

Selpercatinib was developed as a highly selective ATP-competitive RET kinase inhibitor. Due to the unique structure of the molecule optimized to overcome the steric barriers of the active site, the drug has a 100-fold higher selectivity for RET compared to multikinase inhibitors [30].

Key efficacy data were obtained in the LIBRETTO-001 (NCT03157128) study [15, 16].

- In previously treated patients with medullary thyroid cancer: objective response (OO) – 69%, median response time – 22.3 months.
- In patients without previous systemic treatment: OO-73%.

• Median progression-free survival-not achieved with a median follow-up of 20.3 months. Acquired resistance to selective RET inhibition can develop through RET solvent-front mutations and should be considered during long-term follow-up [31].

• The incidence of grade 3 adverse events is significantly lower than with vandetanib: increased ALT/AST in 5-9% of patients (usually grade 1-2), hypertension in 12%, and QTc prolongation in 1.7%.

In the presented clinical case, after 3 months of therapy, the following was recorded: no recurrence by PET/CT, a twofold decrease in the metabolic activity of pulmonary foci, normalization of transaminases (ALT 12.16 U/l, AST 18.29 U/L), stabilization of calcitonin at the level of 16.3 pg/ml. Tolerability of the drug was good – no adverse events requiring dose reduction or discontinuation were recorded.

It is also important to take into account the laboratory context: a number of indicators against the background of previous vandetanib toxicity вандетанибаremained unchanged (ALP 121.23 U/l ↑, CRP 8.98 mg/l ↑, cholesterol 6.50 mmol/l ↑). The increase in alkaline phosphatase is most likely due to the initial metabolic-associated fatty liver disease (F2 fibrosis) and is not associated with the progression of the underlying disease. Hypercholesterolemia is corrected by rosuvastatin. A moderate increase in CRP may reflect the inflammatory component of residual pulmonary changes.

Monitoring of target organ function during therapy

In accordance with the data of expert consultations, the patient was diagnosed with concomitant conditions that require multidisciplinary management against the background of long-term targeted therapy:

• Nephrology (19.02.2026): chronic kidney disease (CKD) C2 (GFR 78.0 ml / min/1.73 m2), chronic pyelonephritis in the acute stage. A nephroprotective diet is recommended (protein restriction to 120-140 g /day, water regime of 1.2-1.5 l/day), nephroles and adsorbix are prescribedнефролес и адсорбикс.

• Cardiology (02.02.2026): no coronary pathology was detected; echocardiography – EF 64%, LVL type I, no effusion. ECG – incomplete block of the right bundle branch leg. ECG monitoring once every 3 months.

• Endocrinology: postoperative hypothyroidism in the stage of drug-induced euthyroidism (TSH 0.71 mIU/l, T4 sv. 16.84 pmol/L). Vitamin D – 32.0 ng/ ml (within the normal range), continue monitoring.

• Gastroenterology (19.12.2025): metabolic-associated fatty liver disease (steatohepatitis, fibrosis F2), giardiasis-treated. Continue with ursodeoxycholic acid (ursosan), rosuvastatin.

Conclusion

1. Molecular genetic testing (NGS) is a mandatory component of the diagnosis of medullary thyroid cancer. Detection of the RET mutation p. C630R in the allelic frequency of 21.14% determined the validity of prescribing a highly selective RET inhibitor.

2. Multikinase inhibitors (vandetanib, cabozantinib) remain an important treatment tool, but their non-selectivity causes severe toxicity in a significant part of patients. Stevens-Johnson syndrome, Quincke's edema, and drug-induced hepatitis are life-threatening adverse events and are absolute indications for discontinuation of therapy.

3. Selpercatinib provides a high objective response (69-73% according to LIBRETTO-001) with a significantly more favorable tolerability profile. The dynamics of clinical and laboratory parameters confirms its effectiveness and safety.

4. Comprehensive management involving a nephrologist, cardiologist, endocrinologist, and gastroenterologist is a mandatory component of the treatment of elderly patients with orphan cancer.

5. It is necessary to register selpercatinib in the Republic of Kazakhstan and ensure patients ' access to targeted therapy.

Author Contributions

A.M, A.Zh. - concept and supervision of the work; A.B., U.K. - project administration; A.Zh., A.K. - investigation; A.Zh., A.B. - interpretation and discussion of the results; A.Zh., D.B., A.M - writing and editing the text of the article.

Funding

This study was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR24992841).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards

All procedures performed in this study involving a human participant were in accordance with the ethical standards of the national research ethics committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed voluntary consent was obtained from the patient for participation and for the publication of clinical data and accompanying diagnostic images. All patient data were anonymized to ensure confidentiality and protect the patient's privacy.

References

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567–610. doi:10.1089/thy.2014.0335

2. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):192–202. doi:10.1038/nrendo.2016.11

3. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, et al. Management of advanced medullary thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(1):64–71. doi:10.1016/S2213-8587(15)00337-X

4. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(12):1856–1883. doi:10.1093/annonc/mdz400

5. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. Endocr Pathol. 2022;33(1):27–63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3

6. Santoro M, Carlomagno F. Drug insight: small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2(1):42–52. doi:10.1038/ncpendmet0069

7. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000;88(5):1139–1148. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000301)88:5<1139::AID-CNCR26>3.0.CO;2-Z

8. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, et al. PTC is a novel rearranged form of the RET proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. Cell. 1990;60(4):557–563. doi:10.1016/0092-8674(90)90659-3

9. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. Nat Rev Cancer. 2014;14(3):173–186. doi:10.1038/nrc3680

10. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. JAMA. 1996;276(19):1575–1579. doi:10.1001/jama.1996.03540190047028

11. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med. 2003;349(16):1517–1525. doi:10.1056/NEJMoa012915

12. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(2):134–141. doi:10.1200/JCO.2011.35.5040

13. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013;31(29):3639–3646. doi:10.1200/JCO.2012.48.4659

14. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022;33(7):674–684. doi:10.1016/j.annonc.2022.04.009

15. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med. 2020;383(9):825–835. doi:10.1056/NEJMoa2005651

16. European Medicines Agency. Retsevmo (selpercatinib): EPAR summary for the public [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 4]. Available from: European Medicines Agency — Retsevmo

17. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. Ann Oncol. 2018;29(8):1869–1876. doi:10.1093/annonc/mdy137

18. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al. Selpercatinib compared with multikinase inhibitors in RET-mutant medullary thyroid cancer. N Engl J Med. 2023;389(20):1851–1865. doi:10.1056/NEJMoa2309719

19. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves selpercatinib for medullary thyroid cancer with a RET mutation [Internet]. 2024 [cited 2026 Sep 16]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selpercatinib-medullary-thyroid-cancer-ret-mutation

20. U.S. Food and Drug Administration. RETEVMO (selpercatinib) prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 [cited 2026 Sep 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213246s014lbl.pdf

21. European Medicines Agency. Retsevmo: EPAR product information [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025 [cited 2026 Sep 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo

22. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, et al. FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. Clin Cancer Res. 2021;27(8):2130–2135. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3558

23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

24. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6077–6084. doi:10.1210/jc.2005-0044

25. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0 [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2017 [cited 2026 Sep 16].

Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

26. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. J Clin Epidemiol. 2014;67(1):46–51. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.08.003

27. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191–2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

28. Schuringa JJ, Wojtachnio K, Hagens W, et al. MEN2A-RET-induced cellular transformation by activation of STAT3. Oncogene. 2001;20(38):5350–5358. doi:10.1038/sj.onc.1204715

29. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19(6):565–612. doi:10.1089/thy.2008.0403

30. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, et al. Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers. Cancer Discov. 2018;8(7):836–849. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0338

31. Solomon BJ, Tan L, Lin JJ, et al. RET solvent front mutations mediate acquired resistance to selective RET inhibition in RET-driven malignancies. J Thorac Oncol. 2020;15(4):541–549. doi:10.1016/j.jtho.2020.01.006

Селперкатинибті RET p. C630R мутациясы бар қалқанша безінің қайталанатын медулярлық карциномасында қолдану: клиникалық жағдай

Мәулетбаев М.С.[1], Майкенова А.С.[2], Ермекбаева Б.Ә.[3*]

[1]Онкология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан
[1]Көпсалалы медициналық орталық, Астана, Қазақстан
[2, 3]Өмір туралы ғылымдар орталығы, , National Laboratory Astana, Астана, Қазақстан

Аңдатпа. Қалқанша бездің медуллярлық карциномасы (ҚБМК) — қалқанша без обырының барлық жағдайларының 1–5%-ын құрайтын парафолликулярлық С-жасушалардан дамитын сирек кездесетін қатерлі ісік. RET генінің соматикалық мутациялары спорадиялық жағдайлардың 40–50%-ында кездеседі және RET селективті тежегіштері үшін нысана болып табылады. 2020 жылы АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмек сапасын бақылау басқармасы (FDA), ал 2021 жылы Еуропалық дәрілік заттар агенттігі (EMA) мақұлдаған селперкатиниб (RETEVMO, Eli Lilly) қазіргі уақытта Қазақстанда тіркелмеген. Бұл зерттеуде қайталанған ҚБМК, мойын лимфа түйіндері мен өкпеге метастаздары, вандетанибке төзімсіздігі және расталған RET p.C630R мутациясы бар 74 жастағы пациентте селперкатинибтің сәтті қолданылуы сипатталған. Диагностикалық тексеруге гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер, жаңа буын секвенирлеуі (NGS), контрастылы компьютерлік томография (КТ), магниттік-резонанстық томография (МРТ), ^{18}F-FDG қолданылған позитрондық-эмиссиялық және компьютерлік томография (ПЭТ/КТ), сондай-ақ кальцитонин, карциноэмбриондық антиген, қалқанша без гормондары деңгейлерін және бауыр мен бүйрек қызметін зертханалық бақылау кірді. Жаңа буын секвенирлеуі (NGS) аллельдік жиілігі 21,14% болатын белсендіруші RET p.C630R мутациясын анықтады. Квинке ісінуінің, дәрілік препараттан туындаған бауыр зақымдануының және Стивенс–Джонсон синдромының дамуына байланысты вандетаниб қабылдау тоқтатылды. Кейіннен тәулігіне 160 мг дозада селперкатиниб тағайындалды. Үш айдан кейін, 2026 жылғы 4 наурызда жүргізілген ПЭТ/КТ жергілікті рецидив белгілерін анықтамады және өкпедегі ошақтардың метаболизмдік белсенділігінің шамамен екі есе төмендегенін көрсетті.

Кальцитонин деңгейі қалыптың жоғарғы шегіне жақын тұрақты деңгейде сақталды (16,0–16,3 пг/мл). Емдеуді тоқтатуды талап ететін жағымсыз әсерлер тіркелген жоқ, ал бауыр мен бүйрек қызметінің көрсеткіштері қалыпты деңгейде қалды. Бұл клиникалық жағдай бірінші буындағы мультикиназалық тежегішке төзімсіздік болғаннан кейін RET-позитивті қалқанша бездің медуллярлық карциномасын емдеуде селперкатинибтің тиімділігі мен жақсы көтерімділігін көрсетеді, сондай-ақ оны Қазақстанда тіркеудің және пациенттер үшін қолжетімділігін арттырудың орындылығын растайды.

Түйін сөздер: қалқанша безінің медуллярлық қатерлі ісігі, рет мутациясы, селперкатиниб, мақсатты терапия, жаңа буын секвенциясы (NGS), вандетаниб, клиникалық жағдай

Применение Селперкатиниба при рецидивирующей медуллярной карциноме щитовидной железы с мутацией RET p.C630R: клинический случай

Маулетбаев М.С. [1], Майкенова А.С.[2], Ермекбаева Б.А.[3*]

[1] Кафедра онкологии, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан
[1] Многопрофильный медицинский центр, Астана, Казахстан
[2, 3]Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Астана, Казахстан

Аннотация. Медуллярная карцинома щитовидной железы (МКЩЖ) — редкая злокачественная опухоль парафолликулярных С-клеток, составляющая 1–5% от всех случаев рака щитовидной железы. Соматические мутации RET встречаются в 40–50% спорадических случаев и являются мишенями для селективных ингибиторов RET. Селперкатиниб (RETEVMO, Eli Lilly), одобренный FDA в 2020 году и EMA в 2021 году, в настоящее время не зарегистрирован в Казахстане. В данном исследовании описывается его успешное применение у 74-летнего пациента с рецидивирующей МКЩЖ, метастазами в шейные лимфатические узлы и легкие, непереносимостью вандетаниба и подтвержденной мутацией RET p.C630R. Диагностическое обследование включало гистологию, иммуногистохимию, секвенирование нового поколения (NGS), контрастную КТ, МРТ, ПЭТ/КТ с ^{18}F-FDG, а также лабораторный мониторинг кальцитонина, карциноэмбрионального антигена, гормонов щитовидной железы, функции печени и почек. Секвенирование нового поколения (NGS) выявило активирующую мутацию RET p.C630R с частотой аллеля 21,14%. Прием вандетаниба был прекращен из-за отека Квинке, лекарственно-индуцированного поражения печени и синдрома Стивенса-Джонсона. Впоследствии был назначен селперкатиниб в дозе 160 мг/сутки. Через три месяца ПЭТ/КТ, выполненная 4 марта 2026 года, не выявила признаков местного рецидива и показала приблизительно двукратное снижение метаболической активности легочных очагов. Уровень кальцитонина оставался стабильным, близким к верхней границе нормы (16,0–16,3 пг/мл). Не было зарегистрировано побочных эффектов, требующих прекращения лечения, а функции печени и почек оставались в норме. Этот случай демонстрирует эффективность и благоприятную переносимость селперкатиниба при RET-позитивной медуллярной карциноме щитовидной железы после непереносимости ингибитора мультикиназ первого поколения и подтверждает целесообразность его регистрации и улучшения.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, мутация RET, селперкатиниб, таргетная терапия, секвенирование нового поколения (NGS), вандетаниб, клинический случай.

Authors' information:

Mauletbayev Marat – Associate Professor of the Department of Oncology at the NJSC "Astana Medical University", oncologist at the "Multidisciplinary Medical Center", 010000, Astana, Kazakhstan.

Maikenova Assiya - research assistant, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, 010000, Astana, Kazakhstan.

Yermekbayeva, Bakytgul - corresponding author, leading researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, 010000, Astana, Kazakhstan.

Авторлар туралы мәлімет:

Мәулетбаев Марат Серікұлы – доценті, «Астана медицина университеті «КЕАҚ онкология кафедрасының,»Көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МКК онкологы, 010000, Астана, Қазақстан.

Майкенова Асия Сансызбайқызы – ғылыми көмекшісі, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Қазақстан.

Ермекбаева Бақытгүл Әбікенқызы - хат-хабар авторы, жетекші ғылыми қызметкері, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Маулетбаев Марат Серикович – доцент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», 010000, Астана, Казахстан.

Майкенова Асия Сансызбаевна – ассистент исследователя, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Казахстан.

Ермекбаева Бакытгуль Абкеновна – автор для корреспонденции, ведущий научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Казахстан.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

МРНТИ 34.39.15; 34.39.17
https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-86-99
Научная статья

Электрофизиологический анализ пуринергической сигнализации микроглии как подход к изучению иммунных механизмов болезни Альцгеймера

Г.Т. Тәсібекова[1], Н. Новосолова[2], М.К. Жолдасова[3], А.М. Кустубаева[4], Р.А. Гиниатуллин[5]*

[1] Department of Oncology, NJSC Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
[1] Multidisciplinary Medical Center, Astana, Kazakhstan
[2,3] Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Astana, Kazakhstan

*(E-mail: [1]tasibekovagauhar24@gmail.com, [2]nataliia.novosolova@uef.fi, [3]zholdassova@kaznu.kz, [4]almkusto@kaznu.kz, *[5]rashid.giniatullin@uef.fi)*

Аннотация. Нейровоспаление, опосредованное хронической активацией микроглии, рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза болезни Альцгеймера (БА). Ключевую роль в модуляции функционального состояния микроглии играет пуринергическая сигнализация, в частности рецепторы *P2X4* и *P2X7*, активируемые внеклеточным АТФ. Понимание ионных механизмов, запускаемых этими рецепторами, необходимо для поиска новых терапевтических мишеней, однако исследование их функциональной активности требует применения высокоточных электрофизиологических методов. В работе проведено изучение АТФ-индуцированных ионных механизмов в клетках микроглии линии BV-2 с целью углубления понимания роли пуринергической сигнализации микроглии в нейровоспалении и нейродегенеративных заболеваниях, включая БА. Исследование выполнено на иммортализированной линии микроглии мыши BV-2 и клеточной линии HEK293 (Human Embrionic Kidney 293 использовалась для оптимизации параметров регистрации). Электрофизиологические измерения проводились в конфигурации «целая клетка» (whole-cell) при удерживающем потенциале –60 мВ. Активация пуринорецепторов осуществлялась путем локальной аппликации АТФ (1 мМ). В ходе исследования отработаны условия формирования стабильного гигаомного контакта и перехода в конфигурацию whole-cell для клеток с амёбоидной морфологией. Установлено, что аппликация АТФ вызывает во всех исследованных клетках линии BV-2 (n=10) выраженные входящие токи со средней амплитудой 188 ± 33 пА. Зарегистрированные ответы характеризовались медленной кинетикой развития и отсутствием

Поступила: 11.03.2026. Одобрена: 10.09.2026. Доступна онлайн: 30.09.2026

*Автор-корреспондент

быстрой десенситизации на протяжении всего периода воздействия агониста. В отличие от первичных культур человека, в клетках BV-2 не выявлено классической двухфазной кинетики, характерной для полномасштабного открытия поры P2X7-рецептора. Это может указывать на превалирование подтипа P2X4 или на особенности регуляции пуринорецепторов в иммортализированных линиях. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность метода patch-clamp для оценки функционального состояния микроглии. Выявленные особенности АТФ-индуцированных токов в клетках BV-2 позволяют использовать данную линию как адекватную модель для первичного скрининга модуляторов пуринергической сигнализации.

Ключевые слова: микроглия, пуринергические рецепторы, P2X7, BV-2 клетки, АТФ, patch clamp, ионные токи, нейровоспаление, болезнь Альцгеймера.

Введение

Изучение клеточных и молекулярных механизмов БА во многом опирается на применение электрофизиологических подходов. Электрофизиология представляет собой один из основных инструментов для анализа функционирования и нарушений электрически возбудимых клеток и их сетей. Особое значение среди этих методов имеет техника patch clamp — высокоточная и универсальная методика, позволяющая непосредственно регистрировать мембранный потенциал и ионные токи, проходящие через клеточную мембрану. Hill и соавторы отмечают, что благодаря своей универсальности метод patch clamp может использоваться в различных конфигурациях. Это позволяет применять его для изучения широкого спектра физиологических процессов — от регистрации спонтанной электрической активности клеток в нативных тканях до анализа кинетики активации и инактивации отдельных ионных каналов, экспрессированных в рекомбинантных клеточных линиях [1].

Конфигурация patch clamp «на целой клетке» (whole-cell) считается одной из наиболее точных методик регистрации электрической активности одиночных клеток. Этот подход обеспечивает высокое пространственно-временное разрешение при измерении мембранных токов и потенциалов, превосходя по чувствительности и информативности многие другие электрофизиологические методы. Кроме того, режим whole-cell предоставляет прямой доступ к клеточной мембране и цитозолю, что дает возможность контролировать состав внутриклеточной среды и детально анализировать молекулярные механизмы электрической активности клетки [2].

Непосредственная регистрация мембранного потенциала имеет ключевое значение для исследования нейронов и других электрически возбудимых клеток и, соответственно, занимает центральное место в нейрофизиологии и кардиологии [3].

Метод patch clamp основан на установлении прямого контакта с внутриклеточной средой с помощью стеклянной микропипетки. Формирование высокоомного уплотнения между мембраной клетки и пипеткой существенно снижает влияние внеклеточных потенциалов (рисунок 1), что обеспечивает возможность точной регистрации внутриклеточного мембранного потенциала и ионных токов [4-5].

В настоящее время patch clamp рассматривается как наиболее чувствительный метод внутриклеточной регистрации, обеспечивающий высокое временное разрешение

и оптимальное соотношение сигнал/шум при исследовании электрической активности нейронов и других возбудимых клеток [6].

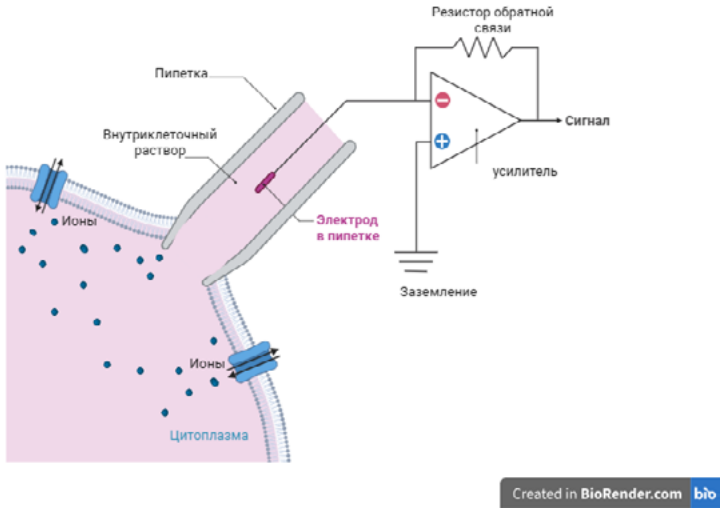


Рисунок 1. Схематическое изображение метода whole-cell patch-clamp. Принцип регистрации ионных токов через мембранные ионные каналы с использованием стеклянной микропипетки, заполненной внутриклеточным раствором, и усилителя с обратной связью. Изображение создано с помощью BioRender

Нейровоспаление представляет собой широко распространённое патологическое состояние, затрагивающее миллионы людей по всему миру, и рассматривается как один из ведущих факторов риска развития различных неврологических нарушений, включая травматические, ишемические, инфекционные, психиатрические и нейродегенеративные заболевания [7-8].

Ключевую роль в развитии нейровоспаления играет активация микроглии, в том числе запуск инфламмасомы NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) и последующее высвобождение провоспалительного цитокина IL-1β. Одним из мощных триггеров этого процесса является внеклеточный АТФ, который индуцирует отток ионов K^+ — критическое сигнальное событие, необходимое для активации инфламмасомы. В связи с этим K^+-проницаемые каналы микроглии, включая АТФ-зависимые каналы THIK-1 (Tandem pore-domain Halothane Inhibited K+ channel, или ген KCNK13) и рецепторы *P2X7*, рассматриваются как перспективные терапевтические мишени. Тем не менее их функциональное взаимодействие и значение для патофизиологии человеческого мозга остаются недостаточно изученными [9].

В физиологических условиях микроглия выполняет защитную функцию, распознавая повреждённые клетки и патогены и инициируя воспалительный ответ, направленный на локализацию повреждения и восстановление гомеостаза [10]. Однако при продолжительном или чрезмерном патологическом воздействии микроглия может переходить в состояние хронической активации с преобладанием провоспалительного фенотипа, что способствует прогрессированию заболевания [11-12].

Болезнь Альцгеймера (БА) — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, для которого характерно накопление в тканях головного мозга токсичных амилоидных β-бляшек (Аβ), а также нейрофибриллярных клубков, сформированных гиперфосфорилированным тау-белком.

Микроглия занимает центральное место в патогенезе БА, прежде всего благодаря своей реакции на амилоидные и тау-агрегаты. На ранних этапах заболевания микроглиальные клетки способны эффективно фагоцитировать и удалять амилоидные отложения. Однако при длительной и чрезмерной активации их защитные функции нарушаются, что способствует развитию хронического нейровоспаления, повышению токсичности амилоидных бляшек и формированию самоподдерживающегося патологического каскада, вовлекающего нейроны, астроциты, сосудистые структуры мозга и другие микроглиальные клетки [13].

Одними из ключевых регуляторов активации микроглии являются пуринергические рецепторы *P2X4* и *P2X7* — АТФ-зависимые катионные каналы, вовлечённые в высвобождение провоспалительных цитокинов, активацию инфламмасомы и процессы нейродегенерации. Повышение концентрации внеклеточного АТФ выступает в роли сигнала опасности, инициирующего активацию пуринергических рецепторов [14].

В центральной нервной системе пуринергические рецепторы характеризуются функциональным разнообразием: они участвуют в нейротрансмиссии и нейромодуляции, однако в условиях патологии могут способствовать повреждению нейронов. Их эффект определяется физиологическим или патологическим контекстом, уровнем АТФ, подтипом рецептора и типом клеток, в которых они экспрессируются [15-16].

Позднее исследования, выполненные на двух трансгенных моделях болезни Альцгеймера с экспрессией человеческого APP (мыши APP (amyloid precursor protein)/PS1 и J20), показали, что повышение экспрессии *P2X7R* в активированных микроглиальных клетках коррелирует с прогрессированием заболевания [17-18].

Инфламмасома NLRP3 представляет собой цитозольный мультибелковый комплекс, формирующий платформу для активации каспазы-1, которая обеспечивает созревание и высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18 [19]. Ключевым условием активации NLRP3 является выраженное снижение внутриклеточной концентрации K^+ — универсальное сигнальное событие, к которому сходятся различные патологические стимулы [20-21]. Среди них внеклеточный АТФ, уровень которого значительно возрастает при поражениях головного мозга, рассматривается как один из наиболее мощных эндогенных сигналов опасности, запускающих активацию микроглии [22-23].

Целью данной работы являлась апробация конфигурации whole-cell метода patch-clamp для регистрации АТФ-индуцированных мембранных токов в микроглиальных клетках, а также проведение пилотного исследования пуринергической сигнализации в микроглии. Дополнительно ставилась задача освоения и оптимизации методики patch-clamp на клеточной линии HEK293 перед её применением к культурам микроглии.

Материалы и методы

Клеточные линии и условия культивирования

Для апробации и освоения методики patch-clamp использовали клеточную линию HEK293. После оптимизации параметров регистрации эксперименты проводили на микроглиальных клетках, включая клеточную линию BV-2 и первичные микроглиальные клетки дикого типа. Все клеточные культуры использовались как модельные системы для демонстрации применимости метода whole-cell patch-clamp к регистрации АТФ-индуцированных мембранных ответов. Клетки культивировали в стандартных условиях при температуре 37 °C и 5 % CO_2 в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), дополненной 10 % инактивированной фетальной бычьей сыворотки и антибиотиками (пенициллин/стрептомицин). Среду заменяли каждые 2–3 дня. Для электрофизиологических

экспериментов клетки высевали на покровные стекла за 24–48 ч до регистрации. Перед регистрацией ионных токов клетки пересевали на круглые покровные стекла диаметром 6 мм, размещённые в культуральных чашках.

Подготовка растворов для patch-clamp

Whole-cell patch-clamp записи проводили с использованием усилителя HEKA и стеклянных электродов сопротивлением 5–8 МОм, заполненных внутриклеточным раствором следующего состава (мМ): 135 K-глюконат, 5 NaCl, 10 HEPES, 2 $MgCl_2$, 1 EGTA, 2 Mg-ATP, 0,25 Na-GTP и 0,5% биоцитина. pH корректировали до 7,3, осмолярность — до 275–285 мОсм/л.

Внеклеточный раствор готовили на основе воды Milli-Q с общим объёмом 2000 мл. Он содержал следующие компоненты: 152 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 2 мМ $CaCl_2$ и 1 мМ $MgCl_2$. pH внеклеточного раствора доводили до 7,4, осмолярность составляла около 300–330 mOsm.

Электрофизиологические исследования (patch-clamp)

Регистрацию ионных токов проводили методом patch-clamp в конфигурации whole-cell при удерживающем потенциале –60 мВ. Эксперименты выполняли с использованием системы Patchmaster (HEKA Elektronik, Германия), оснащённой усилителем EPC10_USB.

Для регистрации использовали боросиликатные микропипетки с филаментом заводского изготовления предварительной полировкой (World Precision Instruments) со следующими характеристиками: внешний диаметр — 1,5 мм, внутренний диаметр — 0,86 мм, длина — 10 см. Микропипетки вытягивали с использованием пуллера при следующих параметрах: Pressure — 700, Heat — 22, Velocity — 60, Time — 250. Сопротивление заполненных пипеток составляло 5–6 МΩ.

Протокол стимуляции АТФ

Для активации пуринергических рецепторов использовали аденозинтрифосфат (adenosine 5′-triphosphate disodium salt hydrate, TCI Chemicals, Япония; CAS RN: 34369-07-8). Стоковый раствор АТФ концентрацией 1 мМ готовили на основе воды Milli-Q и хранили при –80 °C. Перед экспериментами АТФ разводили во внеклеточном растворе до конечных концентраций 100 мкМ и 1 мМ. Экспериментальный протокол включал:

- 20 с базовой регистрации (baseline);
- 10 с аппликации АТФ;
- 20 с промывки внеклеточным раствором.

Регистрация мембранных токов осуществлялась непрерывно на протяжении всего протокола.

Регистрация и анализ данных

Сбор и анализ электрофизиологических данных осуществляли с использованием программного обеспечения Patchmaster (HEKA Elektronik). Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего (SEM). Статистическую значимость различий оценивали с использованием стандартных методов; различия считали значимыми при $p < 0,05$. Экспериментальные исследования проводились на базе Института молекулярных наук имени А. И. Виртанена Университета Восточной Финляндии (г. Куопио, Финляндия).

Результаты

Оптимизация методики patch-clamp и визуализация регистрации

На первом этапе исследования метод patch-clamp в конфигурации whole-cell был оптимизирован с использованием клеточной линии HEK293T. После этого на микроглиальной клеточной линии BV-2 были отработаны условия формирования гигаомного уплотнения и

перехода в конфигурацию whole-cell, обеспечивавшие стабильность базового мембранного тока и отсутствие выраженных артефактов при механическом контакте микропипетки с клеткой (рисунок 2).

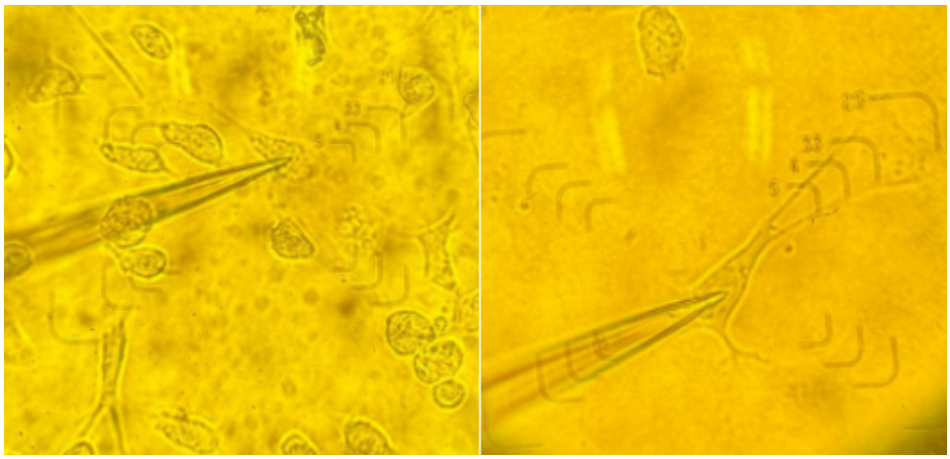


Рисунок 2. Оптимизация patch-clamp регистрации в конфигурации whole-cell на клетках линии BV-2: (а) подведение стеклянной микропипетки к мембране клетки; (б) формирование гигаомного уплотнения (gigaohm seal). Стрелками обозначены микропипетка, мембрана клетки и область контакта.

После оптимизации методики регистрация была перенесена на микроглиальные клетки линии BV-2, являющиеся основным объектом исследования. В связи с меньшими размерами клеток и морфологической вариабельностью требовалась дополнительная настройка условий записи. Тем не менее, при оптимальных параметрах удавалось получать стабильные whole-cell записи, сохранявшиеся на протяжении всего экспериментального протокола, включая базовую регистрацию, аппликацию АТФ и последующую промывку.

Морфология микроглиальных клеток линии BV-2

В культуре микроглиальные клетки линии BV-2 характеризовались выраженной морфологической неоднородностью. Преобладающая часть клеток имела округлую или овально-амёбоидную форму с чётко очерченными контурами плазматической мембраны. Клеточные отростки были слабо выражены либо отсутствовали. Диаметр клеточного тела варьировал в пределах, характерных для данной линии *in vitro*.

Клетки формировали адгезивный монослой, при этом в ряде случаев наблюдалось образование небольших скоплений клеток. Цитоплазма отличалась умеренной оптической плотностью, ядра, как правило, располагались эксцентрично (рисунок 3).

Выявленный амёбоидный морфологический фенотип соответствует активированному состоянию микроглиальных клеток в условиях культуры и является типичным для линии BV-2. Данная морфология обеспечивала благоприятные условия для проведения patch-clamp экспериментов, включая формирование стабильного гигаомного контакта между мембраной клетки и стеклянной микропипеткой.

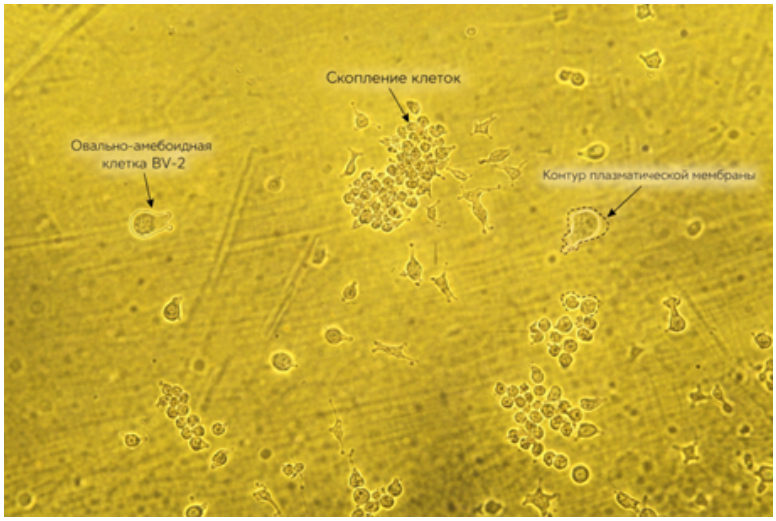


Рисунок 3. Морфология микроглиальных клеток линии BV-2 в культуре. Стрелками обозначены отдельные амёбоидные клетки, скопления клеток и контуры плазматической мембраны. Показан характерный для линии BV-2 активированный амёбоидный фенотип со слабой выраженностью клеточных отростков.

АТФ-индуцированные ответы в микроглиальных клеток линии BV-2

На следующем этапе электрофизиологические исследования были выполнены методом whole-cell patch-clamp на человеческих микроглиальных клетках линии BV-2 (n = 10). Регистрацию мембранных токов проводили при удерживающем потенциале –60 мВ. Сопротивление пипеток составляло 5–6 МОм. Протокол эксперимента включал:

- регистрацию фоновой активности в течение 20 с (baseline);
- аппликацию АТФ в течение 10 с;
- последующую промывку в течение 20 с.

Аппликация АТФ вызывала развитие выраженного входящего тока во всех исследованных клетках. Ответ начинался с латентным периодом в несколько секунд после начала аппликации и сохранялся на протяжении всего времени воздействия АТФ с последующим постепенным спадом в фазе промывки (рисунок 4).

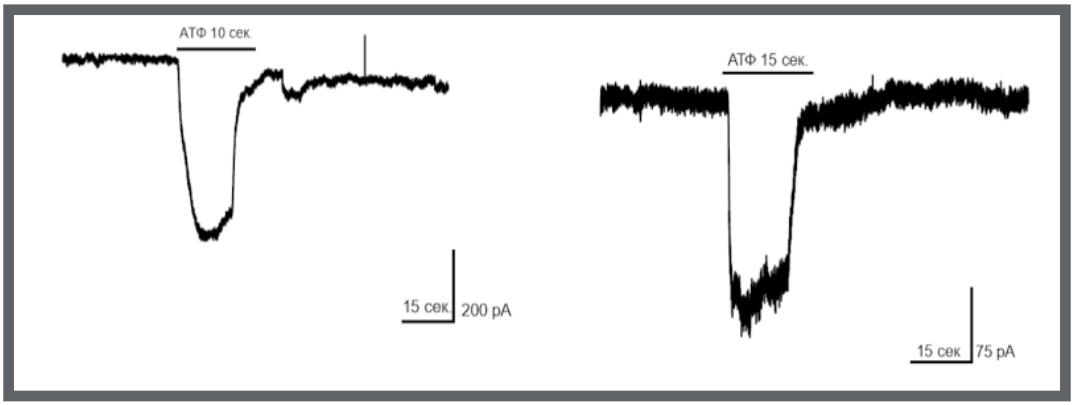


Рисунок 4. Характерная запись АТФ-индуцированного входящего тока в микроглиальной клетке линии BV-2 при фиксации потенциала на уровне –60 мВ. Аппликация АТФ (10 с) вызывала устойчивый входящий ток без выраженной десенситизации.

Характер ответов отличался медленным развитием и отсутствием быстрой десенситизации, что проявлялось в сохранении токов на протяжении всей аппликации агониста. Форма токов напоминала активацию неселективной ионной поры.

Амплитуда АТФ-индуцированных токов варьировала от 100 до 420 пА и в среднем составила 188 ± 33 пА (M ± SEM, n = 10).

В клетках линии BV- признаков десенситизации АТФ вызванных ответов не было как не было и двухфазных ответов характерных для *P2X7* рецепторов в других клетках, что может свидетельствовать о различиях в профиле ионотропным рецепторов экспрессированных в этих клетках, либо в различных функциональных свойствах пуринергических рецепторов или механизмах их регуляции в иммортализированной клеточной линии.

Обсуждение

Главным результатом данной работы является демонстрации выраженных ответов человеческой микроглии на аппликацию АТФ, которая является мощным про-воспалительным агентом, вовлечённым в патогенез БА. Мы показали, что аппликация АТФ вызывала в микроглиальных клетках линии BV-2 развитие устойчивых входящих токов. В последних характер АТФ-индуцированных ответов отличался медленным развитием, отсутствием быстрой десенситизации и сохранением тока на протяжении всего времени аппликации агониста, что указывает на возможную слабую активацию ионных механизмов с порообразными свойствами. Ранее было показано, что в первичных культурах микроглии человека активация *P2X7*-рецепторов АТФ приводит к развитию мембранных токов, характеризующихся двухфазной кинетикой, включающей начальный быстрый компонент и последующую фазу временной фасилитации [24,25]. Полученные в настоящей работе ответы в клетках линии BV-2 демонстрируют не только сходный медленный характер развития и временной динамики АТФ-индуцированных токов, но и отсутствие выраженной второй фазы ответа. Таким образом в исследуемых иммортализированных клетках линии BV-2 признаки быстрой десенситизации отсутствовали. Данное различие может быть связано с особенностями экспрессии или регуляции пуринергических рецепторов в иммортализированных микроглиальных клетках.

Важно отметить, что практически все исследуемые нами клетки отвечали на АТФ значительным от амплитуды ответом, свидетельствуя о важной роли пуринергической сигнализации в микроглии.

Таким образом, выявленные АТФ-индуцированные токи в клетках линии BV-2 обладают рядом характеристик, ранее описанных для *P2X7*-опосредованных ответов микроглии, но и различий (отсутствие второго компонента), что указывает на особенности функциональных свойств этих клеток и механизмов пуринергической сигнализации в них. Одним из возможных объяснений может быть превалирование подтипа *P2X4* АТФ-рецепторов, которые не демонстрируют второй фазы ответа на этот стимул.

Эти данные соответствуют высокой изменчивости микроглиальных клеток, которые трансформируют сигнализацию в зависимости от окружения и других сигнальных и метаболических процессов.

Заключение

В настоящем исследовании метод patch-clamp был успешно апробирован и оптимизирован на клетках HEK293T, после чего применён для регистрации мембранных токов в микроглиальных клетках линии BV-2. Показано, что аппликация АТФ вызывает

развитие устойчивых входящих токов в клетках линии BV-2, зарегистрированных методом whole-cell patch-clamp при удерживающем потенциале –60 мВ. Характер АТФ-индуцированных ответов, включающий медленное развитие и отсутствие выраженной десенситизации, указывает на слабую активацию ионных механизмов с порообразными свойствами и демонстрирует сходство с ранее описанными пуринергическими ответами микроглии человека. Это может указывать на маловыраженные про-воспалительные механизмы у микроглии в этих условиях, так как выраженное открытие большой поры свидетельствует о провоспалительном профиле этих клеток. Представляет интерес провести подобные исследования в условиях стимуляции воспалительных реакций с помощью LPS (lipopolysaccharide), который, как мы обсуждаем в нашем обзоре [26], стимулирует провоспалительные процессы в мозге у больных БА [27-30]. Полученные данные подтверждают перспективность использования микроглиальной клеточной линии BV-2 в качестве экспериментальной модели для исследования пуринергической сигнализации микроглии методами электрофизиологии. В то же время для более детального понимания молекулярных механизмов АТФ-индуцированных токов и их функциональной роли в патогенезе нейродегенеративных процессов необходимы дальнейшие исследования с использованием специализированных клеточных моделей, включая модели болезни Альцгеймера.

Вклад авторов

Р.А., Н.Н. – концепция и руководство работой; **Г.Т.** – проведение экспериментов; **Н.Н., Г.Т., Р.А.** – обсуждение результатов исследования; **Г.Т.** – написание текста; **М.К., А.М., Н.Н, Р.А.** – редактирование текста статьи.

Финансирование

Данное исследование финансируется Комитетом по науке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № BR27198099).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов

Список литературы

1. C. L. Hill and G. J. Stephens, “An Introduction to Patch Clamp Recording,” 2021, pp.1–19. doi: 10.1007/978-1-0716-0818-0_1

2. I. Kolb et al., “PatcherBot: a single-cell electrophysiology robot for adherent cells and brain slices,” J. Neural Eng., vol. 16, no. 4, p. 046003, Aug. 2019, doi: 10.1088/1741-2552/ab1834

3. M. R. Angle and A. T. Schaefer, “Neuronal Recordings with Solid-Conductor Intracellular Nanoelectrodes (SCINEs),” PLoS One, vol. 7, no. 8, p. e43194, Aug. 2012, doi: 10.1371/journal.

pone.0043194

4. P. Chen, W. Zhang, J. Zhou, et.al."Development of planar patch clamp technology and its application in the analysis of cellular electrophysiology," Progress in Natural Science, vol. 19, no. 2, pp. 153–160, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.pnsc.2008.06.012

5. H. N. Rubaiy, "A Short Guide to Electrophysiology and Ion Channels," Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, vol. 20, p. 48, Mar. 2017, doi: 10.18433/J32P6R

6. J. Gao, C. Liao, S. Liu, et.al. "Nanotechnology: new opportunities for the development of patch-clamps," J. Nanobiotechnology, vol. 19, no. 1, p. 97, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12951-021-00841-4

7. R. J. Boyd, D. Avramopoulos, L. L. Jantzie, et.al. "Neuroinflammation represents a common theme amongst genetic and environmental risk factors for Alzheimer and Parkinson diseases," J. Neuroinflammation, vol. 19, no. 1, p. 223, Sep. 2022, doi: 10.1186/s12974-022-02584-x

8. J. Stephenson, E. Nutma, P. van der Valk, and S. Amor, "Inflammation in CNS neurodegenerative diseases," Immunology, vol. 154, no. 2, pp. 204–219, Jun. 2018, doi: 10.1111/imm.12922

9. A. Rifat et al., "Differential contribution of THIK-1 K+ channels and P2X7 receptors to ATP-mediated neuroinflammation by human microglia," J. Neuroinflammation, vol. 21, no. 1, p. 58, Feb. 2024, doi: 10.1186/s12974-024-03042-6

10. Q. Li and B. A. Barres, "Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease," Nat. Rev. Immunol., vol. 18, no. 4, pp. 225–242, Apr. 2018, doi: 10.1038/nri.2017.125

11. S. Hickman, S. Izzy, P. Sen, L. Morsett, and J. El Khoury, "Microglia in neurodegeneration," Nat. Neurosci., vol. 21, no. 10, pp. 1359–1369, Oct. 2018, doi: 10.1038/s41593-018-0242-x

12. K. Riester et al., "In vivo characterization of functional states of cortical microglia during peripheral inflammation," Brain Behav. Immun., vol. 87, pp. 243–255, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.bbi.2019.12.007

13. Z. Valiukas, K. Tangalakis, V. Apostolopoulos, and J. Feehan, "Microglial activation states and their implications for Alzheimer's Disease," J. Prev. Alzheimers Dis., vol. 12, no. 1, p. 100013, Jan. 2025, doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100013

14. R. J. Rodrigues, A. R. Tomé, and R. A. Cunha, "ATP as a multi-target danger signal in the brain," Front. Neurosci., vol. 9, Apr. 2015, doi: 10.3389/fnins.2015.00148

15. G. Burnstock, "Purinergic signalling and disorders of the central nervous system," Nat. Rev. Drug Discov., vol. 7, no. 7, pp. 575–590, Jul. 2008, doi: 10.1038/nrd2605

16. M. Tewari and P. Seth, "Emerging role of P2X7 receptors in CNS health and disease," Ageing Res. Rev., vol. 24, pp. 328–342, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.arr.2015.10.001

17. H. G. Lee, S. M. Won, et.al. "Microglial $P2X_7$ receptor expression is accompanied by neuronal damage in the cerebral cortex of the APP_{swe}/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease," Exp. Mol. Med., vol. 43, no. 1, p. 7, 2011, doi: 10.3858/emm.2011.43.1.001

18. C. Martínez-Frailes et al., "Amyloid Peptide Induced Neuroinflammation Increases the P2X7 Receptor Expression in Microglial Cells, Impacting on Its Functionality," Front. Cell. Neurosci., vol. 13, Apr. 2019, doi: 10.3389/fncel.2019.00143

19. Y. Yang, H. Wang, M. Kouadir, et.al."Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors," Cell Death Dis., vol. 10, no. 2, p. 128, Feb. 2019, doi: 10.1038/s41419-019-1413-8

20. R. Muñoz-Planillo, P. Kuffa, G. Martínez-Colón, B. L. Smith, T. M. Rajendiran, and G. Núñez, "K+ Efflux Is the Common Trigger of NLRP3 Inflammasome Activation by Bacterial Toxins and Particulate Matter," Immunity, vol. 38, no. 6, pp. 1142–1153, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.016

21. J. Rivers-Auty and D. Brough, "Potassium efflux fires the canon: Potassium efflux as a common trigger for canonical and noncanonical NLRP3 pathways," Eur. J. Immunol., vol. 45, no.

10, pp. 2758–2761, Oct. 2015, doi: 10.1002/eji.201545958

22. F. Di Virgilio, V. Vultaggio-Poma, et.al. “Extracellular ATP: A powerful inflammatory mediator in the central nervous system,” Neuropharmacology, vol. 224, p. 109333, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109333

23. M. Idzko, D. Ferrari, and H. K. Eltzschig, “Nucleotide signalling during inflammation,” Nature, vol. 509, no. 7500, pp. 310–317, May 2014, doi: 10.1038/nature13085

24. L. Janks, C. V. R. Sharma, and T. M. Egan, “A central role for P2X7 receptors in human microglia,” J. Neuroinflammation, vol. 15, no. 1, p. 325, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12974-018-1353-8

25. Tewari M., Michalski S., Egan T.M. (2024). Modulation of Microglial Function by ATP-Gated P2X7 Receptors: Studies in Rat, Mice and Human. Cells, 13(2), 161. DOI: 10.3390/cells13020161

26. G. Tassibekova, M. Zholdassova, N. Novosolova, et.al. “More than Dysbiosis: Imbalance in Humoral and Neuronal Bidirectional Crosstalk Between Gut and Brain in Alzheimer’s Disease,” Int. J. Mol. Sci., vol. 27, no. 1, p. 369, Dec. 2025, doi: 10.3390/ijms27010369

27. Andreadou EG, Katsipis G, Tsolaki M, et.al. Involvement and relationship of bacterial lipopolysaccharides and cyclooxygenases levels in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment patients. J Neuroimmunol. 2021 Aug 15;357:577561. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577561. Epub 2021 Mar 30

28. Zhao Y, Cong L, Jaber V,et.al. Microbiome-Derived Lipopolysaccharide Enriched in the Perinuclear Region of Alzheimer’s Disease Brain. Front Immunol. 2017 Sep 4;8:1064. doi: 10.3389/fimmu.2017.01064

29. Zhan X, Hakoupian M, Jin LW, et.al. Lipopolysaccharide, Identified Using an Antibody and by PAS Staining, Is Associated With Corpora amylacea and White Matter Injury in Alzheimer’s Disease and Aging Brain. Front Aging Neurosci. 2021 Nov 24;13:705594. doi: 10.3389/fnagi.2021.705594

30. Brown, Guy C, and Michael T Heneka. 2024. “The Endotoxin Hypothesis of Alzheimer’s Disease.” Springer Nature. doi:10.17863/CAM.107258.

Альцгеймер ауруының иммундық механизмдерін зерттеу тәсілі ретінде микроглияның пуринергиялық сигнализациясын электрофизиологиялық талдау

Г.Т. Тәсібекова[1], Н. Новосолова[2], М.К. Жолдасова[3], А.М. Кустубаева[4], Р.А. Гиниатуллин[5*]

[1,3,4] Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасы, Алматы, Қазақстан
[2,5] Шығыс Финляндия университеті, А. И. Виртанен атындағы молекулалық ғылымдар институты, Куопио, Финляндия
[3,4] Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Ми институты, Алматы, Қазақстан

Аңдатпа. Нейроқабыну әртүрлі неврологиялық аурулардың, соның ішінде Альцгеймер ауруы (АА) сияқты нейродегенеративті патологиялардың дамуында маңызды рөл атқарады. Микроглияның функционалдық күйін модуляциялауда пуринергиялық сигнализация, атап айтқанда жасушадан тыс АТФ арқылы белсенетін P2X4 және P2X7 рецепторлары маңызды рөл атқарады. Осы рецепторлар іске қосатын иондық механизмдерді түсіну жаңа терапиялық нысаналарды іздеу үшін қажет, алайда олардың функционалдық белсенділігін зерттеу жоғары дәлдікті электрофизиологиялық әдістерді

қолдануды талап етеді. Жұмыстың мақсаты — BV-2 микроглия жасуша линиясындағы АТФ-пен индукцияланған иондық механизмдерді зерттеу арқылы нейроқабыну мен нейродегенеративті аурулардағы, соның ішінде АА кезіндегі микроглияның пуринергиялық сигнализациясының рөлін тереңірек түсіну. Зерттеу жұмысы иммортализацияланған BV-2 микроглия жасушалық линиясында және HEK293 жасуша линиясында (тіркеу параметрлерін оңтайландыру үшін пайдаланылды) жүргізілді. Электрофизиологиялық өлшемдер «бүтін жасуша» (whole-cell) конфигурациясында –60 мВ ұстап тұру потенциалында орындалды. Пуринорецепторларды белсендіру 1 мМ АТФ ерітіндісін жергілікті аппликациялау арқылы жүзеге асырылды. Зерттеу барысында амебоидты морфологиясы бар жасушаларда тұрақты гигаомдық контакт түзу және whole-cell конфигурациясына көшу шарттары жетілдірілді. BV-2 линиясының барлық зерттелген жасушаларында (n=10) АТФ аппликациясы орташа амплитудасы 188 ± 33 пА болатын айқын кіріс токтарды туғызатыны анықталды. Тіркелген жауаптар баяу даму кинетикасымен және агонист әсері барысында жылдам десенситизацияның болмауымен сипатталды. Адамның бастапқы жасушалық линияларынан айырмашылығы, BV-2 жасушаларында P2X7 рецепторының пораларының толық ашылуына тән классикалық екі фазалы кинетика байқалмады. Бұл P2X4 рецепторлық қосалқы түрінің басым болуын немесе иммортализацияланған желілердегі пуринорецепторлар реттелуінің ерекшеліктерін көрсетуі мүмкін. Алынған нәтижелер микроглияның функционалдық күйін бағалауда patch-clamp әдісінің жоғары тиімділігін растайды. BV-2 жасушаларындағы АТФ-индукцияланған токтардың анықталған ерекшеліктері бұл желіні пуринергиялық сигнализация модуляторларын бастапқы скринингте қолдануға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: микроглия, пуринергиялық рецепторлар, P2X7, BV-2 жасушалары, АТФ, patch-clamp, иондық токтар, нейроқабыну, Альцгеймер ауруы.

Electrophysiological analysis of purinergic signaling of microglia as an approach to studying the immune mechanisms of Alzheimer's disease

G.T. Tasibekova[1], N. Novosolova[2], M.K. Zholdasova[3], A.M. Kustubayeva[4], R.A. Giniatullin[5*]

[1,3,4] Al-Farabi Kazakh National University, Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience, Almaty, Kazakhstan
[2,5] University of Eastern Finland, A. I. Virtanen Institute of Molecular Sciences, Kuopio, Finland
[3,4] Al-Farabi Kazakh National University, Brain Institute, Almaty, Kazakhstan

Abstract. Neuroinflammation mediated by chronic microglial activation is considered a key factor in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Purinergic signaling, particularly P2X4 and P2X7 receptors activated by extracellular ATP, plays an important role in modulating microglial function. Understanding the ionic mechanisms triggered by these receptors is essential for identifying therapeutic targets and requires high-precision electrophysiological methods. The aim of this study was to investigate ATP-induced ionic mechanisms in BV-2 microglial cells to better understand the role of purinergic signaling in neuroinflammation and neurodegenerative diseases, including AD. The study was performed on the immortalized BV-2 mouse microglia line and HEK293 cells, used to optimize recording parameters. Electrophysiological measurements were performed in the whole-cell configuration at a holding potential of –60 mV. Purinergic receptors were activated by local application of ATP (1 mM). Conditions for stable

gigaohm seal formation and transition to the whole-cell configuration were optimized for cells with amoeboid morphology. ATP application induced inward currents in all BV-2 cells studied (n=10), with a mean amplitude of 188 ± 33 pA. Responses showed slow development kinetics and no rapid desensitization during agonist exposure. Unlike primary human cultures, BV-2 cells did not exhibit the classic biphasic kinetics associated with full opening of the P2X7 receptor pore. This may indicate predominance of the P2X4 subtype or specific regulation of purinergic receptors in immortalized cell lines. The results confirm the effectiveness of patch-clamp for assessing microglial functional state and support BV-2 cells as a model for primary screening of purinergic signaling modulators.

Keywords: microglia, purinergic receptors, P2X7, BV-2 cells, ATP, patch clamp, ionic currents, neuroinflammation, Alzheimer's disease.

Авторлар туралы мәлімет:

Тәсібекова Гауһар Төлепбекқызы – 3-курс докторанты, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті. Әл-Фараби даңғылы 71, 050040, Қазақстан.

Наталья Новоселова – PhD, постдок, Шығыс Финляндия университеті, А.И. Виртанен атындағы молекулалық ғылымдар институты. Neulaniementie 2, FI-70211, Куопио, Финляндия.

Гиниатуллин Рашид Асхатович – хат-хабар авторы, PhD, профессор, Шығыс Финляндия университеті, А.И. Виртанен атындағы молекулалық ғылымдар институты. Neulaniementie 2, FI-70211, Куопио, Финляндия.

Жолдасова Манзура Кенесбекқызы – PhD, биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының доценті, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Әл-Фараби даңғылы 71, 050040, Алматы, Қазақстан.

Кустубаева Альмира Мелсовна – б.ғ.к., биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының профессоры, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Әл-Фараби даңғылы 71, 050040, Алматы, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Тәсібекова Гауһар Төлепбекқызы – PhD студент 3 курса кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, проспект Аль-Фараби, 71, 050040, Алматы, Казахстан.

Новоселова Наталья – PhD, постдок Университет Восточной Финляндии, Институт молекулярных наук им. А.И. Виртанена, Neulaniementie, 2, FI-70211, Куопио, Финляндия.

Гиниатуллин Рашид Асхатович – автор-корреспондент, PhD, профессор. Университет Восточной Финляндии, Институт молекулярных наук им. А.И. Виртанена, Neulaniementie, 2, FI-70211, Куопио, Финляндия

Жолдасова Манзура Кенесбекқызы – PhD, доцент кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, проспект Аль-Фараби, 71, 050040, Алматы, Казахстан.

Кустубаева Альмира Мэлсовна – к.б.н., профессор кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, проспект Аль-Фараби, 71, 050040, Алматы, Казахстан.

Authors' information:

Tassibekova Gauhar – 3rd-year PhD student, Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience, Al-Farabi Kazakh National University. Al-Farabi Avenue 71, 050040, Almaty, Kazakhstan.

Nataliia Novoselova – PhD, postdoc, University of Eastern Finland, A.I. Virtanen Institute of Molecular Sciences. Neulaniementie 2, FI-70211, Kuopio, Finland.

Rashid Giniatullin – Corresponding Author, PhD, professor, University of Eastern Finland, A.I. Virtanen Institute of Molecular Sciences. Neulaniementie 2, FI-70211, Kuopio, Finland

Manzura Zholdassova – PhD, Associate Professor, Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience, Al-Farabi Kazakh National University, Al-Farabi Avenue 71, 050040, Almaty, Kazakhstan.

Almira Kustubayeva – PhD, Professor, Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience, Al-Farabi Kazakh National University, Al-Farabi Avenue 71, 050040, Almaty, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

ХҒТАР 68.37.05
Ғылыми мақала

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-100-113

Алма ағашындағы цитоспороз ауруын диагностикалауға арналған электрохимиялық биосенсор әдісі

К. Дюсембаев[1], А. Спанбаев[2], Д. Утеулиева[3], Г. Салхожаева[4], З. Умирбаева[5], С. Наекова[6], Г. Мукиянова[7], Ж. Тулегенова[8]*

[1,2,4,6,8] Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан
[1,6,8] Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан
[3] М.Өтемісов атындағы Батыс Қазақстан университеті, Орал, Қазақстан
[5] Ш.Есенов атындағы Каспий технологиялар және инжиниринг университеті, Ақтау, Қазақстан
[7] Шәкәрім университеті, Семей, Қазақстан

*(E-mail: [1]dyussembayev@biocenter.kz, [2]spanbayev@gmail.com, [3]d.t.uteulieva@gmail.com, [4]salkhozhayeva@gmail.com, [5]umirbaeva.zoya@gmail.com, [6]n.saltan@mail.ru, [7]gmukiyanova@gmail.com, *[8]zhan.ta.enu@gmail.com)*

Аңдатпа Алма - ең көп өсірілетін жеміс ағаштарының бірі, ал цитоспороз - бұтақтардың ісінуін және өлімін тудыратын ауру. Ауруды емдеу негізінен фунгицидтерді қолдану арқылы жүзеге асырылады. Дегенмен, химиялық заттарды шамадан тыс пайдалану жеміс сапасына, сондай-ақ қоршаған ортаға айтарлықтай әсер етеді, сонымен бірге алма аз өндіретін елдер үшін бұл экономикалық тұрғыдан тиімсіз. Мәселе ауруды дер кезінде диагностикалау арқылы аурудың таралуына қарсы негізделген басқару стратегиясын құру арқылы шешілуі мүмкін. Сондықтан қоздырғышты ерте анықтау және сандық анықтау үшін пайда болатын сенімді және арзан диагностикалық құралға қажеттілік бар. Осы мақсатқа арналған бірнеше кәдімгі зертханалық талдаулар болғанымен, оларда қарапайымдылық пен селективтілік жоқ, ең бастысы, оқытылған қызметкерлерді қажет етеді. Бұл мақала молекулярлық анықтаудың әдеттегі әдістерін алмастыра алатын электрохимиялық биосенсор әдісінің жасалғанын сипаттайды. Аталған әдіс қолданыстағы сандық ПТР тәсілдеріне қарағанда жүз есе сезімтал болып табылады.

Түйін сөздер цитоспороз, алма, ауру диагностикасы, электрохимиялық биосенсор, аффинді әрекеттесу

Түсті: 25.08.2026. Қабылданды: 15.09.2026. Онлайн қол жетімді: 30.09.2026

* Хат-хабар авторы

Кіріспе

Дүние жүзінде ең көп өсірілетін жемістердің бірі болып табылатын алманы (*Malus domestica* Borkh.) тұтыну ондағы қоректік заттар мен биоактивті қосылыстардың көптігіне байланысты ежелден бері ынталандырылған. Алмадағы пайдалы компоненттер әртүрлі елдердің, аймақтардың немесе континенттердегі түрлер немесе сорттар ішінде табуға болатын түрі мен мөлшері бойынша өзгереді; және құрамы жағынан бөліктермен (жеміс жұмсағы, қабық, жапырақ, тұқым және тамыр) ерекшеленеді [1-3]. Дегенмен, жемістер (әсіресе алма) адамдарды әртүрлі аурулардан сақтайды, бірақ олардың өздері патогендік инвазияларға бейім және сапасы мен өнімін жоғалтуға әкелетін әртүрлі аурулардан зардап шегеді. Фитопатогендер, әсіресе патогенді саңырауқұлақтар, бүкіл әлем бойынша экономикалық маңызды ауылшаруашылық дақылдарының айтарлықтай зақымдалуына және жоғалуына әкелетін әртүрлі өсімдік ауруларын тудырады [4,5]. Солардың ішінде *Cytospora* түрлері қоздыратын цитоспороз бүкіл әлем бойынша алма өндірісін шектейтін алма ағаштарының ең жойқын саңырауқұлақ ауруларының бірі болып табылады [6,7]. Бүгінгі күні шамамен 150 *Cytospora* түрлері дүние жүзіндегі 130-дан астам ағаш тектес өсімдіктердің бұтақтардағы ісік жаралары (cankers) мен өлуіне әкелетіні хабарланған [8,9].

Қоздырғыш алма ағашының сыртқы ауру белгілері байқалмайтын ұлпаларында да жасырын сақталуы мүмкін, бұл инфекцияны ерте молекулалық анықтаудың маңыздылығын арттырады [10,11].

Ауруды бақылаудың қолайлы деңгейіне жету үшін көбінесе фунгицидтер қолданылады. Дегенмен, фунгицидтерді ұзақ немесе артық қолдану саңырауқұлақ популяцияларында белгілі бір әсер ету режиміне төзімділіктің жоғарылауы немесе сезімталдықтың төмендеуіне әкеледі. Сондықтан оңтайлы химияны алдын ала тиімдірек қолдану үшін себепші қоздырғыштарды дәл, сезімтал және жылдам анықтауға көмектесетін құралдарды жасау өте маңызды [12]. Бұл, өз кезегінде, егістік жүйесіндегі химиялық қолданудың қажетсіз саны мен мөлшерін азайтады, осылайша патогендік популяциялардағы таңдамалы қысымды және қоршаған ортаға ықтимал қайталама әсерлерді азайтады [13-15]. Қазіргі бірнеше молекулярлық диагностикалық әдістер өсімдік қоздырғышын анықтауға салыстырмалы түрде сезімтал және селективті тәсілдерді ұсынса да, олар күрделі үлгіні дайындау әдістерімен, уақытты қажет ететін талдаулармен және қымбат та күрделі жабдықтар мен реагенттерді қолданумен шектеледі [12,16-18].

Соңғы әзірлемелер электрохимиялық сигналды анықтау арқылы жалаң алтын электрод бетіндегі ДНҚ адсорбциясын тікелей өлшеудің арзан, сенімді және сезімтал диагностикалық талдауларды әзірлеуге әлеуеті бар екенін көрсетеді. Электрохимиялық ДНҚ-биосенсорлар жоғары сезімталдығы, салыстырмалы түрде жылдам талдау мүмкіндігі және ықшам құрылғылармен үйлесімділігіне байланысты патогендерді анықтауға арналған перспективалы платформалар болып табылады [19-21]. Шынында да, тікелей ДНҚ-алтын адсорбциясына негізделген бірнеше электрохимиялық биосенсорлық талдаулар қатерлі ісік диагностикасында сәтті қолданылған. Шынында да, тікелей ДНҚ-алтын адсорбциясы бар бірнеше электрохимиялық биосенсорлық талдаулар қатерлі ісік диагностикасына сәтті енгізілді [22-24]. Бұл жүйелер ДНҚ мен алтын беті арасындағы аффинді әрекеттесуіне негізделген және электростатикалық әрекеттесулерді, гидрофобты күштерді және ДНҚ/алтын молекулаларының химиялық байланысын қоса алғанда, бірнеше коваленттi емес күштердің қатысуына негізделген. Бұл тәсілдің басты артықшылығы биосенсор әдісті жобалау үшін күрделілік тудыруы мүмкін кез келген қосымша будандастыру қадамдарын болдырмау мүмкіндігі болып табылады [25]. Жұмыста ДНҚ молекуласының жалаң алтын бетімен аффинді өзара әрекеттесуінің механизмі және оның биосенсорларда

қолдану мүмкіндігі қарастырылған. Өсімдік патогендерін анықтауда да электрохимиялық тәсілдердің тиімділігі көрсетілген. Мысалы, алтын нанобөлшектерін, стрептавидинмен қапталған магниттік моншақтарды және дифференциалды импульстік вольтамметрияны біріктіретін әдіс өсімдік үлгілеріндегі патоген ДНҚ-сын ауру белгілері пайда болғанға дейін анықтауға мүмкіндік берген [25].

Бұл зерттеу алмадағы цитоспороз ауруын ерте диагностикалау үшін ДНҚ-алтынға тікелей аффинді әрекеттесуіне негізделген амплификациясыз электрохимиялық биосенсор әдісінің жасалғанын сипаттайды. Электрохимиялық сигнал дифференциалды импульстік вольтметрия (ДИВ) көмегімен анықталды. Ұсынылған әдіс қажетті далалық валидациядан кейін алма бақтарындағы цитоспорозды ерте және сандық анықтауда дәстүрлі зертханалық әдістерді толықтыратын перспективалы құрал бола алады.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Материалдар және зонд дизайны

Осы зерттеуде пайдаланылған барлық химиялық реагенттер Sigma Aldrich (Германия) компаниясынан сатып алынған. Тәжірибе барысында Ultra-Pure H_2O (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) суы қолданылды. Биотинилденген ұстау зондының құрғақ аликвотын (AC-27_DP) Integrated DNA Technologies (Коралвилл, АҚШ) әзірлеген. AC-27_DP зондының тізбегі *Cytospora sorbina* AC-27 изолятының трансляциялық ұзарту факторы 1-α геніне (GenBank қосылу нөмірі: PP860571) комплементарлы 30 нуклеотидтен құрастырылған. Сонымен қатар, зондтың ұшына биотин бекітілді: GTG ATA CCA CGC TCA CGC TCG GCC TTC AAT /3Bio/.

Саңырауқұлақ культуралары және геномдық ДНҚ экстракциясы

Бұл зерттеуде бұрын біздің ғылыми топ [9] анықтаған *Cytospora* түрлерінің барлығы 11 изолят пайдаланылды. Изоляттар Алматы облысының 5 алма бақтарындағы цитоспорозды ісік ауруымен зақымдалған бұтақтары ретіндегі 113 үлгіден бөлініп алынды. Қазақстандағы кейінгі зерттеулер де алма ағаштарында бірнеше патогенді *Cytospora* түрлерінің кездесетінін және алма сорттарының оларға сезімталдығы әртүрлі болатынын көрсетті [26]. Оқшауланған изоляттар стерильді тазартылған суда агар тығындары құрамында 4°C температурада сақталды. Саңырауқұлақ изоляттарынан геномдық ДНҚ классикалық фенол-хлороформ әдісі [27] арқылы бөлінді және ДНҚ тазалығы NanoDrop ND-1000 UV-Vis спектрофотометрімен (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) анықталды. ДНҚ тұтастығы RedSafe™ нуклеин қышқылын бояу ерітіндісімен (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) бояу арқылы агароза (1%) гель электрофорезі арқылы анықталды және УК трансиллюминаторында (Bio-Rad, АҚШ) визуалды түрде көрсетілді. ДНҚ мөлшері Invitrogen Qubit 4 флюорометрімен (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) өлшенді. Үлгісіз бақылау ретінде ешқандай ДНҚ үлгісі қосылмаған талдау қоспасы пайдаланылды.

ДНҚ-ның магниттік оқшауланууы және алтын электрод бетіндегі адсорбция

Бастапқыда 10 мкл таза саңырауқұлақ ДНҚ, 15 мкл 10 мкМ биотинленген ұстау зонды және 10 мкл 5X тұзды-натрий цитраты (SSC) буфері (pH 7) микроцентрифуга түтігінде араластырылды және 95°C температурада 3 минут бойы қыздырылды. Кейіннен мақсатты бір тізбекті ДНҚ мен түсіру зондының арасында будандастыруға мүмкіндік беру үшін қоспасы термомиксерде (300 айн/мин) бөлме температурасында 30 минут бойы инкубацияланды. Бұрын жуылған 5 мкл стрептавидинмен таңбаланған Dynabeads MyOne стрептавидин C1 (Invitrogen, Австралия) магниттік моншақтары мақсатты зонд кешеніне тасымалданып, биомагниттік қабықшамен жабыстырылуын жеңілдету үшін

бөлме температурасында термомиксерде (300 айн/мин) 30 минут бойы инкубацияланды. Магниттік моншақтар мен мақсатты зонд кешені содан кейін магниттік тырманың көмегімен оқшауланды және 2X байланыстыру және жуу буферімен үш рет жуылды және 10 мкл ультра таза суда қайта суспензияланды. Қоспа 95 °C температурада 3 минут бойы қыздырылды және босатылған мақсатты бір тізбекті ДНҚ бар супернатанттың 5 мкл магнит арқылы динамиктерді оқшаулаудан кейін дереу жиналды. Содан кейін босатылған бір тізбекті ДНҚ-ға 15 мкл 5X SSC буфері (pH 7.0) қосылды және әрі қарай пайдаланғанша 4 °C температурада сақталды.

Биотинделген нуклеин қышқылдарын стрептавидинмен қапталған магниттік моншақтар арқылы бөліп алу және қыздыру арқылы босату тәсілі бұрын өсімдік патогендерінің ДНҚ-сын электрохимиялық анықтауда қолданылған [19].

Электрохимиялық көрсеткіш

Электрохимиялық өлшеулер экранмен басып шығарылған алтын электродта (SPGE) үш электродты жүйесі (алтын жұмыс электродынан, сондай-ақ Ag/AgCl референтті және алтынға қарсы электродтардан тұрады) бар CH1040C потенциостатының (CH Instruments, АҚШ) көмегімен орындалды. Бұл ерітіндінің 10 мкл көлемі SPGE-нің жұмыс электродының бетіне тікелей жағылды және 30 минут бойы инкубациялады (термомиксер, 300 айн/мин, бөлме температурасында). Содан кейін электрод электрохимиялық көрсеткіш арқылы талдау алдында 10 мМ фосфат буферінің тұзды ерітіндісімен (pH 7,4) жуылды. SPGE-ге құрамында 2,5 мМ $[Fe(CN)_6]_3$/ $[Fe(CN)_6]_4$ (1:1 қатынасында) және 0,1 М KCl бар 10 мМ фосфат буферінің ерітіндісінен (pH 7) тұратын 50 мкл электролит буферінің көлемі қосылды. DPV сигналдары импульстік амплитудасы 50 мВ және импульс ені 50 мс болатын −0,2 В-тан 0,5 В-қа дейін жазылды. Дифференциалды импульстік вольтамметрия және феррицианид/ферроцианид редокс-жұбы нуклеин қышқылдарының электрод бетіне байланысуынан туындайтын электрохимиялық өзгерістерді сезімтал анықтау үшін кеңінен қолданылады [21,28].

Ағымдағы жауап өзгерісінің пайызы мына теңдеу арқылы есептелді:

% ағымдағы жауап өзгерісі = $[(i_{Таза} - i_{Абсорбция})/ i_{Таза}] \times 100$

Мұндағы $i_{Таза}$ және $i_{Абсорбция}$ сәйкесінше жалаң электрод және ДНҚ функционалданған электрод үшін ток тығыздығы болып табылады.

Әдіс селективтілігі мен сезімталдығы

Жалпы алғанда, әзірленген әдістің селективтілігін анықтау үшін осы зерттеуде алманың төрт түрлі саңырауқұлақ патогендері қолданылды: *Cytospora* түрлері (*Cytospora sorbina*, *Cytospora parasitica*, *Cytospora pruinopsis* және *Cytospora chrysosperma*), *Eutypa lata*, *Alternaria alternata* және *Fusarium graminearum*. Сезімталдық сынағына келетін болсақ, бір *Cytospora parasitica* изолятынан (AC-106, Алматы, Қазақстан) алынған геномдық ДНҚ әзірленген электрохимиялық биосенсор әдісінің сезімталдығын тексеру үшін 10 нг-нан 1 фг-ға дейінгі диапазонда сериялық түрде 10 есе сұйылтылған.

Нәтижелер және талқылау

Алма ағашының цитоспороз ауруының ерте диагностикасы үшін әзірленген әдістің негізгі принципі ДНҚ мен алтын беті арасындағы аффинді әрекеттесу арқылы электрохимиялық әдісті пайдалана отырып, оқшауланған және тазартылған ДНҚ-ны анықтауға негізделген. Қысқаша айтқанда, әдіс биотин-стрептавидин әрекеттесулері арқылы мақсатты ДНҚ тізбегіне селективті түрде байланысатын стрептавидинмен қапталған

магниттік моншақтарға бекітілген биотинделген комплементарлы функционалдық ұстау зондтарын пайдалануды қамтиды. Ұсталған ДНҚ нысандары содан кейін магниттік жуу қадамдары арқылы тазартылады және қыздыру арқылы ұстау зондтарынан босатылады. Шығарылған ДНҚ тізбегі ДНҚ мен алтын беті арасындағы аффинді әрекеттесуі арқылы SPGE-нің жалаң алтын бетіне тікелей адсорбцияланды. Содан кейін мақсатты ДНҚ мөлшері $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ тотықсыздандырғыш жұбы арқылы түзілген токты өлшеу арқылы анықталды. Мұндай редокс-жұптың сигналы электрод бетіндегі ДНҚ мөлшері мен қабат тығыздығына тәуелді, сондықтан ол ДНҚ гибридизациясын немесе адсорбциясын жанама бағалауға мүмкіндік береді [20,28].

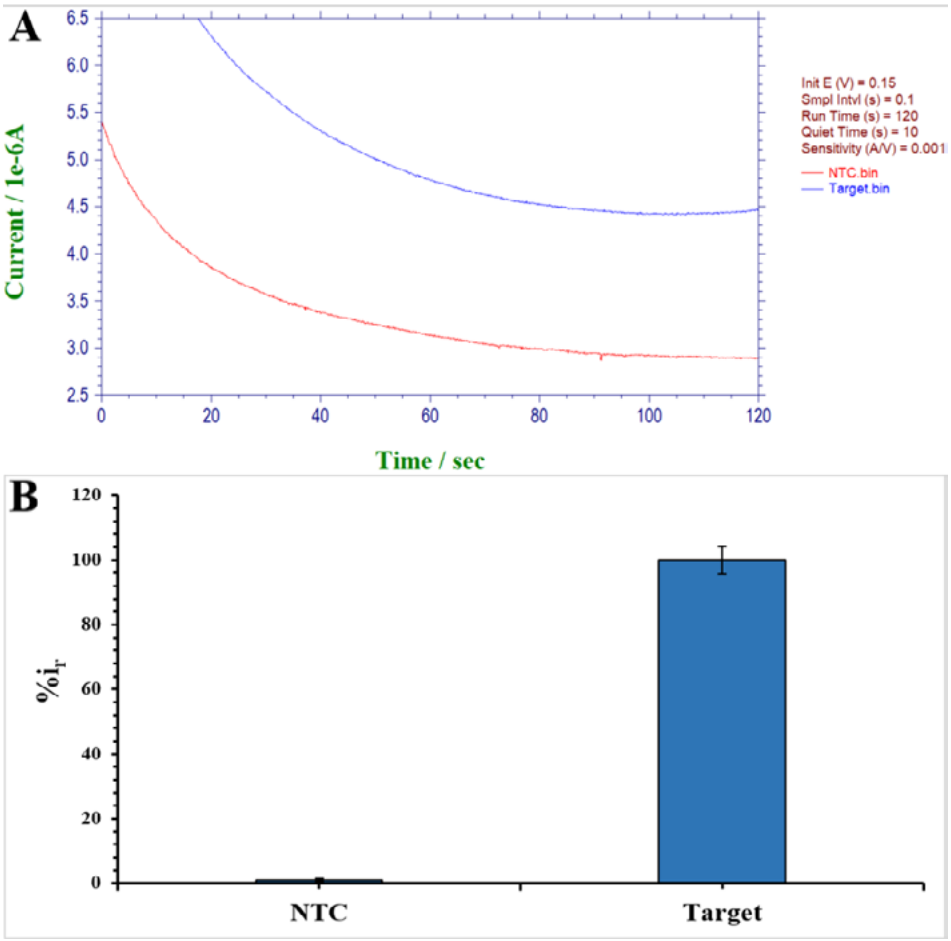
Осыған ұқсас әдістің жасалуы осыған дейін сипатталған болатын [22,24]. Бұл зерттеулердің авторлары $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ тотықсыздану жүйесін алтын бетіне бекітілген нуклеин қышқылдарының санын өлшеу үшін қолдануға болатынын көрсетті. Зерттеулерде қатерлі ісікке қатысты mRNA және HOTAIR lncRNA биомаркерлерін анықтауға арналған электрохимиялық биосенсор әдістері әзірлеген. Бұл әдістер ПТР қолданбай-ақ немесе интерфейсті аффинді өзара әрекеттесуге негізделіп, биомаркерлерді биоүлгілерден жоғары сезімталдықпен және де тиімді түрде анықтауға мүмкіндік беріп отыр. Басқа зерттеу [20] $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ жүйесі теріс зарядталған нуклеин қышқылы мен электрод беті арасындағы кері итеруді, әсіресе нуклеин қышқылының тығыздығы төмен болған кезде тиімді жеңе алатынын хабарлады. Жұмыста ДНҚ гибридизациясы арқылы алтын электродтарының электрокаталитикалық белсенділігін қосу мүмкіндігі зерттеліп, ол электродтардың бетіне бекітілген ДНҚ зондтары мен нысана-ДНҚ-ның гибридизациясы қолданылып, пайда болған өзгеріс электрохимиялық немесе электрокаталитикалық сигнал арқылы анықталған. Яғни, алтын электрод сигналды күшейтетін электрокаталитикалық платформа ретінде пайдаланылған.

Біздің биосенсордың ең жақсы аналитикалық өнімділігіне қол жеткізу үшін адсорбция уақытын қоса алғанда, ДНҚ-алтын адсорбция кинетикасына әсер ететін әртүрлі параметрлер оңтайландырылды. Инкубация уақытын оңтайландыру әсіресе маңызды, себебі ұзағырақ уақыт электрод бетінің қанығуына әкелуі мүмкін.

Диагностикалық қолданбаларда биосенсордың бір-бірімен тығыз байланысты нысандарды ажыратуы өте маңызды. Бұл мүмкіндікті тексеру үшін әдістің өнімділігі бірдей шарттарда бақылау эксперименттерін жүргізу арқылы селективтілікке бағаланды. Бастапқыда әдістің іске жарамдылығын анықтау үшін мақсатты ДНҚ үлгісінің орнына фосфат буферінің ерітіндісін пайдалану арқылы функционалдық/үлгісіз бақылау (NTC) эксперименті орындалды, нәтижесінде NTC үшін ток тығыздығының минималды реакциясы алынды (Сурет 1A-B).

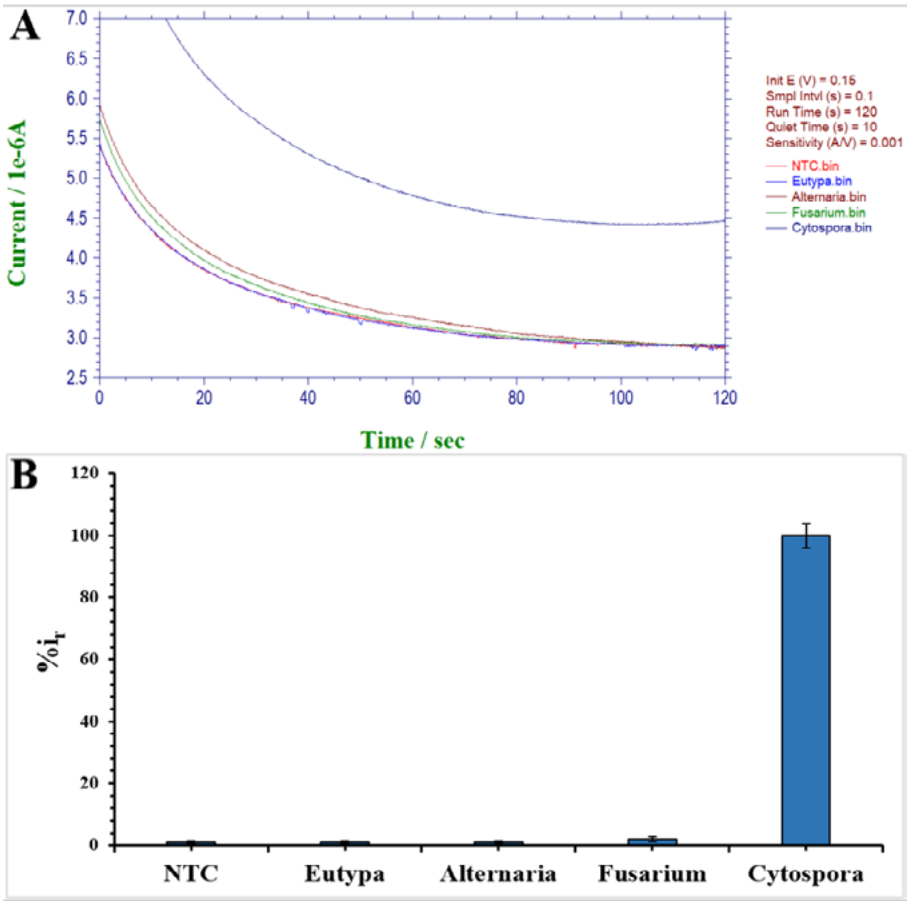
Сурет 1A нәтижелері мақсатты ДНҚ болған жағдайда хроноамперометриялық токтың NTC бақылауымен салыстара қарастырғанда айқын төмендейтіндігін көрсетеді. Бқл мақсатты ДНҚ-ның алтын электрод бетіне тиімді адсорбцияланып, теріс зарядталған ДНҚ мен феррицианид/ферроцианид редокс жүйесі арасындағы кулондық тебілу әсерінен электрондардың тасымалдануының тежелуімен түсіндіріледі. Сурет 1B-де көрсетілгендей, мақсатты ДНҚ үшін салыстырмалы ток жауабы шамамен 100 %-ға жетсе, NTC үлгісінде бұл көрсеткіш нөлге жуық мәнінде сақталады, ол деген жалған оң сигналдың байқалмағанын дәлелдейді.

Зерттеуден алынған нәтижелер биосенсордың мақсатты ДНҚ-ға жоғары селективтілікпен жауап бергендігінің және диагностикалық талдау кезінде сенімді ажырату қабілетіне ие екенін растайды.



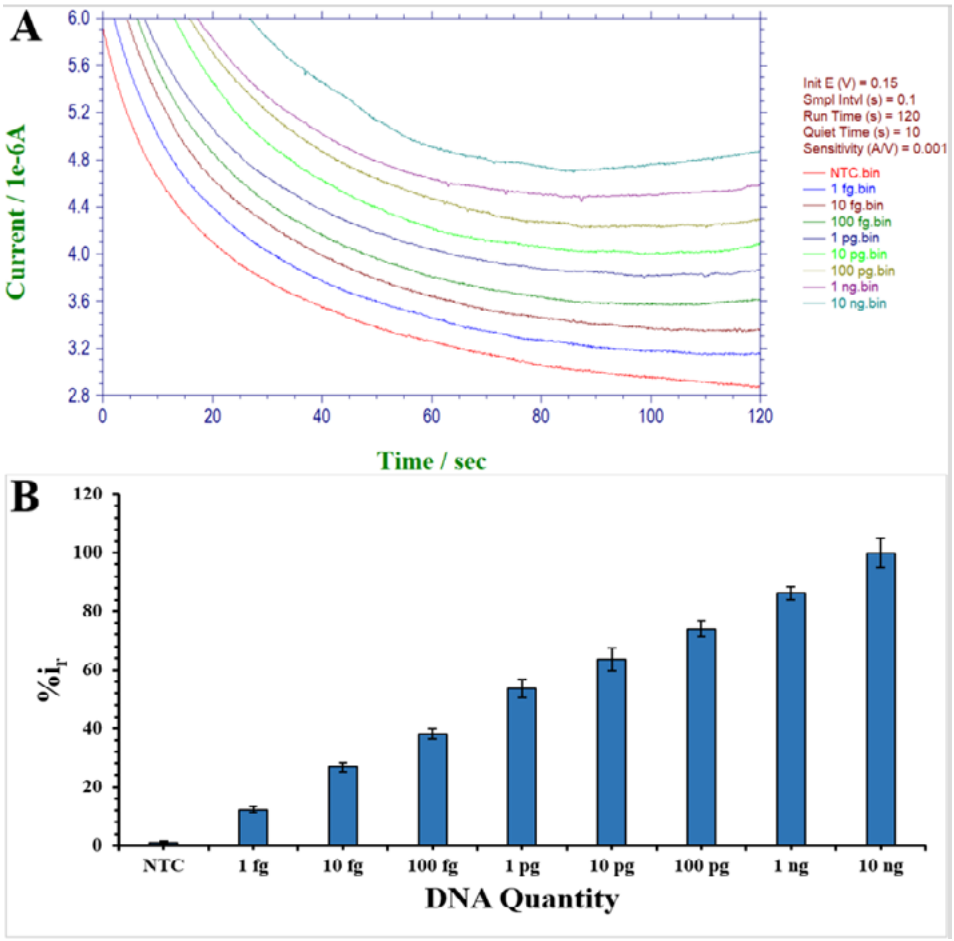
Сурет 1. Әдістің іске жарамдылығы. (А) Мақсатты ДНҚ және үлгісіз сынақ (NTC) үшін ДИВ ағымдағы жауаптары. (В) Мақсатты ДНҚ және NTC үшін сәйкес келетін ағымдағы жауап өзгерістері. Қате жолақтары үш техникалық қайталаудың стандартты ауытқуын білдіреді.

Содан кейін мақсатты ДНҚ тізбегімен қоса басқа да үш алма саңырауқұлақ қоздырғыштарының (*Eutypa lata*, *Alternaria alternata* және *Fusarium graminearum)* әрқайсысынан 1 нг соңғы мөлшерде алынған байланыссыз және комплементарлы емес геномдық ДНҚ тізбектері қолданылды және алынған ағымдағы жауап өзгерісі нәтижелері салыстырылды. (Сурет 2А-В). Сурет 2А-да мақсатты *Cytospora* ДНҚ үлгісіне сәйкес токтың айқын жоғары деңгейде сақталғаны, ал комплементарлы емес ДНҚ үлгілерінде ток мәндерінің біртіндеп төмендеп, NTC деңгейіне жақындай бастағаны байқалады. Сурет 2В нәтижелері бұл айырмашылықты сандық түрде растап, Cytospora үлгісінде салыстырмалы ағымдағы жауаптың шамамен 100% -ға жеткенін, ал *Eutypa lata*, *Alternaria alternata* және *Fusarium graminearum* үлгілерінде оның өте төмен деңгейде қалғанын көрсетті. Осылайша, мақсатты және комплементарлы емес ДНҚ үлгілері арасындағы айқын сигнал айырмашылығы биосенсордың жоғары селективтілігін және *Cytospora* қоздырғышының ДНҚ-сын басқа алма ағашының патогенді саңырауқұлақтарының ДНҚ-сынан тиімді ажырату мүмкіндігін дәлелдейді.



Сурет 2. Әдіс селективтілігі. (А) Мақсаттың ДНҚ тізбегі үшін ДИВ ағымдағы жауаптары: *Cytospora* түрлерін басқа үш алма саңырауқұлақтарымен салыстырғанда: *Eutypa lata*, *Alternaria alternata* және *Fusarium graminearum*. (В) Төрт саңырауқұлақ ДНҚ тізбектері үшін сәйкес келетін ағымдағы жауап өзгерістері. Қате жолақтары үш техникалық қайталаудың стандартты ауытқуын білдіреді.

Осы үш комплементарлы емес ДНҚ үшін салыстырмалы ДИВ ағымдағы жауабы ($\%i_r$) 4%-дан аз болды, бұл мақсатты ДНҚ үшін алынған ДИВ жауабымен салыстырғанда шамамен 20 есе төмен болды. Маңыздысы, осы комплементарлы емес нысандардан алынған жауаптар NTC-ге ұқсас болды, бұл әдістің мақсатты ДНҚ-ны анықтау үшін жеткілікті селективтілігі бар екенін көрсетеді.



Сурет 3. Сезімталдық деректерін талдау. (А) 10 нг-нан 1 фг-ға дейінгі ДНҚ-ның бастапқы шамалары үшін ДИВ ағымдағы жауаптары. (В) Анықтау шегі 1 фг болатын сезімталдық сынағы үшін жасалған стандартты қисық. NTC үлгісіз сынақты білдіреді. Қате жолақтары үш техникалық қайталаудың стандартты ауытқуын білдіреді.

Әдістің сезімталдығы 10 нг-нан 1 фг-ға дейінгі әртүрлі мөлшердегі таза саңырауқұлақ ДНҚ-сын талдау арқылы зерттелді. Мақсатты ДНҚ саны ұлғайған сайын, электрод бетіндегі теріс зарядталған ДНҚ-мен кулондық әрекеттесу нәтижесінде $[Fe(CN)_6]^{4-/3-}$ кері итерілуі байқалды. Бұл Сурет 3А-В көрсетілгендей, NTC-мен салыстырғанда Фарадалық токтың төмендеуіне және ағымдағы жауап өзгерістерінің жоғарылауына әкелді. Аталмыш әдіс үш тәуелсіз эксперимент үшін 7%-дан аз салыстырмалы стандартты ауытқумен жақсы қайталану мүмкіндігін көрсетті. Сондай-ақ, жаңа әдіс 1 фг анықтау шегін көрсетті, бұл шамамен $2.48x10^{-2}$ геномды көшіру санына тең. Бұл нәтиже өсімдік патогендерін анықтау үшін осыған дейін әзірленген сандық ПТР негізіндегі әдістерге қарағанда 100 есе сезімтал [29-31]. Сондықтан, 1 фг ең төмен анықталатын концентрациясы бар бұл биосенсор әдісі цитоспороз қоздырғыштарын ерте анықтау үшін сенімді құрал бола алады.

Қорытынды

Бұл зерттеу алма ағаштарын зақымдайтын цитоспороз қоздырғыштарын ерте және сандық анықтау үшін дәстүрлі диагностикалық әдістемелерді алмастыру мүмкіндігі бар электрохимиялық биосенсор әдісін сипаттайды. Электрохимиялық платформа

технологиялары жоғары сезімталдық пен төмен бағаға байланысты жоғары сұранысқа ие. Дегенмен, әдістің жеңілдігі мен селективтілігін оңтайландыру үшін әлі де қосымша зерттеулер жүргізілуі қажет. Әдістің инкубация уақытының жақсаруына және жоғары сезімталдығына қарамастан, жалпы талдау уақытын қысқарту және анықтау өнімділігінің күрделілігін болдырмау үшін магниттік оқшаулау және электрод бетін өзгерту қадамдарын оңтайландыру қажет. Бұдан басқа, әзірленген электрохимиялық биосенсор әдісінің селективтілігінің жоғары деңгейін қамтамасыз ету үшін коммерциялық бақтарда цитоспороз қоздырғыштарымен қатар табылатын алма ағашының саңырауқұлақ патогендерінің кеңірек панелінде қосымша сынақтар жасау жоспарлануда.

Авторлардың үлесі

К.Д. – мәтіннің бастапқы нұсқасын жазу; **С.Н., Д.У.**– эксперименттерді жүргізу; З.У., **Ш.А., Г.С.,** – эксперимент нәтижелерін талдау; **К.Д., Г.М.,** – зерттеудің тұжырымдамасы мен дизайнын әзірлеу; **Ж.Т.** - жұмысты басқару, мақаланың мәтінін редакциялау және соңғы толықтау.

Қаржыландыру

Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім Министрлігінің ғылым комитеті қаржыландырды (грант №AP19680152).

Мүдделер қақтығысы

Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Этикалық стандарттарды сақтау.

Авторлар жұмыстың барлық кезеңдері мен аспектілеріне жауапты, сонымен қатар кез келген бөлігінің дұрыстығы мен тұтастығына қатысты туындаған мәселелерді қарастырып, шешу жолдарын қамтамасыз етеді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Guiné, R.P., Barroca, M.J., Coldea, et.al., 2021. Apple fermented products: An overview of technology, properties and health effects. Processes, 9(2), p.223. *https://doi.org/10.3390/pr9020223*

2. Oyenihi, A.B., Belay, Z.A., Mditshwa, A. et.al., 2022. "An apple a day keeps the doctor away": The potentials of apple bioactive constituents for chronic disease prevention. Journal of food science, 87(6), pp.2291-2309. *https://doi.org/10.1111/1750-3841.16155*

3. Feng, S., Yi, J., Li, X., et.al., 2021. Systematic review of phenolic compounds in apple fruits: Compositions, distribution, absorption, metabolism, and processing stability. Journal of agricultural and food chemistry, 69(1), pp.7-27. *https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05481*

4. Gupta, S. and Saxena, S., 2023. Endophytes: Saviour of apples from post-harvest fungal pathogens. Biological Control, 182, p.105234. *https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2023.105234*

5. Savary, S., Willocquet, L., Pethybridge, et.al., 2019. The global burden of pathogens and pests on major food crops. Nature ecology & evolution, 3(3), pp.430-439. *https://doi.org/10.1038/s41559-018-0793-y*

6. Du, Y., Jia, H., Yang, Z., et.al., 2023. Sufficient coumarin accumulation improves apple resistance to Cytospora mali under high-potassium status. Plant Physiology, 192(2), pp.1396-1419. *https://doi.org/10.1093/plphys/kiad184*

7. Wang, X., Shi, C.M., Gleason, M.L., et.al., 2020. Fungal species associated with apple Valsa canker in East Asia. Phytopathology Research, 2(1), p.35. *https://doi.org/10.1186/s42483-020-00076-5*

8. Lawrence, D.P., Holland, L.A., Nouri, M.T., et.al., 2018. Molecular phylogeny of Cytospora species associated with canker diseases of fruit and nut crops in California, with the descriptions of ten new species and one new combination. IMA fungus, 9(2), pp.333-369. *https://doi.org/10.5598/imafungus.2018.09.02.07*

9. Tulegenova, Z., Amanbayeva, U., Shalabayeva, A.M., et.al., 2025. Identification and Pathogenicity of Causal Agents of Apple Canker Disease in Kazakhstan. Horticulturae, 11(1), p.45. https://doi.org/10.3390/horticulturae11010045

10. Zang, R., Yin, Z., Ke, X., et.al., 2012. A nested PCR assay for detecting Valsa mali var. mali in different tissues of apple trees. Plant Disease, 96(11), pp.1645–1652. https://doi.org/10.1094/PDIS-05-11-0387-RE

11. Meng, X.L., Qi, X.H., Han, Z.Y.,et.al., 2019. Latent infection of Valsa mali in the seeds, seedlings and twigs of crabapple and apple trees is a potential inoculum source of Valsa canker. Scientific Reports, 9, p.7738. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44228-w

12. Martinelli, F., Scalenghe, R., Davino, S., et.al., 2015. Advanced methods of plant disease detection. A review: F. Martinelli et al. *Agronomy for sustainable development*, *35*(1), pp.1-25. *https://doi.org/10.1007/s13593-014-0246-1*

13. Dyussembayev, K., Sambasivam, P., Bar, I.,et.al., 2021. Biosensor technologies for early detection and quantification of plant pathogens. Frontiers in Chemistry, 9, p.636245. *https://doi.org/10.3389/fchem.2021.636245*

14. Kanapiya, A., Amanbayeva, U., Tulegenova, Z., et.al., 2024. Recent advances and challenges in plant viral diagnostics. Frontiers in Plant Science, 15, p.1451790. *https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1451790*

15. Fisher, M.C., Hawkins, N.J., Sanglard, et.al., 2018. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. Science, 360(6390), pp.739-742. *https://doi.org/10.1126/science.aap7999*

16. Dyussembayev, K., Akpe, V., Yechshzhanov, T., Cheesman, et.al., 2024. Amplification-free detection of Ascochyta blight in chickpea using a simple molecular beacon assay. Scientific Reports, 14(1), p.23846. https://doi.org/10.1038/s41598-024-74564-5

17. Ward, E., Foster, S.J., Fraaije, B.A.et.al., 2004. Plant pathogen diagnostics: immunological and nucleic acid-based approaches. Annals of Applied Biology, 145(1), pp.1–16. https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.2004.tb00354.x

18. Vincelli, P. and Tisserat, N., 2008. Nucleic acid-based pathogen detection in applied plant pathology. Plant Disease, 92(5), pp.660–669. https://doi.org/10.1094/PDIS-92-5-0660

19. Lau, H.Y., Wu, H., Wee, E.J.H., et.al., 2017. Specific and sensitive isothermal electrochemical biosensor for plant pathogen DNA detection with colloidal gold nanoparticles as probes. Scientific Reports, 7, p.38896. https://doi.org/10.1038/srep38896

20. Drummond, T.G., Hill, M.G. Barton, J.K., 2003. Electrochemical DNA sensors. Nature Biotechnology, 21(10), pp.1192–1199. https://doi.org/10.1038/nbt873

21. Cesewski, E. and Johnson, B.N., 2020. Electrochemical biosensors for pathogen detection. Biosensors and Bioelectronics, 159, p.112214. https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112214

22. Islam, M.N., Gopalan, V., Haque, M.H.,et.al., 2017. A PCR-free electrochemical method for messenger RNA detection in cancer tissue samples. Biosensors and Bioelectronics, 98, pp.227-233. https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.06.051

23. Haque, M.H., Islam, M.N., Islam, F., et.al., 2017. Electrochemical Detection of FAM134B Mutations in Oesophageal Cancer Based on DNA-Gold Affinity Interactions. Electroanalysis, 29(5), pp.1359-1367. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821184-7.00024-4

24. Clack, K., Soda, N., Kasetsirikul, S.,et.al., 2022. An interfacial affinity interaction-based method for detecting HOTAIR lncRNA in cancer plasma samples. Biosensors, 12(5), p.287. https://doi.org/10.3390/bios12050287

25. Koo, K.M., Sina, A.A., Carrascosa, L.G., et.al.,2015. DNA–bare gold affinity interactions: mechanism and applications in biosensing. Analytical Methods, 7(17), pp.7042-7054. https://doi.org/10.1039/C5AY01479D

26. Tulegenova, Z., Nayekova, S., Zhaxylykov, A., et.al.,, 2025. Phylogenetic and pathogenic characterization of Cytospora species causing apple canker in Kazakhstan. Agriculture, 15(23), p.2490. https://doi.org/10.3390/agriculture15232490

27. Chomczynski, P. and Sacchi, N., 2006. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction: twenty-something years on. Nature protocols, 1(2), pp.581-585. https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999

28. Zhang, J., Wang, L., Pan, D., et.al., 2007. DNA hybridization "turns on" electrocatalysis at gold electrodes. Chemical Communications, (11), pp.1154-1156. https://doi.org/10.1073/pnas.1201551109

29. Dobhal, S., Santillana, G., Stulberg, M.J.,et.al., 2025. Development and validation of genome-informed and multigene-based qPCR and LAMP assays for accurate detection of Dickeya solani: a critical quarantine pathogen threatening the potato industry. Microbiology Spectrum, 13(1), pp.e00784-24. *https://doi.org/10.1128/spectrum.00784-24*

30. Drais, M.I., Turco, S., Morales-Rodríguez, C., et.al., 2025. Enhanced TaqMan qPCR Assay for Phytophthora cinnamomi Detection and Quantification. Forest Pathology, 55(2), p.e70012. https://doi.org/10.1111/efp.70012

31. Lee, S., Kim, W.J.,Chung, M., 2021. Enhanced electrochemical biosensing on gold electrodes with a ferri/ferrocyanide redox couple. Analyst, 146(17), pp.5236–5244. https://doi.org/10.1039/D1AN00952D

Электрохимический биосенсорный метод для диагностики цитоспороза яблони

К. Дюсембаев[1], А. Спанбаев[2], Д. Утеулиева[3], Г. Салхожаева[4], З. Умирбаева[5], С. Наекова[6], Г. Мукиянова[7], Ж. Тулегенова [8]*

[1,2,4,6,8] Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, Астана, Казахстан
[1,6,8] Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан
[3] Западно-Казахстанский университет имени М. Утемисова, Уральск, Казахстан
[5] Каспийский государственный университет технологий и инжиниринга имени Ш. Есенова, Актау, Казахстан
[7]Университет Шакарима, Семей, Казахстан

Аннотация. Яблоня является одним из наиболее широко выращиваемых плодовых деревьев, а цитоспороз — это заболевание, вызывающее опухание и отмирание ветвей. Лечение этого заболевания в основном проводится с помощью фунгицидов. Однако чрезмерное использование химикатов оказывает существенное влияние на качество плодов и окружающую среду, а также экономически невыгодно для стран с небольшим производством яблок. Проблему можно решить, разработав стратегию управления, основанную на

своевременной диагностике заболевания и предотвращении его распространения. Поэтому существует потребность в надежном и недорогом диагностическом инструменте, который можно использовать для раннего обнаружения и количественной оценки патогена. Хотя для этой цели имеется несколько обычных лабораторных тестов, им не хватает простоты и селективности, а самое главное, они требуют обученного персонала. В этой статье описывается разработка электрохимического биосенсорного метода, который может заменить обычные молекулярные методы обнаружения. Этот метод в сто раз чувствительнее существующих количественных ПЦР методов.

Ключевые слова: цитоспороз, яблоко, диагностика заболеваний, электрохимический биосенсор, ДНК-золотое аффинное взаимодействие

An electrochemical biosensor assay for diagnostics of Cytospora canker disease in apple trees

K. Dyussembayev[1], A. Spanbayev[2], D. Uteulieva[3], G. Salkhozhayeva[4], Z. Umirbayeva[5], S. Naekova[6], G. Mukiyanova[7], Zh. Tulegenova[8]*

[1,2,4,6,8] L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan
[1,6,8] National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan
[3] M. Utemisov West Kazakhstan University, Uralsk, Kazakhstan
[5] Yessenov University, Aktau, Kazakhstan
[7] Shakarim University, Semey, Kazakhstan

Abstract. Apple is one of the most widely grown fruit trees, and Cytospora canker is a disease that causes branch canker and dieback. The treatment of the disease is mainly carried out by using fungicides. However, excessive use of chemicals has a significant impact on fruit quality, as well as on the environment, and is also economically unprofitable for countries with small apple production. The problem can be solved by establishing a management strategy based on timely diagnosis of the disease and preventing its spread. Therefore, there is a need for a reliable and inexpensive diagnostic tool that can be used for early detection and quantification of the pathogen. Although there are several conventional laboratory tests for this purpose, they lack simplicity and selectivity, and most importantly, require trained personnel. This article describes the development of an electrochemical biosensor method that can replace conventional molecular detection methods. This method is a hundred times more sensitive than existing quantitative PCR methods.

Keywords: Cytospora canker, apple, disease diagnostics, electrochemical biosensor, DNA-gold affinity interactions

Авторлар туралы мәліметтер:

Дюсембаев Казбек Амзеұлы – PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының доцент м.а., 010000, Астана, Қазақстан; Ұлттық биотехнология орталығының биоалуантүрлілік және генетикалық ресурстар зертханасының ғылыми қызметкері, 010000, Астана, Қазақстан.

Спанбаев Айдар Демеубайұлы – Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Жалпы биология және геномика кафедрасының PhD, қауымдастырылған профессоры, Астана, 010000, Қазақстан.

Утеулиева Дәмелі Танатаровна – биология ғылымдарының кандидаты, М.Өтемісов атындағы Батыс Қазақстан университеті, Назарбаева көш, 162, Орал, 090000,Қазақстан.

Салхожаева Гаухар Мадыхановна – қауымдастырылған профессор (доцент), биология ғылымдарының кандидаты, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, 010000, Астана, Қазақстан.

Умирбаева Зоя Чекебаевна – биология ғылымдарының кандидаты, Ш.Есенов атындағы Каспий технологиялар және инжиниринг университеті, Жаратылыстану кафедрасының қауымдастырылған профессоры, 130000, Ақтау, Қазақстан.

Наекова Салтанат Кубеевна – биология магистрі, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының аға оқытушысы, 010000, Астана, Қазақстан; Ұлттық биотехнология орталығының биоалуантүрлілік және генетикалық ресурстар зертханасының ғылыми қызметкері, 010000, Астана, Қазақстан.

Мукиянова Гүлжамал Слямғазықызы – PhD, «Шәкәрім университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы биотехнология кафедрасының ғылым профессоры, 071412, Семей, Қазақстан.

Тулегенова Жанар Асанбаевна – хат-хабар авторы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының доцент м.а., 010000, Астана, Қазақстан; Ұлттық биотехнология орталығының биоалуантүрлілік және генетикалық ресурстар зертханасының аға ғылыми қызметкері, 010000, Астана, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Дюсембаев Казбек Амзеұлы – PhD, и.о. доцента кафедры биотехнологии и микробиологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан; научный сотрудник лаборатории биоразнообразия и генетических ресурсов, Национальный центр биотехнологии, 010000, Астана, Казахстан.

Спанбаев Айдар Демеубаевич – PhD, ассоциированный профессор кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, Астана, 010000, Казахстан.

Утеулиева Дамели Танатаровна – кандидат биологических наук, Западно-Казахстанский университет им. М. Утемисова, 090000, Уральск, Казахстан.

Салхожаева Гаухар Мадыхановна – ассоцированный профессор (доцент), кандидат биологических наук, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Умирбаева Зоя Чекебаевна – кандидат биологических наук, Ассоцированный профессор кафедры Естественные науки, Каспийский государственный университет технологий и инжиниринга имени Ш. Есенова, 050000, Актау, Казахстан.

Наекова Салтанат Кубеевна – магистр биологии, старший преподаватель кафедры биотехнологии и микробиологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан; научный сотрудник лаборатории биоразнообразия и генетических ресурсов, Национальный центр биотехнологии, 010000, Астана, Казахстан.

Мукиянова Гульжамал Слямгазиевна – доктор PhD, профессор кафедры биотехнологии, Некоммерческое акционерное общество «Шәкәрім Университет», 071412, Семей, Казахстан.

Тулегенова Жанар Асанбаевна – автор-корреспондент, и.о. доцента кафедры биотехнологии и микробиологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан; старший научный сотрудник лаборатории биоразнообразия и генетических ресурсов, Национальный центр биотехнологии, 010000, Астана, Казахстан.

Authors' information:

Kazbek Duyssembayev – PhD, Associate Professor, Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan; Researcher at the Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 010000, Astana, Kazakhstan.

Aidar Spanbayev – PhD, Associate Professor, Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, 010000, Kazakhstan.

Dameli Uteulieva – Candidate of Biological Sciences, M. Utemisov West Kazakhstan University, 090000, Uralsk, Kazakhstan

Gaukhar Salkhozhayeva – Associate Professor, Candidate of Biological Sciences, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Zoya Umirbayeva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Yessenov University, 130000, Aktay, Kazakhstan.

Saltanat Nayekova – Master of Biology, Senior Lecturer, Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan; Researcher at the Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 010000, Astana, Kazakhstan.

Gulzhamal Mukiyanova – PhD, Science Professor, Department of Biotechnology, Non-profit Joint Stock Company "Shakerim University", 071412, Semey, Kazakhstan.

Zhanar Tulegenova – Corresponding Author, Associate Professor, Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan; Senior Researcher at the Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 010000, Astana, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

ХҒТАР 06.81.23
Ғылыми мақала

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-114-130

Plasmopara halstedii изолятының молекулалық идентификациясы және Қазақстанда күнбағыс будандарының 330-расасына төзімділігін бағалау

Т.С. Хоснутдинова[1], Ж.Р. Кали[2], Г.С. Ташкентбаева[3], Ш.А. Манабаева[4], В.С. Киян[5], А.М. Смагулова[6], Е.А. Сулейменов[7], М.Ю. Сутула*[8]

[1,4,8] Өсімдіктердің генетикалық инженериясы зертханасы, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан
[2,3] Л.Н. Гумилев атындағы Евразиялық Ұлттық университеті, Астана, Қазақстан
[5,6] Биоәртүрлілік және генетикалық ресурстар зертханасы, Биотехнология Ұлттық орталығы, Астана, Қазақстан
[7] Майлы дақылдардың тәжірибелік шаруашылығы, Өскемен, Қазақстан

*(E-mail: : [1]khosnutdinova@biocenter.kz, [2]zhyzhlik133@gmail.com, [3]gulzamalsanzar@gmail.com, [4]manabayeva@biocenter.kz, [5]vskiyan@gmail.com, [6]smagulova0114@gmail.com, [7]sleymenov1@mail.ru, [*8]m.sutula@biocenter.kz)*

Аңдатпа. *Plasmopara halstedii* оомицеті күнбағыстың жалған ақ ұнтақ инфекциясының қоздырғышы, ол расалық идентификациялау, қазақстандық күнбағыс будандарының қоздырғышқа төзімділігін бағалауда үлкен рөл атқарады. Зерттеудің өзектілігі аурудың жоғары зияндылығына және қоздырғыш популяциясының расалық құрамының өзгергіштігіне байланысты. Картоп-глюкозалы агарға күнбағыс көшеттерін қосып, *in vitro* жағдайында өсіру арқылы, қоздырғышты бөліп алу жүзеге асырылды. Молекулалық идентификация ПТР және одан кейінгі секвенирлеуді қолдана отырып, 28S рДНҚ учаскесін талдау негізінде жүргізілді. Расалық идентификация бақыланатын жағдайларда дифференциалды күнбағыс линияларын жасанды түрде жұқтыру әдісімен анықталды. Морфологиялық және молекулалық-генетикалық талдаудың нәтижелері изоляттың *Pl. halstedii* түріне жататындығын растады. Дифференциалдық линиялардың реакциясы негізінде зерттелінген изолят 330-расасына жататыны анықталды. Скрининг нәтижесінде қазақстандық селекцияның 70 күнбағыс буданының ішінде сезімтал генотиптердің басым болуы және төзімді формалардың санының шектеулі екені анықталды. Алынған нәтижелер *Pl. halstedii*-дің 330-расасының Шығыс Қазақстан облысында таралғанын және тұрақты фитопатологиялық мониторинг жүргізу қажеттілігін көрсетті. Анықталған төзімді генотиптер күнбағыстың ЖАҰ ауруына

Түсті: 8.06.2026. Қабылданды: 15.09.2026. Онлайн қол жетімді: 30.09.2026.

* Хат-хабар авторы

төзімділігін арттыруға бағытталған селекциялық бағдарламалар үшін практикалық қызығушылық тудырады.

Түйін сөздер *Plasmopara halstedii*, күнбағыс, Жалған ақ ұнтақ, 330-расасы, молекулалық идентификация, төзімділік, күнбағыс будандары.

Кіріспе

Күнбағыс *(Helianthus annuus* L.*)* – әлемдегі жетекші майлы дақылдардың бірі, ол жоғары өнімділігімен және майлылығы 60%-ға дейін жететін құрамымен ерекшеленеді [1-3]. Қазақстанда күнбағыс өсіруді кеңейту жергілікті агроэкологиялық жағдайларға бейімделген жоғары өнімді будандарды енгізуді талап етеді [4]. Дегенмен, жиі кездесетін фитопатогендік аурулар өсімдіктің генетикалық әлеуетін айтарлықтай тежейді, атап айтқанда күнбағыстың ең жойқын аурулардың бірі – Жалған ақ ұнтақ ауруын тудыратын *Plasmopara halstedii* (Farl.) Berl. and de Toni облигатты биотрофты оомицеті [5].

Патоген жер бетінде кең таралып, расалардың түрішілік өзгергіштігінің жоғары деңгейін көрсетеді. Соңғы деректерге сүйенсек, олардың саны тез өсіп келеді және бұл қоздырғыш популяциясының эволюциялық серпінді дамуын көрсетеді [6]. Жиі өзгергіштік инфекциямен күресуді қиындатып, өсімдіктің ауруға төзімділігін анағұрлым төмендетеді [7]. Осының салдарынан соңғы жылдары Еуропа елдерінде аса қауіпті пототип расаларының саны айтарлықтай артты [8, 9]. Ұқсас жағдайлардың біздің елде де байқалуына себебі – импорттық будандарды өсіру елдегі патоген популяциясының құрамын өзгертіп, бұрынғы үстем болған расалардың ығысуына ықпал етуі [10]. Ауылшаруашылығында ауыспалы егістің жеткіліксіздігі салдарынан, патоген эволюциясы үшін қолайлы жағдай туындауы жаңа вирулентті патотиптердің тез пайда болуына алып келеді [11, 12]. Бұл тұрғыда, аурулармен күресудің ең тиімді әдісі ретінде күнбағыс будандарын тұрақты түрде әзірлеуді айтуға болады.

Бүгінгі таңда күнбағыстың ЖАҰ ауруына төзімді гендерін (Pl) анықтап, оларды өсімдік денесіне енгізу молекулалық биологиядағы ең тиімді жетістік ретінде селекциялық бағдарламаларға жаңа мүмкіндіктер ашады [13-16]. Алайда *Pl. halstedii* облигатты биотрофты болғандықтан, оның изоляттарының молекулалық сипаттамалары мен қоздырғыштығы жеткіліксіз деңгейде зерттелген, бұл диагностикалауды және резистенттілікті скринингтеуді қиындатады [1]. Сол себепті изоляттарды молекулалық идентификациялау және өсімдіктің төзімділігін қарастыру күрделі зерттеулерді қажет етеді.

Pl. halstedii-дің аса вирулентті 330-расасы Қазақстанның Шығыс аумақтарында өсірілетін күнбағыс будандарының басым бөлігін зақымдауға қабілетті деген болжам бар. Бұл зерттеудің мақсаты *Plasmopara halstedii* изолятын молекулалық идентификациялау және күнбағыс будандарының 330-расасына төзімділігін бағалау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу нысандары

Зерттеу нысаны ретінде Шығыс Қазақстан облысында өсірілген, зардап шеккен өсімдіктерден бөлініп алынған күнбағыстың жалған ақ ұнтақ ауруының қоздырғышы – *Plasmopara halstedii*-дің изоляты алынды. Өсімдік материалы ретінде ауру белгілері бар күнбағыс пайдаланылды. Ауруға төзімділікті бағалау үшін Шығыс Қазақстан және Жетісу

облыстарының ауыл шаруашылығы ұйымдары ұсынған қазақстандық селекцияның 70 күнбағыс будандары зерттелді.

Расалық идентификациялау В.С. Пустовойт атындағы Бүкілресейлік майлы дақылдар ғылыми-зерттеу институтынан (ВНИИМК) алынған күнбағыстың 9 дифференциалды линияларынан тұратын халықаралық стандартты жиынтығын пайдалана отырып жүргізілді [17]. Зерттеулер барысында стандартты қоректік орталар мен реактивтер қолданылды: картоп-глюкозалы агар (КГА), күнбағыс өскіндерінің шырыны, тұзды ерітінді (0,9 % NaCl), 50 % глицерин ерітіндісі, сондай-ақ ДНҚ оқшаулау реагенттерінің жиынтығы (TES-буфер, CTAB, NaCl, изопропанол, этанол, хлороформ қоспасы:изоамил спирті 24:1) және ПТР жүргізу.

Эксперименттік зерттеулер термостат, центрифуга, ПТР-амплификатор, электрофорез жүйесі, гель-құжаттау жүйесі мен спектрофотометрді қоса алғанда, стандартты зертханалық жабдықты пайдалана отырып, "Ұлттық биотехнология орталығы" ЖШС (Астана қ.) өсімдіктердің генетикалық инженериясы зертханасында орындалды

Патогенді бөліп алу және өсіру шарттары

Pl. halstedii изолятын бөліп алу күнбағыс дақылдарына вегетациялық кезеңде жүргізілген фитопатологиялық зерттеулер негізінде ЖАҰ ауруына тән белгілер бойынша жүргізілді. Бастапқы кезеңдерде өсімдіктердің ергежейлілігі, вегетативті мүшелердің дамымауы, әлсіреген сабақ және хлороз аймақтары бар кішкентай жапырақтардың пайда болуы ескерілді. Маңызды диагностикалық белгіге жапырақ тақтасының төменгі жағында тығыз ақ жабынның (спора) болуы жатады.

Өсімдіктер дамуы барысында өсудің баяулауы, жоғарғы жапырақтардың айқын хлорозы, буынаралықтарының қысқаруы, сондай-ақ жетілмеген тұқымдары бар ұсақ себеттердің пайда болуы атап өтілді. Кейінгі кезеңдерде генеративті органдардың деформациясы және гелиотропизмнің төмендеуі тіркелді. Белсенді споруляция белгілері бар жапырақтар таңдалып, өсімдіктің іріктеу күні, орны және генотипі көрсетілген қағаз пакеттерге салынды. Зертханалық жағдайда өсімдік материалы стерильді Петри табақшаларында 0,9 % NaCl ерітіндісімен суланған фильтр қағазына орналастырылып, үлгілер сұйықтықпен тікелей жанаспайтындай етіп инкубацияланды. Инкубация бөлме температурасында қоздырғыштың спораланууы белсенгенге дейін жүргізілді. Бастапқы материал ретінде "Майлы дақылдардың тәжірибелік шаруашылығы" ЖШС егістіктерінде іріктелген споралы күнбағыс жапырақтары қолданылды. Алдын-ала жасалған микроскопиялық әдістер арқылы споралардың болуы расталды. Инфекциялық материалды сақтау үшін шайындылар (№1-5 смывы) алынып, -20°С температурада 50% глицерин ерітіндісінде сақталып, инокулюм ретінде пайдаланылды.

КГА қоректік ортасы өндірушінің нұсқауларына сәйкес дайындалды (40 г/л), содан кейін зарарсыздандырылды және Петри табақтарына құйылды. Патогеннің өсуін ынталандыру үшін ортаға күнбағыс өскіндерінің шырыны қосылды. Шырын стерильді жағдайда өнген көшеттерді $KMnO_4$ ерітіндісімен өңдеп, дистилденген сумен жуу және гомогенизациялау (көшеттердің ұзындығы 10 см-ден асады) арқылы алынды. Алынған шырыннан 100 мл қоректік ортаға 2 мл мөлшерінде қосылды. Инокуляция 25 мкл *Pl. halstedii* шайынды суспензиясын қоректік ортаның беткі қабатына енгізу арқылы жүргізілді. Дақылдар бөлме температурасында 3 күн бойы инкубацияланды.

Pl. halstedii-дің молекулалық идентификациясы

Pl. halstedii изолятының белгілі бір түрге жататындығын растау үшін. 28S рДНҚ аймағын секвенирлеу арқылы молекулалық-генетикалық идентификациялау

жүргізілді. Бастапқы материал ретінде күнбағыс көшеттерінің шырынын қосылған КГА-да өскен таза патогендік культура қолданылды. Геномдық ДНҚ модификацияланған CTAB (гексадецилтриметиламмоний бромиді) әдісімен оқшауланып алынды. Жасуша материалы 65°С протеиназа қосылған TES буферінде лизиске ұшырап, содан кейін CTAB/NaCl ерітіндісімен өңделді. Экстракция хлороформ қоспасымен жүргізілді: изоамил спирті (24:1), содан кейін ДНҚ изопропанолмен тұндырылды, 75% этанолмен жуылды және ТЕ-буферінде ерітілді.

ДНҚ концентрациясы мен тазалығы спектрофотометриялық әдіспен (NanoDrop) анықталды; A260/A280 қатынасы 1,8-2,2 диапазонында болды және үлгілер -20°С сақталды. 28S рДНҚ аймағын амплификациялау спецификалық праймерлерді қолдана отырып, ПТР әдісімен жүргізілді. Реакция қоспасына (жалпы көлемі 23 мкл) буфер, dNTP, праймерлер, ДНҚ полимераза және мДНҚ кірді. ПТР термоциклерде стандартты бағдарлама бойынша жүзеге асырылды (94°С – 3 мин; 35 цикл: 94°С – 40 сек, 63°С – 40 сек, 72°С – 1 мин; соңғы элонгация – 72°С, 5 мин).

Расалық идентификациялауды анықтау және өсімдіктерді залалдандыру

Күнбағыс өсімдіктерін жасанды залалдандыру *Pl. halstedii*-дің облигатты дамуына байланысты фитотронның бақыланатын жағдайында жүргізілді. Инокулюм ретінде патогеннің таза культурасынан алынған зооспора суспензиясы қолданылды. Күнбағыс тұқымдары алдын ала жуылып, жасанды жарық астында ылғалданған фильтр қағазында Петри табақшаларында өнді. Тамыры 1,5-2 см, гипокотилдер мен тұқымжарнақтары қалыпты дамыған көшеттер іріктеп алынды. Көшеттер стерильді субстраты (құм мен топырақ қоспасы) бар науаларға отырғызылды.

Әр өсімдіктің астына зооспора суспензиясын құю арқылы залалдау жүргізілді (бір үлгіге 150 мл). Инокуляциядан кейін өсімдіктер күндіз 23-25°С температурада және түнде шамамен 18°С температурада 7-8 күн бойы жоғары ылғалдылықта өсірілді. Споруляцияны индукциялау үшін өсімдіктер қосымша ылғалдандырылып, 16-18 сағат бойы төмен температурада (16-18°С) жоғары ылғалдылық жағдайында сақталды. Кейіннен залалдану деңгейі бағаланды. *Pl. halstedii* изолятын идентификациялау халықаралық стандартты дифференциалды күнбағыс линиялары жиынтығын қолдана отырып, жасанды инфекциялау әдісімен жүргізілді. Зерттеу барысында 9 линия қолданылды: Suscept, RHA-265, RHA-274, PM-17, 803-1, DM-2, HA-R4, HA-R5, және HA-335, олар В.С. Пустовойт атындағы ВНИИМК-тен алынды [17].

Дифференциалды линияларды залалдау бұрын сипатталған әдіс бойынша зооспора суспензиясын қолдану арқылы жүзеге асырылды. Инокуляциядан соң тұқымжарнақтар мен нағыз жапырақтарда споралар байқалғанға дейін өсірілді, және соған байланысты фенотиптік реакцияға бағалау жүргізілді. Инфекциялық белгілер байқалған өсімдіктер сезімтал (С), ал споруляция белгілері жоқ өсімдіктер төзімді (Т) ретінде жіктелінді [17]. Изоляттың расалық идентификациясы аталған дифференциалды линиялардың реакцияларына сүйене отырып анықталды.

Күнбағыс будандарының скринингі

Инфекцияға төзімділікті бағалау үшін Шығыс Қазақстан және Жетісу облыстары ауыл шаруашылығы ұйымдарынан алынған қазақстандық селекцияның 70 күнбағыс будандары алынды. Барлық үлгілер 1-ден 70-ке дейінгі жекелеген нөмірлермен кодталды, бұл конфиденциалдылықты сақтау мақсатында зерттеудің барлық кезеңдерінде генотиптердің анонимділігін қамтамасыз етті. Бастапқыда сипатталған әдісті қолдана отырып, патогенді зооспора суспензиясы арқылы бақыланатын жағдайларда өсімдіктерді инфекциялау

жүргізілді. Инокуляциядан соң өсімдіктер белгілі бір температура мен ылғалдылық жағдайында симптомдар пайда болғанға дейін өсірілді. Бақылау нәтижелері бойынша барлық үлгілер сезімтал (С) және төзімді (Т) деп екі топқа бөлінді.

Нәтижелер

Патогенді бөліп алу және молекулалық идентификациялау

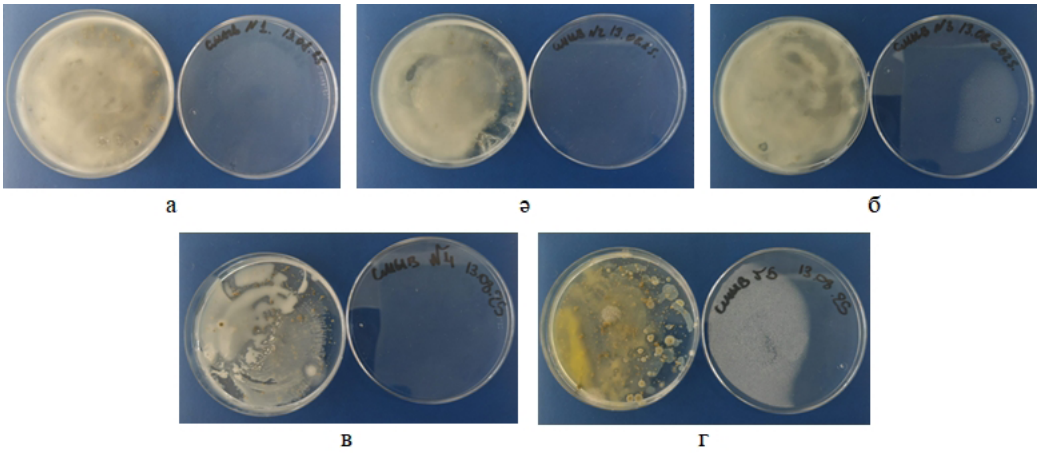
Күнбағыс дақылдарының гүлдену сатысында *Pl. halstedii* инфекциясының симптомдары бар өсімдіктер таңдалып алынды. Іріктеу өсімдіктің вегетативті мүшелерінде байқалған маңызды диагностикалық симптомдарға сүйене отырып, далалық жағдайда патогеннің бастапқы анықтамасын қамтамасыз етті.

Инфекцияға шалдыққан өсімдіктер сау өсімдіктерге қарағанда, баяу өсуімен және дамуының тежелуімен, биомассасының азаюымен және морфогенезінің бұзылуымен сипатталды. Өсімдіктің жоғарғы бөлігіндегі жапырақтарда хлороз және түссіздену байқалды. Сонымен қатар, жапырақ тақтасының төменгі бөлігінде тығыз ақ жабын пайда болуы, вегетативті мүшелердің өзгергіштігі, сабақтың жоғарғы бөлігіндегі буынаралықтардың қысқаруы және генеративті құрылымдардың қалыптасуында ақаулар байқалады. Тіпті жетілмеген тұқымдардан тұратын кішкентай себеттер пайда болды. Гелиотропизмнің әлсіреуі немесе жоғалуы салдарынан инфекцияның жүйелік түрде таралғаны байқалады (сурет 1).



Сурет 1. ЖАҰ ауру белгілері бар күнбағыс өсімдігі

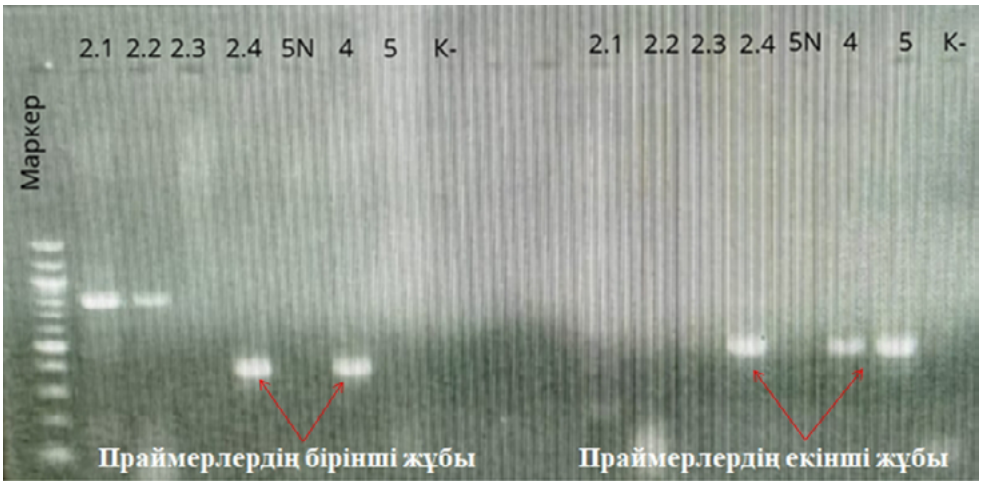
Осы белгілер негізінде зақымдалған өсімдік материалдары іріктеліп, одан әрі культивирлеу және молекулалық идентификациялау мақсатында *Pl. halstedii*-дің бір изоляты бөлініп алынды. Патоген культурасын алу барысында КГА-ға күнбағыс өскіндерінің шырынын қосып, сонда инкубацияланған патогендік споралардың шайындылары қолданылды. Бөлме температурасында үш тәулік ішінде инкубацияда қоректік ортаның бетінде микробиологиялық материалдың дамуы байқалды (сурет 2).



Сурет 2. 3 күннен кейінгі қоректік ортада *Pl. halstedii* шайындыларының инкубациясы (**а-г** – №1-5)

Микроскопиялық зерттеу нәтижесі патогенге тән мицелий және споралық құрылымдардың болуын көрсетті. Алынған деректерге сүйенсе, күнбағыс көшеттерінің өскіндері қосылған КГА-ны инфекциялық материалды сақтау және жинақтау үшін қолдануға болады. Оқшауланып алынған дақылдың идентификациясы ПТР және 28S рДНҚ аймағын секвенирлеу секілді әдістермен расталды. Культивирлеу барысында *Pl. halstedii*-ге морфологиялық сәйкес келетін құрылымдар алынды. Изоляттың идентификациясын растау үшін 28S рДНҚ аймағын амплификациялап, ПТР-талдау жүргізілді.

Электрофореграммада (Сурет 3) күтілетін өлшемдегі ДНҚ фрагменттері көрінеді, бұл нысаналы аймақтың сәтті түрде амплификацияланғанын сипаттайды.



Сурет 3. Спецификалық 28S рДНҚ праймерлері негізінде ПТР талдауы арқылы *Pl. halstedii*-ді молекулалық идентификациялау. Сол жақта нуклеотид жұптарының саны (bp), жоғарғы жағында үлгі нөмірлері.

Зерттелген үлгілер *Pl. halstedii*-дің 28S рДНҚ фрагментінің ұзындығына сәйкес келетін спецификалық ампликондардың бар екенін көрсетті. Басқа бейспецификалық жолақтардың немесе әлсіз сигналдардың болмауы праймерлердің жоғары спецификалығын және бөгде ДНҚ-мен елеулі ластанудың жоқтығын сипаттайды. Секвенирлеу алынған

ампликондардың нуклеотидтік тізбегін анықтау мақсатында жүргізілді. Нәтижесінде зерттелген үлгінің нуклеотидтік реттілігі күнбағыстың ЖАҰ ауруының қоздырғышы, яғни *Pl. halstedii*-ге сәйкес келетіні анықталды.

Pl. halstedii-дің 330 расасын идентификациялау

Зерттеу барысында күнбағыстың дифференциалды линияларын жасанды түрде инфекциялау және өсімдіктердің фенотиптік жауабын қадағалау нәтижесінде қарастырылып отырған изолят қай расаға жататынын анықтауға болатын деректер алынды. Бағалау өсімдіктердің тұқымжарнақтары мен нағыз жапырақтарында спора түзілуіне байланысты жүргізілді. Зерттеу нәтижелерін талдау генотиптердің С және Т топтарға нақты бөлінетінін көрсетті, бұл өз кезегінде алынған нәтижелерді қолданыстағы расалық кодтау жүйесіне сәйкес түсіндіруге мүмкіндік берді (кесте 1).

Кесте 1

***Pl. halstedii* расаларымен залалдандырылған күнбағыс дифференциатор-линияларының фенотиптік реакциясы**

Триплет нөмірі	№	Линия	Ген	Расалар
				330
1	D1	Suscept	-	C
	D2	RHA-265	Pl_1	C
	D3	RHA-274	Pl_2 Pl_9 Pl_{21}	T
2	D4	DM-2	Pl_5	C
	D5	PM-17	?	C
	D6	803-1	Pl_{36}	T
3	D7	HA-R4	Pl_{16}	T
	D8	HA-R5	Pl_{13}	T
	D9	HA-335	Pl_6	T
Ескерту: Т – Төзімді; С – Сезімтал				

Дифференциалды линиялардың фенотиптік реакцияларының жиынтығы негізінде зерттелген изоляттың *Pl. halstedii*-дің 330-расасына жататыны анықталды. Алынған нәтиже Қазақстан аумағында аталған расаның таралғанын көрсетеді. Үлгінің шығу тегін ескере отырып, оның Шығыс Қазақстан облысында таралуы мүмкін екенін болжауға болады.

Күнбағыс будандарының Pl. halstedii-ге төзімділік деңгейін скринингтеу

Қазақстандық селекцияға жататын 70 күнбағыс буданының *Pl. halstedii*-ге төзімділігін скринингтеу барысында үлгілердің патогенге сезімталдығы бойынша айқын дифференциациясы анықталды (сурет 4).



а ә

Сурет 4. *Pl. halstedii* патогенімен күнбағыс өскіндерін инокуляциялау: а) іріктелген өскіндер; ә) микроскоп астындағы инокулюм.

Жасанды залалдандырудан және инфекцияның дамуына қолайлы жағдайлар жасалғаннан кейін өсімдіктерде әртүрлі дәрежеде ауру симптомдары байқалды. Фенотиптік реакциясына байланысты барлық будандар екі категорияға бөлінді: сезімтал (С) және төзімді (Т). Сезімтал үлгілер жапырақ хлорозы, өсуінің тежелуі және жапырақ тақтасының астыңғы бетінде споруляцияның болуы сияқты зақымданудың типтік белгілерімен сипатталды. Ал төзімді будандарға ауру симптомдары мүлде байқалмады немесе споруляциясыз әлсіз белгілер ғана тіркелді (кесте 2).

Кесте 2

Қазақстандық 70 күнбағыс буданын 330-расасына төзімділігі бойынша топтастыру нәтижелері

Үлгі нөмірі	Төзімділік нәтижелері	Үлгі нөмірі	Төзімділік нәтижелері	Үлгі нөмірі	Төзімділік нәтижелері
1	Т	25	С	49	С
2	Т	26	С	50	С
3	Т	27	С	51	С
4	Т	28	С	52	С
5	Т	29	С	53	С
6	Т	30	С	54	С
7	Т	31	С	55	С
8	С	32	С	56	С
9	С	33	С	57	С
10	С	34	С	58	С
11	С	35	С	59	С
12	С	36	С	60	С
13	С	37	С	61	С
14	С	38	С	62	С
15	С	39	С	63	С
16	С	40	С	64	С

Үлгі нөмірі	Төзімділік нәтижелері	Үлгі нөмірі	Төзімділік нәтижелері	Үлгі нөмірі	Төзімділік нәтижелері
17	С	41	С	65	С
18	С	42	С	66	С
19	С	43	С	67	С
20	С	44	С	68	С
21	С	45	С	69	С
22	С	46	С	70	С
23	С	47	С		
24	С	48	С		
Ескерту: Т – Төзімді; С – Сезімтал					

Зерттеу нәтижелерін талдау барысында будандардың көп бөлігі сезімтал екенін, ал төзімді үлгілердің үлесі шектеулі болғанын көрсетті. Анықталған төзімді генотиптер күнбағыстың ЖАҰ ауруына төзімділігін арттыруға бағытталған селекциялық бағдарламалар үшін практикалық маңызға ие.

Талқылау

Молекулалық-генетикалық сараптамалар нәтижесінде бөлініп алынған изоляттың күнбағыстың Жалған ақ ұнтағының қоздырғышы, яғни *Plasmopara halstedii* түріне жататыны расталды. 28S рДНҚ бөлігін амплификациялау және одан кейінгі секвенирлеу морфологиялық талдау нәтижелерін дәлелдеп, қоздырғыш диагностикасының растығын көрсетті. Дәл осы молекулалық тәсілдер жоғары спецификалығы мен дәлдігіне байланысты *Pl. halstedii*-ді идентификациялау үшін кеңінен қолданылады [1, 5]. Бұған дейін де ПТР-тестілеудің өсімдік сынамаларында осы патогенді анықтау мен таралуын бақылауда тиімділігі көрсетілген [5, 18, 19]. Сондай-ақ, 28S рДНҚ аймағы *Plasmopara* туысы өкілдерінің филогенетикалық салыстыруларында тиімді қолданыс тауып, *Pl. halstedii* кешені ішіндегі туыстық байланыстарды талдау мен молекулалық идентификация жасауда жоғары ақпараттылық мәнге ие [20].

330-расаны анықтаудың практикалық маңызы зор, өйткені патоген популяциясының расалық құрамы селекциялық қысым әсерінен үнемі өзгеріп отырады. Бұрын тиімді болған будандардың төзімділігінің бұзылуына *Pl. halstedii*-дің қарқынды түрішілік өзгергіштігінің кесірінен пайда болған жаңа вирулентті расалар ықпал етеді [8]. Мұндай расалық құрам өзгерістері Еуропаның бірқатар елдерінде [8, 9, 21-23] және Ресей Федерациясы аумағында байқалды [10, 11, 24].

Жүргізілген зерттеулерден алынған нәтижелер ШҚО-да 330 расаның бар екенін растап, қоздырғышқа фитопатологиялық бақылауды жалғастыру маңыздылығын көрсетеді. Қазақстандық 70 күнбағыс буданын тексеру барысында үлгілердің көп бөлігі 330-расасына сезімтал екенін анықталды, ал төзімділік генотиптердің тек біраз бөлігінде анықталды. Бұл нәтижелер зерттелген селекциялық материалда төзімділік гендерінің жеткіліксіз деңгейде таралғанын көрсетті. Қазіргі уақытта күнбағысты ЖАҰ-тан қорғаудың ең тиімді тәсілдерінің бірі – Pl-гендері мен олардың әртүрлі комбинацияларын пайдалану [13-16]. *Pl. halstedii*-ге төзімді көптеген гендер анықталып, карталанған, сонымен қатар оларды селекцияда қолдануға мүмкіндік беретін молекулалық маркерлер әзірленген [14, 15, 25].

Бұдан бөлек, 330-расаға төзімділік гені күрделі генетикалық құрылымға ие бірнеше геннің бір-бірімен әрекеттесуінің нәтижесі болуы мүмкін екені көрсетілген [26, 27]. Инфекцияға төзімділік патогеннің консервативті эффекторлы белоктарын тану арқылы қамтамасыз етілуі мүмкін екені анықталған, бұл ұзақ мерзімді, әрі тұрақты иммунитетке ие будандарды жасауға мүмкіндік береді [16]. Осы зерттеуде анықталған төзімді генотиптер болашақта селекция үшін практикалық қызығушылық тудырады.

Алынған мәліметтер *Pl. halstedii*-дің Қазақстандағы расалық құрамына тұрақты түрде бақылау жұмыстарын жүргізу қажет екенін көрсетеді, себебі вирулентті расалардың кездейсоқ таралуы төзімді күнбағыс будандарының тиімділігін айтарлықтай әлсіретеді [28, 29]. ЖАҰ ауруы дақылға зиян келтіретін ең қауіпті ауруларының қатарына жатады, ол өсімдіктерді жүйелі зақымдап, өсуінің тежелуіне, деформацияланған себеттердің қалыптасуына және өнімділіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін [1, 4, 30]. Күнбағыс егістіктерінің ұлғаюы және белсенді өндірілетін жаңа будандардың кеңінен таралған расаларға төзімділігін уақтылы бағалау аса маңызды. Осыған байланысты, алдағы зерттеулер *Pl. halstedii* расалық әртүрлілігін зерттеуге, сондай-ақ селекциялық бағдарламаларға жаңа төзімділік көздерін ізденуге бағытталуы тиіс.

Қорытынды

Зерттеу жұмыстары барысында күнбағыста Жалған ақ ұнтақ ауруының қоздырғышы – *Plasmopara halstedii* изоляты оқшауланып алынып, молекулалық деңгейде идентификацияланды. ПТР-тестілеу және 28S рДНҚ аймағын секвенирлеу нәтижелері бұл изоляттың дәл осы түрге жататынын растады. Халықаралық дифференциалды линиялар жиынтығынан тұратын күнбағыс үлгілерінің фенотиптік белгілерін бағалау арқылы зерттелініп отырған изоляттың 330-расасына жататыны анықталды. Алынған деректер бұл расаның Қазақстанның Шығыс облысындағы егіс алқаптарында кездесетінін нақты дәлелдейді.

Отандық 70 күнбағыс буданын скринингтеу барысында сезімтал, әрі төзімді генотиптер анықталды, дегенмен зерттелген үлгілердің көпшілігі 330 расасына сезімтал болып шықты. Алдағы уақытта анықталған төзімді будандар күнбағыстың ЖАҰ ауруына төзімділігін күшейтуге бағытталған селекциялық бағдарламаларда одан әрі қолдану үшін практикалық қызығушылық тудырады.

Алынған қорытындылар *Pl. halstedii* қоздырғышының расалық құрамына үнемі бақылау жүргізу және тиімді төзімділік көздерін іздеуге бағытталған зерттеулер санын арттыру керектігін көрсетеді.

Авторлардың үлесі

М.Ю.С. – зерттеу тұжырымдамасын әзірледі және оны басқарды; **Т.С.Х., Ж.Р.К., А.М.С.,** және **Г.С.Т** – зертханалық жұмысты жүргізді; **В.С.К., М.Ю.С.** және **Ш.А.М.** – зерттеу нәтижелерін талқылады; **Т.С.Х., Ж.Р.К.** және **Г.С.Т** – мақаланың негізгі мәтінін жазды; **Е.А.С.** – үлгілерді іріктеп, зерттеу материалдарын ұсынды; **М.Ю.С.** және **Ш.А.М.** – мақала мәтінін редакциялады. Авторлар мақаланың түпнұсқасымен танысып, оны жариялауға келісім берді және ұсынылған ғылыми нәтижелер үшін тең дәрежеде жауапты болып табылады.

Қаржыландыру

Бұл зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің гранттық қаржыландыру жобасы аясында жүзеге асырылды: ИРН AP26198457 «GBS және

GWAS әдістерін қолдану арқылы күнбағыстың жалған ақұнтақ ауруына (*Plasmopara halstedii*) төзімділік маркерлерін іздеу және молекулалық-генетикалық зерттеу». Жобаның ғылыми жетекшісі – қауымдастырылған профессор, PhD Сутула М.Ю.

Мүдделер қақтығысы

Авторлар осы зерттеуге қатысты қаржылық, коммерциялық немесе басқа да мүдделер қақтығысының жоқ екенін растайды.

Этикалық нормаларды сақтау

Авторлар орындаған бұл мақалада адамдарды немесе жануарларды зерттеу объектілері ретінде пайдаланған зерттеулер жүргізілмеген.

Әдебиеттер тізімі

1. Gascuel Q, Martinez Y, Boniface MC, et al. The sunflower downy mildew pathogen Plasmopara halstedii. Mol Plant Pathol. 2015;16(2):109-22. https://doi:10.1111/mpp.12164
2. Radanović A, Cvejić S, Jocković M, et al. Conventional and molecular breeding for sunflower nutrition quality improvement. In: Raina A, Wani MR, Laskar RA, et al., editors. Advanced crop improvement. Volume 2: Case studies of economically important crops. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 351-91. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26669-0_13
3. Park CS, Marx GD, Moon YS, et al. Alternative uses of sunflower. In: Sunflower technology and production. 1997. p. 765-807. doi:10.2134/agronmonogr35.c17
4. Spring O. Transition of secondary to systemic infection of sunflower with Plasmopara halstedii – an underestimated factor in the epidemiology of the pathogen. Fungal Ecol. 2009;2(2):75-80. doi:10.1016/j.funeco.2008.12.003
5. Martinez A, Quiroz F, Carrera A. Detection of Plasmopara halstedii in sunflower seeds: a case study using molecular testing. J Saudi Soc Agric Sci. 2021;20(6):395-400. doi:10.1016/j.jssas.2021.04.007
6. Gunacti H. Sunflower diseases and downy mildew (Plasmopara halstedii) in Adana. J Plant Sci Phytopathol. 2023;7(2):66-68. https://doi.org/10.29328/journal.jpsp.1001107
7. Spring O. Spreading and global pathogenic diversity of sunflower downy mildew: review. Plant Prot Sci. 2019;55(3). https://doi.org/10.17221/32/2019-PPS
8. Viranyi F, Gulya TJ. Inter-isolate variation for virulence in Plasmopara halstedii (sunflower downy mildew) from Hungary. Plant Pathol. 1995;44(4):619-24. doi:10.1111/j.1365-3059.1995.tb01685.x
9. Shindrova P. New nomenclature of downy mildew races in sunflower (Plasmopara halstedii Farl. Berlese et de Toni) in Bulgaria (race composition during 2000-2003). Helia. 2005;28(42):57-64. https://doi.org/10.2298/hel0542057s
10. Iwebor M, Antonova T, Saukova S. Changes in the racial structure of Plasmopara halstedii (Farl.) Berl. et de Toni population in the South of the Russian Federation. Helia. 2016;39(64):113-21. doi:10.1515/helia-2016-0008
11. Старина А, Дмитренко Н, Москалева Н. Расовый состав Plasmopara halstedii в условиях Центральной экспериментальной базы ВНИИМК. Кронос. 2022;7(11):78-82. doi:10.5281/zenodo.7106907
12. Рамазанова СА, Бадьянов ЕВ, Савиченко ВГ, и др. Оценка сцепления гена PlArg, контролирующего устойчивость к ложной мучнистой росе у подсолнечника, и микросателлитных локусов ДНК. Масличные культуры. 2022;(3):14-23.

13. Franchel J, Bouzidi MF, Bronner G, et al. Positional cloning of a candidate gene for resistance to the sunflower downy mildew, Plasmopara halstedii race 300. Theor Appl Genet. 2013;126(2):359-67. https://doi.org/10.1007/s00122-012-1984-6

14. Qi LL, Foley ME, Cai XW,et al. Genetics and mapping of a novel downy mildew resistance gene, Pl18, introgressed from wild Helianthus argophyllus into cultivated sunflower (Helianthus annuus L.). Theor Appl Genet. 2016;129(4):741-52. DOI 10.1007/s00122-015-2662-2

15. Qi LL, Talukder ZI, et al. Development and dissection of diagnostic SNP markers for the downy mildew resistance genes PlArg and Pl8 and marker-assisted gene pyramiding in sunflower (Helianthus annuus L.). Mol Genet Genomics. 2017;292(3):551-63. https://doi.org/10.1007/s00438-017-1290-8

16. Pecrix Y, Buendia L, Penouilh-Suzette C, et al. Sunflower resistance to multiple downy mildew pathotypes revealed by recognition of conserved effectors of the oomycete Plasmopara halstedii. Plant J. 2019;97(4):730-48. https://doi.org/10.1111/tpj.14157

17. Ивебор МВ, Антонова ТС, Саукова СЛ. Ложная мучнистая роса подсолнечника на юге России. Защита и карантин растений. 2019;(10):29-33.

18. Ioos R, Laugustin L, Rose S, Tourvieille J, et al. . Development of a PCR test to detect the downy mildew causal agent Plasmopara halstedii in sunflower seeds. Plant Pathol. 2007;56(2):209-18. doi:10.1111/j.1365-3059.2006.01500.x

19. Bouzidi MF, Badaoui S, Cambon F, et al. Molecular analysis of a major locus for resistance to downy mildew in sunflower with specific PCR-based markers. Theor Appl Genet. 2002;104(4):592-600. doi:10.1007/s00122-001-0790-3

20. Molinero-Ruiz ML, Melero-Vara JM, Domínguez J. Inheritance of resistance to two races of sunflower downy mildew (Plasmopara halstedii) in two Helianthus annuus L. lines. Euphytica. 2003;131(1):47-51. https://doi.org/10.1023/A:1023063726185

21. Drábková Trojanová Z, Sedlářová M, et al. Pathogenic variability of Plasmopara halstedii infecting sunflower in the Czech Republic. Plant Pathol. 2018;67(1):136-44. doi:10.1111/ppa.12722

22. Bán R, Kovács A, Nisha N, et al. New and high virulent pathotypes of sunflower downy mildew (Plasmopara halstedii) in seven countries in Europe. J Fungi. 2021;7(7):549.

23. Spring O, Miltner F, Gulya TJ. New races of sunflower downy mildew (Plasmopara halstedii) in Germany. J Phytopathol. 1994;142(4):241-44. https://doi.org/10.1111/j.1439-0434.1994.tb00018.x

24. Iwebor M, Antonova T, Saukova S. Occurrence and distribution of races 713, 733 and 734 of sunflower downy mildew pathogen in the Russian Federation. Helia. 2018;41(69):141-51. https://doi.org/10.1515/helia-2018-0015

25. Ramazanova SA, Badyanov EV, Guchetl SZ. Molecular markers of genes Pl6, Pl13 and PlArg for sunflower breeding on resistance to downy mildew. Oil Crops. 2020;(3):20-27.

26. Choi YJ, Beakes G, Glockling S, et al. Towards a universal barcode of oomycetes – a comparison of the cox1 and cox2 loci. Mol Ecol Resour. 2015;15(6):1275-88. doi:10.1111/1755-0998.12398

27. Molinero-Ruiz ML, Melero-Vara JM, Domínguez J. Inheritance of resistance to race 330 of Plasmopara halstedii in three sunflower lines. Plant Breed. 2002;121(1):61-65. doi:10.1046/j.1439-0523.2002.00654.x

28. Gilley MA, Gulya TJ, Seiler GJ, et al. Determination of virulence phenotypes of Plasmopara halstedii in the United States. Plant Dis. 2020;104(11):2823-31. doi:10.1094/PDIS-10-19-2063-RE

29. Pecrix Y, Dvorak E, Labbé F, et al. Phylogenomics of Plasmopara halstedii reveals genomic regions associated with the breakdown of sunflower downy mildew resistance genes. Mol Ecol. 2026;35(4). doi:10.1111/mec.70270

30. Humann RM, Johnson KD, Wunsch MJ, et al. Evaluation of oxathiapiprolin for the management of sunflower downy mildew. Plant Dis. 2019;103(10):2498-504. doi:10.1094/PDIS-11-18-2045-RE

Молекулярная идентификация изолята *Plasmopara halstedii* и оценка устойчивости гибридов полсолнечника к расе 330 в Казахстане

Т.С. Хоснутдинова[1], Ж.Р. Кали[2], Г.С. Ташкентбаева[3], Ш.А. Манабаева[4], В.С. Киян[5], А.М. Смагулова[6], Е.А. Сулейменов[7], М.Ю. Сутула*[8]

[1,4,8] Лаборатория генетической инженерии растений, Национальный центр биотехнологии, г. Астана, Казахстан
[2,3] Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, г. Астана, Казахстан
[5,6] Лаборатория биоразнообразия и генетических ресурсов, Национальный центр биотехнологии, г. Астана, Казахстан
[7]Опытное хозяйство масличных культур, г. Усть-Каменогорск, Восточный Казахстан

Аннотация. Оомицет *Plasmopara halstedii* является возбудителем ложной мучнистой росы подсолнечника, а также играет важную роль в идентификации рас, оценке устойчивости казахстанских гибридов подсолнечника к данному патогену. Актуальность исследования обусловлена высокой патогенностью заболевания и изменчивостью расового состава популяции возбудителя. Патоген был выделен путем культивирования *in vitro* на картофельно-глюкозном агаре с добавлением сока проростков подсолнечника. Молекулярная идентификация проводилась на основе анализа участка 28S рДНК с использованием ПЦР и последующего секвенирования. Расовая принадлежность определялась методом искусственного заражения дифференциальных линий подсолнечника в контролируемых условиях. Результаты морфологического и молекулярно-генетического анализа подтвердили принадлежность изолята к виду *Pl. halstedii*. На основании реакции дифференциальных линий установлено, что исследуемый изолят относится к расе 330. Скрининг 70 гибридов подсолнечника казахстанской селекции выявил преобладание восприимчивых генотипов и ограниченное число устойчивых форм. Полученные данные свидетельствуют о распространении расы 330 *Pl. halstedii* в Восточно-Казахстанской области и необходимости регулярного фитопатологического мониторинга. Выявленные устойчивые генотипы представляют практический интерес для селекционных программ, направленных на повышение устойчивости подсолнечника к ЛМР.

Ключевые слова: *Plasmopara halstedii*, подсолнечник, Ложная мучнистая роса, раса 330, молекулярная идентификация, устойчивость, гибриды подсолнечника.

Molecular Identification of a Plasmopara halstedii Isolate and Assessment of Sunflower Hybrid Resistance to Race 330 in Kazakhstan

T.S. Khosnutdinova[1], Zh.R. Kali[2], G.S. Tashkentbayeva[3], Sh.A. Manabayeva[4], V.S. Kiyan5, A.M. Smagulova[6], Y.A. Suleimenov[7], and M.Y. Sutula*[8]

[1,4,8] Laboratory of Plants Genetic Engineering, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan
[2,3] L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

[5,6] Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan
[7]Experimental Farm of Oilseed Crops, Ust-Kamenogorsk, East Kazakhstan

Abstract. The oomycete *Plasmopara halstedii* is the causal agent of sunflower Downy mildew and plays a key role in identifying races and assessing the resistance of Kazakhstan's sunflower hybrids to this pathogen. The relevance of the research is due to the high pathogenicity of the disease and the variability of the pathogen's racial composition. The pathogen was isolated by *in vitro* cultivation on potato-glucose agar supplemented with sunflower sprout juice. Molecular identification was performed based on the analysis of the 28S rDNA region using PCR followed by sequencing. Race identification was carried out by artificial inoculation of differential sunflower lines under controlled conditions. The results of morphological and molecular-genetic analyses confirmed that the isolate belonged to the species Pl. halstedii. Based on the reaction of differential lines, the studied isolate was identified as race 330. Screening of 70 sunflower hybrids of Kazakhstani breeding revealed a predominance of susceptible genotypes and a limited number of resistant forms. The obtained data indicate the distribution of Pl. halstedii race 330 in the East Kazakhstan region and highlight the necessity of regular phytopathological monitoring. The identified resistant genotypes are of practical interest for breeding programs aimed at improving sunflower resistance to downy mildew.

Keywords: *Plasmopara halstedii*, sunflower, Downy mildew, race 330, molecular identification, resistance, sunflower hybrids.

References

1. Gascuel Q, Martinez Y, Boniface MC, et al. The sunflower downy mildew pathogen Plasmopara halstedii. Mol Plant Pathol. 2015;16(2):109-22. doi:10.1111/mpp.12164
2. Radanović A, Cvejić S, Jocković M, et al. Conventional and molecular breeding for sunflower nutrition quality improvement. In: Raina A, Wani MR, Laskar RA, et al., editors. Advanced crop improvement. Volume 2: Case studies of economically important crops. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 351-91. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26669-0_13
3. Park CS, Marx GD, Moon YS, et al. Alternative uses of sunflower. In: Sunflower technology and production. 1997. p. 765-807. doi:10.2134/agronmonogr35.c17
4. Spring O. Transition of secondary to systemic infection of sunflower with Plasmopara halstedii – an underestimated factor in the epidemiology of the pathogen. Fungal Ecol. 2009;2(2):75-80. doi:10.1016/j.funeco.2008.12.003
5. Martinez A, Quiroz F, Carrera A. Detection of Plasmopara halstedii in sunflower seeds: a case study using molecular testing. J Saudi Soc Agric Sci. 2021;20(6):395-400. doi:10.1016/j.jssas.2021.04.007
6. Gunacti H. Sunflower diseases and downy mildew (Plasmopara halstedii) in Adana. J Plant Sci Phytopathol. 2023;7(2):66-68. https://doi.org/10.29328/journal.jpsp.1001107
7. Spring O. Spreading and global pathogenic diversity of sunflower downy mildew: review. Plant Prot Sci. 2019;55(3). https://doi.org/10.17221/32/2019-PPS
8. Viranyi F, Gulya TJ. Inter-isolate variation for virulence in Plasmopara halstedii (sunflower downy mildew) from Hungary. Plant Pathol. 1995;44(4):619-24. doi:10.1111/j.1365-3059.1995.tb01685.x
9. Shindrova P. New nomenclature of downy mildew races in sunflower (Plasmopara halstedii Farl. Berlese et de Toni) in Bulgaria (race composition during 2000-2003). Helia. 2005;28(42):57-64. https://doi.org/10.2298/hel0542057s

10. Iwebor M, Antonova T, Saukova S. Changes in the racial structure of Plasmopara halstedii (Farl.) Berl. et de Toni population in the South of the Russian Federation. Helia. 2016;39(64):113-21. doi:10.1515/helia-2016-0008

11. Starina A, Dmitrenko N, Moskaleva N. Rasovyj sostav Plasmopara halstedii v uslovijah Central'noj jeksperimental'noj bazy VNIIMK [Race composition of Plasmopara halstedii under conditions of the Central Experimental Base of VNIIMK]. Kronos. 2022;7(11):78-82. doi:10.5281/zenodo.7106907. [in Russian]

12. Ramazanova SA, Badyanov EV, Savichenko VG, et al. Ocenka sceplenija gena PlArg, kontrolirujushhego ustojchivost' k lozhnoj muchnistoj rose u podsolnechnika, i mikrosatellitnyh lokusov DNK [Assessment of linkage between the PlArg gene controlling resistance to downy mildew in sunflower and microsatellite DNA loci]. Maslichnye kul'tury. 2022;(3):14-23. [in Russian]

13. Franchel J, Bouzidi MF, Bronner G, et al. Positional cloning of a candidate gene for resistance to the sunflower downy mildew, Plasmopara halstedii race 300. Theor Appl Genet. 2013;126(2):359-67. https://doi.org/10.1007/s00122-012-1984-6

14. Qi LL, Foley ME, Cai XW, et al. Genetics and mapping of a novel downy mildew resistance gene, Pl18, introgressed from wild Helianthus argophyllus into cultivated sunflower (Helianthus annuus L.). Theor Appl Genet. 2016;129(4):741-52. DOI 10.1007/s00122-015-2662-2

15. Qi LL, Talukder ZI, Hulke BS, et al. Development and dissection of diagnostic SNP markers for the downy mildew resistance genes PlArg and Pl8 and marker-assisted gene pyramiding in sunflower (Helianthus annuus L.). Mol Genet Genomics. 2017;292(3):551-63. https://doi.org/10.1007/s00438-017-1290-8

16. Pecrix Y, Buendia L, Penouilh-Suzette C, et al. Sunflower resistance to multiple downy mildew pathotypes revealed by recognition of conserved effectors of the oomycete Plasmopara halstedii. Plant J. 2019;97(4):730-48. https://doi.org/10.1111/tpj.14157

17. Iwebor MV, Antonova TS, Saukova SL, et al. Lozhnaja muchnistaja rosa podsolnechnika na juge Rossii [Downy mildew of sunflower in the south of Russia]. Zashchita i karantin rastenij. 2019;(10):29-33. [in Russian]

18. Ioos R, Laugustin L, Rose S, Tet al. Development of a PCR test to detect the downy mildew causal agent Plasmopara halstedii in sunflower seeds. Plant Pathol. 2007;56(2):209-18. doi:10.1111/j.1365-3059.2006.01500.x

19. Bouzidi MF, Badaoui S, Cambon F, et al. Molecular analysis of a major locus for resistance to downy mildew in sunflower with specific PCR-based markers. Theor Appl Genet. 2002;104(4):592-600. doi:10.1007/s00122-001-0790-3

20. Molinero-Ruiz ML, Melero-Vara JM, Domínguez J. Inheritance of resistance to two races of sunflower downy mildew (Plasmopara halstedii) in two Helianthus annuus L. lines. Euphytica. 2003;131(1):47-51. https://doi.org/10.1023/A:1023063726185

21. Drábková Trojanová Z, Sedlářová M, Pospíchalová R, Lebeda A. Pathogenic variability of Plasmopara halstedii infecting sunflower in the Czech Republic. Plant Pathol. 2018;67(1):136-44. doi:10.1111/ppa.12722

22. Bán R, Kovács A, Nisha N, et al. New and high virulent pathotypes of sunflower downy mildew (Plasmopara halstedii) in seven countries in Europe. J Fungi. 2021;7(7):549.

23. Spring O, Miltner F, Gulya TJ. New races of sunflower downy mildew (Plasmopara halstedii) in Germany. J Phytopathol. 1994;142(4):241-44. https://doi.org/10.1111/j.1439-0434.1994.tb00018.x

24. Iwebor M, Antonova T, Saukova S. Occurrence and distribution of races 713, 733 and 734 of sunflower downy mildew pathogen in the Russian Federation. Helia. 2018;41(69):141-51. https://doi.org/10.1515/helia-2018-0015

25. Ramazanova SA, Badyanov EV, Guchetl SZ. Molecular markers of genes Pl6, Pl13 and PlArg for sunflower breeding on resistance to downy mildew. Oil Crops. 2020;(3):20-27.

26. Choi YJ, Beakes G, Glockling S, et al. Towards a universal barcode of oomycetes – a comparison of the cox1 and cox2 loci. Mol Ecol Resour. 2015;15(6):1275-88. doi:10.1111/1755-0998.12398

27. Molinero-Ruiz ML, Melero-Vara JM, Domínguez J. Inheritance of resistance to race 330 of Plasmopara halstedii in three sunflower lines. Plant Breed. 2002;121(1):61-65. doi:10.1046/j.1439-0523.2002.00654.x

28. Gilley MA, Gulya TJ, Seiler GJ, et al. Determination of virulence phenotypes of Plasmopara halstedii in the United States. Plant Dis. 2020;104(11):2823-31. doi:10.1094/PDIS-10-19-2063-RE

29. Pecrix Y, Dvorak E, Labbé F, et al. Phylogenomics of Plasmopara halstedii reveals genomic regions associated with the breakdown of sunflower downy mildew resistance genes. Mol Ecol. 2026;35(4). doi:10.1111/mec.70270

30. Humann RM, Johnson KD, Wunsch MJ, et al. Evaluation of oxathiapiprolin for the management of sunflower downy mildew. Plant Dis. 2019;103(10):2498-504. doi:10.1094/PDIS-11-18-2045-RE

Авторлар туралы мәліметтер:

Татьяна Сергеевна Хоснутдинова – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, Ұлттық биотехнология орталығының Өсімдіктердің генетикалық инженериясы зертханасының ғылыми қызметкері, Қорғалжын тас жолы, 13/5, 010000, Астана қ., Қазақстан.

Жанна Русланкызы Кали – Л.Н. Гумилев атындағы Евразия ұлттық университетінің бакалавриат студенті, Қ. Сәтпаев көшесі, 2, 010008, Астана, Қазақстан.

Гулжамал Санжаровна Ташкентбаева – Л.Н. Гумилев атындағы Евразия ұлттық университетінің магистратура студенті, Қ. Сәтпаев көшесі, 2, 010008, Астана, Қазақстан.

Шуга Аскаровна Манабаева – биология ғылымдарының кандидаты, профессор, Ұлттық биотехнология орталығының Өсімдіктердің генетикалық инженериясы зертханасының меңгерушісі, Қорғалжын тас жолы, 13/5, 010000, Астана қ., Қазақстан.

Владимир Сергеевич Киян – PhD, профессор, Ұлттық биотехнология орталығының Биоәртүрлілік және генетикалық ресурстар зертханасының меңгерушісі, Қорғалжын тас жолы, 13/5, 010000, Астана қ., Қазақстан.

Айнура Муратовна Смагулова – биология ғылымдарының кандидаты, Ұлттық биотехнология орталығының Биоәртүрлілік және генетикалық ресурстар зертханасының аға ғылыми қызметкері, Қорғалжын тас жолы, 13/5, 010000, Астана қ., Қазақстан.

Ермек Аскербекулы Сулейменов – Майлы дақылдардың тәжірибелік шаруашылығының селекция және тұқым шаруашылығы бөлімінің жетекшісі, Солнечное ауылы, Мира көшесі, 2а, 070518, Өскемен қ., Шығыс Қазақстан обл., Қазақстан.

Максим Юрьевич Сутула – хат-хабар авторы, PhD, қауымдастырылған профессор, Ұлттық биотехнология орталығының Өсімдіктердің генетикалық инженериясы зертханасының жетекші ғылыми қызметкері, Қорғалжын тас жолы, 13/5, 010000, Астана қ., Қазақстан.

Сведения об авторах:

Татьяна Сергеевна Хоснутдинова – Магистр естественных наук, научный сотрудник лаборатории генетической инженерии растений, Национальный центр биотехнологии,

Коргалжинское шоссе, 13/5, 010000, г. Астана, Казахстан.

Жанна Русланкызы Кали – студент бакалавриата, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. К. Сатпаева, 2, 010008, г. Астана, Казахстан.

Гулжамал Санжаровна Ташкентбаева – студент магистратуры, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. К. Сатпаева, 2, 010008, г. Астана, Казахстан.

Шуга Аскаровна Манабаева – кандидат биологических наук, профессор, заведующий лабораторией генетической инженерии растений, Национальный центр биотехнологии, Коргалжинское шоссе, 13/5, 010000, г. Астана, Казахстан.

Владимир Сергеевич Киян – PhD, профессор, заведующий лабораторией биоразнообразия и генетических ресурсов, Национальный центр биотехнологии, Коргалжинское шоссе, 13/5, 010000, г. Астана, Казахстан.

Айнура Муратовна Смагулова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоразнообразия и генетических ресурсов, Национальный центр биотехнологии, Коргалжинское шоссе, 13/5, 010000, г. Астана, Казахстан.

Ермек Аскербекулы Сулейменов – руководитель отдела селекции и семеноводства, Опытное хозяйство масличных культур, село Солнечное, ул. Мира, 2а, 070518, г. Усть-Каменогорск, Восточно-Казахстанская обл., Казахстан.

Максим Юрьевич Сутула – автор-корреспондент, PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической инженерии растений, Национальный центр биотехнологии, Коргалжинское шоссе, 13/5, 010000, г. Астана, Казахстан.

Authors' information:

Tatyana Sergeevna Khosnutdinova – Master of Science, Research Scientist, Laboratory of Plants Genetic Engineering, National Center for Biotechnology, 13/5 Korgalzhyn Highway, 010000, Astana, Kazakhstan.

Zhanna Ruslankyzy Kali – Bachelor's student, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satbayev St., 010008, Astana, Kazakhstan.

Guljamal Sanjarovna Tashkentbayeva – Master's student, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satbayev St., 010008, Astana, Kazakhstan.

Shuga Askarovna Manabayeva – Candidate of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Plants Genetic Engineering, National Center for Biotechnology, 13/5 Korgalzhyn Highway, 010000, Astana, Kazakhstan.

Vladimir Sergeevich Kiyan – PhD, Professor, Head of the Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5 Korgalzhyn Highway, 010000, Astana, Kazakhstan.

Ainura Muratovna Smagulova – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Scientist, Laboratory of Biodiversity and Genetic Resources, National Center for Biotechnology, 13/5 Korgalzhyn Highway, 010000, Astana, Kazakhstan.

Yermek Askarbekuly Suleimenov – Head of the Breeding and Seed Production Department, Pilot Farm of Oil Plants, 2A Mira Street, Solnechnoye Village, 070518, Ust-Kamenogorsk, East Kazakhstan Region, Kazakhstan.

Maxim Yurevich Sutula – Corresponding author, PhD, Associate Professor, Leading Research Scientist, Laboratory of Plants Genetic Engineering, National Center for Biotechnology, 13/5 Korgalzhyn Highway, 010000, Astana, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

IRSTI 76.29.49
Scientific article

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-131-141

Personalized Approach to Therapy Selection in a Patient with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Case

A.T. Bekisheva[1], G.E. Akylzhanova[2], F.S. Olzhayev[3]*

[1]Department of Oncology, NJSC Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
[1]Multidisciplinary Medical Center, Astana, Kazakhstan
[2, 3] Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Astana, Kazakhstan

*(E-mail: [1]19860317@mail.ru , [2]galiya.akylzhanova@nu.edu.kz, *[3]folzhayev@nu.edu.kz)*

Abstract. Anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer (ALK-positive NSCLC) is a molecularly defined subtype of lung cancer in which the optimal sequencing of systemic therapy is essential for achieving long-term disease control. Progression involving the central nervous system (CNS) represents a particular clinical challenge, as intracranial disease control becomes an independent and important treatment objective. The aim of this study was to demonstrate the potential of an individualized approach to treatment selection in a patient with ALK-positive NSCLC who received several consecutive lines of therapy with ALK inhibitors, including lorlatinib after CNS progression. The clinical case was described using data from the patient's medical history, computed tomography and magnetic resonance imaging, morphological, immunohistochemical, and molecular genetic examinations, multidisciplinary team decisions, and information on systemic and radiation therapy. A 40-year-old patient was diagnosed with ALK-positive NSCLC of the lower lobe of the right lung, stage IIIB (T4N2M0). Following disease progression after platinum-based chemotherapy, sequential targeted therapy with crizotinib and ceritinib was administered. When multiple brain metastases developed, the patient received symptomatic radiation therapy followed by chemotherapy. In February 2024, treatment with lorlatinib was initiated. This therapy resulted in clinical improvement, stabilization of the pulmonary lesions, and positive radiological dynamics according to follow-up brain MRI. The presented case highlights the importance of timely molecular profiling, regular assessment of CNS involvement, multidisciplinary decision-making, and personalized selection and sequencing of ALK inhibitors. Lorlatinib may provide effective systemic and intracranial disease control after progression during previous lines of treatment.

Received: 11.09.2026. Accepted: 15.09.2026. Available online: 30.09.2026.

*Corresponding author

Key words: ALK-positive NSCLC, non-small cell lung cancer, lorlatinib, crizotinib, ceritinib, brain metastases, targeted therapy.

Introduction

Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains one of the leading causes of cancer morbidity and mortality. The identification of molecular subtypes of NSCLC has changed approaches to systemic treatment: tyrosine kinase inhibitors play a key role in the presence of driver rearrangements, including the rearrangement of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene [1]. For patients with ALK-positive disease, it is especially important not only to control the systemic process, but also to prevent or treat metastatic CNS damage [2].

Brain damage in ALK-positive NSCLC is common and can determine a patient's prognosis, functional status, and quality of life [2]. Therefore, when choosing therapy after progression on early ALK inhibitors, it is necessary to take into account the activity of the drug against intracranial foci, previous therapy, tolerability and dynamics of the disease according to imaging data [3].

Lorlatinib is a next-generation ALK/ROS1 inhibitor designed to cross the blood-brain barrier [4]. The presented clinical example illustrates the practical importance of consistent use of ALK inhibitors and the transition to lorlatinib in a patient with confirmed progression in the central nervous system.

The aim of the study was to demonstrate the possibilities of an individualized approach to the choice of therapy in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer with the consistent use of ALK inhibitors, including the appointment of lorlatinib after the progression of the disease in the central nervous system.

Materials and methods

The material was prepared on the basis of a presentation clinical example containing information about the patient, examination data, decisions of a multidisciplinary group, conducted systemic and radiation therapy, as well as the results of control CT and MRI studies.

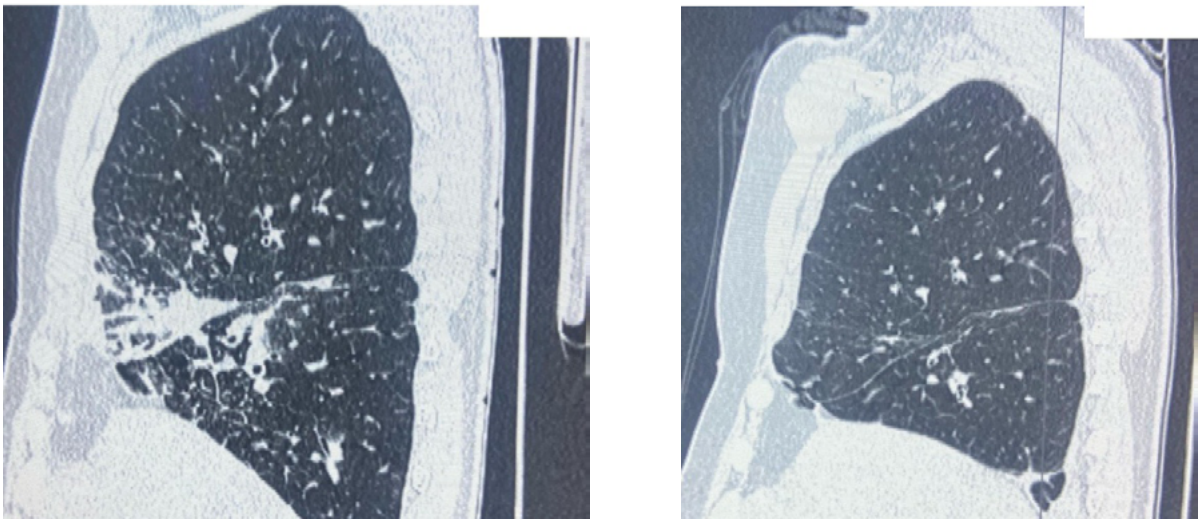
Patient information: Patient P., a 40-year-old male, non-smoker, has been observed since 2021. Diagnosis: malignant neoplasm of the lower lobe of the right lung, stage IIIB, T4N2M0; ALK-positive NSCLC. No metastatic brain damage was detected at the time of initial follow-up. The complaints included headaches, weakness, and periodic dizziness. In November 2020, the patient had a history of interstitial pneumonia on the right, associated with COVID-19.

Primary diagnosis: A CT scan of the chest organs from 05.01.2021 revealed signs of a malignant neoplasm of the right lung with multiple foci up to 35 mm, after which the patient was referred to an oncological center for further examination. Fibrobronchoscopy on 02.02.2021 showed no pathological changes. According to chest X-ray data from 02.02.2021, a focal formation in the right lung is described, requiring a differential diagnosis.

According to the decision of the multidisciplinary group dated 02/03/2021, surgical treatment is recommended. Diagnostic thoracotomy was performed on 04/15/2021. According to the data from an immunohistochemical study dated 04/23/2021, bronchiol-alveolar cancer, M8252/3, was established. A molecular genetic study dated 04/30/2021: no mutation of the epidermal growth factor receptor was detected; ALK 3+, PD-L1 expression was noted.

Treatment and dynamics of the disease: Palliative chemotherapy followed by a CT scan of the chest organs was recommended at the meeting of the multidisciplinary group on 05.27.2021. The patient received 4 courses of chemotherapy according to the pemetrexed + platinum drug

scheme. CT scan of the brain from 10/19/2021 revealed no pathological changes, but CT scan of the chest organs from 10/19/2021 showed the progression of the tumor process (Figure 1A).



А Б

Figure 1. Patient P., a 40-year–old man, diagnosed with malignant neoplasm of the lower lobe of the right lung, stage IIIB, T4N2M0; ALK–positive NSCLC: A - baseline study (2021); B - control study (2024).

Source: photo of the authors

After the progression to platinum-containing chemotherapy on 10/27/2021, it was decided to prescribe targeted therapy with crizotinib. After the first courses of treatment, according to CT scans of the chest organs from 03/24/2022, signs of a malignant process of the lower lobe of the right lung and carcinomatosis of the right lung persisted without obvious negative dynamics; MRI of the brain from 03/26/2022 revealed no pathological changes. At the meeting of the MDG dated 04/05/2022, the condition was assessed as stabilization, and it was recommended to continue crizotinib.

After 5 courses of crizotinib, according to CT scans of the chest organs from 06/07/2022, progression of the process was recorded. At the meeting of the MDG dated 06/20/2022, a change of targeted therapy to ceritinib was recommended. After 3 courses of ceritinib, CT scan from 09/29/2022 showed positive dynamics in relation to malignant neoplasm of the lower lobe of the right lung, CT signs of right-sided hydrothorax were also described. The follow-up course was completed on 10/26/2022; the patient was subsequently treated inpatient for duodenal ulcer.

Progression with damage to the central nervous system. In April 2023, there were complaints of headaches. CT scan of the brain from 04/20/2023 revealed multiple pathological formations in the brain substance on both sides, more than 10 foci, with a maximum size of up to 21x22 mm in the left temporal region, peripheral contrast enhancement and zones of perifocal edema. The conclusion corresponded to a secondary metastatic brain lesion.

According to the decision of the MDG dated 04/20/2023, the patient was recommended a symptomatic course of remote gamma therapy/radiation therapy; the patient was hospitalized in the radiation therapy department, where a symptomatic course of treatment was carried out. In the future, according to the decision of the MDG dated 06.06.2023, platinum-containing chemotherapy with a follow-up examination is recommended. The patient received 7 courses

of chemotherapy. The CT scan from 08/14/2023 was regarded as without dynamics, and the CT scan of the brain from 08/10/2023 showed a partial response to treatment.

Lorlatinib therapy. Targeted therapy with lorlatinib has been launched since February 2024. The treatment was well tolerated. According to CT scans of the chest organs from 10/23/2024, in comparison with the study from 03/18/2024, stabilization of the malignant process in the lower lobe of the right lung was noted (Figure 1B). An MRI scan of the brain from 02.10.2024 showed a positive trend in the form of a decrease in the size of foci.

A CT scan of the brain from 06/21/2024 described a secondary lesion of the temporal lobe of the left hemisphere of the brain of a metastatic nature without visible dynamic changes compared to CT scans from 12/01/2023; previously described formations in other departments were not contoured during contrast-free examination. Collectively, the data from the control studies corresponded to the stabilization of the process and positive dynamics against the background of continued therapy with lorlatinib.

Safety and laboratory monitoring. Against the background of lorlatinib therapy, the presented material indicates the absence of clinically significant adverse reactions in the lipid profile. The total cholesterol level was: October 2024 — 4.2 mmol/L; November 2024 — 5.4 mmol/L; December 2024 — 3.6 mmol/L; January 2025 — 5.3 mmol/L.

Biochemical blood test from 02/17/2025: total protein — 65 g/l, urea — 3.56 mmol/L, creatinine — 93 mmol/L, total bilirubin — 9.2 mmol/l, ALT — 15.45 units/l, AST — 8.75 units/l, glucose — 5.00 mmol/L. The obtained indicators did not require discontinuation of therapy according to the data presented.

Results

As a result of consistent application of systemic approaches — platinum-containing chemotherapy, early—generation ALK inhibitors, radiation therapy for CNS progression, repeated chemotherapy and subsequent administration of lorlatinib - clinical improvement, stabilization of the process in the lungs, and positive dynamics from the side of metastatic foci of the brain were achieved. According to the patient's profile, a total of 4 courses of primary chemotherapy, 5 courses of crizotinib, 5 courses of ceritinib, 7 courses of subsequent chemotherapy, and 15 courses of lorlatinib were performed. The full timeline of the clinical case is shown in Table 1.

Table 1

Timeline of a clinical case

Date/period	Key event
November 2020	Interstitial pneumonia on the right associated with COVID-19.05.01.2021
05.01.2021	chect CT: signs of malignant tumor of the right lung, multiple foci up to 35 mm
15.04.2021	Diagnostic thoracotomy.
23-30.04.2021	IHC: bronchiol-alveolar cancer; MGI: epidermal growth factor receptor negative, ALK3+, PD-L1 expression.
May-October 2021	4 courses of chemotherapy пеметрекседwith pemetrexed + platinum; further progression by CT OGK.

October 2021-June 2022	Targeted crizotinib therapy; initial stabilization, then progression after 5 courses.
June-October 2022	Change of therapy to ceritinib; after 3 courses - positive dynamics on CT.
20. 04.2023	brain CT: multiple brain metastases; a symptomatic course of radiation therapy was performed.
June-August 2023	Platinum-containing chemotherapy; partial brain CT response.
February 2024	Lorlatinib therapy has been initiated.
21.06.2024	CT: metastatic focus with no visible negative dynamics; some of the previously described foci are not contoured.
02.10.2024	Brain MRI: positive dynamics, reduction in the size of foci.
23.10.2024	Chest CT: stabilization of the process in the lower lobe of the right lung.
17.02.2025.	Biochemical control without significant deviations that require discontinuation of therapy according to the presented data.

Discussion

This clinical example highlights the need for early molecular genetic testing in patients with NSCLC. In this case, it was the identification of the ALK-positive status that determined the possibility of switching from standard chemotherapy to consistent targeted therapy.

The initial use of crizotinib provided a period of stabilization, but further systemic progression was noted. The change of therapy to ceritinib was accompanied by positive dynamics, reflecting the importance of consistent use of ALK inhibitors while maintaining the dependence of the tumor on the ALK signaling pathway. However, the subsequent progression with multiple brain damage required a review of treatment tactics.

CNS damage is one of the key clinical problems in ALK-positive NSCLC. In this case, the development of multiple brain metastases was accompanied by clinical symptoms and required radiation therapy. After that, the patient received additional chemotherapy with a partial response according to the CT scan of the brain.

The appointment of lorlatinib in February 2024 has led to stabilization of the systemic process and positive dynamics according to brain MRI data. This is especially important given the previous therapy with two ALK inhibitors and the confirmed damage to the central nervous system. The clinical example demonstrates that when choosing the next line of therapy, it is necessary to take into account not only the fact of systemic progression, but also the localization of progression, primarily intracranial foci.

Security monitoring is of particular importance. Lorlatinib is characterized by potential adverse reactions from the lipid profile, nervous system, body weight and peripheral edema. There was no clinically significant hypercholesterolemia in the presented material; biochemical parameters from 02/17/2025 remained without significant deviations. Nevertheless, in real practice, patients on lorlatinib require regular assessment of their lipid profile, neurological and cognitive status, body weight, edematous syndrome, and the need for dose adjustment.

Our results are consistent with data from international studies, which also show that lorlatinib controls brain tumors well in patients who have already received first- and second-generation

ALK inhibitors [5, 6]. For example, Bauer et al. It was noted that the drug gives a noticeable and long-lasting effect even with metastases in the central nervous system. This is explained by the fact that it penetrates well through the blood-brain barrier [5]. Compared with ceritinib and crizotinib, lorlatinib provides at least no worse, and often more pronounced, control of intracranial manifestations. This is confirmed by both clinical data and meta-analyses [7, 8]. However, due to the nature of the undesirable effects of lorlatinib, including possible cognitive impairment, the work of a team of specialists is especially important. This approach should include regular monitoring of lipids and cognitive state in order to adjust treatment in time, if necessary, and maintain a good quality of life for the patient [5, 6].

The evidence base for targeted treatment of ALK-positive NSCLC developed from the identification of the EML4-ALK fusion and the initial demonstration of clinical activity with crizotinib [9, 10], followed by randomized trials that established crizotinib as an effective systemic treatment [11, 12] and studies confirming the efficacy of ceritinib [13, 14]. Subsequent phase III trials demonstrated improved systemic and intracranial disease control with alectinib [15, 16], brigatinib [17, 18], and ensartinib [19], while the global phase II study of lorlatinib confirmed clinically meaningful activity after previous ALK inhibitors, including in patients with CNS metastases [20]. Molecular studies have shown that resistance may arise through secondary ALK mutations, compound mutations, and bypass signaling mechanisms [21-23], and clinical observations emphasize the prognostic importance of brain metastases in this population [24]. Additional studies support the systemic and intracranial activity of brigatinib [25, 26] and alectinib [27-29] after crizotinib failure. Current molecular-testing recommendations and international clinical guidelines therefore support timely biomarker testing and biomarker-directed treatment selection for advanced NSCLC [30-32].

Conclusion

This clinical example well demonstrates how important an individual approach is in the treatment of ALK-positive NSCLC. Step-by-step systemic therapy, timely detection of progression, control of CNS damage, and the transition to lorlatinib made it possible to improve the patient's condition, keep the disease in the lungs under control, and achieve positive changes in brain metastases.

To successfully manage such patients, molecular testing, regular CT and MRI monitoring, discussion of therapeutic tactics in a team of specialists, and careful monitoring of the undesirable effects of targeted therapy are especially needed.

Author contributions:

A.M., R.Zh. - conceptualization; **A.B., U.K** - project administration.; **R.Zh., A.K.** – investigation; **R.Zh., A.B.** - interpretation of results; **R.Zh., D.B., A.M.** - manuscript preparation.

Funding: This study was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR24992841).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards. All procedures performed in this study involving a human participant were in accordance with the ethical standards of the national research ethics committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed voluntary consent was obtained from the patient for participation

and for the publication of clinical data and accompanying diagnostic images. All patient data were anonymized to ensure confidentiality and protect the patient's privacy.

References

1. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. J Clin Oncol. 2024;42(29):3400–3409. doi:10.1200/JCO.24.00581

2. Ardizzoni A, Cortinovis D, Gori B, et al. Lorlatinib atypical safety profile in ALK-positive aNSCLC: tips for management from an Italian expert panel. Future Oncol. 2026;22(3):383–393. doi:10.1080/14796694.2025.2612605

3. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, et al. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. Oncologist. 2019;24(8):1103–1110. doi:10.1634/theoncologist.2018-0380

4. Pfizer Inc. Lorlatinib. Summary of Product Characteristics [Internet]. 2023 Apr [cited 2026 May 13]. Available from: Pfizer Medical Information – Lorviqua

5. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, et al. Brain penetration of lorlatinib: cumulative incidences of CNS and non-CNS progression with lorlatinib in patients with previously treated ALK-positive non-small-cell lung cancer. Target Oncol. 2020;15(1):55–65. doi:10.1007/s11523-020-00702-4

6. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1590–1599. doi:10.1016/S1470-2045(17)30680-0

7. Gristina V, Mantia ML, Iacono F, et al. The emerging therapeutic landscape of ALK inhibitors in non-small cell lung cancer. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(12):474. doi:10.3390/ph13120474

8. Andō K, Manabe R, Kishino Y, et al. Comparative efficacy of ALK inhibitors for treatment-naïve ALK-positive advanced non-small cell lung cancer with central nervous system metastasis: a network meta-analysis. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2242. doi:10.3390/ijms24032242

9. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007;448(7153):561-566. doi:10.1038/nature05945

10. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363(18):1693-1703. doi:10.1056/NEJMoa1006448

11. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-2394. doi:10.1056/NEJMoa1214886

12. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440

13. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;370(13):1189-1197. doi:10.1056/NEJMoa1311107

14. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-929. doi:10.1016/S0140-6736(17)30123-X

15. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795

16. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. Ann Oncol. 2018;29(11):2214-2222. doi:10.1093/annonc/mdy405

17. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2027-2039. doi:10.1056/NEJMoa1810171

18. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. J Thorac Oncol. 2021;16(12):2091-2108. doi:10.1016/j.jtho.2021.07.035

19. Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1617-1625. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3523

20. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1654-1667. doi:10.1016/S1470-2045(18)30649-1

21. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. Cancer Discov. 2016;6(10):1118-1133. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0596

22. Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, et al. Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer. Cancer Discov. 2018;8(6):714-729. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1256

23. Recondo G, Mezquita L, Facchinetti F, et al. Diverse resistance mechanisms to the third-generation ALK inhibitor lorlatinib in ALK-rearranged lung cancer. Clin Cancer Res. 2020;26(1):242-255. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1104

24. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. J Clin Oncol. 2016;34(2):123-129. doi:10.1200/JCO.2015.62.0138

25. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol. 2017;35(22):2490-2498. doi:10.1200/JCO.2016.71.5904

26. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer and brain metastases in two clinical trials. J Clin Oncol. 2018;36(26):2693-2701. doi:10.1200/JCO.2017.77.5841

27. Ou SHI, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. J Clin Oncol. 2016;34(7):661-668. doi:10.1200/JCO.2015.63.9443

28. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(2):234-242. doi:10.1016/S1470-2045(15)00488-X

29. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2014;15(10):1119-1128. doi:10.1016/S1470-2045(14)70362-6

30. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(3):321-346. doi:10.5858/arpa.2017-0388-CP

31. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: ASCO endorsement of the CAP/IASLC/AMP guideline update. J Clin Oncol. 2018;36(9):911-919. doi:10.1200/JCO.2017.76.7293

32. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275

ALK - позитивті кіші жасушалы емес өкпе обыры бар науқаста терапияны таңдаудағы жеке тәсіл: клиникалық жағдай

Бекішева А.Т.[1], Ақылжанова Ғ.Е.[2], Олжаев Ф.С.[3*]

[1]Онкология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан
[1]Көпсалалы медициналық орталық, Астана, Қазақстан
[2, 3]Өмір туралы ғылымдар орталығы, , National Laboratory Astana, Астана, Қазақстан

Аңдатпа. ALK-позитивті ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (ӨҰЖЕО) — өкпе обырының молекулалық тұрғыдан анықталған қосалқы түрі. Бұл жағдайда ауруды ұзақ мерзімді бақылауға қол жеткізу үшін жүйелік терапияның оңтайлы реттілігін таңдау аса маңызды. Орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) зақымдануымен жүретін аурудың үдеуі ерекше клиникалық қиындық туғызады, өйткені интракраниалдық ошақтарды бақылау емдеудің дербес әрі маңызды мақсатына айналады. Зерттеудің мақсаты — ОЖЖ-де ауру үдегеннен кейін лорлатинибті қолдануды қоса алғанда, ALK тежегіштерімен бірнеше дәйекті терапия желісін алған ALK-позитивті ӨҰЖЕО бар пациентте емді жеке таңдаудың мүмкіндіктерін көрсету.

Клиникалық жағдай пациенттің анамнезі, компьютерлік және магниттік-резонанстық томография нәтижелері, морфологиялық, иммуногистохимиялық және молекулалық-генетикалық зерттеулер, мультидисциплинарлық топтың шешімдері, сондай-ақ жүргізілген жүйелік және сәулелік терапия туралы мәліметтер негізінде сипатталды. 40 жастағы пациентке оң өкпенің төменгі бөлігінің ALK-позитивті ӨҰЖЕО диагнозы қойылды: IIIB сатысы (T4N2M0). Құрамында платина бар химиотерапия аяқталғаннан кейін ауру үдегендіктен, кризотинибпен және церитинибпен дәйекті таргеттік терапия жүргізілді. Мида көптеген метастаздар пайда болған кезде пациент симптоматикалық сәулелік терапиядан, кейіннен химиотерапиядан өтті. 2024 жылғы ақпанда лорлатинибпен емдеу басталды. Ем нәтижесінде клиникалық жақсару, өкпедегі ошақтардың тұрақтануы және мидың бақылау МРТ деректері бойынша оң рентгенологиялық динамика байқалды. Ұсынылған жағдай уақтылы молекулалық профильдеудің, ОЖЖ зақымдануын жүйелі бағалаудың, мультидисциплинарлық шешім қабылдаудың, сондай-ақ ALK тежегіштерін жеке таңдау мен дәйекті қолданудың маңыздылығын көрсетеді. Лорлатиниб алдыңғы терапия желілерінде ауру үдегеннен кейін тиімді жүйелік және интракраниалдық бақылауды қамтамасыз етуі мүмкін.

Түйін сөздер: ALK-позитивті NSCLC, өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі, лорлатиниб, кризотиниб, церитиниб, ми метастаздары, мақсатты терапия.

Индивидуальный подход в выборе терапии у пациента с ALK-позитивным немелкоклеточным раком лёгкого: клинический случай

Бекишева А.Т.[1], Акылжанова Г.Е.[2], Олжаев Ф.С.[3*]

[1] Кафедра онкологии, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан
[1] Многопрофильный медицинский центр, Астана, Казахстан
[2, 3]Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Астана, Казахстан

Аннотация. ALK-положительный немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) представляет собой молекулярно определённый подтип рака лёгкого, при котором оптимальная последовательность системной терапии имеет важное значение для достижения длительного контроля заболевания. Особую клиническую сложность представляет прогрессирование с поражением центральной нервной системы (ЦНС), поскольку контроль внутричерепных очагов становится самостоятельной и важной целью лечения. Цель исследования — продемонстрировать возможности индивидуализированного подхода к выбору терапии у пациента с ALK-положительным НМРЛ, последовательно получавшего несколько линий терапии ALK-ингибиторами, включая лорлатиниб после прогрессирования заболевания в ЦНС. Описание клинического случая основано на данных анамнеза пациента, результатах компьютерной и магнитно-резонансной томографии, морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, решениях мультидисциплинарной команды, а также сведениях о проведённой системной и лучевой терапии. У пациента в возрасте 40 лет был диагностирован ALK-положительный НМРЛ нижней доли правого лёгкого, стадия IIIB (T4N2M0). После прогрессирования заболевания по завершении платиносодержащей химиотерапии была последовательно проведена таргетная терапия кризотинибом и церитинибом. При развитии множественных метастазов в головном мозге пациент получил симптоматическую лучевую терапию с последующей химиотерапией. В феврале 2024 года была начата терапия лорлатинибом, которая привела к клиническому улучшению, стабилизации очагов в лёгких и положительной рентгенологической динамике по данным контрольной МРТ головного мозга. Представленный случай подчёркивает важность своевременного молекулярного профилирования, регулярной оценки поражения ЦНС, мультидисциплинарного принятия решений, а также персонализированного выбора и последовательного применения ALK-ингибиторов. Лорлатиниб может обеспечивать эффективный системный и внутричерепной контроль заболевания после прогрессирования на предшествующих линиях терапии.

Ключевые слова: ALK-позитивный НМРЛ, немелкоклеточный рак лёгкого, лорлатиниб, кризотиниб, церитиниб, метастазы в головной мозг, таргетная терапия.

Авторлар туралы мәлімет:

Бекишева Айжан Тәңірбергенқызы – PhD, «Астана медицина университеті» КЕАҚ онкология кафедрасының доценті, «көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МКК онкологы; 010000, Астана, Қазақстан

Ақылжанова Ғалия Ерланқызы - кіші ғылыми қызметкер, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Қазақстан

Олжаев Фархад Сайдикарімұлы– хат-хабар авторы, аға ғылыми қызметкер, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Бекишева Айжан Танирбергеновна – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»; 010000, Астана, Казахстан

Акылжанова Галия Ерлановна - младший научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Казахстан

Олжаев Фархад Сайдикаримович – автор для корреспонденции, старший научный сотрудник, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Казахстан

Authors' information:

Aizhan Bekisheva – PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Astana Medical University, oncologist at Multidisciplinary Medical Center, 010000, Astana, Kazakhstan

Akylzhanova Galiya - junior researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, 010000, Astana, Kazakhstan

Olzhayev Farkhad - corresponding author, senior researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, 010000, Astana, Kazakhstan

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

IRSTI 76.29.49
Review article

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-142-159

Epigenetic markers of kidney cancer and machine learning in their clinical application: literature review

A.R. Zhanymbetova[1], D.A. Begimbetova[2,3]*, A.M. Kukanova[3], U.Y. Kairov[4], A.K. Makishev[5]

[1,3,5] Department of Oncology, NJSC Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
[1]Institute of Innovative Medicine, Astana, Kazakhstan
[2,3] Laboratory of Molecular Oncology, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Astana, Kazakhstan
[4] Laboratory of Bioinformatics and Systems Biology, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Astana, Kazakhstan
[5] Multidisciplinary Medical Center, Astana, Kazakhstan

*(E-mail: [1]202514833@amu.kz, *[2]dinara.begimbetova@nu.edu.kz, [3]kukanova.a@amu.kz, [4]ulybek.kairov@nu.edu.kz, [5]makishev.a@amu.kz)*

Abstract. Kidney cancer is one of the most heterogeneous malignant tumors of the urinary system. Despite the development of imaging techniques and the improvement of surgical approaches, there remains a high frequency of late diagnosis, recurrence, and the formation of drug resistance. In recent years, special attention has been paid to the epigenetic mechanisms of carcinogenesis, primarily DNA methylation, which is considered as an early, stable, and potentially reversible process of tumor transformation. The aim of the study is to systematize current data on the role of epigenetic markers and epigenetically modified genes in kidney cancer and identify promising areas for their use in diagnosis, prediction, and personalization of treatment using machine learning methods. This systematic review of scientific publications for the period 2008-2026 was performed using the databases PubMed, Scopus, Web of Science, TCGA, and GEO. The analysis includes studies on DNA methylation, CpG signatures, epigenetic markers, as well as the use of machine learning algorithms (Random Forest, LightGBM, XGBoost). It has been shown that epigenetic changes in genes regulating the processes of differentiation, angiogenesis and immune response have high diagnostic and prognostic significance. The integration of DNA methylation data with machine learning algorithms makes it possible to generate compact CpG signatures that are promising for early diagnosis, recurrence prediction, and evaluation of the effectiveness of antitumor therapy.

Received: 8.09.2026. Accepted: 11.09.2026. Available online: 30.09.2026.

*Corresponding author

The use of epigenetic markers in combination with machine learning methods opens up new opportunities for personalized oncourology, providing more accurate stratification of patients and optimization of treatment tactics.

Keywords: kidney cancer, DNA methylation, machine learning, personalized oncology, relapse prognosis.

Introduction.

Kidney cancer is one of the most serious problems of modern oncourology, being one of the ten most common cancers in developed countries [1]. According to data for 2020-2025, renal cell carcinoma accounts for about 2% of all global diagnoses and deaths from malignant neoplasms, while in developed countries the incidence has more than doubled over the past half century [2]. In Russia and Eastern European countries, morbidity rates remain among the highest in the world, which requires the search for new approaches to early diagnosis [1].

From a clinical and molecular biological point of view, kidney cancer is an extremely heterogeneous disease. Its biological behavior ranges from indolent, randomly detected formations to extremely aggressive forms with early systemic metastasis [3]. Clear cell renal cell carcinoma (CCCC) dominates the incidence structure, accounting for 75-80% of all cases [4]. Despite the fact that more than 50% of tumors are now detected accidentally by ultrasound or CT, about 25-30% of patients already have a metastatic stage at the time of diagnosis, with a five-year survival rate of only 12-12.3% [4].

Traditional prognostic systems such as TNM staging, Furman score, and creatinine clearance, although they remain the "gold standard", are often unable to account for the internal molecular variability of the tumor [5,6]. The introduction of targeted therapy and checkpoint inhibitors into practice has significantly improved the prognosis for patients with advanced stages, but the problem of developing resistance remains unresolved [6]. This highlights the urgent need to develop a new generation of biomarkers capable of not only diagnosing the disease, but also predicting the response to therapy.

Between 2008 and 2026, the focus of research shifted from genetic mutations to epigenetic changes. Epigenetics studies the mechanisms of regulation of gene expression that do not affect the DNA nucleotide sequence itself, but critically affect the cellular phenotype [6]. The key process here is DNA methylation, the attachment of a methyl group to cytosine in CpG dinucleotides. Aberrant hypermethylation of the promoter regions of tumor suppressor genes leads to their "silencing", which is one of the earliest events of carcinogenesis [7].

Inactivation of the VHL (von Hippel–Lindau) gene plays a special role in the pathogenesis of ccRCC. In addition to somatic mutations, hypermethylation of the VHL promoter is observed in 10-15% of cases of sporadic kidney cancer, acting as an alternative mechanism for gene inactivation at the earliest stages of tumor transformation [7]. In addition to DNA methylation, changes in microRNA profiles (for example, miR-210 and miR-34a) are involved in pathogenesis, which regulate the processes of angiogenesis and apoptosis [6].

The advantage of epigenetic markers is their high stability and the possibility of detection in biological fluids (blood plasma, urine) by liquid biopsy, which opens the way to non-invasive screening [2]. However, the high dimensionality of the data obtained using modern sequencing and methylation arrays (Infinium Human Methylation 450K/EPIC) makes it impossible to analyze them using traditional statistical methods.

This is where artificial intelligence technologies come to the fore. Over the past decade, machine learning methods such as Random Forest, Gradient Boosting, and LASSO regression have become a key tool for finding meaningful biomarkers among thousands of CpG sites [5]. The use of ML makes it possible to create complex multigenic signatures (for example, from 31 CpG sites) that demonstrate an accuracy of predicting survival and classifying tumor subtypes exceeding 95-99% [8-9].

Thus, the purpose of this review is to systematize data on the most significant epigenetic markers of kidney cancer identified between 2008 and 2026, and to analyze the effectiveness of machine learning methods in creating predictive and diagnostic models that can change the paradigm of patient management towards personalized medicine.

Materials and methods

Objective

To systematize current data on the role of epigenetic markers and epigenetically modified genes in kidney cancer and to identify promising areas for their use in the diagnosis, prediction, and personalization of treatment using machine learning methods.

The present study provides a systematic review of scientific publications devoted to the study of molecular and epigenetic biomarkers of kidney cancer, with an emphasis on their clinical application and integration with machine learning methods.

The search for relevant sources was conducted in the international electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, as well as using the resources of The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO). The search time interval covered the period from 2008 to 2026. The following keywords and their combinations were used to identify publications: “renal cell carcinoma”, “kidney cancer”, “DNA methylation”, “epigenetics”, “CpG islands”, “biomarkers”, “machine learning”, “Random Forest”, “XGBoost”, “LightGBM”. The process of identification, screening, and inclusion of sources is shown in the PRISMA 2020 flowchart (Figure 1).

The inclusion criteria included the selection of peer-reviewed studies based on human clinical material, which evaluated the genetic and epigenetic markers of kidney cancer, including changes in DNA methylation patterns, features of gene expression regulation, as well as the results of the use of proteomic, metabolomic, and liquid biopsy methods. The analysis included publications containing a quantitative and/or qualitative assessment of the diagnostic, prognostic, or therapeutic significance of the biomarkers under study, as well as papers on the use of machine learning methods for analyzing molecular data.

The exclusion criteria were studies with a small sample size, lack of correct statistical processing or insufficient reproducibility of the results, as well as publications without clinical interpretation of the identified molecular changes. Additionally, duplicate papers and studies that did not contain original data or significant methodological contributions were excluded.

The initial search allowed us to identify 92 publications. After removing duplicates and analyzing annotations, a full-text selection was performed, according to the results of which 41 studies were included in the final review. Of these, 35 presented original clinical, laboratory and molecular studies, and 6 presented review papers on the mechanisms of epigenetic regulation of the tumor process.

Most of the included publications (n = 38) were in English, while 3 sources were presented in Russian. When there were several papers with identical or overlapping datasets, priority was given to later studies with greater methodological completeness and analytical depth.

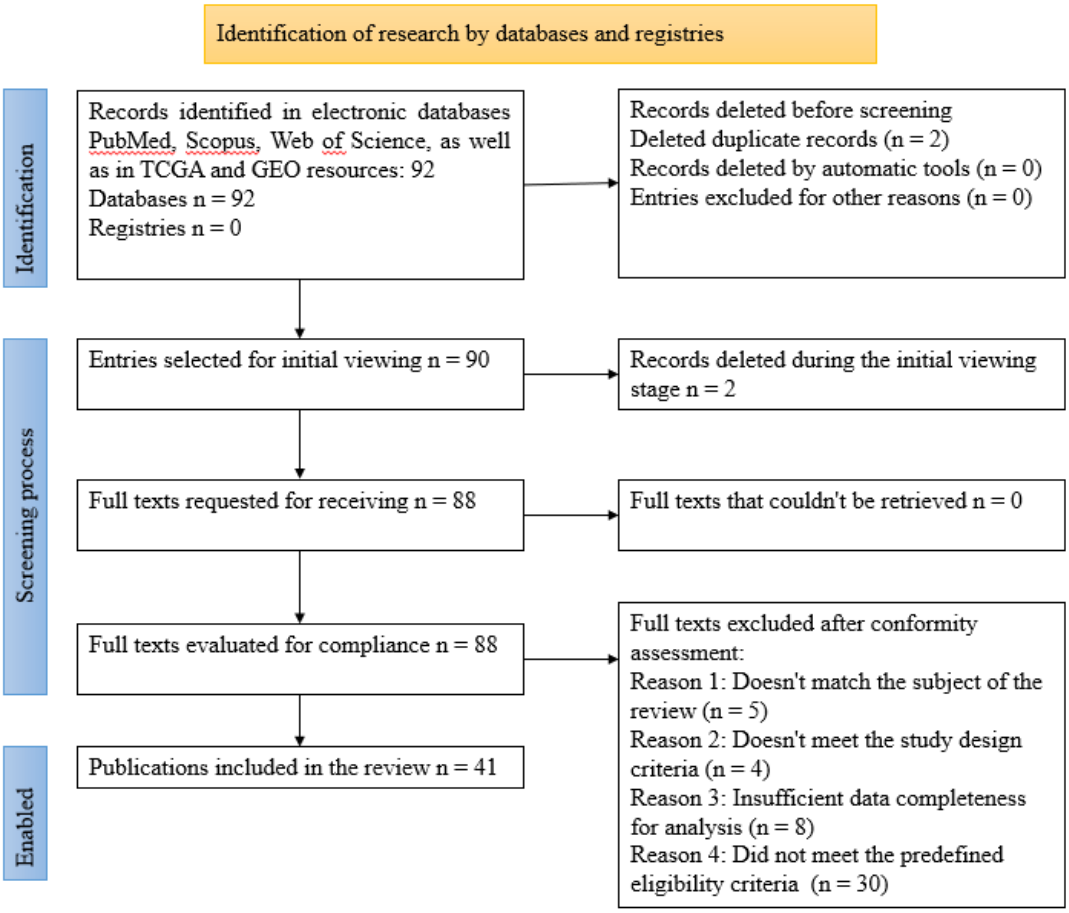


Figure 1. Flowchart of the PRISMA 2020 publication selection process. Source: compiled by the authors

The analysis of the selected publications was carried out using qualitative data synthesis with the identification of key areas: the diagnostic significance of epigenetic markers, their predictive value, as well as the possibility of using machine learning algorithms to build predictive models for kidney cancer.

Results

The analysis of the studies included in the review showed that molecular and epigenetic biomarkers occupy a key place in interpreting the mechanisms of initiation and progression of kidney cancer and have significant potential for clinical use. Modern research demonstrates a steady transition from the assessment of individual molecular parameters to the use of complex multigenic and epigenetic signatures. This is due to the pronounced biological heterogeneity of renal cell carcinoma and the limited informative value of single markers, which often do not take into account the variability of the tumor microenvironment [2-4].

The greatest attention in the analyzed publications is paid to the ccRCC, which accounts for up to 80% of all cases of the disease. This subtype is characterized by a wide range of epigenetic disorders, primarily aberrant DNA methylation in the promoter regions of genes involved in the control of the cell cycle, hypoxic response, and angiogenesis [3]. Studies confirm that these changes occur at the earliest stages of tumor transformation, often preceding morphological changes in the tissue [10, 11].

Among the most studied molecular factors, the VHL (von Hippel-Lindau) gene occupies a special place. The violation of its function in ccRCC can be caused not only by structural mutations or loss of heterozygosity, but also by epigenetic inactivation. Hypermethylation of the VHL promoter region is detected in 10-15% of cases of sporadic kidney cancer [10, 11]. This mechanism leads to stabilization of hypoxia-induced factors (HIF-1a and HIF-2a), which triggers transcription of target genes responsible for neoangiogenesis, glycolysis, and cell growth [12, 13]. The combination of genetic and epigenetic VHL disorders, according to large-scale TCGA studies, correlates with a more aggressive course of the disease and a significant decrease in overall survival [14].

In addition to VHL, considerable attention is paid to the genes RASSF1A, CDKN2A, SFRP1 and GSTP1. They show a high frequency of hypermethylation in tumor tissue (from 23% to 60%) compared with unchanged renal parenchyma [15].

● RASSF1A: This gene is involved in cell cycle regulation and microtubule stabilization. Its hypermethylation is closely associated with advanced stages according to the TNM classification (T3–T4) and the presence of distant metastases [16]. Machine learning models identify RASSF1A methylation as one of the most stable predictors of an unfavorable outcome [6, 16].

● CDKN2A (p16): changes in this locus are considered as an indicator of increased proliferative activity. Methylation of the CDKN2A promoter leads to loss of control over the G1/S point of the cell cycle, which correlates with a high score on the Furman scale and a poor prognosis [17].

● SFRP1: epigenetic suppression of the expression of this gene leads to hyperactivation of the Wnt/β-catenin signaling pathway. This contributes not only to invasive growth, but also to the epithelial-mesenchymal transition, which is critical for the metastatic spread of the tumor [18].

● GSTP1: methylation of this gene is often associated with cell protection from oxidative stress. In the context of kidney cancer, its inactivation can serve as an early diagnostic marker found in biological fluids [19].

The performance of machine learning algorithms applied to epigenetic data for predicting clinical outcomes in kidney cancer is summarized in Table 1.

Table 1

Performance of machine learning algorithms for the analysis of epigenetic data in kidney cancer

Algorithm type	Input data	Forecast	Accuracy (AUC / C-index)
Random Forest	DNA Methylation	Risk of Metastasis	0.88
XGBoost	Epigenetic and Clinical Data	Overall Survival	0.92
Neural Networks	Multi-Genome Profiles	Response to Therapy	0.85
Light GBM	CpG sites (ctDNA)	Early relapse	0.90

Source: compiled by the authors based on data from [6,15-19]

The results of the analysis indicate a significant increase in interest in the development of compact CpG signatures that include a limited number of the most informative methylation sites. Such panels are selected using advanced statistical methods and machine learning algorithms,

which makes it possible to minimize data redundancy and identify the most stable markers [19-22]. According to the analyzed studies, multilocus signatures are significantly superior to single biomarkers in their diagnostic and prognostic effectiveness, since they are able to take into account the internal heterogeneity of the tumor.

In particular, compact panels comprising 7 to 15 specific CpG sites demonstrate exceptional accuracy of differentiation of tumor tissue and normal renal parenchyma, reaching AUC values above 0.90 [5]. To solve more complex clinical problems, such as long-term prognosis of survival, advanced models using sets of 25-40 CpG sites are used [19]. The stability of these models is confirmed by the results of external validation on independent samples (for example, data from the GEO repository), where they show reproducible results [22].

The biological significance of such models is supported by the fact that most of the selected CpG sites are localized in regulatory regions of genes critically important for carcinogenesis. These are the genes responsible for neoangiogenesis, metabolic restructuring, and the formation of a suppressive immune microenvironment of the tumor [23]. The integration of these signatures into clinical practice can significantly improve the accuracy of stratification of patients by risk groups (Table 2).

Table 2

Characteristics of key CpG signatures in kidney cancer (2008-2026)

Biomarker	Sample type	Sensitivity/specificity	Application
SHOX2	Blood plasma	81% / 95%	Monitoring of recurrence after nephrectomy
SEPT9	Blood plasma	68% / 89%	Early screening and diagnosis
RASSF1A	Urine	72% / 90%	Non-invasive screening of risk groups
ctDNA-panel	Blood plasma	>85% (combined sensitivity)	Detection of minimal residual disease

Source: compiled by the authors based on data from [5, 22-23]

Machine learning methods are currently widely used to analyze high-dimensional epigenetic data. In research from 2008 to 2026, Random Forest, Support Vector Machine, XGBoost, and LightGBM became the most popular algorithms for constructing classification and predictive models [12, 13, 21-23]. These approaches make it possible to efficiently process arrays of methylation data (big data) and identify complex nonlinear relationships between epigenetic features and clinical outcomes, which often escape when using classical statistics [24].

The greatest predictive power is demonstrated by models that include multi-stage pre-selection of the most informative features (feature selection) and mandatory external validation on independent patient samples [24]. Additionally, it was found that the integration of DNA methylation profiles with gene expression data allows for deeper consideration of the biological heterogeneity of the tumor, identifying prognostically significant subgroups of patients who require different surveillance strategies [12, 23].

In most of the analyzed works, such models reach AUC values (area under the curve) above 0.85, which confirms their high diagnostic reliability. In separate studies using optimized

CpG signatures and deep learning, an AUC of 0.99 is reported [25]. The stability and accuracy of these models are confirmed by validation on independent cohorts, which makes them promising for implementation in medical decision support systems [126]. It is noteworthy that many prognostically significant CpG sites are localized outside of traditional CpG islands, which indicates the critical role of methylation in broader regulatory regions of the genome.

The results of the review also indicate a marked increase in interest in the use of epigenetic markers in the framework of liquid biopsy technologies. Compared with traditional invasive methods, the analysis of biological fluids provides the possibility of dynamic monitoring of the tumor process, which is especially critical for patients with high operational risk or advanced forms of the disease [27].

Studies show that the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) methylation in blood plasma makes it possible to identify the tumor process at an early stage and monitor the presence of minimal residual disease after surgery [28]. ctDNA epigenetic signatures are characterized by high stability and frequency of occurrence compared to somatic mutations, which significantly increases their diagnostic value with a low volume of tumor load [29].

Special attention is paid to the hypermethylation of the promoter regions of the RASSF1A, VHL, and APC genes. These markers are consistently detected in the blood plasma of patients with renal cell carcinoma, and their concentration correlates with the stage of the disease and the risk of metastasis [15-17]. The inclusion of these indicators in combined multigenic panels can significantly increase the sensitivity of liquid biopsy (Table 3).

Table 3

Epigenetic markers of liquid biopsy in kidney cancer (2008-2026)

Panel Name	Number of Markers	Data Type	Accuracy
CpG Signature 126	126 sites	Methylation Array	0,94
Diagnostic Panel 7	7 genes	Q-MSP	0,89
Survival Signature 31	31 sites	NGS / array	0,91
Integrative Omics	Methylation + RNA	Multiplatform analysis	0,96

Source: compiled by the authors based on data from [21, 25-29]

An analysis of modern publications from 2008-2026 has shown that epigenetic regulation involving microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lnc RNAs) plays a fundamental role in the pathogenesis of kidney cancer. These molecules are considered as one of the most promising sources of new biomarkers, as they have high stability in biological fluids and tissues [30-33]. Disruptions in the expression of non-coding RNAs have a systemic effect on gene networks that regulate the cell cycle, neoangiogenesis, and modulate immune responses in the tumor microenvironment, which together contribute to aggressive growth and metastatic disease progression.

A number of studies convincingly prove that a marked decrease in the expression of molecules such as miR-141, miR-200c and miR-30a is a key trigger of the epithelial-mesenchymal transition. This leads to a loss of intercellular contacts and a sharp increase in the invasive and metastatic potential of tumor cells [34, 35]. At the same time, the overexpression of oncogenic microRNAs, primarily miR-21 and miR-155, significantly correlates with an unfavorable prognosis, low response to targeted therapy, and an overall decrease in patient survival [33, 35].

Of particular interest for precision oncourology is the data on the cross-interaction of different levels of epigenetic regulation. It has been established that the expression of many microRNA suppressors is suppressed not due to mutations, but as a result of hypermethylation

of their own promoter regions [34, 35]. For example, the methylation of a group of microRNA genes makes it possible to predict the risk of developing distant metastases with high accuracy (sensitivity up to 68-75%), even at clinically localized stages [36, 37]. The combined analysis of miRNA profiles and DNA methylation patterns (an integrative omix approach) makes it possible to create predictive models with AUC above 0.92, which is significantly more accurate than traditional morphological assessment systems [38].

Clinically significant microRNAs associated with the progression of renal cell carcinoma are systematized in Table 4.

Table 4

miRNAs associated with the progression and prognosis of kidney cancer (2008-2026)

miRNA	Character of changes	Mechanism of action	Clinical effect
miR-21	Overexpression	PTEN inhibition	Reduction of overall survival
miR-155	Overexpression	Modulation of the immune response	Aggressive course of the disease
miR-200c	Reduced expression	Induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT)	High risk of metastasis
miR-30a	Reduced expression	Activation of the Snail / Slug pathway	Short relapse -free period
miR-141	Reduced expression	Regulation of cell differentiation	Specific subtype marker

Source: compiled by the authors based on data from [32-38]

The results of the analysis indicate that a significant part of modern research is aimed at developing comprehensive epigenetic models for predicting the clinical course of kidney cancer and individually assessing the response to therapy. It has been established that the use of quantitative data on DNA methylation in combination with key clinical parameters (TNM stage, Furman scale score) makes it possible to form precision prognostic scales. Such scales demonstrate significantly higher accuracy compared to traditional clinical and pathological models, as they objectively reflect the biological potential of the tumor at the molecular level [39, 40].

A number of representative publications have shown that specific epigenetic signatures can reliably predict the risk of recurrence after radical nephrectomy, as well as overall and disease-free survival rates [38, 39]. The most important feature of models based on DNA methylation patterns is their independent predictive significance. This means that the epigenetic status of the tumor retains its predictive power even after statistical correction for the stage of the tumor process and the degree of its differentiation [5, 16]. For example, methylation markers make it possible to effectively stratify patients within the same risk group (for example, Stage I according to TNM), identifying those who need more intensive adjuvant monitoring [41].

Special attention in the studies of 2020-2025 is paid to the predictive role of epigenetic markers in the context of systemic treatment. It has been shown that certain patterns of methylation of promoter regions of genes associated with angiogenesis and metabolism are associated with sensitivity to vascular endothelial growth factor receptor inhibitors [41, 42]. In addition,

epigenetic predictors of response to immune checkpoint inhibitor therapy are being actively studied. Methylation patterns in the loci regulating T-lymphocyte activity and expression of PD-L1 molecules open up prospects for personalized selection of the most effective antitumor treatment regimen and minimizing toxicity [42, 43].

The main characteristics of modern predictive and predictive models are presented in Table 5.

Table 5

Epigenetic models for predicting and predicting kidney cancer (2008-2026)

Algorithm type	Input data	Forecast	Accuracy (AUC / C-index)
Random Forest	DNA Methylation	Risk of Metastasis	0,88
XG Boost	Epigenetic and Clinical Data	Overall Survival	0,92
Neural Networks	Multi-Genome Profiles	Response to Therapy	0,85
Light GBM	CpG-sites (ctDNA)	Early relapse	0,90

Source: compiled by the authors based on data from [5, 16, 38-46]

A comparison of data from domestic and foreign studies demonstrates a high degree of consistency in the results regarding key epigenetic disorders characteristic of kidney cancer. Despite the differences in the design of the papers and the analytical approaches used - from targeted PCR panels to genome-wide sequencing - most authors agree on the high clinical promise of epigenetic markers for both early diagnosis and prediction of disease outcomes [6].

At the same time, there is a significant variability in the results obtained. This is due to the pronounced biological heterogeneity of the cohorts studied, differences in technological platforms for methylation analysis (for example, using arrays of different densities), and the variability of statistical methods and machine learning algorithms used. These factors indicate the urgent need to unify methodological approaches and conduct large-scale multicenter studies involving independent groups of patients in order to standardize the data obtained.

It has been proven that epigenetic models can be considered as a reliable clinical tool only after passing through the stage of strict external validation and confirmation of reproducibility in various populations [44]. Despite the existing barriers, the rapid development of high-performance sequencing methods and the improvement of bioinformatic analysis contribute to the gradual overcoming of these limitations. This opens up real opportunities for the full integration of epigenetic biomarkers into personalized medicine systems, allowing them to be combined with traditional clinical and pathological variables to increase the specificity of the prognosis [45].

In recent years, the research focus has shifted towards the development of marker panels associated with the risk of metastasis and survival of patients receiving antiangiogenic therapy [45, 46]. Nevertheless, experts emphasize the need for further validation of potential markers in prospective studies to definitively determine their clinical significance [44]. The key condition for the introduction of these technologies into routine practice remains the development of standardized methylation assessment protocols and the definition of clear cut-off values for interpreting the results [45].

Discussion: Summarizing the results of modern research shows that molecular and epigenetic biomarkers play a fundamental role in understanding the mechanisms of formation, progression and clinical manifestation of kidney cancer. Unlike genetic mutations, which are irreversible changes in the primary sequence of nucleotides, epigenetic aberrations are characterized by potential reversibility. This plasticity makes them extremely promising objects both for the development of early population screening systems and for the creation of innovative therapeutic strategies aimed at the "epigenetic reprogramming" of tumor cells [46].

The data obtained confirm the pronounced epigenetic heterogeneity of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Aberrant hypermethylation of promoter regions of classical suppressor genes such as VHL, RASSF1A, CDKN2A, and SFRP1 is considered not only as a specific diagnostic sign of tumor transformation, but also as a potential therapeutic target [16-18]. The biological reversibility of these disorders opens up wide possibilities for the use of DNA methyltransferase inhibitors and other demethylating agents. Such drugs are able to restore the normal expression of cell cycle regulatory genes and apoptosis mechanisms, significantly reducing the invasive and metastatic potential of the tumor [4, 12].

Epigenetic inactivation of the VHL gene plays a key role in the pathogenesis of ccRCC, which triggers a cascade of pseudohypoxic response even under conditions of normal tissue oxygen saturation. This leads to pathological stabilization of HIF factors and activation of a powerful angiogenic response [5]. Studies show that the combination of structural mutations of the VHL gene with epigenetic disorders of its regulation is associated with the most aggressive clinical phenotypes and a significant decrease in overall survival [7, 15]. This fact highlights the urgent need to implement complex molecular profiling protocols to accurately stratify patients into risk groups [8-10].

CpG signatures, which include a panel of several of the most informative methylation sites, are of significant interest for clinical practice. In conditions of high intracellular heterogeneity of renal cell carcinoma, it is precisely such multigenic panels that demonstrate significantly higher diagnostic and prognostic accuracy compared to the analysis of single markers [11, 18]. Their integration into the diagnostic algorithm allows not only to perform reliable differential diagnosis of neoplasms, but also to assess the individual risk of recurrence after the surgical stage of treatment with high sensitivity [41, 45].

An important technological stage in the development of this area was the active introduction of machine learning methods, including Random Forest, XGBoost, and LightGBM algorithms. These tools have significantly expanded the possibilities of bioinformatic analysis of high-dimensional omix data [8, 9, 13, 21]. Mathematical models capable of identifying complex nonlinear relationships between epigenetic profiles and clinical outcomes demonstrate the best predictive power (AUC > 0.85) when validated on independent patient samples [10, 11, 19].

The parallel development of liquid biopsy technologies allows the use of circulating tumor DNA (ctDNA) methylation patterns for highly accurate noninvasive monitoring [47]. Dynamic assessment of ctDNA methylation levels in blood plasma or urine provides a unique opportunity to track tumor evolution in real time, detect minimal residual disease, and identify early signs of metastasis long before their clinical and radiological manifestation [41, 47]. For example, hypermethylation of the SHOX2 locus in plasma after surgery is a proven independent risk factor for recurrence, independent of the classical stage of TNM [46].

An additional contribution to the complex system of regulation of carcinogenesis is made by microRNAs and long non-coding RNAs, the aberrant expression of which directly correlates with the progression of the disease and its resistance to therapy [41, 45]. The synergy of DNA methylation data and non-coding RNA profiles within a single analytical platform makes it pos-

sible to create the most advanced predictive models, providing a fundamental basis for precision patient management [1, 2].

Despite the obvious progress, the widespread introduction of these biomarkers into the routine practice of oncourologists is currently limited by the lack of internationally accepted standardized protocols, the variability of results between laboratories, and the high cost of technological solutions [48]. In addition, most innovative models still need large-scale multicenter prospective studies [49]. Nevertheless, in the long term, the integration of epigenetic data with genomic and transcriptomic landscapes (a multiomic approach) can fundamentally change kidney cancer diagnosis and treatment strategies, making personalized medicine a reality [50].

Discussion

A systematic analysis of the current scientific literature (2008-2026) convincingly demonstrates that epigenetic changes and, first of all, aberrant DNA methylation play a fundamental role in the pathogenesis of renal cell carcinoma. Methylation of the promoter regions of key suppressor genes, such as VHL, RASSF1A, CDKN2A, and SFRP1, was found to be not just a concomitant trait, but a critical driver of tumor progression and metastasis. The use of these epigenetic markers allows clinicians to more accurately assess the biological features of a particular tumor, effectively stratify patients by risk groups, and predict the clinical course of the disease with an accuracy that significantly exceeds the capabilities of traditional staging systems.

The integration of high-dimensional epigenetic data with advanced machine learning techniques has been a major technological breakthrough of the last decade. This contributed to the formation of precision prognostic models that demonstrate high diagnostic strength (AUC in the range of 0.85-0.92). Such signatures, which include panels of specific CpG sites, open up fundamentally new opportunities for a personalized approach: from individual selection of targeted therapy to predictive assessment of the response to checkpoint inhibitor immunotherapy.

Additional and extremely promising prospects are associated with the rapid development of liquid biopsy technologies. Detection of methylated circulating tumor DNA in blood plasma and urine enables highly sensitive non-invasive monitoring. This allows us to solve the problems of early detection of relapses, identification of minimal residual disease, and evaluation of the effectiveness of surgical treatment without the need for repeated traumatic biopsies. Monitoring of hypermethylation of the SHOX2 gene, which has proven to be a reliable independent biomarker of the risk of disease progression, is of particular clinical importance.

At the same time, despite the obvious success, a comprehensive work on standardization of methodological approaches is necessary for the large-scale introduction of epigenetic biomarkers into the routine clinical practice of oncourological centers. Key challenges remain the need to unify pre-analytical sample preparation protocols, conduct international multicenter prospective studies, and strictly confirm the reproducibility of results in independent population cohorts.

The findings of this systematic review indicate that epigenetic dysregulation, particularly aberrant DNA methylation, constitutes an important component of the molecular pathogenesis of renal cell carcinoma. Altered methylation patterns involving tumor-suppressor genes and regulatory pathways associated with cell-cycle control, apoptosis, angiogenesis, epithelial–mesenchymal transition, and metastatic dissemination may contribute to tumor initiation, progression, and interpatient heterogeneity. The available evidence further suggests that methylation-based biomarkers could complement established clinicopathological parameters by improving diagnostic accuracy, risk stratification, prognostic assessment, and treatment-response prediction. Nevertheless, the clinical applicability of these biomarkers remains limited by methodological

heterogeneity, differences in analytical platforms and sample-processing procedures, relatively small retrospective cohorts, and insufficient external validation.

Future research should therefore prioritize standardized pre-analytical and analytical protocols, prospective multicenter studies, and validation in independent and ethnically diverse patient populations. The integration of epigenetic profiles with genomic, transcriptomic, radiological, and clinical data may facilitate the development of more robust and clinically interpretable predictive models. In parallel, liquid-biopsy approaches based on methylated circulating tumor DNA may provide a minimally invasive strategy for detecting minimal residual disease, monitoring treatment response, and identifying recurrence at an earlier stage.

Overall, the integration of epigenetic and multi-omic data with advanced bioinformatic and machine-learning methods represents a promising direction for precision oncology in renal cell carcinoma. However, successful translation into routine clinical practice will require not only high analytical performance but also demonstrated clinical utility, reproducibility, cost-effectiveness, and compatibility with existing diagnostic and therapeutic workflows. Addressing these requirements may enable epigenetic biomarkers to support more individualized management strategies and, ultimately, contribute to improved outcomes for patients with renal cell carcinoma.

Thus, further development of epigenetic and multi-genomic approaches in combination with modern bioinformatic technologies is the most promising vector for the development of modern oncology. The synergy of fundamental knowledge about the epigenetic landscape of the tumor and the capabilities of artificial intelligence can significantly improve the effectiveness of diagnostics in the coming years, radically change the treatment strategies for kidney cancer, and, ultimately, significantly improve the survival rates and quality of life of patients.

Author Contributions

A.M., A.Zh. - conceptualization; **A.B., U.K.** - project administration; **A.Zh., A.K.** - investigation; **A.Zh., A.B.** - interpretation of results; **A.Zh., D.B., A.M.** - manuscript preparation.

Funding: This study was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR24992841).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards

This article is a literature review and does not involve studies with human participants or animals performed by any of the authors. Therefore, ethics committee approval and informed consent were not required.

References

1. Padala S, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. World J Oncol. 2020;11(3):79–87. doi:10.14740/wjon1279

2. Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith JA, et al. Epidemiology and screening for renal cancer. World J Urol. 2018;36(9):1341–1353. doi:10.1007/s00345-018-2286-7

3. Shanmugasundaram K, Block K. Renal carcinogenesis, tumor heterogeneity, and reactive oxygen species: tactics evolved. Antioxid Redox Signal. 2016;25(12):685–701. doi:10.1089/ars.2015.6569

4. Tang W, Cao Y, Ma X. Novel prognostic prediction model constructed through machine learning on the basis of methylation-driven genes in kidney renal clear cell carcinoma. Biosci Rep. 2020;40(7):BSR20201604. doi:10.1042/BSR20201604

5. Zhang D, Wang Y, Hu X. Identification and comprehensive validation of a DNA methylation-driven gene-based prognostic model for clear cell renal cell carcinoma. DNA Cell Biol. 2020;39(10):1799–1812. doi:10.1089/dna.2020.5601

6. Weaver C, Bin Satter K, Richardson KP, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in renal clear cell carcinoma. Biomedicines. 2022;10(11):2953. doi:10.3390/biomedicines10112953

7. Robinson CM, Lefebvre F, Poon B, et al. Consequences of VHL loss on global DNA methylome. Sci Rep. 2018;8(1):11042. doi:10.1038/s41598-018-21524-5

8. Deng Q, Du Y, Wang Z, et al. Identification and validation of a DNA methylation-driven gene-based prognostic model for clear cell renal cell carcinoma. BMC Genomics. 2023;24(1):124. doi:10.1186/s12864-023-09416-z

9. Yuan T, Edelmann D, Fan Z, et al. Machine learning in the identification of prognostic DNA methylation biomarkers among patients with cancer: a systematic review of epigenome-wide studies. Artif Intell Med. 2023;143:102589. doi:10.1016/j.artmed.2023.102589

10. Faleiro I, Leão R, Binnie A, et al. Epigenetic therapy in urologic cancers: an update on clinical trials. Oncotarget. 2017;8(7):12484–12500. doi:10.18632/oncotarget.14226

11. Joosten SC, Smits KM, Aarts MJ, et al. Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications. Nat Rev Urol. 2018;15(7):430–451. doi:10.1038/s41585-018-0023-z

12. Dewa G, Munier CML, Ballouz S, et al. Machine learning approaches for biomarker discovery using single-cell RNA sequencing. Front Bioinform. 2026;6:1767362. doi:10.3389/fbinf.2026.1767362

13. Panwoon C, Seubwai W, Thanee M, et al. Identification of novel biomarkers to distinguish clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma using bioinformatics and machine learning. PLoS One. 2024;19(6):e0305252. doi:10.1371/journal.pone.0305252

14. Vekariya V, Passi K, Jain CK. Predicting liver cancer on epigenomics data using machine learning. Front Bioinform. 2022;2:954529. doi:10.3389/fbinf.2022.954529

15. Wang Y, Chen L, Ju L, et al. Epigenetic signature predicts overall survival of clear cell renal cell carcinoma. Cancer Cell Int. 2020;20:292. doi:10.1186/s12935-020-01640-x

16. Chen G, Zhang J, Fu Q, et al. Integrative analysis of multi-omics data for liquid biopsy. Br J Cancer. 2023;128(4):505–518. doi:10.1038/s41416-022-02048-2

17. Chen J. Perspective chapter: an update on renal cell carcinoma. In: IntechOpen; 2023. doi:10.5772/intechopen.112633

18. Chen W, Jia Z, Wang P, et al. DNA methylation-based classification and identification of renal cell carcinoma prognosis-subgroups. Cancer Cell Int. 2019;19:81. doi:10.1186/s12935-019-0900-4

19. Cinque A, Minnei R, Floris M, et al. The clinical and molecular features in the VHL renal cancers: close or distant relatives with sporadic clear cell renal cell carcinoma? Cancers (Basel). 2022;14(21):5352. doi:10.3390/cancers14215352

20. Nam HY, Chandrashekar DS, Kundu A, et al. Integrative epigenetic and gene expression analysis of renal tumor progression to metastasis. Mol Cancer Res. 2019;17(1):84–96. doi:10.1158/1541-7786.MCR-17-0636

21. Joosten SC, Deckers IAG, Aarts MJB, et al. Prognostic DNA methylation markers for renal cell carcinoma: a systematic review. Epigenomics. 2017;9(9):1243–1257. doi:10.2217/epi-2017-0040

22. Lommen K, Vaes N, Aarts MJ, et al. Diagnostic DNA methylation biomarkers for renal cell carcinoma: a systematic review. Eur Urol Oncol. 2021;4(2):215–226. doi:10.1016/j.euo.2019.07.011

23. Zhuang Q, Chen Z, Shen J, et al. RASSF1A promoter methylation correlates development, progression, and poor cancer-specific survival of renal cell carcinoma: trial sequential analysis. Onco Targets Ther. 2019;12:119–134. doi:10.2147/OTT.S183142

24. Cao Z, Wei L, Zhu W, et al. Meta-analysis of CDKN2A methylation to find its role in prostate cancer development and progression, and also to find the effect of CDKN2A expression on disease-free survival (PRISMA). Medicine (Baltimore). 2018;97(12):e0182. doi:10.1097/MD.0000000000010182

25. Grammatikaki S, Katifelis H, Farooqi AA, et al. An overview of epigenetics in clear cell renal cell carcinoma. In Vivo. 2023;37(1):1–12. doi:10.21873/invivo.13049

26. Awakura Y, Nakamura E, Ito N, et al. Methylation-associated silencing of SFRP1 in renal cell carcinoma. Oncol Rep. 2008;20(5):1257–1263. doi:10.3892/or_00000138

27. Arslan E, Schulz J, Rai K. Machine learning in epigenomics: insights into cancer biology and medicine. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021;1876(2):188588. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188588

28. El Khoury LY, Fu S, Hlady RA, et al. Identification of DNA methylation signatures associated with poor outcome in lower-risk Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score clear cell renal cell cancer. Clin Epigenetics. 2021;13:8. doi:10.1186/s13148-020-00998-z

29. Wisman GBA, Wojdacz TK, Altucci L, et al. Clinical promise and applications of epigenetic biomarkers. Clin Epigenetics. 2024;16(1):192. doi:10.1186/s13148-024-01806-8

30. Rauschert S, Raubenheimer K, Melton PE, et al. Machine learning and clinical epigenetics: a review of challenges for diagnosis and classification. Clin Epigenetics. 2020;12(1):8. doi:10.1186/s13148-020-00842-4

31. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic: implementation issues and future challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(5):297–312. doi:10.1038/s41571-020-00457-x

32. Chin RI, Chen K, Usmani A, et al. Detection of solid tumor molecular residual disease (MRD) using circulating tumor DNA (ctDNA). Mol Diagn Ther. 2019;23(3):311–331. doi:10.1007/s40291-019-00390-5

33. Lo YMD, Han DSC, Jiang P, et al. Epigenetics, fragmentomics, and topology of cell-free DNA in liquid biopsies. Science. 2021;372(6538):eaaw3616. doi:10.1126/science.aaw3616

34. Klein EA, Richards D, Cohn AL, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. Ann Oncol. 2021;32(9):1167–1177. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.806

35. Shen SY, Singhania R, Fehringer G, et al. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes. Nature. 2018;563(7732):579–583. doi:10.1038/s41586-018-0703-0

36. Wang B, Wang M, Lin Y, et al. Circulating tumor DNA methylation: a promising clinical tool for cancer diagnosis and management. Clin Chem Lab Med. 2024;62(11):2111–2127. doi:10.1515/cclm-2023-1327

37. Bogusławska J, Grzanka M, Popławski P, et al. Non-coding RNAs secreted by renal cancer include piR_004153 that promotes migration of mesenchymal stromal cells. Cell Commun Signal. 2025;23(1):3. doi:10.1186/s12964-024-02001-1

38. Pajares MJ, Alemany-Cosme E, Goñi S, et al. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: shortening the distance from bench to bedside. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7350. doi:10.3390/ijms22147350

39. Apanovich NV, Loginov VI, Apanovich PV, et al. Совместное определение экспрессии и метилирования генов для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака [A joint determination of gene expression and methylation for the diagnosis of clear cell renal cancer]. Onkourologiya. 2018;14(4):16–21. Russian. doi:10.17650/1726-9776-2018-14-4-16-21

40. Apanovich NV, Loginov VI, Filippova EA, et al. Метилирование группы генов микроРНК: маркеры прогноза метастазирования почечно-клеточного рака [Methylation of a group of microRNA genes: markers of renal cell carcinoma metastasis]. Onkourologiya. 2020;16(4):32–38. Russian. doi:10.17650/1726-9776-2020-16-4-32-38

41. Alvarez-Errico D. Perspectives on epigenetics and cancer immunotherapy: a preface to special issue. Cancers (Basel). 2021;13(6):1452. doi:10.3390/cancers13061452

42. Yin X, Zhou Z, Xue Y, et al. A multi-omics framework reveals tumor heterogeneity and predicts therapeutic targets in renal cell carcinoma. Int J Mol Sci. 2026;27(10):4456. doi:10.3390/ijms27104456

43. Andersson-Evelönn E, Vidman L, Källberg D, et al. Combining epigenetic and clinicopathological variables improves specificity in prognostic prediction in clear cell renal cell carcinoma. J Transl Med. 2020;18(1):423. doi:10.1186/s12967-020-02608-1

44. Li Q, Zhang Z, Fan Y, et al. Epigenetic alterations in renal cell cancer with TKIs resistance: from mechanisms to clinical applications. Front Genet. 2021;11:562868. doi:10.3389/fgene.2020.562868

45. Liu X, Ju L, Chen C, et al. DNA methylation-based panel predicts survival of patients with clear cell renal cell carcinoma and its correlations with genomic metrics and tumor immune cell infiltration. Front Cell Dev Biol. 2020;8:572628. doi:10.3389/fcell.2020.572628

46. Büttner T, Zarbl R, Krausewitz P, et al. Hypermethylated SHOX2 in circulating cell-free DNA post renal cell carcinoma surgery as TNM-independent biomarker for recurrence risk. Am J Transl Res. 2024;16(1):304–313. doi:10.62347/QOBT7285

47. Lee MS, Min NY, Kwon HJ, et al. Revolutionizing non-invasive biomarker discoveries: the power of methylation screening analysis in cell-free DNA liquid biopsy. Open J Genet. 2023;13(1):48–74. doi:10.4236/ojgen.2023.131003

48. Taryma-Leśniak O, Sokolowska KE, Wojdacz TK. Current status of development of methylation biomarkers for in vitro diagnostic IVD applications. Clin Epigenetics. 2020;12(1):82. doi:10.1186/s13148-020-00886-6

49. Wagner W. How to translate DNA methylation biomarkers into clinical practice. Front Cell Dev Biol. 2022;10:854797. doi:10.3389/fcell.2022.854797

50. Pang J, Liang B, Ding R, et al. A denoised multi-omics integration framework for cancer subtype classification and survival prediction. Brief Bioinform. 2023;24(5):bbad304. doi:10.1093/bib/bbad304

Бүйрек қатерлі ісігінің эпигенетикалық маркерлері және оларды клиникалық қолданудағы машиналық оқыту: әдебиеттерге шолу

Жанымбетова А.Р.[1], Бегимбетова Д.А.[2*], Куканова А.М.[3], Каиров У.Е.[4], Макишев А.К.[5]

[1,3,5] Онкология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан
[1]Инновациялық медицина институты, Астана, Қазақстан
[2,3]Молекулалық онкология зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы,

National Laboratory Astana, Астана, Қазақстан
[4]Биоинформатика және жүйелік биология зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Астана, Қазақстан
[5]Көпсалалы медициналық орталық, Астана, Қазақстан

Аңдатпа. Бүйрек қатерлі ісігі – зәр шығару жүйесінің ең гетерогенді қатерлі ісіктерінің бірі. Бейнелеу әдістерінің дамуына және хирургиялық тәсілдердің жетілдірілуіне қарамастан, кеш диагностиканың, қайталанудың және дәріге төзімділіктің жоғары жиілігі сақталуда. Соңғы жылдары канцерогенездің эпигенетикалық механизмдеріне, ең алдымен, ісік трансформациясының ерте, тұрақты және ықтимал қайтымды процесі ретінде қарастырылатын ДНҚ метилденуіне ерекше назар аударылды. Зерттеудің мақсаты – бүйрек қатерлі ісігіндегі эпигенетикалық маркерлер мен эпигенетикалық түрлендірілген гендердің рөлі туралы заманауи деректерді жүйелеу және оларды машиналық оқыту әдістерін қолдана отырып, диагностикада, болжауда және емдеуді жекелендіруде қолдану үшін перспективалы аймақтарды анықтау. 2008-2026 жылдар аралығындағы ғылыми жарияланымдарға осы жүйелі шолу PubMed, Scopus, Web of Science, TCGA және GEO дерекқорларын пайдалана отырып жүргізілді. Талдау ДНҚ метилденуін, CpG қолтаңбаларын, эпигенетикалық маркерлерді зерттеуді, сондай-ақ машиналық оқыту алгоритмдерін (Random Forest, LightGBM, XGBoost) пайдалануды қамтиды. Дифференциация, ангиогенез және иммундық жауап процестерін реттейтін гендердегі эпигенетикалық өзгерістердің диагностикалық және болжамдық маңызы жоғары екендігі дәлелденді. ДНҚ метилдену деректерін машиналық оқыту алгоритмдерімен біріктіру ерте диагностика, рецидивтерді болжау және ісікке қарсы терапияның тиімділігін бағалау үшін перспективалы CpG қолтаңбаларын жасауға мүмкіндік береді. Эпигенетикалық маркерлерді машиналық оқыту әдістерімен бірге қолдану пациенттердің дәл стратификациясын және емдеу тактикасын оңтайландыруды қамтамасыз ететін жекелендірілген онкоурологияның жаңа мүмкіндіктерін ашады.

Түйін сөздер: бүйрек қатерлі ісігі, ДНҚ метилденуі, машиналық оқыту, жекелендірілген онкология, қайталану болжамы.

Эпигенетические маркеры рака почки и машинное обучение в их клиническом применении: обзор литературы

Жанымбетова А.Р.[1], Бегимбетова Д.А.[2*], Куканова А.М.[3], Каиров У. Е.[4], Макишев А.К.[5]

[1,3,5] Кафедра онкологии, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан
[1] Институт инновационной медицины, Астана, Казахстан
[2,3] Лаборатория молекулярной онкологии, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Астана, Казахстан
[4] Лаборатория биоинформатики и системной биологии, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Астана, Казахстан
[5] Многопрофильный медицинский центр, Астана, Казахстан

Аннотация. Рак почки является одной из наиболее гетерогенных злокачественных опухолей мочевыделительной системы. Несмотря на развитие методов визуализации и совершенствование хирургических подходов, сохраняется высокая частота поздней

диагностики, рецидивов и формирования лекарственной устойчивости. В последние годы особое внимание уделяется эпигенетическим механизмам канцерогенеза, в первую очередь метилированию ДНК, которое рассматривается как ранний, стабильный и потенциально обратимый процесс опухолевой трансформации. Целью исследования является систематизация современных данных о роли эпигенетических маркеров и эпигенетически модифицированных генов при раке почки и выявление перспективных областей для их использования в диагностике, прогнозировании и персонализации лечения с использованием методов машинного обучения. Настоящий систематический обзор научных публикаций за период 2008-2026 гг. был проведен с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, TCGA и GEO. Анализ включает в себя исследования метилирования ДНК, CpG-сигнатур, эпигенетических маркеров, а также использование алгоритмов машинного обучения (Random Forest, LightGBM, XGBoost). Доказано, что эпигенетические изменения в генах, регулирующих процессы дифференцировки, ангиогенеза и иммунного ответа, имеют высокое диагностическое и прогностическое значение. Интеграция данных о метилировании ДНК с алгоритмами машинного обучения позволяет генерировать компактные CpG-сигнатуры, которые являются перспективными для ранней диагностики, прогнозирования рецидивов и оценки эффективности противоопухолевой терапии. Использование эпигенетических маркеров в сочетании с методами машинного обучения открывает новые возможности для персонализированной онкоурологии, обеспечивая более точную стратификацию пациентов и оптимизацию тактики лечения.

Ключевые слова: рак почки, метилирование ДНК, машинное обучение, персонализированная онкология, прогноз рецидива.

Авторлар туралы мәлімет:

Жанымбетова Аина Русланқызы – «Астана медицина университеті» КЕАҚ онкология кафедрасының докторанты, «Көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МКК онкологы, Инновациялық медицина институтының ғылыми қызметкері; 010000, Астана, Қазақстан.

Бегімбетова Динара Айтбайқызы – хат-хабар авторы, PhD, қауымдастырылған профессор, молекулярлық онкология зертханасының жетекші ғылыми қызметкері, «National Laboratory Astana», 010000, Астана, Қазақстан.

Куканова Әсия Маратқызы – PhD, «Астана медицина университеті» КЕАҚ онкология кафедрасының доценті, «National Laboratory Astana» ЖМ кіші ғылыми қызметкері; 010000, Астана, Қазақстан.

Қайыров Ұлықбек Ермекұлы – PhD, Биоинформатика және жүйелік биология зертханасының меңгерушісі, өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana; 10000, Астана, Қазақстан.

Макишев Абай Каиргожинұлы – м.ғ.д., профессор, «Астана медицина университеті» КЕАҚ онкология кафедрасының меңгерушісі, «Көпсалалы медициналық орталық» ШЖҚ МКК онкологы; 010000, Астана, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Жанымбетова Аина Руслановна – докторант кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», научный сотрудник Института инновационной медицины; Бейбитшилик 49а, 010000, Астана, Казахстан.

Бегимбетова Динара Айтбаевна – автор для корреспонденции, PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, National Laboratory Astana, 010000, Астана, Казахстан.

Куканова Асия Маратовна – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», младший научный сотрудник ЧУ «National Laboratory Astana»; 010000, Астана, Казахстан.

Каиров Улыкбек Ермекович – PhD, заведующий лабораторией биоинформатики и системной биологии, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana; 010000, Астана, Казахстан.

Макишев Абай Каиргожинович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии НАО «Медицинский университет Астана», онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»; 010000, Астана, Казахстан.

Authors' information:

Aina Zhanymbetova — PhD doctoral student, Department of Oncology, "Astana Medical University", researcher at the Institute of Innovative Medicine, 010000, Astana, Kazakhstan.

Dinara Begimbetova – corresponding author, PhD, Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Oncology, National Laboratory Astana, 010000.

Assiya Kukanova – PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Astana Medical University, Junior Researcher at National Laboratory Astana, 010000, Astana, Kazakhstan.

Ulykbek Kairov – PhD, Head of the Laboratory of Bioinformatics and Systems Biology, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, 010000, Astana, Kazakhstan.

Abay Makishev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Astana Medical University, oncologist at Multidisciplinary Medical Center, 010000, Astana, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-160-177

IRSTI 34.15.25
Review article

DNA Methylation and microRNA regulation of the IL-33/TSLP–Th2 Axis in Virus-Associated Asthma

A.Shahimurtov[1], G.Salykova[2], O.Bulgakova[3], A.Kussainova[4], R.Bersimbaev[5], A.Aripova*[6]

[1,2,3,4,5,6] *Department of General Biology and Genomics,*

L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan
(E-mail:[1]a.shahi@mail.ru, [2]guka.kikymbaeva@mail.ru, [3]ya.summer13@yandex.kz,

*[4]assya.kussainova@gmail.com, [5]ribersim@gmail.com , *[6]aripova001@gmail.com*)

Abstract. Bronchial asthma is a heterogeneous chronic inflammatory disease of the airways that results from a complex interaction between genetic predisposition and environmental factors. Among these, respiratory viral infections—including rhinovirus, respiratory syncytial virus, influenza virus, and SARS-CoV-2—are recognized not only as the leading cause of asthma exacerbations but also as major contributors to persistent airway inflammation. A central role in virus-induced immune responses is played by the epithelial alarmin axis comprising interleukin-33 (IL-33) and thymic stromal lymphopoietin (TSLP), whose activation drives Th2-mediated inflammation, resulting in eosinophilic infiltration, airway hyperresponsiveness, and bronchial remodeling. The aim of the present review is to examine the relationship between the epithelial alarmins IL-33 and TSLP and epigenetic modifications, particularly DNA methylation and microRNA expression, in asthma pathogenesis, with special emphasis on respiratory viral infections as triggers of these molecular events. Current evidence on the mechanisms by which respiratory viruses modulate IL-33- and TSLP-dependent signaling through epigenetic regulations are summarized. Particular attention is given to DNA methylation and microRNA-mediated regulation of genes encoding epithelial alarmins and their downstream signaling pathways. Aberrant epigenetic regulation contributes to persistent Th2-driven inflammation, enhanced production of pro-inflammatory cytokines, and increased susceptibility to recurrent viral infections and non-infectious triggers. In addition, microRNAs can regulate the expression of epithelial alarmins and serve as potential biomarkers of asthma activity and response to treatment. Studying their role in the interaction between viruses and epigenetic mechanisms broadens our understanding of the pathogenesis

Received: 31.08.2026. Accepted: 14.09.2026. Available online: 30.09.2026.

*Corresponding author

of asthma and opens up new possibilities for precision therapy.

Keywords: bronchial asthma, epithelial alarmins, IL-33, TSLP, epigenetics, microRNAs, respiratory viruses.

Introduction

Asthma is one of the most common chronic non-communicable diseases among children and adults, the diagnosis of which presents significant challenges [1]. Currently, it is considered a heterogeneous condition encompassing various phenotypes and endotypes, triggered by factors such as allergens, weather changes, and respiratory viral infections [1-3].

Respiratory viruses can act as a contributing factor to asthma exacerbations. The most common viruses include rhinovirus, respiratory syncytial virus, influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus, coronavirus, human bocavirus, and metapneumovirus. These viruses play a significant role in the development of wheezing, bronchiolitis, and asthma. In children under 12 months of age, rhinovirus accounts for approximately 20–40% of bronchiolitis cases or acute wheezing episodes in the emergency department, second only to respiratory syncytial virus [4]. Severe bronchiolitis is associated with a high risk of developing asthma in the future [5]. Long-term follow-up studies have shown that patients who experienced respiratory infections caused by respiratory syncytial virus exhibited airway hyperreactivity and persistent airway obstruction lasting up to 30 years later [6].

A key molecular link between viral injury to the airway epithelium and the development of asthmatic inflammation is represented by the epithelial-derived alarmin cytokines IL-33 and thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Following viral infection, epithelial cells release IL-33 and TSLP, which activate group 2 innate lymphoid cells (ILC2s), dendritic cells, and mast cells, thereby initiating a Th2-mediated inflammatory cascade characterised by the production of IL-4, IL-5, and IL-13. This pathway is widely recognized as a central mechanism connecting acute viral insult to persistent allergic inflammation in the bronchial mucosa. For many years, asthma was regarded predominantly as a Th2-driven disease, characterised by elevated IgE levels and eosinophilia in response to allergen exposure [7]. For many years, asthma was considered predominantly a Th2-driven disease, marked by elevated IgE levels and eosinophilia after allergen exposure. Excessive Th2 cytokine production may partly reflect selective infiltration of T cells with a Th2 functional phenotype, but asthma is now known to involve additional T-helper subsets, including Th1, Th9, and Th17 cells [8].

In parallel with growing insights into the role of cytokines and IL-33/TSLP signalling pathways, considerable interest has emerged in epigenetic regulatory mechanisms — most notably small non-coding RNAs (microRNAs) and DNA methylation. MicroRNAs are endogenous single-stranded molecules of approximately 22 nucleotides in length that mediate post-transcriptional gene regulation by binding to the 3’ untranslated region (3’UTR) of target messenger RNAs, resulting in translational repression or transcript degradation [9,10,11]. Evidence indicates that viral infections, including those caused by respiratory syncytial virus and rhinovirus, are capable of reprogramming microRNA expression profiles and DNA methylation patterns in bronchial epithelial cells, thereby altering the responsiveness of these cells to IL-33 and TSLP and consolidating a pro-inflammatory phenotype on a long-term basis.

The aim of the present review is to examine the relationship between the alarmin cytokines IL-33 and TSLP and epigenetic modifications, specifically DNA methylation and microRNA expression, in the pathogenesis of asthma, with particular emphasis on respiratory viral infections as initiating stimuli for these molecular events.

IL-33/TSLP–Th2 axis in asthma and viral infections

The IL-33/IL-25/TSLP–Th2 mechanism plays a key role in the development of bronchial asthma, particularly in virus-triggered exacerbations. The airway epithelium not only provides protection but also actively participates in immune responses [12, 13]. When exposed to allergens or viruses, epithelial cells release “alarmins” — IL-33, IL-25, and TSLP — which trigger a Th2-type immune response. [14, 15, 16, 17].

IL-33 is considered one of the earliest mediators of respiratory epithelial damage. It is released from epithelial and endothelial cells following viral infection or cellular stress and binds to the ST2 receptor — a member of the IL-1 receptor family expressed on the surface of type 2 innate lymphoid cells (ILC2s), mast cells, eosinophils, and Th2 cells [18]. ILC2s represent a population of innate immune cells capable of rapidly producing large amounts of IL-5 and IL-13 without involvement of an antigen-specific immune response. Activation of the IL-33/ST2 signaling pathway leads to enhanced production of IL-5 and IL-13, promoting eosinophilic inflammation, mucus hypersecretion, and bronchial hyperreactivity [19, 20]. The role of IL-33 is particularly pronounced in respiratory viral infections, including rhinovirus and influenza virus, where elevated IL-33 levels are accompanied by enhanced Th2 inflammation and airway remodeling [20,21,22,23].

IL-25 (IL-17E) is likewise produced by epithelial cells in response to viruses and allergens. Its primary function is the activation of ILC2s and the support of Th2 cells [24]. IL-25 enhances the synthesis of IL-4, IL-5, and IL-13, promotes eosinophil migration, and increases IgE production by B lymphocytes. It is particularly important in the early stages of allergic sensitization and can amplify chronic inflammation in asthma, notably by potentiating ILC2 activity during viral infections [25].

TSLP (thymic stromal lymphopoietin) is an interleukin-7-like cytokine produced by epithelial cells. TSLP is primarily expressed in the lungs, skin, and stroma and bridges innate and adaptive immunity. Under the influence of viruses and allergens, it activates dendritic cells, thereby promoting the differentiation of naïve T lymphocytes into Th2 cells. TSLP also sustains ILC2 activity [26,27]. In the airways of asthmatic patients, TSLP is markedly elevated and correlates with disease severity and eosinophilic inflammation. During viral infections, TSLP amplifies the production of IL-4, IL-5, and IL-13, thereby contributing to asthma exacerbations [27, 28].

A key link in the IL-33/IL-25/TSLP–Th2 cascade is represented by ILC2s (Figure 1). These cells respond rapidly to alarmins and synthesize IL-5 and IL-13 in the absence of an antigen-specific immune response [29]. IL-33 is a potent activator of pulmonary ILC2s, TSLP sustains their survival, and IL-25 amplifies their activity. Together, these mediators establish and maintain persistent Th2 inflammation in asthma [30].

In respiratory viral infections, activation of this axis becomes particularly critical. Viruses such as rhinovirus, and influenza damage the airway epithelium and activate pattern-recognition receptors, leading to rapid release of alarmins, including IL-33, IL-25, and TSLP. This amplifies eosinophil recruitment, ILC2 and Th2 cell activation, mucus production, and airway hyperreactivity, thereby making viral infections frequent precipitants of asthma exacerbations [30, 31, 32]

Furthermore, alarmins drive chronic airway remodeling. IL-13 stimulates goblet cell hyperplasia and fibrosis, IL-5 sustains eosinophil survival, and IL-4 increases IgE production. Thus, the IL-33/IL-25/TSLP–Th2 axis not only initiates inflammation but also perpetuates the chronic course of asthma [33].

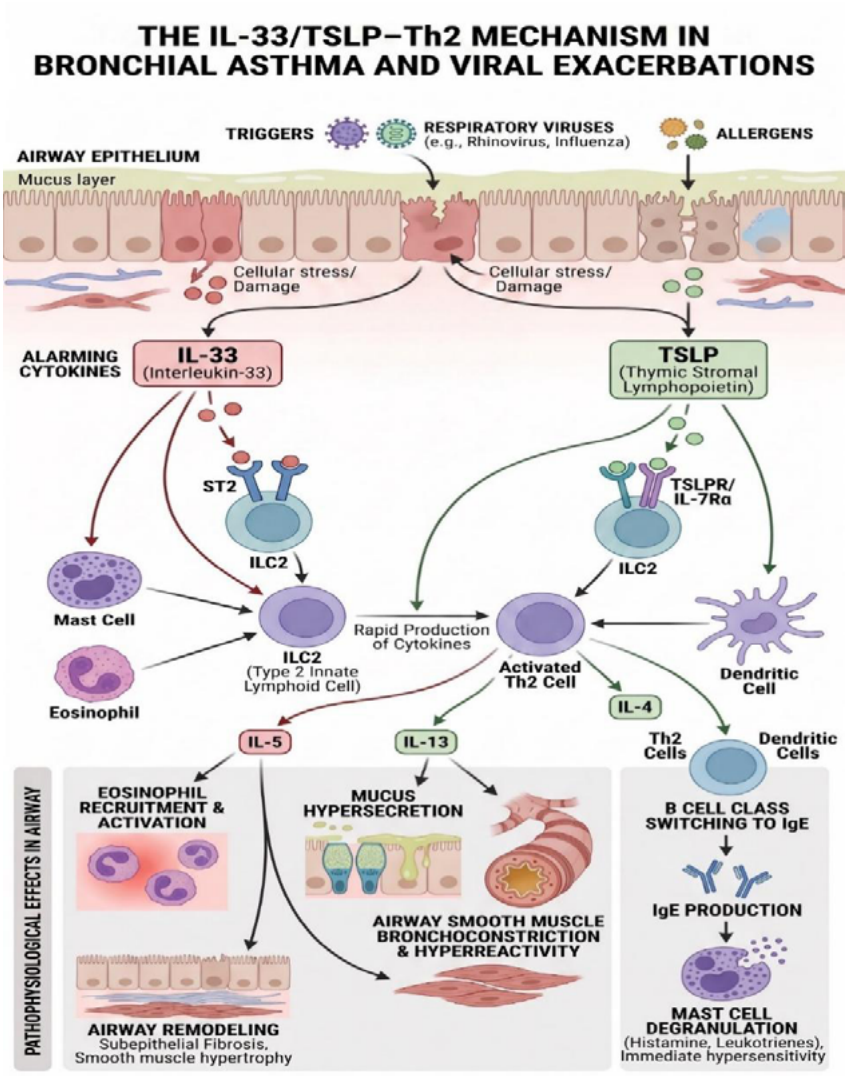


Figure1. The IL-33/IL-25/TSLP–Th2 signaling cascade in bronchial asthma (https://sci-draw.com/ru)

Current research identifies IL-33, IL-25, and TSLP as promising therapeutic targets. Agents directed against TSLP and IL-33 have shown reductions in asthma exacerbation frequency and attenuation of Th2 inflammation. Of particular interest is TSLP blockade with tezepelumab, which appears capable of suppressing a broad range of Th2 responses regardless of asthma phenotype. [30].

Methylation of TSLP in Asthma

Epigenetic modifications play a key role in regulating the activity of genes that are specific to particular tissues and developmental stages. They can also serve as mediators of gene–environment interactions, influencing the onset and progression of various diseases [34]. Asthma is a complex disease that develops from a combination of genetic and environmental factors [35,36]. Research has shown that both inherited traits and external influences play a role in the development of atopic asthma. A key player in this process is DNA methylation, an epigenetic mechanism that helps bridge genetic and environmental interactions [37]. This process can

affect how prone individuals are to allergic conditions like asthma. DNA methylation influences how T-helper (Th) cells develop, steering them towards either the Th1 or Th2 type, which in turn impacts immune responses linked to asthma [38]. In mammals, DNA methylation is driven by enzymes called DNA methyltransferases (DNMTs) — specifically DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B. These enzymes work together to create, maintain, and regulate the methylation patterns across the genome, which are vital for proper cell function and a balanced immune system [39].

Previous studies have demonstrated that, in asthmatic mice, the mRNA levels of DNMT1, STAT3, IFN-γ, and IL-6 in lung cells, tracheal tissue, and bronchoalveolar lavage fluid are significantly reduced compared with those in healthy controls, whereas the expression of SOCS3, IL-4, and IL-5 is markedly increased [40].

DNA hypomethylation and overexpression of TSLP have been identified in skin lesions from patients with atopic dermatitis, with promoter hypomethylation shown to contribute directly to this overexpression [41]. Consistently, in asthmatic airway epithelial cells, DNMT1 mRNA and protein levels are markedly decreased compared with controls, while TSLP mRNA and protein expression are significantly elevated, accompanied by demethylation of the TSLP promoter, collectively suggesting that DNA demethylation plays a key role in driving TSLP overexpression in asthma [42]. Some studies have also confirmed that DNMT1 is essential for the regulation, differentiation, proliferation, and survival of T cells [40, 43].

Prenatal tobacco smoke exposure has been shown to alter DNA methylation levels at the TSLP gene, with TSLP methylation levels negatively correlating with TSLP protein expression [44]. Similarly, exposure to benzyl butyl phthalate (BBzP) in settled dust may increase respiratory symptoms in children through decreased TSLP methylation, suggesting that BBzP exposure should be minimized, particularly in children with existing allergic diseases [45]. Furthermore, phthalate exposure was found to shift the TH1/TH2 cytokine balance toward TH2 responses, with in vivo evidence indicating that phthalate in combination with FITC may trigger TSLP production via activation of the NF-κB signaling pathway [46].

Regarding T-cell differentiation, naive CD4+ T lymphocytes can differentiate into Th1 or Th2 lineages, with Th2 cells expressing IL-4, IL-5, and IL-13, cytokines implicated in asthma. In naive cells, the DNA at the IL-4 and IL-13 loci is predominantly methylated, whereas Th2 differentiation is accompanied by the appearance of DNase I hypersensitive sites and CpG demethylation at regions coinciding with binding sites for the Th2-specific transcription factor GATA-3, indicating that chromatin remodeling and DNA demethylation are tightly coupled to cytokine gene activation in a tissue-specific manner [47]. Pendrin expression is upregulated in pathological respiratory conditions such as asthma and COPD, contributing to inflammation and mucus production [48,49,50, 51,52, 53]. This upregulation is mediated by phosphorylated STAT6, activated by IL-4, which binds to a functional N4 GAS motif in the pendrin promoter. Accordingly, IL-4 has been shown to induce site- and cell-specific CpG demethylation of the human pendrin promoter in primary bronchial epithelial cells, with methylation at CpG sites 90 and 90bis proposed to influence the magnitude and speed of the pendrin mRNA response to IL-4 [54].

Together, these findings suggest that epigenetic dysregulation may play a critical role in aberrant TSLP expression; however, the precise molecular mechanism responsible for TSLP overexpression in asthma remains incompletely understood.

MicroRNAs Regulating the IL-33/TSLP Axis

IL-33 represents a pivotal “alarmin” mediator that initiates the inflammatory cascade in asthma. The mechanisms of post-transcriptional regulation of its expression — particularly those involving microRNAs - are of considerable interest as potential therapeutic targets.

The most direct evidence for microRNA-mediated regulation of IL-33 has been obtained

for the miR-200 family [55]. miR-200b and miR-200c directly bind to the 3′ untranslated region (3′UTR) of IL-33 mRNA in bronchial epithelial cells. Both microRNAs were significantly downregulated in the bronchoalveolar lavage fluid of young adults with bronchial asthma compared to healthy controls; an analogous pattern was reproduced in two distinct murine models of allergic airway inflammation [56]. Reduced expression of miR-200b/c relieved inhibitory constraints on the IL-33 3′UTR, resulting in elevated IL-33 levels and augmented type 2 inflammation. The downregulation of the miR-200 family in asthma is further corroborated by additional data: decreased expression of family members was also detected in vesicular fractions of bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate from allergic asthmatic patients, with investigators attributing this finding to impaired epithelial-to-mesenchymal transition and airway remodeling [56].

MicroRNA miR-146a exerts a predominantly anti-inflammatory role in asthma and modulates IL-33 expression through several mechanisms. miR-146a-deficient mice demonstrated exacerbated airway inflammation and enhanced Th2 responses in a house dust mite-induced asthma model [56]. In humans, a polymorphism within the miR-146a gene has been associated with susceptibility to asthma [56].

From a clinical perspective, miR-146a is upregulated in plasma and serum of asthmatic patients and correlates with markers of poor disease control, including the Asthma Control Questionnaire (ACQ) score [57]. Furthermore, miR-146a has been shown to suppress cyclooxygenase-2 and IL-1β expression upon induction by inflammatory stimuli in airway smooth muscle cells [56], thereby reducing the substrate for potential epithelial injury and subsequent IL-33 release. In bronchial epithelial cells, miR-146a has been reported to potentiate the anti-inflammatory effects of glucocorticoids [57], which may serve to attenuate IL-33-mediated inflammation in treated patients. Notably, miR-146a is consistently included in both diagnostic panels and asthma severity-risk assessment panels [57], underscoring its significance in the regulation of the IL-33-dependent inflammatory cascade (Figure 3).

MicroRNA-21 (miR-21) is among the most extensively investigated microRNAs in the context of asthma. It is upregulated across a variety of biological fluids and tissues, augmenting the Th2 inflammatory response in synergy with IL-33. miR-21 modulates the Th1/Th2 balance by suppressing IL-12p35 expression, thereby attenuating IFN-γ production and promoting Th2 cell differentiation [56]. Furthermore, miR-21 directly induces Th2 differentiation by upregulating GATA-3 and IL-4 expression [57], converging on the same pro-inflammatory pathway activated by IL-33(Figure 3).

In asthmatic children, plasma levels of miR-21-5p are positively correlated with IL-13 concentrations and the percentage of eosinophils, and inversely correlated with pulmonary function as assessed by forced expiratory volume in one second (FEV_1) [58]. Given that IL-33 promotes IL-13 production by ILC2s and Th2 cells, while miR-21 amplifies the Th2 response, a functional synergism between miR-21 and IL-33 may be postulated: IL-33 activates immune effector cells, whereas miR-21 sustains their pro-inflammatory phenotype. In airway smooth muscle cells, miR-21 additionally suppresses PTEN, thereby activating the PI3K signalling pathway [58] - the same pathway engaged in downstream IL-33 signal transduction.

A notable direct regulator of IL-33, specific to asthmatic airway and nasopharyngeal inflammation, is miR-181a-5p. Experimental evidence reviewed by Gu et al. demonstrates that miR-181a-5p directly targets IL-33 mRNA and suppresses the IL-33/ST2/p38 MAPK axis in nasal epithelial cells (RPMI-2650 cell line), thereby exerting an anti-inflammatory effect [59]. This finding is of considerable therapeutic relevance, as it describes a mechanism by which a single microRNA can simultaneously inhibit both IL-33 expression and its downstream signal transduction. The p38 MAPK pathway is of critical importance in asthma, regulating IL-33 expression in

the airway epithelium particularly during viral infections that precipitate disease exacerbations [59]. Downregulation of miR-181a-5p in nasopharyngeal inflammation and asthma may thus permit unrestricted activation of the IL-33/ST2/p38 MAPK signalling cascade.

A novel mechanism of IL-33 production regulation involving miR-206 has recently been described. The miR-206/CD39/ATP axis governs the expression of IL-33, IL-25, and TSLP in the airways under conditions of type 2 inflammation [59]. CD39, an ectonucleotidase responsible for the degradation of extracellular ATP, activates purinergic receptors on epithelial cells, thereby mediating IL-33 release. miR-206 is capable of modulating CD39 expression, consequently influencing extracellular ATP levels and the purinergic stimulation of IL-33 secretion. Elevated extracellular ATP activates purinergic receptors to promote IL-33 secretion, whereas reduced ATP levels suppress the release of IL-33, IL-25, and TSLP, as well as downstream ILC2 expansion [59]. This mechanism represents an indirect yet functionally significant pathway through which microRNAs regulate IL-33 expression.

Members of the let-7 family are downregulated in asthma and function as regulators of IL-13 — a key downstream effector of the IL-33 signalling pathway. let-7 microRNAs have been shown to directly target the 3′UTR of IL-13 mRNA, with IL-13 levels in T cells inversely correlating with let-7 abundance [56]. In murine models of allergic asthma, let-7 family members were downregulated, whereas intranasal administration of let-7 mimics reduced IL-13 expression and promoted resolution of allergic airway inflammation [56]. In clinical studies, downregulation of the let-7 family has been detected in bronchoalveolar lavage fluid, serum, exhaled breath condensate, and lymphocytes of asthmatic patients [57]. Since IL-33 is a potent inducer of IL-13 production via ILC2 and Th2 cell activation, the reduction in let-7 potentially amplifies the IL-33-initiated inflammatory cycle by sustaining elevated IL-13 levels.

MicroRNA-145 (miR-145) is upregulated in the airway wall in asthma, stimulating IL-5 and IL-13 secretion by Th2 cells and contributing to eosinophilia, mucus hypersecretion, and bronchial hyperresponsiveness [56,58]. Its inhibition in murine models attenuated allergic inflammation and since IL-33 promotes Th2 differentiation and ILC2 expansion, the upregulation of miR-145 in asthma likely reflects IL-33-driven inflammatory changes that miR-145 itself mediates [56]. In airway smooth muscle cells, miR-145 regulates proliferation via the EGFR pathway [58], while IL-33 signalling may additionally contribute to airway remodelling and smooth muscle hypertrophy in severe asthma.

The microRNA-mediated regulation of TSLP is closely linked to that of IL-33, together forming a coordinated molecular network that governs the alarmin cascade. The most detailed experimental evidence for direct microRNA-mediated regulation of TSLP has been obtained for miR-19b. Ye et al., employing an ovalbumin (OVA)-induced murine model of asthma, demonstrated that TSLP constitutes a direct target of miR-19b, as confirmed by bioinformatic analyses and dual-luciferase reporter assays [60].

A fundamentally novel mechanism of indirect TSLP and IL-25 regulation via purinergic signalling was described by Zhang et al. Microarray profiling of bronchial epithelial microRNAs identified differentially expressed microRNAs between patients with type 2-high and type 2-low asthma [61]. miR-206 emerged as the most highly expressed microRNA in the bronchial epithelium of type 2-high asthma relative to type 2-low asthma; however, its levels were reduced in both subgroups compared to healthy subjects. CD39, an ectonucleotidase responsible for extracellular ATP degradation, was identified as a direct target of miR-206 and exhibited upregulated expression in asthma. Allergen exposure of cultured human bronchial epithelial cells induced rapid extracellular ATP accumulation, which was accompanied by downregulation of miR-206 and upregulation of CD39, forming a negative feedback loop directed at the elimination of excess

extracellular ATP [61].

In vivo studies employing allergic rhinitis models demonstrated that miR-375 enhances ILC2 function through regulation of TSLP [62]. Although the majority of relevant investigations have been conducted in allergic rhinitis models, the underlying mechanism retains its significance for bronchial asthma, given that both conditions engage the same ILC2 and TSLP-dependent pathways. These findings suggest that miR-375 may potentiate TSLP-dependent ILC2 activation, thereby representing a potential therapeutic target in upper and lower airway diseases sharing a common pathogenic mechanism.

A further important aspect concerns the participation of mast cells in TSLP–ILC2 crosstalk. miR-103a-3p, markedly upregulated in extracellular vesicles (EVs) derived from FcεRI-aggregated mast cells, was shown to enhance IL-5 production by human ILC2s in co-culture experiments, acting through arginine methylation of GATA3 residues [62]. This mechanism represents an indirect pathway whereby mast cells, in response to IgE-mediated signalling, may augment ILC2 function via miRNA-loaded EVs in a manner synergistic with TSLP-mediated priming.

Bioinformatic analysis conducted using the miRNet platform, a set of microRNAs capable of targeting the IL-33 and TSLP genes in the context of asthma was identified on the basis of HITS-CLIP, microarray, and RNA-Seq experimental datasets derived from exosomal and peripheral blood samples. The analysis revealed 8 microRNAs predicted to regulate IL-33 (hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-9-5p, hsa-miR-148b-3p, hsa-miR-21-3p, hsa-miR-221-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-152-3p, and hsa-miR-34a-5p) and 3 microRNAs predicted to regulate TSLP (hsa-miR-34a-5p, hsa-let-7b-5p, and hsa-miR-155-5p). Notably, hsa-miR-34a-5p was identified as a shared regulatory target of both genes simultaneously (Figure 2).

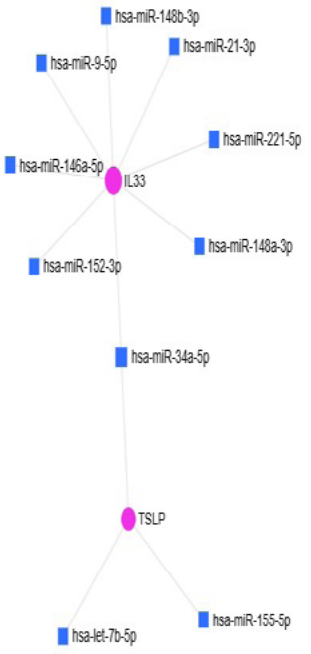


Figure 2. MicroRNA–target gene interaction network for IL-33 and TSLP in asthma

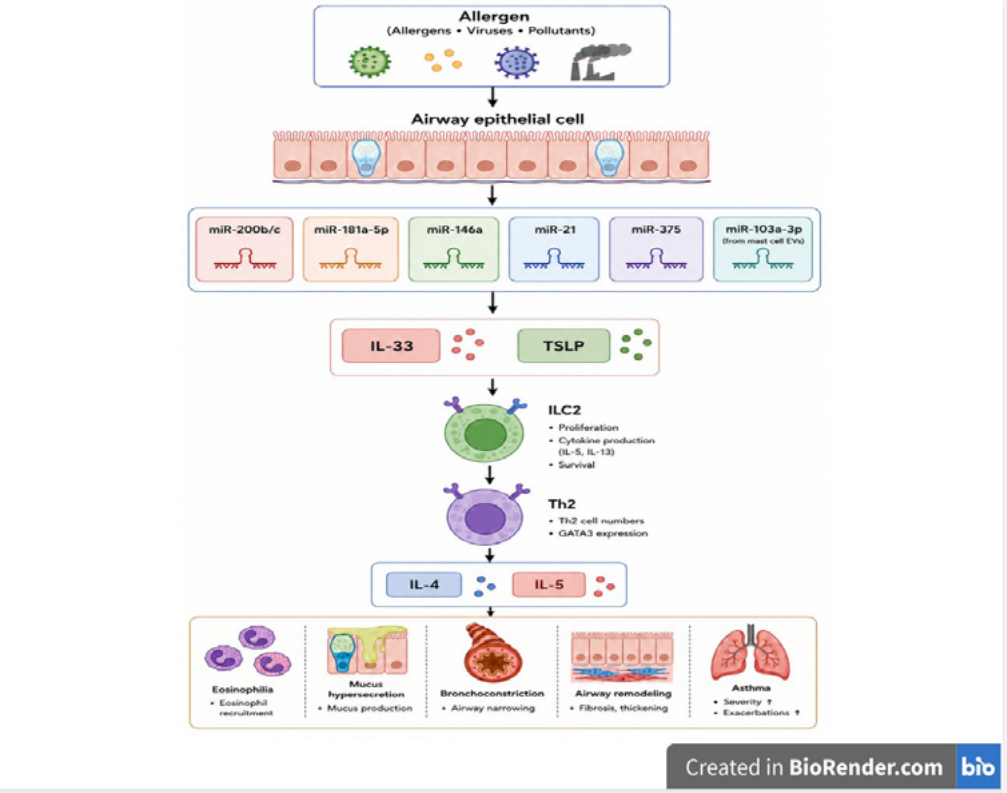


Figure 3. Epigenetic regulation of the IL-33/TSLP axis by microRNAs in bronchial asthma (https://app.biorender.com)

Viruses and Epigenetic Regulation of Asthma

Viral infections are closely associated with epigenetic mechanisms that can alter both the intensity and character of the host inflammatory response. Such mechanisms include DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA-mediated regulation; viruses are capable of exploiting these processes to attenuate innate and adaptive immunity and thereby modify the course of inflammation [63].

Epigenetic regulation is of particular importance because inflammatory activity depends not solely on the genetic programme of the cell, but also on the accessibility of chromatin regions for transcription. During viral infection, this can result either in the suppression of antiviral genes or, conversely, in the sustained hyperactivation of inflammatory pathways. Consequently, the inflammatory response may become either insufficient — thereby facilitating viral persistence — or excessive, leading to amplified tissue injury [63, 64].

Respiratory viruses, including coronaviruses and influenza viruses, exemplify this phenomenon, as they can influence antigen presentation and immune response regulation through alterations in DNA methylation and histone modifications. Such epigenetic shifts modify the expression of genes involved in inflammation and may contribute to more severe disease courses [63].

Herpesviruses also actively interact with the host epigenome. In the context of human cytomegalovirus (HCMV) and Epstein–Barr virus (EBV) infection, viral and cellular proteins engage chromatin-modifying complexes, influencing viral latency, reactivation, and the inflammatory background of infection. This is of particular relevance in chronic infections, wherein prolonged

inflammation sustains tissue damage and may increase the risk of complications [63, 64].

From a translational perspective, elucidating these processes opens avenues for epigenetically targeted therapy. The conceptual basis of such an approach involves acting upon chromatin-regulatory enzymes to correct virus-induced inflammation, attenuate viral replication, and reduce pathological inflammatory activity. This strategy is regarded as a promising therapeutic direction for a number of viral diseases, including HIV, HCMV, HBV, HCV, and herpesvirus infections [64].

Viral infections are capable of inducing epigenetic alterations in airway epithelial cells, including disruption of DNA methylation patterns and changes in microRNA expression profiles. These processes lead to upregulated expression of pro-inflammatory genes and activation of IL-33/TSLP-dependent Th2 inflammation. Virus-induced alterations in miRNA profiles further amplify the production of IL-4, IL-5, and IL-13, sustaining chronic airway inflammation and remodelling in asthma. Moreover, virus-induced epigenetic mechanisms may impair epithelial barrier function and heighten airway susceptibility to allergens and infectious agents [65, 66,67,68].

In viral infections, the inflammatory response is mainly shaped by the balance among Th1, Th2, and other immune pathways, with microRNAs serving an important regulatory role. Among the microRNAs most relevant to Th2 immunity are miR-21, miR-27, and miR-128: elevated miR-21 promotes Th2 differentiation, whereas miR-27 and miR-128 inhibit the production of the Th2 cytokines IL-4 and IL-5 by activated CD4+ T cells. This implies that viruses may indirectly affect allergic or anti-inflammatory immune responses by changing microRNA expression patterns [69].

Virus-induced inflammation is also associated with activation of Toll-like receptor (TLR) signalling, which triggers the expression of several microRNAs that regulate the duration and intensity of the inflammatory response. Among these, miR-155 amplifies the pro-inflammatory response, while miR-146a, miR-132, miR-9, miR-21, and miR-147 participate in its attenuation or transition to an anti-inflammatory phase. In the context of Th2 immunity, alterations in the levels of these microRNAs may shift the immunological balance towards more pronounced inflammation or, alternatively, towards a more controlled response [69].

Viral infections, including SARS-CoV-2, are capable of inducing epigenetic changes in airway epithelial cells, including disruption of DNA methylation and altered microRNA expression. These changes result in upregulation of pro-inflammatory gene expression and activation of IL-33/TSLP-dependent Th2 inflammation. Furthermore, viruses can alter the miRNA profiles of both epithelial and immune cells, accompanied by increased production of IL-4, IL-5, and IL-13, thereby sustaining chronic airway inflammation in asthma. In SARS-CoV-2, elevated expression of IL-33 and TSLP is associated with augmented inflammatory responses, epithelial barrier disruption, and airway remodelling. Impairment of the antiviral interferon response further amplifies the activation of IL-33 and TSLP signalling pathways, contributing to the development of virus-induced asthma exacerbations [70, 71, 72, 73, 74].

In SARS-CoV-2, changes in DNA methylation have also been observed that may influence the duration and character of airway inflammation. During the acute phase of infection, numerous differentially methylated regions were identified in SARS-CoV-2 patients: hypomethylated regions involved genes associated with immune regulation, while hypermethylated regions affected genes related to epithelial ciliary function. This is of direct relevance to asthma, as disruption of the epithelial barrier and persistent inflammation may exacerbate bronchial hyperresponsiveness and impair disease control [64, 75]

For patients with bronchial asthma, SARS-CoV-2 may act as a factor that intensifies the epigenetic reprogramming of the immune response, rendering inflammation more prolonged or more severe. Thus, DNA methylation serves as a mechanistic link between SARS-CoV-2 infection

and exacerbation of asthmatic inflammation, particularly in airway tissues.

Conclusion

Epigenetic mechanisms thus constitute a form of molecular memory of prior viral exposure and may account for inter-individual differences in susceptibility to, and severity of, bronchial asthma. MicroRNAs and DNA methylation actively participate in the regulation of the IL-33/TSLP–Th2 inflammatory axis, and dysregulation of these epigenetic marks offers potential for their application as biomarkers for disease diagnosis and therapeutic monitoring. Given the pharmacological reversibility of epigenetic modifications, a deeper understanding of these mechanisms holds direct relevance for the development of targeted therapeutic strategies in asthma. Nevertheless, the role of epigenetic regulation of the IL-33/TSLP signalling pathway in the context of respiratory viral infections remains insufficiently characterised and warrants further investigation.

Funding

This research is funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (AP26100907, "Identification of molecular-epigenetic markers for asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome for molecular diagnostics and personalized medicine").

Conflicts of Interest

All authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*. 2021;398:1569–1580. doi:10.1016/S0140-6736(21)01450-1

2. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56:219–233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1

3. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, et al. Respiratory viral infections in children with asthma: Do they matter and can we prevent them? BMC Pediatr. 2012;12:147. doi:10.1186/1471-2431-12-147

4. Kim SR. Viral infection and airway epithelial immunity in asthma. Int J Mol Sci. 2022;23:9914. doi:10.3390/ijms23179914

5. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:895- 906. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.003

6. Priante E, Cavicchiolo ME, Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. Minerva Pediatr. 2018;70:623–633. doi:10.23736/S0026-4946.18.05327-6

7. Saetta M, Turato G. Airway pathology in asthma. Eur Respir J. 2001;34(Suppl):18s–23s. doi:10.1183/09031936.01.00229501

8. Harker JA, Lloyd CM. T helper 2 cells in asthma. J Exp Med. 2023;220(6):e20221094. doi:10.1084/jem.20221094

9. Weidner J, Malmhäll C, Rådinger M. MicroRNAs in asthma pathogenesis from mouse to man. J Transl Genet Genom. 2019;3:2. doi:10.20517/jtgg.2018.30

10. Kyyaly MA, Vorobeva EV, Kothalawala DM, et al. MicroRNAs-A Promising Tool for Asthma Diagnosis and Severity Assessment: A Systematic Review. J Pers Med. 2022;12(4):543.

doi:10.3390/jpm12040543

11. Legaki E, Arsenis C, Taka S, et al. DNA methylation biomarkers in asthma and rhinitis: Are we there yet? Clin Transl Allergy. 2022;12(3):e12131. doi:10.1002/clt2.12131

12. Yang Y, Jia M, Ou Y, et al. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review. Clin Respir J. 2021;15:1027- 1045. doi:10.1111/crj.13407

13. Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, et al. Sounding the alarmins - the role of alarmin cytokines in asthma. Allergy. 2023;78:402-417. doi:10.1111/all.15609

14. Cheung PF, Wong CK, Ip WK, et al. IL-25 regulates the expression of adhesion moleculesn on eosinophils: mechanism of eosinophilia in allergic inflammation. Allergy. 2006;61:878–885. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01102.x

15. Rochman Y, Dienger-Stambaugh K, Richgels PK, et al. TSLP signaling in CD4+ T cells programs a pathogenic T helper 2 cell state. Sci Signal. 2018;11:eaam8858. doi:10.1126/scisignal.aam8858

16. Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, et al. Tissue-restricted adaptive type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule OX40L on group 2 innate lymphoid cells. Immunity. 2018;48:1195 -1207.e6. doi:10.1016/j.immuni.2018.05.003

17. Bagnasco D, Testino E, Nicola S, et al. Specific Therapy for T2 Asthma. J Pers Med. 2022;12:593. doi:10.3390/jpm12040593

18. Lund S, Walford HH, Doherty TA. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease. Curr Immunol Rev .2013;9:214–221. doi:10.2174/15733955106661403042359l6

19. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. Curr Opin Immunol. 2020;66:123–128. doi:10.1016/j.coi.2020.10.002

20. Curren B, Ahmed T, Howard DR, et al. IL-33-induced neutrophilic inflammation and NETosis underlie rhinovirus-triggered exacerbations of asthma. Mucosal Immunol. 2023;16:671–684. doi:10.1016/j.mucimm.2023.07.002

21. Poto R, Shamji M, Marone G, et al. Neutrophil extracellular traps in asthma: Friends or foes? *Cells*. 2022;11:3521. doi:10.3390/cells11213521

22. Ishikawa H, Sasaki H, Fukui T, et al. Mice with asthma are more resistant to influenza virus infection and NK cells activated by the induction of asthma have potentially protective effects. J Clin Immunol. 2012;32:256–267. doi:10.1007/s10875-011-9619-2

23. Gao N, Yin J, Yoon GS, et al. Dendritic cell-epithelium interplay is a determinant factor for corneal epithelial wound repair. Am J Pathol. 2011;179:2243–2253. doi:10.1016/j.ajpath.2011.07.050

24. Cheung DS, Ehlenbach SJ, Kitchens T, et al. Development of atopy by severe paramyxoviral infection in a mouse model. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:437–443.e431. doi:10.1016/j.anai.2010.09.010

25. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. Sci Transl Med. 2014;6:256ra134. doi:10.1126/scitranslmed.3009124

26. Zhong J, Sharma J, Raju R, et al. TSLP signaling pathway map: a platform for analysis of TSLP-mediated signaling. Database (Oxford). 2014;2014:bau007. doi:10.1093/database/bau007

27. Kato A, Favoreto S Jr, Avila PC. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. J Immunol. 2007; 179: 1080–1087. doi:10.4049/jimmunol.179.2.1080

28. Roponen M, Yerkovich ST, Hollams E. Toll-like receptor 7 function is reduced in adolescents with asthma. Eur Respir J. 2010;35:64–71. doi:10.1183/09031936.00172008

29. Hayashi Y, Sada M, Shirai T, et al. Rhinovirus Infection and Virus-Induced Asthma. Vi-

ruses. 2022;14:2616. doi:10.3390/v14122616

30. Du X, Yang M. Unraveling the mechanisms of virus-induced asthma exacerbation: epithelial injury, immune dysregulation, and novel interventions. Chin Med J Pulm Crit Care Med. 2025;3:164–181. doi:10.1016/j.pccm.2025.08.003

31. Romero-Tapia SJ, Guzmán Priego CG, Del-Río-Navarro BE, et al. Advances in the Relationship between Respiratory Viruses and Asthma. J Clin Med. 2023;12:5501. doi:10.3390/jcm12175501

32. Kloepfer KM, Gern JE. Virus/allergen interactions and exacerbations of asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2010;30:553–563.e vii. doi:10.1016/j.iac.2010.08.002

33. DeMore JP, Weisshaar EH, Vrtis RF, et al. Similar colds in subjects with allergic asthma and nonatopic subjects after inoculation with rhinovirus-16. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:245–252.e3. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.030

34. Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:14–23. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.011

35. Le Souëf PN. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(2):123–127. doi:10.1097/ACI.0b013e3283292283

36. Meng JF, Rosenwasser LJ. Unraveling the genetic basis of asthma and allergic diseases. Allergy Asthma Immunol Res. 2010;2(4):215–227. doi:10.4168/aair.2010.2.4.215

37. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. Chest. 2011;139:640–647. doi:10.1378/chest.10-1800

38. Brand S, Kesper DA, Teich R, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1602–1610. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.963

39. Shenker N, Flanagan JM. Intragenic DNA methylation: implications of this epigenetic mechanism for cancer research. Br J Cancer. 2012;106:248–253. doi:10.1038/bjc.2011.550

40. Verma M, Chattopadhyay BD, Paul BN. Epigenetic regulation of DNMT1 gene in mouse model of asthma disease. Mol Biol Rep. 2013;40:2357–2368. doi:10.1007/s11033-012-2317-1

41. Luo Y, Zhou B, Zhao M, Tang J, Lu Q. Promoter demethylation contributes to TSLP overexpression in skin lesions of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 2014;39:48–53. doi:10.1111/ced.12206

42. Li YL, Li HJ, Ji F, et al. Thymic stromal lymphopoietin promotes lung inflammation through activation of dendritic cells. J Asthma. 2010;47:117–123. doi:10.3109/02770900903483816

43. Lee PP, Fitzpatrick DR, Beard C, et al. A critical role for DNMT1 and DNA methylation in T cell development, function and survival. Immunity. 2001;15:763–774. doi:10.1016/s1074-7613(01)00227-8

44. Wang IJ, Chen SL, Lu TP. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2013;43:535–543. doi:10.1111/cea.12108

45. Wang WR, Chen NT, Hsu NY, et al. Associations among phthalate exposure, DNA methylation of TSLP, and childhood allergy. Clin Epigenetics. 2021;13:76. doi:10.1186/s13148-021-01061-1

46. Wang I-J, Karmaus WJ. Oxidative stress-related genetic variants may modify associations of phthalate exposures with asthma. Int J Environ Res Public Health. 2017;14:162. doi:10.3390/ijerph14020162

47. Santangelo S, Cousins DJ, Winkelmann NE, et al. DNA methylation changes at human Th2 cytokine genes coincide with DNase I hypersensitive site formation during CD4+ T cell dif-

ferentiation. J Immunol. 2002;169:1893–1903. doi:10.4049/jimmunol.169.4.1893

48. Kuperman DA, Lewis CC, Woodruff PG, et al. Dissecting asthma using focused transgenic modeling and functional genomics. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:305–311. doi:10.1016/j.jaci.2005.03.024

49. Nakagami Y, Favoreto S Jr, Zhen G, et al. The epithelial anion transporter pendrin is induced by allergy and rhinovirus infection, regulates airway surface liquid, and increases airway reactivity and inflammation in an asthma model. J Immunol. 2008;181:2203–2210

50. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, et al. Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Immunol. 2008;180:6262–6269

51. Di Valentin E, Crahay C, Garbacki N, et al. New asthma biomarkers: lessons from murine models of acute and chronic asthma. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2009;296:L185–L197

52. Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, et al. The mechanism of mucus production in bronchial asthma. Curr Med Chem. 2009;16:2867–2875

53. Lewis CC, Yang JY, Huang X, et al. Disease-specific gene expression profiling in multiple models of lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:376–387

54. Scantamburlo G, Vanoni S, Dossena S, et al. Interleukin-4 induces CpG site-specific demethylation of the pendrin promoter in primary human bronchial epithelial cells. Cell Physiol Biochem. 2017;41:1491–1502. doi:10.1159/000470720

55. Tang X, Wu F, Fan J, et al. Posttranscriptional regulation of interleukin-33 expression by microRNA-200 in bronchial asthma. Mol Ther. 2018;26:1808–1817. doi:10.1016/j.ymthe.2018.04.016

56. Weidner J, Malmhäll C, Rådinger M. MicroRNAs in asthma pathogenesis - from mouse to man. J Transl Genet Genom. 2019;3:2. doi:10.20517/jtgg.2018.30

57. Kyyaly MA, Vorobeva EV, Kothalawala DM, et al. MicroRNAs a promising tool for asthma diagnosis and severity assessment: a systematic review. *J Pers Med*. 2022;12:543. doi:10.3390/jpm12040543

58. Hernández-Díazcouder A, Romero-Nava R, Del-Río-Navarro BE, et al. The roles of microRNAs in asthma and emerging insights into the effects of vitamin D3 supplementation. Nutrients. 2024;16:341. doi:10.3390/nu16030341

59. Gu S, Wang R, Zhang W, et al. The production, function, and clinical applications of IL-33 in type 2 inflammation-related respiratory diseases. Front Immunol. 2024;15:1436437. doi:10.3389/fimmu.2024.1436437

60. Ye L, Mou Y, Wang J, et al. Effects of microRNA-19b on airway remodeling, airway inflammation and degree of oxidative stress by targeting TSLP through the Stat3 signaling pathway in a mouse model of asthma. Oncotarget. 2017;8:50038–50050. doi:10.18632/oncotarget.17258

61. Zhang K, Feng Y, Liang Y, et al. Epithelial miR-206 targets CD39/extracellular ATP to upregulate airway IL-25 and TSLP in type 2-high asthma. JCI Insight. 2021;6(11):e148103. doi:10.1172/jci.insight.148103

62. Li YL, Wang C, Zhao R, et al. The Relationship between microRNAs, ILC2s and Th2 Cells. In: Dong X, Zhong N, editors. New Perspectives on Asthma. London: IntechOpen; 2022. doi:10.5772/intechopen.107450

63. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., et al. Severe respiratory viral infections: epigenetic mechanisms of predisposition and possibilities of epigenetically targeted therapy. Bulletin of Science and Practice. 2021;7(3):136–160. doi:10.33619/2414-2948/64/13

64. Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms involved in modulation of inflammatory diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19:263–269. doi:10.1097/MCO.0000000000000281

65. Moheimani F, Hsu ACY, Reid AT, et al. The genetic and epigenetic landscapes of the

epithelium in asthma. Respir Res. 2016;17:119. doi:10.1186/s12931-016-0434-4

66. Alashkar Alhamwe B, Miethe S, Pogge von Strandmann E, et al. Epigenetic regulation of airway epithelium immune functions in asthma. Front Immunol. 2020;11:1747. doi:10.3389/fimmu.2020.01747

67. Hansi RK, Ranjbar M, Whetstone CE, et al. Regulation of airway epithelial-derived alarmins in asthma: perspectives for therapeutic targets. Biomedicines.2024;12:2312.doi:10.3390/biomedicines12102312

68. Kierbiedź-Guzik N, Sozańska B. The molecular basis of asthma exacerbations triggered by viral infections: the role of specific miRNAs. Int J Mol Sci. 2024;26:120. doi:10.3390/ijms26010120

69. Baulina N.M., Kulakova O.G., Favorova O.O. MicroRNAs: role in the development of autoimmune inflammation. Acta Naturae. 2016;8(1):21–33. doi:10.32607/20758251-2016-8-1-21-33

70. Moheimani F, Hsu AC, Reid AT, et al. The genetic and epigenetic landscapes of the epithelium in asthma. *Respir Res*. 2016;17:119. doi:10.1186/s12931-016-0434-4

71. Alashkar Alhamwe B, Miethe S, Pogge von Strandmann E, et al. Epigenetic regulation of airway epithelium immune functions in asthma. Front Immunol. 2020;11:1747. doi:10.3389/fimmu.2020.01747

72. Taka S, Tzani-Tzanopoulou P, Wanstall H, Papadopoulos NG. MicroRNAs in asthma and respiratory infections: identifying common pathways. Allergy Asthma Immunol Res. 2020;12:4–23. doi:10.4168/aair.2020.12.1.4

73. Kierbiedź-Guzik N, Sozańska B, et al. The molecular basis of asthma exacerbations triggered by viral infections: the role of specific miRNAs. Int J Mol Sci. 2024;26:120. doi:10.3390/ijms26010120

74. Chakraborty C, Bhattacharya M, Lee SS. Regulatory role of miRNAs in the human immune and inflammatory response during the infection of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: a comprehensive review. Rev Med Virol. 2024;34(2):e2526. doi:10.1002/rmv.2526

75. Messingschlager M, Mackowiak SD, Voelker MT, et al. DNA methylation changes during acute COVID-19 are associated with long-term transcriptional dysregulation in patients' airway epithelial cells. EMBO Mol Med. 2025;17:923–937. doi:10.1038/s44321-025-00215-5

Вируспен байланысты астмадағы IL-33/TSLP–Th2 осінің ДНҚ метилденуі және микроРНҚ реттелуі

А.Д. Шаһимұратова[1], Г.Ш.Салыкова[2], О.В. Булгакова[3], А.А.Кусаинова[4], Р.И.Берсімбай[5], А.А.Арипова*[6]

[1,2,3,4,5,6] Жалпы биология және геномика кафедрасы,
Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Аннотация. Бронх демікпесі – генетикалық бейімділік пен қоршаған орта факторларының күрделі өзара әрекеттесуінен туындайтын тыныс алу жолдарының гетерогенді созылмалы қабыну ауруы. Олардың ішінде риновирус, респираторлық синцитиальды вирус, тұмау вирусы және SARS-CoV-2 сияқты респираторлық вирустық инфекциялар астманың өршуінің негізгі себебі ғана емес, сонымен қатар тыныс алу жолдарының тұрақты қабынуының негізгі факторлары ретінде де танылады. Вирус тудыратын иммундық реакцияларда интерлейкин-33 (IL-33) және тимус стромальды

лимфопоэтинінен (TSLP) тұратын эпителий дабыл осі орталық рөл атқарады, олардың белсенділігі Th2 арқылы қабынуды тудырады, бұл эозинофильді инфильтрацияға, тыныс алу жолдарының гиперреактивтілігіне және бронхтардың қайта құрылуына әкеледі.

Осы мақаланың мақсаты – астма патогенезіндегі эпителий дабыл осі IL-33 және TSLP мен эпигенетикалық модификациялар, әсіресе ДНҚ метилденуі мен микроРНҚ экспрессиясы арасындағы байланысты зерттеу, әсіресе респираторлық вирустық инфекцияларға осы молекулалық оқиғалардың қоздырғыштары ретінде ерекше назар аудару. Тыныс алу вирустарының IL-33 және TSLP-тәуелді сигнал беруді эпигенетикалық реттеулер арқылы модуляциялау механизмдері туралы қазіргі дәлелдер қорытындыланған. Эпителий дабылдарын кодтайтын гендердің ДНҚ метилденуіне және микроРНҚ арқылы реттелуіне және олардың сигнал беру жолдарына ерекше назар аударылады. Эпигенетикалық реттеудің бұзылуы Th2 тудыратын қабынудың тұрақты дамуына, қабынуға қарсы цитокиндердің өндірілуін арттыруға және қайталанатын вирустық инфекциялар мен инфекциялық емес триггерлерге сезімталдықтың артуына ықпал етеді. Сонымен қатар, жинақталған дәлелдер нақты микроРНҚ-лардың эпителий дабылының экспрессиясын реттейтінін және ауру белсенділігі мен терапиялық жауаптың сезімтал көрсеткіштері ретінде қызмет етуі мүмкін екенін көрсетеді. Тыныс алу вирустары, эпителий дабылдары және эпигенетикалық механизмдер арасындағы өзара әрекеттесуді анықтау астма патогенезі туралы жаңа түсініктер береді және микроРНҚ-ны перспективалы диагностикалық және болжамдық биомаркерлер, сондай-ақ дәл медицина мен мақсатты астма терапиясы үшін әлеуетті терапиялық нысаналар ретінде көрсетеді.

Кілт сөздер: бронх демікпесі, эпителий дабылдары, IL-33, TSLP, эпигенетика, микроРНҚ, тыныс алу вирустары

Метилирование ДНК и регуляция микроРНК оси IL-33/TSLP–Th2 при вирус-ассоциированной астме

А.Д. Шахимуратова[1], Г.Ш.Салыкова[2] , О.В. Булгакова[3], А.А.Кусаинова[4], Р.И.Берсимбаев[5], А.А.Арипова*[6]

[1,2,3,4,5,6] Кафедра общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Аннотация.Бронхиальная астма это гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, возникающее в результате сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. Среди них респираторные вирусные инфекции, включая риновирус, респираторно—синцитиальный вирус, вирус гриппа и SARS-CoV-2, признаны не только основной причиной обострений астмы, но и основными факторами, способствующими постоянному воспалению дыхательных путей. Центральную роль в иммунных реакциях, вызванных вирусом, играет эпителиальная алармин-система, включающая интерлейкин-33 (IL-33) и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), активация которых вызывает Th2-опосредованное воспаление, приводящее к эозинофильной инфильтрации, гиперчувствительности дыхательных путей и ремоделированию бронхов. Целью настоящего обзора является изучение взаимосвязи между эпителиальными аларминами IL-33 и TSLP и эпигенетическими модификациями, в частности метилированием ДНК и экспрессией микроРНК, в патогенезе астмы, с особым акцентом на респираторные вирусные инфекции как триггеры этих

молекулярных событий. В обзоре обобщены современные данные о механизмах, посредством которых респираторные вирусы модулируют IL-33- и TSLP-зависимую передачу сигналов через эпигенетическую регуляцию. Особое внимание уделяется метилированию ДНК и опосредованной микроРНК регуляции генов, кодирующих эпителиальные алармины, и их нижестоящих сигнальных путей. Эпигенетические сбои провоцируют хроническое Th2-воспаление, повышая чувствительность к инфекциям и внешним триггерам. Роль микроРНК в регуляции эпителиальных аларминов позволяет использовать их в качестве высокоточных индикаторов активности заболевания и ответа на проводимую терапию. Изучение взаимодействий между респираторными вирусами, эпителиальными аларминами и эпигенетическими механизмами открывает новые перспективы в понимании патогенеза астмы и выявляет микроРНК как перспективные диагностические и прогностические биомаркеры, а также потенциальные терапевтические мишени для персонализированной медицины и целенаправленной терапии астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эпителиальные алармины, IL-33, TSLP, эпигенетика, микроРНК, респираторные вирусы.

Авторлар туралы мәліметтер:

Шаһимұратова Айдана Досболқызы – жалпы биология және геномика кафедрасының білім алушысы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтбаев көш. 2, 010000, Астана, Қазақстан

Салыкова Гүлназ Шарыпқанқызы жалпы биология және геномика кафедрасының білім алушысы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтбаев көш. 2, 010000, Астана, Қазақстан

Кусаинова Асия Арыслановна – PhD, жалпы биология және геномика кафедрасының қауымдастырылған профессор м.а., Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтбаев 2, 010000, Астана, Қазақстан

Булгакова Ольга Владимировна – PhD, жалпы биология және геномика кафедрасының профессоры, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтбаев көш. 2, 010000, Астана, Қазақстан

Берсімбай Рахметқажы Іскендіруұлы – ҚР ҰҒА академигі, Клеткалық биология және биотех-нология ғылыми-зерттеу институтының директоры, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтбаев көш. 2, 010000, Астана, Қазақстан

Арипова Акмарал Алтынбаевна – Хат-хабар авторы. PhD, жалпы биология және геномика кафедрасының қауымдастырылған профессор м.а., Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сәтбаев 2, 010000, Астана, Қазақстан

Сведения об авторах:

Шахимуратова Айдана Досболовна – докторант кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, ул. Сатпаева, 2, 010000, Астана, Қазақстан

Салыкова Гулназ Шарыпкановна – докторант кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, ул. Сатпаева, 2, 010000, Астана, Қазақстан

Кусаинова Асия Арыслановна – PhD, и.о. доцента кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, ул. Сатпаева, 2, 010000, Астана, Казахстан.

Булгакова Ольга Владимировна – PhD, профессор кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, ул. Сатпаева,

010000, Астана, Қазақстан

Берсимбай Рахметкажи Искендирович – академик НАН РК, директор Научно-исследовательского института клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, ул. Сатпаева, 2, 010000, Астана, Қазақстан

Арипова Акмарал Алтынбаевна – Автор-корреспондент. PhD, и.о. доцента кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, ул. Сатпаева, 2, 010000, Астана, Казахстан.

Information about the authors:

Shahimuratova Aidana Dosbolkyzy – doctoral student at the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev Street, 2, 010000, Astana, Kazakhstan.

Salykova Gulnaz Sharypkankyzy– doctoral student at the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev Street, 2, 010000, Astana, Kazakhstan.

Kussainova Assiya – PhD, senior researcher, Research Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str. 2, 010000, Astana, Kazakhstan.

Bulgakova Olga – PhD, Professor, Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str. 2, 010000, Astana, Kazakhstan.

Bersimbaev Rakhmetkazhy – Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Director of the Research Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str. 2, 010000, Astana, Kazakhstan.

Aripova Akmaral – Corresponding author. PhD, Acting associate professor, Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev Street, 010000, Astana, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-178-196

IRSTI 57
Research article

Effects of acetic acid on plant responses to Tomato bushy stunt virus infection

M. Mambetova[1], M.K. Beisekova[2], A.B. Kurmanbayeva[3], A.Zh. Akbassova[4], A.Zh. Bekturova[5], M.T. Myrzabayeva[6], K. Zhanassova[7], S.B. Zhangazin[8], A. Madirov[9], Zh.K. Masalimov[10]*, N.N. Iksat[11]*

*(E-mail: [1]mambetova022@gmail.com, [2]mk.beisekova@gmail.com, [3]kurmanbayeva.assylay@gmail.com, [4]aj.alua@yahoo.com, [5]assemgulbekturova@yahoo.com, [6]malikamyr@gmail.com, [7]zhanassova.kz@gmail.com, [8]sayanzhangazin@gmail.com, [9]almasmadirov@gmail.com, *[10]massalimov@gmail.com, *[11]nurguliksat@gmail.com)*

[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11] *L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

Abstract. Plant viral infections pose a serious challenge to agriculture and plant research, as they can cause significant yield losses and negatively impact plant growth. Unlike bacterial or fungal pathogens, plant viruses are not controlled by standard chemical pesticides once they have infected. As a result, researchers are increasingly interested in finding alternative ways to reduce viral infection or limit viral replication in plant tissues. One of the most promising areas of plant pathology is the study of inexpensive and environmentally friendly chemicals that can enhance plant resistance or inhibit viral infection processes. Chemicals that have generated interest in this area include organic acids. Acetic acid is an inexpensive organic acid that has been reported to promote stress adaptation and defense responses in plants. This study examined the effect of acetic acid on *Nicotiana benthamiana* infection with tomato bushy stunt virus (TBSV). Plants were treated with acetic acid solutions (5, 10, and 20 mM) by spraying the leaves and then infected with TBSV. These findings suggest that acetic acid may serve as an effective inducer of plant defense responses and could potentially enhance resistance against pathogen infection. Plants must cope with stress-related variations, such as oxidative stress, to survive. Catalase activity, an important indicator of antioxidant defense, was analyzed by native polyacrylamide gel electrophoresis. Virus-infected plants exhibited higher catalase activity than control plants, indicating activation of antioxidant responses during

Received: 17.06.2026. Accepted: 10.09.2026. Available online: 30.09.2026.

*Corresponding author

infection. In contrast, treatment with 5 mM acetic acid alone reduced catalase activity. When combined with virus infection, catalase activity increased, remaining higher than that of acetic acid-treated plants but lower than that of virus-infected plants. These results suggest that acetic acid modulates oxidative stress responses associated with TBSV infection and may contribute to improved redox homeostasis and antiviral defense in *N. benthamiana*.

Keywords: *Nicotiana benthamiana*, TBSV, acetic acid, Catalase, plants

Introduction

Plant viruses are important phytopathogens that cause significant losses in agricultural production worldwide by reducing both crop yield and quality [1]. Their genomes consist of single-stranded or double-stranded DNA or RNA molecules with different polarities, enclosed within a protein capsid [2]. Due to their limited coding capacity, plant viruses rely on the host cellular machinery to complete their infection cycle. Transmission of plant viruses occurs mainly through vectors, pollen, and seeds, although contaminated soil, water, and plant debris may also contribute to virus spread. The emergence of new viral species and variants, changes in agricultural practices, and the effects of global climate change continue to complicate the management of plant viral diseases [3].

Among the various plant viruses used in research, Tomato bushy stunt virus (TBSV) has become one of the most extensively studied experimental systems [4]. TBSV was first identified in tomato plants in 1935 and has subsequently been detected in numerous other plant species [5]. Depending on the host, infection can result in symptoms ranging from mild growth retardation and systemic mosaic to severe disease manifestations [6]. TBSV possesses a remarkably broad experimental host range, infecting more than 120 plant species from 20 different families, which makes it a valuable model for fundamental and applied virological studies [7]. In addition, TBSV has been successfully developed as a biotechnology platform for heterologous gene expression, functional genomics studies, and the delivery of genome-editing components [8]. TBSV belongs to the family Tombusviridae and produces non-enveloped icosahedral virions with T=3 symmetry. The viral particles are approximately 33 nm in diameter and consist of 180 coat protein subunits with a molecular mass of about 42 kDa [9]. Structurally, the virion contains approximately 17% ribonucleic acid and 83% protein. The viral genome is composed of a positive-sense single-stranded RNA molecule of approximately 4.8 kb that lacks both the 5′ cap and the 3′ poly(A) tail characteristic of eukaryotic messenger RNAs [10]. The TBSV genome contains five open reading frames (ORFs). ORF1 encodes a 33 kDa accessory replication protein (p33), while ORF2 encodes a 92 kDa RNA-dependent RNA polymerase (p92) produced through translational readthrough of the p33 stop codon. The remaining ORFs encode the coat protein (p41), a movement protein (p22), and a suppressor of virus-induced gene silencing (p19). These proteins collectively mediate viral replication, movement, encapsidation, and suppression of host antiviral defense mechanisms [6].

Nicotiana benthamiana is one of the most widely used model plants in plant biology and virology [11]. This species belongs to the Solanaceae family and is native to Australia [12]. Owing to its high susceptibility to numerous plant viruses, *N. benthamiana* has become a preferred experimental host for investigating virus–plant interactions [13]. The species is highly amenable to genetic transformation, transient protein expression, and virus-induced gene silencing, making it particularly suitable for studies of protein localization, protein–protein interactions, and functional genomics [14]. The combination of TBSV and *N. benthamiana* represents a powerful

experimental system for studying viral replication, host–virus interactions, and plant defense responses. Consequently, this model has become an indispensable tool in modern plant virology and biotechnology research [15].

Acetic acid (CH_3COOH) is a simple organic compound widely known as the main component of vinegar and has recently attracted considerable attention as a plant stress-protective agent. Numerous studies have demonstrated that exogenous application of acetic acid enhances plant tolerance to adverse environmental conditions through the modulation of physiological and biochemical processes. Acetic acid treatment promotes abscisic acid (ABA) accumulation, regulates stomatal aperture, reduces transpiration rates, and improves plant water status under stress conditions [16]. Furthermore, foliar application of acetic acid has been shown to increase plant survival under drought stress by reducing transpirational water loss without causing phytotoxic effects [17]. Recent studies also revealed that acetic acid alleviates the detrimental effects of drought, salinity, and heavy metal toxicity by enhancing photosynthetic performance, chlorophyll biosynthesis, nutrient-use efficiency, and antioxidant defense systems [18]. In addition, acetic acid induces the expression of the jasmonic acid biosynthesis gene *AOC3*, leading to increased jasmonic acid accumulation and activation of stress-responsive defense mechanisms [18]. These findings suggest that acetic acid may serve as an effective inducer of plant defense responses and could potentially enhance resistance against pathogen infection.

Plants must cope with stress-related variations, such as oxidative stress, to survive. Catalase (EC 1.11.1.6) is a tetrameric heme enzyme that metabolizes stress-induced reactive oxygen species and regulates their effects on cellular metabolism and activities [19]. CAT, found mostly in peroxisomes, catalyzes dismutation reactions without the need for a reductant [20].

CAT, initially refined and crystallized from high-purity bovine liver, has now been isolated and described from numerous sources, including plants [21]. CAT, an iron-containing enzyme, can be inhibited by cyanide. CATs from different sources have identical subunits, molecular weight, and prosthetic groups. The enzyme is a tetramer with four subunits of 54-59 kDa and a total molecular mass of around 240 kDa [20]. Small gene families typically encode plant CAT proteins. For instance, three members of the CAT family in Arabidopsis have distinct but relatively overlapping expression patterns in various tissues. Pollen and seeds are the main sources of CAT1 expression, green tissue is home to CAT2, the primary photorespiratory form of CAT, and vascular tissue and senescending organs are the main sources of CAT3 expression [22].

Catalase, a plant enzyme, plays an important part in plant defense mechanisms [22, 23]. Catalase is an antioxidant enzyme that aids in the conversion of hydrogen peroxide into water and oxygen [24]. Hydrogen peroxide is formed as a byproduct of many metabolic processes in plants and can be hazardous if not controlled. Catalase functions as a defensive mechanism by efficiently digesting H_2O_2, preventing its buildup and reducing oxidative stress in plant cells. Catalase is also involved in the detoxification of various reactive oxygen species, which can help plants' overall antioxidant defense system. Catalase contributes to cellular homeostasis by scavenging and neutralizing ROS, as well as protecting plants from oxidative damage caused by both biotic and abiotic stressors [23].

Infection of *Nicotiana benthamiana* with Tomato bushy stunt virus increased hydrogen peroxide (H_2O_2) levels compared to mock-inoculated plants, suggesting an oxidative burst during the infection process [25]. Analysis of antioxidant enzyme activities demonstrated that virus infection boosted catalase (CAT) activity in *N. benthamiana* roots and leaves. Notably, two more CAT isoforms were activated in leaves after viral inoculation. Overall, these findings suggest that TBSV infection dramatically alters the activity of enzymes responsible for maintaining the equilibrium of reactive oxygen species buildup in plant tissues, indicating a coordinated antioxidant

response to pathogen attack [26].

The present study investigated the potential effect of acetic acid on Tomato bushy stunt virus (TBSV) infection in *Nicotiana benthamiana plants*. Acetic acid was applied as an aqueous foliar spray at concentrations of 5, 10, and 20 mM. Since acetic acid has been reported to enhance plant stress tolerance through the modulation of physiological and biochemical processes associated with defense responses, it was hypothesized that its application could influence the development of viral infection. Therefore, the aim of this study was to evaluate whether exogenous acetic acid treatment affects the progression and spread of TBSV infection in *N. benthamiana* plants and to assess the plant response to viral challenge under different acetic acid concentrations.

Materials and research methods

Growth conditions

Nicotiana benthamiana plants were grown from seeds under controlled environmental conditions. Seeds were initially germinated in a common pot under dark conditions. After 72 h, the cover was removed, and seedlings were exposed to light. Seven days after sowing, the seedlings were transplanted individually into 250 mL pots containing approximately 110 g of universal soil supplemented with 0.8 g of vermiculite as a drainage material.

The substrate was enriched with an organic fertilizer containing essential macro- and micronutrients. The fertilizer contained 100 mg L^{-1} total nitrogen (N), 50 mg L^{-1} phosphorus (P_2O_5), 200 mg L^{-1} potassium (K_2O), and 30 mg L^{-1} magnesium (MgO). In addition, it contained iron (0.8–2 mg kg^{-1}), zinc (0.2–3 mg kg^{-1}), copper (3.0–5.0 mg kg^{-1}), manganese (8–40 mg kg^{-1}), molybdenum (0.1–0.4 mg kg^{-1}), and boron (0.4–1.6 mg kg^{-1}). The fertilizer had a moisture content below 60%, a humic compound content of 13%, and a pH ranging from 5.5 to 6.5.

Acetic acid solutions were prepared from glacial acetic acid. A 20 mM stock solution was obtained by dilution with distilled water and subsequently diluted to prepare 10 mM and 5 mM working solutions. Fifteen-day-old plants were treated daily with 5 mL of acetic acid solutions (5 mM, 10 mM, 20 mM) using a foliar spray application for seven consecutive days.

Plants were cultivated in a growth chamber under long-day conditions (16 h light/8 h dark) at 22–27°C and 75–80% relative humidity. Illumination was provided by lamps with spectral outputs of 2700 K and 6400 K arranged alternately. All plants were watered daily with 20 mL of distilled water. Thirty-day-old plants were used for subsequent experiments.

Plant virus infection

TBSV was mechanically injected into *Nicotiana benthamiana* plants that were one month old. Before inoculation, phosphate buffer and viral material were combined in a 1:1 ratio. A total of 100 μL of the inoculum was applied to each plant. For inoculation, the fifth and sixth leaves from the apical meristem were chosen. 50 μL of the inoculum was applied to each leaf. The rub method was used for mechanical inoculation. To help the virus enter the plant tissues, the inoculum was gently rubbed over the leaf surface using Celite as an abrasive. A week after infection, materials were collected for further research.

Plants were also inoculated by mechanically infiltrating the viral solution into leaf tissue. For this reason, a disposable syringe with no needle was utilized. The syringe tip was gently placed against the leaf's abaxial (bottom) surface, and 100 μL of viral suspension per plant was precisely injected using mild pressure. This allowed the suspension to penetrate the leaf mesophyll via stomatal openings and intercellular gaps. The infiltration was done to prevent causing severe mechanical injury to the leaf tissue. Treated leaves were visually inspected to ensure effective infiltration, which was indicated by small local darkening in the infiltrated region.

Agarose gel electrophoresis

Nucleic acids isolated from plant samples were analyzed using agarose gel electrophoresis, which also determined the presence of viral nucleic acids. This approach separates nucleic acids based on their size and allows for viewing under ultraviolet light following staining with an intercalating dye.

A 1% agarose gel was made by dissolving 0.6 g agarose in 60 mL of TAE buffer (Tris-Acetate-EDTA). The mixture was heated until the agarose had fully dissolved and the solution was clear. After cooling slightly, 3 μL of ethidium bromide was added to the solution to see nucleic acids under UV light. The gel solution was poured onto a casting tray with a comb inserted to make wells, then allowed to harden at room temperature.

TAE buffer was utilized for both gel preparation and electrophoresis. The buffer provides appropriate ionic strength and keeps the pH steady during nucleic acid separation. Before loading, samples were mixed with loading dye to improve visibility and density. For each sample, 5 μL of plant extract was combined with 1 μL of purple loading dye and injected into the agarose gel. Electrophoresis was done in TAE buffer until the nucleic acids were sufficiently separated. Following electrophoresis, the gel was examined under ultraviolet light to detect nucleic acid bands, which allowed the presence and relative quantity of viral nucleic acids in the samples to be estimated.

Determination of nucleic acid concentration and purity

A NanoDrop spectrophotometer was used to determine the concentration and assess the purity of nucleic acids isolated from plant samples. Prior to measurements, the measurement pedestal was cleaned by applying 3 μL of nuclease-free deionized water, and any remaining liquid was carefully wiped away with a lint-free lab tissue. The instrument was calibrated, and a baseline (blank) measurement was performed using the same nuclease-free water. For the analysis of each sample, a 2 μL aliquot of the plant extract was loaded onto the measurement pedestal. The software recorded optical density values at wavelengths of 260 nm and 320 nm to calculate the quantitative nucleic acid content and perform background scattering correction.

Preparation of samples for experiment

To prepare samples, fresh leaves of seven-day-old seedlings were harvested and immediately processed to prevent enzymatic degradation. Leaf material was thoroughly homogenized using a pre-cooled mortar and pestle with the addition of extraction buffer. The extraction buffer was freshly prepared and contained 250 mM sucrose, 3 mM EDTA (pH 8.3), 250 mM Tris-HCl, L-cysteine, molybdenum solution, dithiothreitol (DTT), and DDW. This composition was chosen to stabilize proteins and enzymes, prevent oxidation, and maintain the structural integrity of biomolecules during homogenization. The homogenate was transferred to pre-cooled centrifuge tubes and centrifuged at 10,000 rpm for 25 minutes at 4°C. Centrifugation at low temperature was used to reduce the risk of protein denaturation and enzymatic activity. After centrifugation, the supernatant, which contained soluble proteins and metabolites, was gently separated from the pellet, which consisted mainly of cellular debris and intact tissue. The obtained supernatants were immediately used for further biochemical analysis. Protein concentration was measured using the Bradford method.

Bradford protein assay

Protein concentration was determined in a 96-well cell culture plate using the Bradford assay. Samples were analyzed in technical triplicates across three consecutive rows of the plate, with each well containing 20 μL of the diluted sample and 200 μL of Bradford reagent [27]. The

absorbance was measured at 595 nm using a Biochrom Asys Expert 96 microplate spectrophotometer. This normalization procedure was employed to standardize the protein concentrations across all samples prior to subsequent enzymatic activity assays.

Determination of catalase activity in gel

Denaturing electrophoresis was performed using a 7,5% vertical polyacrylamide gel [28]. For 5 minutes, the gels were submerged in a solution containing 0.03% H_2O_2. Two falcons were created: the first falcon contained 0.6 g of iron (III) chloride per 30 ml of distilled water, whereas the second falcon contained 0.6 g of potassium ferricyanide (III) per 30 ml of distilled water. The contents of the two falcons were added to the gel and thoroughly mixed for 1 minute. Finally, the gel was carefully washed with distilled water [29].

Statistical analysis

All experiments were repeated at least three times to confirm the reliability of the results. Data from three independent replicates were converted to numerical values (±SD), and *ImageJ* was used to quantify enzyme activity intensity.

Results and Discussion

Optimizing the experimental design. **At the beginning of the study, it was required to select the best experimental design for the timing of acetic acid treatment in relation to viral infection. Two options were considered: treating plants with acetic acid before viral infection or treating after infection. Two pilot plantings were undertaken. Based on preliminary findings and previously published research, acetic acid doses of 5 mM, 10 mM, and 20 mM were chosen for testing. These doses were chosen since they did not kill plants while eliciting noticeable physiological reactions. The following experimental groups were set up: K (untreated control), V (virus-infected plants without acetic acid treatment), 5 (5 mM acetic acid), 5V (5 mM acetic acid+virus TBSV), 10 (10 mM acetic acid), 10V (10 mM acetic acid+virus TBSV), 20 (20 mM acetic acid), and 20V (20 mM acetic acid+virus TBSV). In the first experiment, plants were injected with the virus and treated with acetic acid by foliar spray (Figure 1 A). In the second pilot experiment, plants were treated with acetic acid before viral injection (Figure 1 B). The second strategy revealed that acetic acid therapy after viral infection did not increase plant survival. Following infection, a considerable number of plants perished, leaving very little plant material available for further study. Because of the low survival rate and inadequate viable plant material, this experimental technique was deemed insufficient for future study.**

As a result, the first experimental design (viral inoculation followed by acetic acid treatment) was chosen for further experiments.

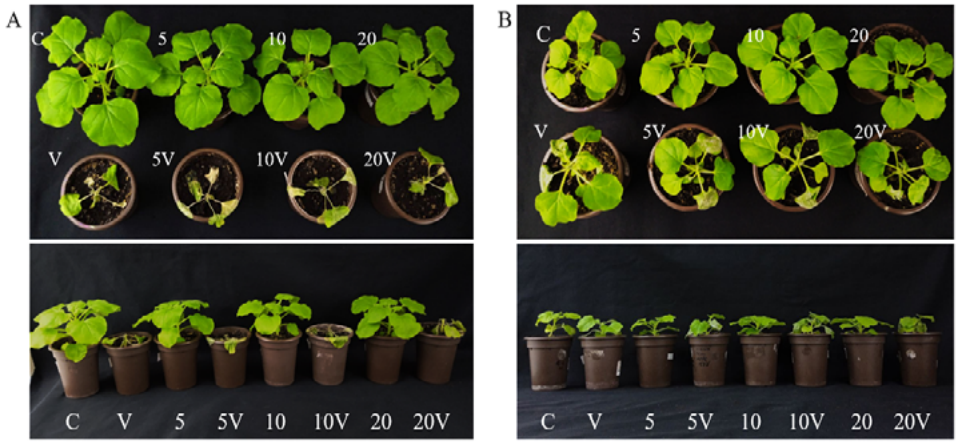


Figure 1. *Nicotiana benthamiana* plants infected with virus and then treated with acetic acid (A) and plants treated with acetic acid and then virus (B), top and side views. C – control plants; V – virus-infected plants; 5, 10 and 20 – plants treated with 5, 10 and 20 mM acetic acid, respectively; 5V, 10V and 20V – virus-infected plants treated with the corresponding acetic acid concentrations

Isolation and verification of tomato bushy stunt virus. **A hydroxyapatite column was used to purify viral material extracted from infected plant tissue in order to eliminate biological impurities and produce fractions enriched in viral particles. Because hydroxyapatite chromatography can selectively bind proteins and nucleic acids based on how they interact with calcium phosphate, it was used to purify biological macromolecules. A hydroxyapatite column was filled with the crude plant extract containing viral particles, which then flowed through the matrix. While fractions containing virus particles were gathered in different tubes, contaminants such as plant proteins and cellular debris were partially retained by the column material throughout the procedure. 3 fractions in all were gathered in 1.5 mL Eppendorf microcentrifuge tubes.**

The spectrophotometric analysis showed that the collected fractions' nucleic acid concentrations varied. Following blank calibration with nuclease-free water, measurements were made. Nucleic acid concentration was automatically determined by the instrument software using the standard formula based on absorbance at 260 nm. Several fractions had far greater nucleic acid contents than the rest, according to the research, suggesting that these samples were enriched with viral genetic material. Thus, these fractions were chosen for additional examination and testing. Picture 2 shows the absorbance of viral material as detected by a spectrophotometer. Table 1 illustrates the concentration of nucleic acids in viral material.

Table 1.

Concentration of nucleic acids in viral material

Sample	Nucleic acid concentration (ng/μL)
Control	580
1	1593
2	2056
3	1887

Then, agarose gel electrophoresis was used to assess the presence of vi-

ral nucleic acids in the 4 samples (Figure 2). Nucleic acids segregated by size may be seen. The spectrophotometric results were supported by the acquired electrophoretic profiles, which verified the presence of nucleic acids in the chosen samples. It should be mentioned that while agarose gel electrophoresis makes viral nucleic acids visible, it does not directly detect viral particles. Thus, the presence of viral RNA linked to the virus-containing samples was revealed by the presence of nucleic acid bands in the examined fractions.

The lanes in the gel showed visible nucleic acid bands, indicating the presence of nucleic acids in the examined materials. The most visible bands were found in lanes 1, 2, and 3, indicating that these samples contained more nucleic acids than the rest. The bands in lanes 1-3 were found in identical places on the gel, indicating that the nucleic acids in these samples were of similar size. Samples 2 and 3 were used to inoculate the plants.

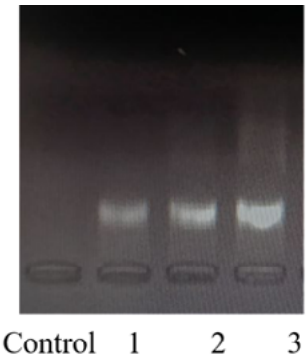


Figure 2. Agarose gel electrophoresis of viral material isolated from *Nicotiana benthamiana*

The fractions with the highest concentration of viral nucleic acids (samples 2 and 3) were used to inoculate two *Nicotiana benthamiana* plants in order to verify that the recovered viral material remained physiologically active. To confirm that the virus preparation was infectious, mechanical inoculation was carried out. The plants were observed for virus-related symptoms after inoculation (Figure 3A and 3B). The development of distinctive symptoms demonstrated a successful infection and verified the virus preparation's continued infectiousness.

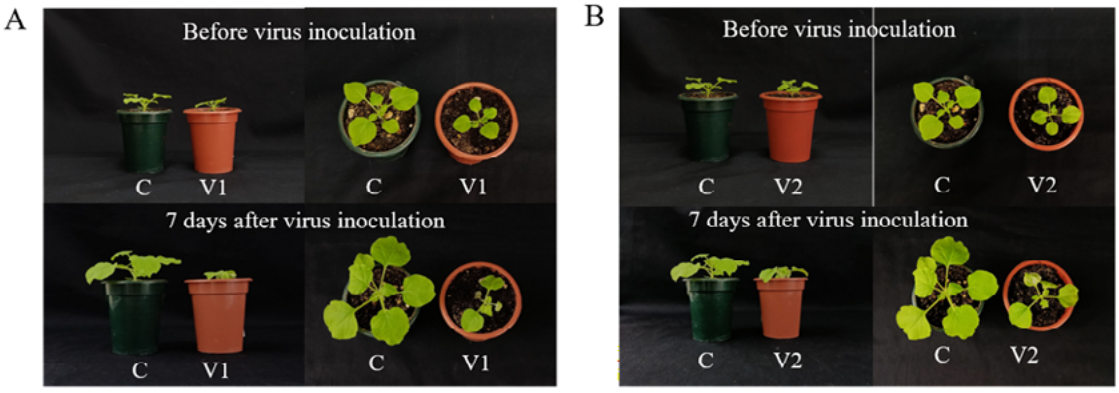


Figure 3. *Nicotiana benthamiana* plants infected with a syringe (A) and mechanically (B) before and 7 days after infection, side and top views. C – control plants;
V1 – plants infected with a syringe; V2 – plants infected mechanica
Agarose gel electrophoresis was used to examine plant samples in order to confirm viral

replication in the infected plants (Figure 4). These findings showed that physiologically active viruses that may infect *Nicotiana benthamiana* plants and multiply within plant tissues were present in the chosen fractions.

The absence of detectable viral nucleic acids in healthy plant tissue was demonstrated by the electrophoretic analysis, which revealed that the control sample (K) had no visible nucleic acid bands. On the other hand, the samples taken from plants infected with the virus showed distinct nucleic acid bands. In comparison to the control sample, these bands were noticeably stronger, indicating that the infected plant material contained viral nucleic acids. Both inoculated plants were successfully infected and had measurable amounts of viral genetic material, as shown by the comparable band patterns shown in lanes V1 and V2.



Figure 4. Agarose gel of test plants for virulence testing. C – control plants; V1 – plants infected with a syringe; V2 – plants infected mechanically

Symptoms of Nicotiana benthamiana exposed to virus and acetic acid. The visual condition of plants treated with various concentrations of acetic acid was assessed and compared to healthy control plants and virus-infected plants that were not treated. As indicated in Figure 5, the healthy control plants (K) had regular growth and well-developed green leaves. In contrast, virus-infected plants that were not treated (V) demonstrated evident indications of infection, such as reduced growth and leaf deformation.

Plants treated with acetic acid at doses of 5 mM and 10 mM showed no significant obvious alterations from untreated infected plants. The general plant morphology and symptom development appeared reasonably similar, implying that these doses did not cause significant observable changes in plant condition. However, plants treated with 20 mM acetic acid appeared to be slightly healthier than other infected plants. These plants had slightly improved leaf development and overall growth, which could imply a favorable effect of greater acetic acid concentration on plant condition during viral infection. Overall, acetic acid treatment did not result in significant obvious changes in plant shape, while plants treated with 20 mM acetic acid appeared slightly healthier than the other infected plants.

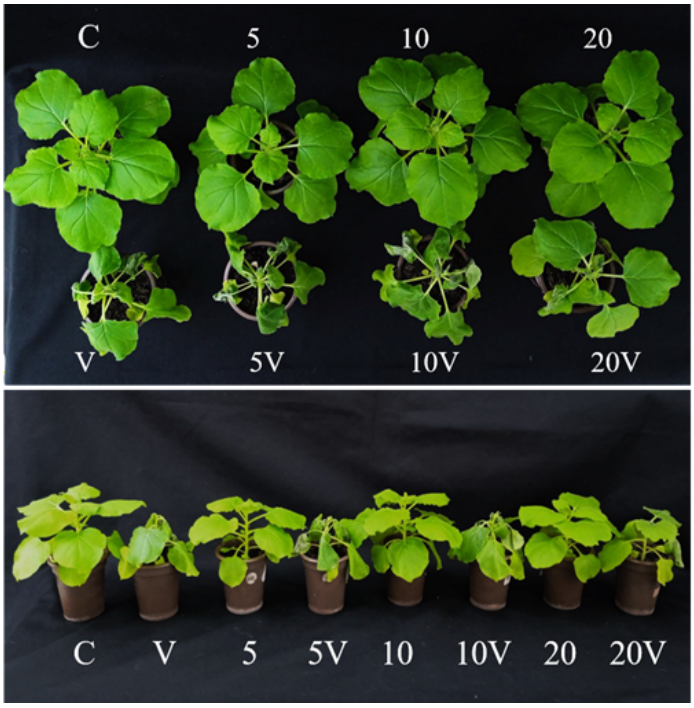


Figure 5. *Nicotiana benthamiana* plants exposed to acetic acid and a virus, top and side views. C – control plants; V – virus-infected plants; 5, 10 and 20 – plants treated with 5, 10 and 20 mM acetic acid, respectively; 5V, 10V and 20V – virus-infected plants treated with the corresponding acetic acid concentrations

When the leaves were examined attentively, tiny damaged regions were seen on plants treated with 20 mM acetic acid (Figure 6). They are highlighted in red in the image. These appeared as small, pale, dry patches on the leaf surface, similar to minor burn symptoms. Such symptoms are consistent with chemical phytotoxicity, which is frequently seen as small burnt or bleached areas on leaves following chemical application.

One probable reason for this effect is the unequal dispersion of acetic acid solution over the leaf surface. Some droplets may have collected while spraying, resulting in bigger drops that remained on the leaves for prolonged periods of time. Because acetic acid operates as a contact chemical, damaging plant tissues immediately at the site of contact, continuous exposure in certain locations may result in small necrotic or dehydrated spots on the leaves.



Figure 6. The effect of treating *Nicotiana benthamiana* leaves with a 20 mM acetic acid spray

Catalase activity. **Catalase activity was measured in plant samples after various**

treatments using native polyacrylamide gel electrophoresis. The electrophoretic pattern of catalase activity is shown in Figure 7. Catalase activity bands were found in all of the materials tested, as shown on the gel. The control sample (C) exhibited a distinct band matching catalase activity in healthy plants. The band intensity in the virus-infected sample (TBSV) was higher than in the control, showing that catalase activity increased during viral infection. The increase in catalase activity in infected plants is likely due to increased formation of reactive oxygen species (ROS), in particular hydrogen peroxide (H_2O_2), which is a common component of plant defense responses against pathogens [30-32]. Viral infection often induces oxidative stress, resulting in elevated ROS accumulation. Catalase plays a crucial role in detoxifying H_2O_2, thereby protecting cellular structures from oxidative damage [33]. Therefore, the stronger catalase activity observed in virus-infected plants may reflect an adaptive response aimed at maintaining cellular redox homeostasis.

Plants treated alone with acetic acid produced weaker bands than both the control and virus-infected samples. The 5 mM treatment (5) showed a weak band, indicating lower catalase activity. A similar trend was seen for the 10 mM (10) and 20 mM (20) treatments, with the band intensity being quite low. This suggests that acetic acid reduced endogenous ROS formation, thereby reducing the need for H_2O_2 scavenging by catalase. It is also possible that low concentrations of acetic acid may function as signaling molecules capable of inducing stress adaptation mechanisms without significant oxidative damage. Interestingly, when acetic acid treatment was combined with viral infection (5V, 10V and 20V), catalase activity increased compared to the corresponding treatments with acetic acid alone. This result indicates that viral infection remained a strong inducer of antioxidant responses even in the presence of acetic acid. The increased catalase activity observed with the combined treatment may be due to the activation of defense mechanisms triggered by pathogen invasion, leading to increased ROS production and subsequent induction of antioxidant enzymes. At the same time, catalase activity in infected plants treated with acetic acid did not appear to exceed that observed with virus treatment alone, suggesting that acetic acid may partially mitigate the oxidative stress associated with viral infection. This effect may be due to the activation of plant defense responses by acetic acid, allowing plants to more effectively respond to pathogen-induced stress while limiting excessive ROS accumulation. Therefore, the observed pattern of catalase activity supports the hypothesis that acetic acid modulates the antioxidant response during viral infection and helps maintain the redox balance in infected plants. The native PAGE data show that catalase activity increased in virus-infected plants compared to untreated plants, whereas treatment with acetic acid alone reduced enzyme activity. However, catalase activity was generally higher in virus-infected plants treated with acetic acid than in plants treated just with acetic acid.

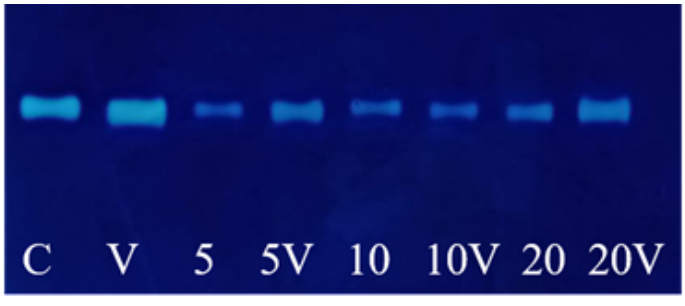


Figure 7. Native PAGE of catalase activity in *Nicotiana benthamiana* leaves after various treatments. C – control plants; V – virus-infected plants; 5, 10 and 20 – plants treated with 5, 10 and 20 mM acetic acid, respectively; 5V, 10V and 20V – virus-infected plants treated with the

corresponding acetic acid concentrations

Using *ImageJ* software, the activity was converted into a percentage and is shown in Figure 8. The proportion of activity differed amongst the examined samples based on virus infection and acetic acid treatment.

The control sample had an activity level of 18.98%. In contrast, the virus-infected sample without treatment had a higher value of 22.34%, showing an increase in activity in response to viral infection.

Treatment with 5 mM acetic acid (5) yielded a much lower value (7.15%) than the control. When virus infection was paired with this medication (5V), activity increased to 11.87%, but it remained lower than the control value. When comparing pairs 5 and 5V, virus-infected plants outperformed plants treated just with acetic acid.

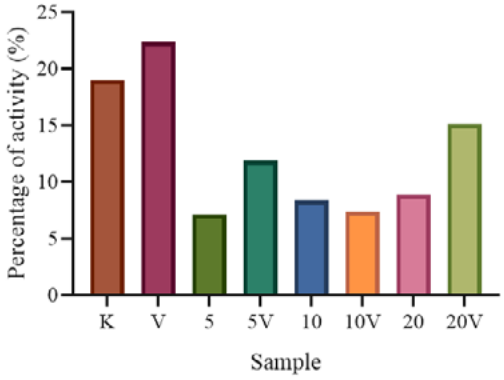


Figure 8. Percentage activity of catalase. K – control plants; V – virus-infected plants; 5, 10 and 20 – plants treated with 5, 10 and 20 mM acetic acid, respectively; 5V, 10V and 20V – virus-infected plants treated with the corresponding acetic acid concentrations

These results indicate that viral infection promotes catalase activation as part of the plant antioxidant response, whereas treatment with acetic acid alone reduces catalase activity, likely due to reduced ROS accumulation. The intermediate catalase activity observed with 5V treatment suggests that acetic acid may modulate virus-induced oxidative stress and contribute to the maintenance of cellular redox homeostasis. This effect is consistent with the proposed role of acetic acid as a priming agent that enhances adaptation to stress while preventing excessive activation of oxidative stress responses.

Conclusion

In conclusion, this study demonstrated that acetic acid influences the antioxidant response of *Nicotiana benthamiana* plants during infection with tomato bushy stunt virus (TBSV). Analysis of catalase activity revealed that viral infection stimulates the antioxidant defense system, as evidenced by increased catalase activity compared to healthy control plants. This response is likely related to increased formation of reactive oxygen species and the need to maintain cellular redox balance under pathogen-induced stress. Treatment with acetic acid alone resulted in a decrease in catalase activity, suggesting that acetic acid did not induce severe oxidative stress and may contribute to maintaining a more balanced physiological state of the plants. When acetic acid treatment was combined with TBSV infection, catalase activity increased compared to plants

treated with acetic acid but remained lower than in virus-infected plants without treatment. These results indicate that acetic acid modulates the response to oxidative stress induced by viral infection and may partially mitigate the negative consequences of pathogen-induced accumulation of reactive oxygen species. Overall, the results indicate that acetic acid has the potential to act as a modulator of plant defenses, contributing to improved redox homeostasis during viral infection. Further research is needed to elucidate the molecular basis of these responses and evaluate the potential of acetic acid as an environmentally friendly agent for enhancing plant resistance to viral infections.

Author Contributions

M.B., **M.M.**, and **N.N.** – conceptualization; **M.M., K.Zh., A.M., A.A.** – data curation; **M.B., M.M.,** and **A.M.** – formal analysis; **M.B., M.M.,** and **A.Zh., A.A., N.N.** – investigation; **M.B., A.K., S.Zh.** and **Zh.M.** – methodology; **M.B.** – visualization; **M.B., M.M.** and **A.B.** - writing – original draft; **M.B., A.M., K.Zh., S.Zh., A.B., A. Zh., M.M.,** and **Zh.M., M.M.** – writing – review & editing; **M.M.,** and **Zh.M.** – project administration; **M.B., K.Zh., N.N.** and **Zh.M.** – supervision; **N.N., Zh.M.** - funding acquisition and resources. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, grant number AP27508003 «Study of innovative approaches to phytopathological diagnostics based on CRISPR/Cas13»

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Compliance with ethical standards

This article does not contain a description of studies performed by the authors involving people or using animals as objects.

References

1. Kumar S., Ashaq M., Singh A.P. Introduction to Plant Viral Diseases and their Agricultural Significance // Plant Virus Management through Genome Editing. CRC Press, -2025. 45 p. doi:10.1201/9781003717744-1

2. Ong S.N. et al. Viral disease of tomato crops (Solanum lycopesicum L.): an overview // J Plant Dis Prot. -2020. -Vol. 127, № 6. P. 725–739. doi:10.1007/s41348-020-00330-0

3. Iksat N., Masalimov Z., Omarov R. Plant virus resistance biotechnological approaches : From genes to the CRISPR/Cas gene editing system // Journal of Water and Land Development. -2023. -Vol. no. 57. doi:10.24425/jwld.2023.145345

4. Yamamura Y., Scholthof H.B. Tomato bushy stunt virus: a resilient model system to study virus–plant interactions // Molecular Plant Pathology. -2005. -Vol. 6, № 5. P. 491–502. doi:10.1111/j.1364-3703.2005.00301.x

5. Omarov R.T., Scholthof H.B. Biological chemistry of virus-encoded suppressors of RNA silencing: an overview // Methods Mol Biol. -2012. -Vol. 894. P. 39–56. doi:10.1007/978-1-61779-882-5_3

6. McCartney A.W. et al. Localization of the tomato bushy stunt virus replication protein p33 reveals a peroxisome-to-endoplasmic reticulum sorting pathway // Plant Cell. -2005. -Vol. 17, № 12. P. 3513–3531. doi:10.1105/tpc.105.036350

7. Hafez E.S.E., Saber G.A., Fattouh F.A. Tomato Bushy Stunt Virus (TBSV) Infecting Lycopersicon esculentum // Zeitschrift für Naturforschung C. De Gruyter, -2010. -Vol. 65, № 9–10. P. 619–626. doi:10.1515/znc-2010-9-1015

8. Madirov A., Iksat N., Masalimov Z. Tomato Bushy Stunt Virus (TBSV): From a Plant Pathogen to a Multifunctional Biotechnology Platform // Viruses. -2025. -Vol. 17, № 9. P. 1268. doi:10.3390/v17091268

9. Venkataravanappa V. et al. Taxonomy of Family: Tombusviridae // Taxonomy and Classification of Plant Viruses and Viroids. Springer, Singapore, -2026. P. 693–763. doi:10.1007/978-981-97-8408-0_24

10. Yamamura Y., Scholthof H.B. Tomato bushy stunt virus: a resilient model system to study virus–plant interactions // Molecular Plant Pathology. -2005. -Vol. 6, № 5. P. 491–502. doi:10.1111/j.1364-3703.2005.00301.x

11. Golubova D. et al. Engineering Nicotiana benthamiana as a platform for natural product biosynthesis // Current Opinion in Plant Biology. -2024. -Vol. 81. P. 102611. doi:10.1016/j.pbi.2024.102611

12. Yang Z., Xu W. *Nicotiana benthamiana* as a model system for dissecting plant-pathogen interactions // Front. Plant Sci. Frontiers, -2026. -Vol. 17. doi:10.3389/fpls.2026.1770827

13. Bally J. et al. The Rise and Rise of Nicotiana benthamiana: A Plant for All Reasons // Annual Review of Phytopathology. Annual Reviews, -2018. -Vol. 56, № Volume 56, 2018. P. 405–426. doi:10.1146/annurev-phyto-080417-050141

14. Todesco M., de Felippes F.F. Why Benthamiana Went Viral // Trends in Plant Science. -2016. -Vol. 21, № 1. P. 4–6. doi:10.1016/j.tplants.2015.11.014

15. Goodin M.M. et al. Nicotiana benthamiana: Its History and Future as a Model for Plant–Pathogen Interactions // MPMI. Scientific Societies, -2008. -Vol. 21, № 8. P. 1015–1026. doi:10.1094/MPMI-21-8-1015

16. Utsumi Y. et al. Acetic Acid Treatment Enhances Drought Avoidance in Cassava (Manihot esculenta Crantz) // Front. Plant Sci. Frontiers, -2019. -Vol. 10. doi:10.3389/fpls.2019.00521

17. Allen M.M., Allen D.J. Acetic acid is a low cost antitranspirant that increases begonia survival under drought stress // Scientia Horticulturae. -2021. -Vol. 287. P. 110257. doi:10.1016/j.scienta.2021.110257

18. Rahman Md.M. et al. Acetic acid: a cheap but chief metabolic regulator for abiotic stress tolerance in plants // Stress Biology. -2024. -Vol. 4, № 1. P. 34. doi:10.1007/s44154-024-00167-9

19. Zhanassova K. et al. ROS status and antioxidant enzyme activities in response to combined temperature and drought stresses in barley // Acta Physiol Plant. -2021. -Vol. 43, № 8. P. 114. doi:10.1007/s11738-021-03281-7

20. Anjum N.A. et al. Catalase and ascorbate peroxidase—representative H2O2-detoxifying heme enzymes in plants // Environ Sci Pollut Res. -2016. -Vol. 23, № 19. P. 19002–19029. doi:10.1007/s11356-016-7309-6

21. Cavalcanti F.R. et al. Superoxide dismutase, catalase and peroxidase activities do not confer protection against oxidative damage in salt-stressed cowpea leaves // New Phytologist. -2004. -Vol. 163, № 3. P. 563–571. doi:10.1111/j.1469-8137.2004.01139.x

22. Baker A. et al. Catalase: A critical node in the regulation of cell fate // Free Radical Biology and Medicine. -2023. -Vol. 199. P. 56–66. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.009

23. Riseh R.S. et al. Catalase-associated immune responses in plant-microbe interactions: A review // International Journal of Biological Macromolecules. -2024. -Vol. 280. P. 135859. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.135859

24. Anjum N.A. et al. Catalase and ascorbate peroxidase—representative H2O2-detoxifying heme enzymes in plants // Environ Sci Pollut Res. -2016. -Vol. 23, № 19. P. 19002–19029. doi:10.1007/s11356-016-7309-6

25. Iksat N. et al. Heat Stress Induces Partial Resistance to Tomato Bushy Stunt Virus in Nicotiana benthamiana Via Combined Stress Pathways // Viruses. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, -2025. -Vol. 17, № 9. P. 1250. doi:10.3390/v17091250

26. Yergaliyev T.M. et al. The involvement of ROS producing aldehyde oxidase in plant response to Tombusvirus infection // Plant Physiology and Biochemistry. -2016. -Vol. 109. P. 36–44. doi:10.1016/j.plaphy.2016.09.001

27. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Analytical Biochemistry. -1976. -Vol. 72, № 1. P. 248–254. doi:10.1016/0003-2697(76)90527-3

28. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // nature. Nature Publishing Group UK London, -1970. -Vol. 227, № 5259. P. 680–685. doi.org/10.1038/227680a0

29. Aebi H. Catalase in vitro // Methods in Enzymology. Academic Press, -1984. -Vol. 105. P. 121–126. doi:10.1016/S0076-6879(84)05016-3

30. Xu Y. et al. The role of reactive oxygen species in plant-virus interactions // Plant Cell Rep. -2024. -Vol. 43, № 8. P. 197. doi:10.1007/s00299-024-03280-1

31. Gogoi K. et al. The molecular dynamics between reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS) and phytohormones in plant's response to biotic stress // Plant Cell Rep. -2024. -Vol. 43, № 11. P. 263. doi:10.1007/s00299-024-03343-3

32. Nadarajah K.K. Defensive Strategies of ROS in Plant–Pathogen Interactions // Plant Pathogen Interaction / ed. Verma P.K. et al. Singapore: Springer Nature, -2023. P. 163–183. doi:10.1007/978-981-99-4890-1_6

33. Mambetova M.K. et al. Effect of molybdenum and tungsten on the activity of Mo-hydroxylases and the antioxidant system in plants // Eurasian Journal of Applied Biotechnology. -2025. № 2. P. 80–89. doi:10.11134/btp.2.2025.9

Сірке қышқылының қызанақтың ергежейлігі вирустық инфекциясымен зақымдаудағы өсімдіктердің реакциясына әсері

М. Мамбетова[1], М.К. Бейсекова[2], А.Б. Курманбаева[3], А.Ж. Акбасова[4], А.Ж. Бектурова[5], М.Т. Мырзабаева[6], К. Е. Жанасова[7], С.Б. Жангазин[8], А.А. Мадиров[9], Ж.К. Масалимов[10]*, Н.Н. Иқсат[11]*

[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11] Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Аңдатпа. Өсімдіктердің вирустық инфекциялары ауыл шаруашылығы мен өсімдік зерттеАңдатпа. Өсімдіктердің вирустық инфекциялары ауыл шаруашылығы мен өсімдік зерттеулеріне үлкен қауіп төндіреді, себебі олар өнімнің айтарлықтай жоғалуына және өсімдіктердің өсуіне кері әсер етуі мүмкін. Бактериялық немесе саңырауқұлақ патогендерінен айырмашылығы, өсімдік вирустары инфекциядан кейін стандартты

химиялық пестицидтермен бақыланбайды. Сондықтан, вирустық инфекцияны азайтудың немесе өсімдік тіндерінде вирустың көбеюін шектеудің балама жолдарын табуға бағытталған зерттеулер барған сайын маңызды болып келеді. Фитопатологияның ең перспективалы салаларының бірі вирусқа қарсы әсері бар арзан және экологиялық таза химиялық заттарды зерттеу. Органикалық қышқылдар ерекше қызығушылық тудырады. Сірке қышқылы өсімдіктердегі стресс жағдайларына бейімделу мен қорғаныс реакцияларын күшейтуге қабілетті, кең қолжетімді органикалық қышқылдардың бірі ретінде қарастырылады. Бұл зерттеу сірке қышқылының Nicotiana benthamiana инфекциясына қызанақ бұтасының стресті вирусымен (TBSV) әсерін зерттейді. Өсімдіктер сірке қышқылының ерітінділерімен (5, 10 және 20 мМ) жапырақтарға бүрку арқылы өңделді, содан кейін TBSV жұқтырылды. Бұл нәтижелер сірке қышқылының өсімдіктердің қорғаныс реакцияларының тиімді индукторы ретінде қызмет ете алатынын және патогендік инфекцияға төзімділікті арттыра алатынын көрсетеді. Өсімдіктер аман қалу үшін тотығу стрессі сияқты стресстік өзгерістерге төтеп беруі керек. Антиоксиданттық қорғаныстың маңызды көрсеткіші болып табылатын каталаза белсенділігі нативті полиакриламидті гель электрофорезі арқылы талданды. Вирус жұқтырған өсімдіктерде каталаза белсенділігі бақылау өсімдіктеріне қарағанда жоғары болды, бұл инфекция кезінде антиоксиданттық реакциялардың белсендірілгенін көрсетеді. Керісінше, тек 5 мМ сірке қышқылымен емдеу каталаза белсенділігін төмендетті. Вирустық инфекциямен біріктірілген кезде каталаза белсенділігі артты, сірке қышқылымен өңделген өсімдіктерге қарағанда жоғары болды, бірақ тек вирус жұқтырған өсімдіктерге қарағанда төмен. Алынған нәтижелер сірке қышқылының TBSV инфекциясынан туындайтын тотығу стресіне жауап реакцияларын модуляциялайтынын және Nicotiana benthamiana өсімдіктерінде тотығу-тотықсыздану гомеостазын тұрақтандыруға және вирусқа қарсы қорғаныс механизмдерін күшейтуге әсер етуі мүмкін екенін көрсетеді.

Түйін сөздер: Nicotiana benthamiana, TBSV, сірке қышқылы, каталаза, өсімдіктер

Влияние уксусной кислоты на реакцию растений на заражение вирусом карликовости томата

М. Мамбетова[1], М.К. Бейсекова[2], А.Б. Курманбаева[3], А.Ж. Акбасова[4], А.Ж. Бектурова[5], М.Т. Мырзабаева[6], К. Е. Жанасова[7], С.Б. Жангазин[8], А.А. Мадиров[9], Ж.К. Масалимов[10]*, Н.Н. Иқсат[11]*

[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11]Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

Аннотация. Вирусные инфекции растений представляют собой серьезную угрозу для сельского хозяйства и научных исследований, поскольку они могут вызывать значительные потери урожая и негативно влиять на рост культур. В отличие от бактериальных или грибковых патогенов, вирусы растений не контролируются стандартными химическими пестицидами после заражения. В результате все более актуальными являются исследования направленные на поиск альтернативных способов снижения вирусной инфекции или ограничения репликации вирусов в тканях растений. Одним из наиболее перспективных направлений фитопатологии является изучение недорогих и экологически чистых химических веществ, обладающих антивирусными эффектами. Так особый интерес представляют органические кислоты. Уксусная кислота это самая доступная органическая кислота, которая, как сообщается, способствует адаптации к

стрессу и защитным реакциям у растений. В этом исследовании изучается влияние уксусной кислоты на заражение Nicotiana benthamiana вирусом кустистой карликовости томата (TBSV). Растения обрабатывались растворами уксусной кислоты (5, 10 и 20 мМ) путем опрыскивания листьев, а затем инфицировались TBSV. Эти результаты позволяют предположить, что уксусная кислота может служить эффективным индуктором защитных реакций растений и потенциально повышать устойчивость к заражению патогенами. Растения должны справляться со стрессовыми изменениями, такими как окислительный стресс, чтобы выжить. Активность каталазы, важный показатель антиоксидантной защиты, анализировали методом электрофореза в нативном полиакриламидном геле. У растений, инфицированных вирусом, активность каталазы была выше, чем у контрольных растений, что указывает на активацию антиоксидантных реакций во время инфекции. Напротив, обработка только 5 мМ уксусной кислотой снижала активность каталазы. В сочетании с вирусной инфекцией активность каталазы увеличивалась, оставаясь выше, чем у растений, обработанных уксусной кислотой, но ниже, чем у растений, инфицированных вирусом. Эти результаты позволяют предположить, что уксусная кислота модулирует реакции окислительного стресса, связанные с инфекцией TBSV, и может способствовать улучшению окислительно-восстановительного гомеостаза и противовирусной защиты у Nicotiana benthamiana.

Ключевые слова: Nicotiana benthamiana, TBSV, уксусная кислота, каталаза, растения

Авторлар туралы мәліметтер:

Мамбетова Мадина – жаратылыстану ғылымдарының бакалавры, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының 2 курс магистр студенті, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0009-0008-1758-6155

Бейсекова Молдир Кудиярбековна – техника ғылымдарының магистрі, постдокторант Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының аға оқытушысы, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0003-4097-4507

Курманбаева Асылай Бактыбаевна – PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0001-5770-6352

Акбасова Алуа Жолдасбаевна – PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының доценті, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0002-2741-8664

Бектурова Асемгуль Жамбуловна – PhD, Л.Н. Гумилев Атындағы Еуразия Ұлттық Университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының доценті, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0002-3518-858X

Мырзабаева Малика Төлендіқызы – PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің жалпы биология және геномика кафедрасының аға оқытушысы, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0002-7108-8578

Куралай Еркиновна Жанасова – PhD, Л.Н. Гумилев Атындағы Еуразия Ұлттық Университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының аға оқытушысы, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0002-3848-9679

Жангазин Саян Берикович – PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының доценті, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0002-5813-8331

Мадиров Алмас – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының докторанты, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0001-7485-6950

Масалимов Жаксылык Каирбекович – хат-хабар авторы, биология ғылымдарының кандидаты, PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының қауымдастырылған профессоры және меңгерушісі, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0003-3033-3888

Нұргүл Нұрқанатқызы Иқсат – хат-хабар авторы, PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биотехнология және микробиология кафедрасының м.а.доценті, 010000, Астана, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0003-1278-5207

Сведения об авторах:

Мамбетова Мадина – бакалавр естественных наук, магистрант 2 курса кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Бейсекова Молдир Кудиярбековна – магистр технических наук, постдокторант, старший преподаватель кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Курманбаева Асылай Бактыбаевна – автор-корреспондент, PhD, ассоциированный профессор кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Акбасова Алуа Жолдасбаевна – PhD, ассоциированный профессор кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Бектурова Асемгуль Жамбуловна – PhD, доцент кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Мырзабаева Малика Төлендіқызы – PhD, старший преподаватель кафедры общей биологии и геномики Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Куралай Жанасова – PhD, старший преподаватель кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Жангазин Саян Берикович – PhD, ассоциированный профессор кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Мадиров Алмас – магистр естественных наук, докторант кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Масалимов Жаксылык Каирбекович – автор-корреспондент, кандидат биологических наук, PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Нұргүл Нұрқанатқызы Иқсат – автор-корреспондент, PhD, и.о. доцента кафедры биотехнологии и микробиологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, 010000, Астана, Казахстан.

Authors' information:

Mambetova Madina – Bachelor of Natural Sciences, 2nd year master's student, Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Beisekova Moldir Kudiyarbekovna – MSc, postdoctoral student, senior lecturer at the Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Kurmanbayeva Assylay Baktybaevna – Corresponding author, PhD, Associate Professor, Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Akbassova Alua Zholdasbaevna – PhD, Associate Professor of the Department of Biotechnology and Microbiology of the L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Bekturova Assemgul Zhambulovna – PhD, Associate Professor of the Department of Biotechnology and Microbiology of the L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Malika Tolendykyzy Myrzabayeva – PhD, senior lecturer at the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Kuralay Zhanassova – PhD, senior lecturer at the Department of Biotechnology and Microbiology of the L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Sayan Berikovich Zhangazin – PhD, Associate Professor of the Department of Biotechnology and Microbiology of the L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana,

Almas Madirov – MSc, PhD student at the Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan

Masalimov Zhaksylyk Kairbekovich – corresponding author, candidate of biological sciences, PhD, Associate Professor, head of the Department of Biotechnology and Microbiology of the Eurasian National University named after L.N. Gumilyov, 010000, Astana, Kazakhstan.

Nurgul Nurkanatkyzy Iksat – corresponding author, PhD, Associate Professor of the Department of Biotechnology and Microbiology of the L.N. Gumilyov Eurasian National University, 010000, Astana, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

IRSTI 68.35.31
Research article

https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-197-210

Qualıtatıve composıtıon and dynamıcs of soybean varıetıes of varıous ecologıcal groups durıng pre-sowıng treatment wıth trace elements

G.K. Kabylbekova*[1], S.V. Didorenko[2], Sh.Ye. Arystanova[3], B.U. Sharipova[4], N.P. Akhmetova[5], G.Zh. Khamitova[6], Z.A. Alikulov[7]

[1]Abylkas Saginov Karaganda Technical University, Karaganda, Kazakhstan
[1,3,7]NJSC «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Astana, Kazakhstan
[2]Kazakh Research Institute of Agriculture and Plant Growing LLP, Almaty, Kazakhstan
[4,5,6] Shokan Ualikhanov Kokshetau University, Kokshetau, Kazakhstan

*E-mail: *[1]shaiza68@mail.ru, [2]svetl_did@mail.ru, [3]sholpan1607@mail.ru, [4]oralovna82@mail.ru, [5]NAhmetova1@shokan.edu.kz, [6]hmtvg74@mail.ru, [7]zer-kaz@mail.ru*

Abstract. The article presents the results of studies on the effect of trace elements on the qualitative composition and development of varieties of different ecological groups of soybeans (*Glycine max* (L.) Merrill). The purpose of the work was to evaluate the effectiveness of various trace elements in the pre-sowing treatment of seeds. The experiments were conducted in 2022-2024 on experimental plots of the department of leguminous crops of the Kazakh Scientific Research Institute of Agriculture and Crop Production (KSRIACP, Almaty region) in light chestnut, loamy, and rarely sandy loam soils. The study used microelements of balanced complexes (Mo+"B"+"Zn"+"Co"). It was found that the use of trace elements had a positive effect on field germination, physiology, phenology and grain quality indicators. Kazakh (Zhansaya, Ivushka) and North American (Dawson, Supra) ecotypes are the most adaptive and responsive to pre-sowing microelement treatment in the foothill zone of southeastern Kazakhstan (KSRIACP). Treatment with trace elements ensures a steady increase in grain productivity by 16.0–18.0% due to an increase in the mass of 1000 seeds and lacustrine content, as well as increases the protein content of grain by 1.5–2.1%. Thus, pre-sowing treatment with trace elements has shown high efficiency and can be recommended for integrated environmentally friendly soybean cultivation technologies.

Keywords: soybeans, microelements, pre-sowing seed treatment, phenology, germination, flowering, yield

Received: 2.09.2026. Accepted: 14.09.2026. Available online: 30.09.2026.

*Corresponding author

Introduction

Soybeans are one of the most important leguminous crops in the world, including in Kazakhstan. The Government of the Republic of Kazakhstan has recently attached great importance to it as a strategic crop, and a significant phased expansion of its acreage has been planned and launched. So, in the early 2000s, soybeans occupied 40 thousand hectares in the republic, and by 2030 it is planned to expand soybean crops to 500 thousand hectares to ensure production of up to 1 million tons. In this regard, the task has been set to promote soybeans to the North and East of the country. For the introduction of new crops into new growing conditions, targeted scientific research is needed to identify the most adapted varieties and lines [1,2,3,4].

Pre—sowing treatment of soybean seeds with trace elements is one of the most effective and economically justified elements of agricultural technology. Since the seed is in direct contact with nutrients from the moment of swelling, trace elements stimulate metabolism at the earliest stages of ontogenesis [5,6,7].

Soybean (*Glycine max* (L.) Merrill) is a culture with high sensitivity to the daily photoperiod and temperature regime. The ecological adaptability of varieties of various geoclimatic origin determines the reaction of their genotype to growing conditions. In the foothill zone of southeastern Kazakhstan, the key limiting factors are the continentality of the climate and the deficiency of mobile forms of trace elements (boron, molybdenum, zinc, cobalt) in the soil during the initial phases of organogenesis [8,9,10,11,12,13].

Pre-sowing treatment of seeds with trace elements is a catalyst for physiological and biochemical processes. However, the nature of the impact of trace elements on the pace of individual development (ontogenesis), the establishment of generative organs, and the formation of elementary productivity varies significantly among representatives of different ecotypes [14].

The purpose of the study: To study the qualitative composition of various ecological and geographical groups of soybeans and to evaluate the effect of pre-sowing treatment with a complex of trace elements on their growth dynamics, the passage of phenological phases, morphogenesis, and seed productivity at the Kazakh Scientific Research Institute of Agriculture and Crop Production LLP hospital.

Materials and research methods

The research was conducted in 2022-2024 at the experimental field of Kazakh Scientific Research Institute of Agriculture and Crop Production LLP (KSRIACP, Almalybak village, Almaty region). The soil is light chestnut, with a humus content of 2.2–2.5%, pH 7.4–7.6 [15].

Objects of research (Qualitative composition by ecological groups): Varietal material systematized into 5 ecological and geographical groups (ecotypes) was studied as an object:

1. Kazakhstan group (Domestic ecotypes): Varieties Zhansaya, Ivushka, Almaty, Perizat. They are characterized by high drought resistance and adaptability to the local hydrothermal regime.

2. North American ecological ecotype: Varieties Dawson, Supra, Evans, Meridian. They are characterized by high technological efficiency, determinant and semi-determinant growth types, and high attachment of the lower bean.

3. Eastern European ecological ecotype: Varieties Harmony, Romance, Podyaka, Smena. They are characterized by high cold resistance at the germination stage and plasticity.

4. Western European ecological ecotype: Varieties Rana, Sepia, Estofita, Turijskaja masnaja. They belong to the precocious and ultra-ripe groups (000, 00) with a short growing season.

5. East Asian ecological ecotype: Varieties of local breeding in China and the Far East. They are characterized by an indeterminate type of growth, high foliage, and responsiveness to moisture supply (Figure 1).

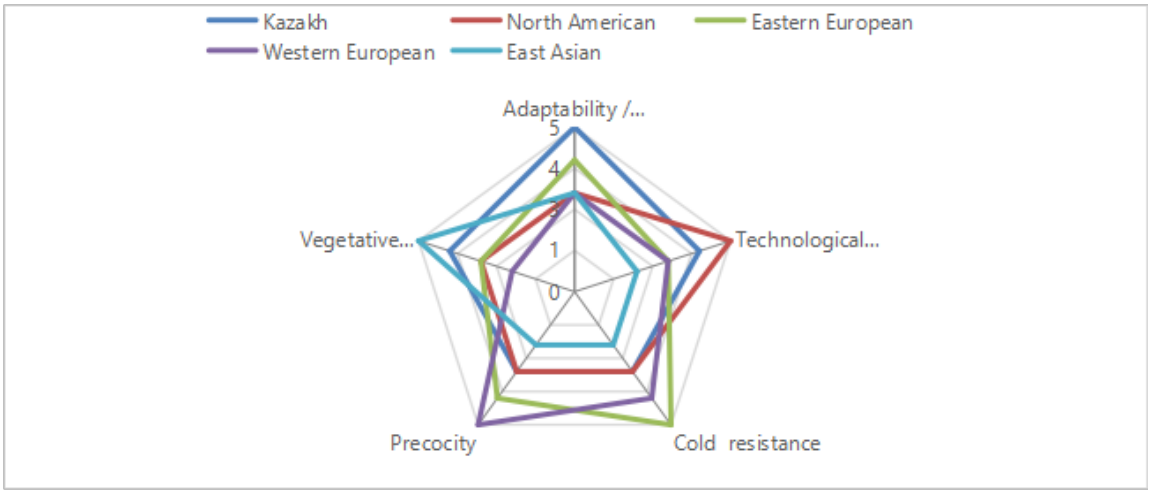


Figure 1. Qualitative characteristics of ecological and geographical soybean groups at the KSRIACP hospital

The experimental scheme:

Option 1 (Control): Sowing without treatment with trace elements.

Option 2 (Pre-sowing treatment): Soaking seeds with a solution of trace elements (Mo-0.05%, B-0.02%, Co-0.01%, Zn-0.02%) 24 hours before sowing.

Sowing is in the first decade of May; the sowing method is wide—row (row spacing 25 cm), three-fold repetition. The calculations were carried out according to the international classifier of the Fehr & Caviness Scale (VE–R8) [16,17,18].

Results

The analysis and evaluation of the main features of adaptivity (flowering time, bean formation time, bean filling time, ripening time), morphophysiology (plant height, attachment height of the lower bean, number of lateral branches), yield components (number of productive nodes, number of beans per plant, weight of 1000 seeds, weight of seeds per plant and weight of seeds from the plot) and seed quality (protein and fat content).

The flowering time is one of the key agronomic signs for soybeans, as it directly affects the duration of the growing season and the adaptation of the plant to various climatic conditions. Proper flowering time can promote better pollination and ripening of beans, which increases yields and improves seed quality. It is important for breeders to take this trait into account when developing new varieties so that they are adapted to specific climatic conditions, demonstrating stable results in different growing regions [18]. A comparative analysis of the cultivation results showed that the samples of the studied collection of varieties with pre-seed priming bloomed faster than those without treatment, which confirms the influence of trace elements on plant growth and development.

Pre–sowing treatment of seeds with trace elements had a significant stimulating effect on germination and the initial phases of development (ND-v2) in all ecological groups. Molybdenum

and zinc activated respiratory enzymes, which accelerated the emergence of seedlings by 2-3 days (Table 1).

Table 1

Duration of interphase periods in varieties of different ecological groups (KSRIACP, on average for 2022-2024)

Ecological group	Experience variant	Sowing – Germination (VE), days	Germination – Flowering (V1–R1), days	Flowering – Ripening (R1–R8), days	Total growing season, days
Kazakhstan	Control	11,2	38,9	67,4	117,5
	With treatment	8,9	36,1	68,2	113,2
North American	Control	12,0	36,2	64,3	112,5
	With treatment	9,4	33,9	65,1	108,4
Eastern European	Control	10,5	34,6	58,1	103,2
	With treatment	8,1	32,1	59,0	99,2
Western European	Control	10,8	36,8	55,2	102,8
	With treatment	8,5	34,5	56,0	99,0
East Asia	Control	12,8	45,0	72,5	130,3
	With treatment	10,1	42,8	73,1	126,0

The greatest reduction in the "Germination– Flowering" period was observed in the Kazakh (-2.8 days) and Eastern European (-2.5 days) groups. This allowed the plants to form a powerful layer of leaves before the onset of the summer air drought (July).

Plant height is one of the key characteristics of soybeans. The optimal height of the plant is important for efficient harvesting; it is in the range of 95-105 cm, since plants that are too low can complicate mechanized harvesting, leading to grain losses. At the same time, plants that are too tall may be prone to lodging, which reduces their stability and makes harvesting more difficult [19,20,21].

In this regard, plant breeders strive to find the optimal balance between plant height and other important characteristics, such as lodging resistance, drought resistance, and the ability to maintain high productivity in a variety of climatic conditions [21]. Plant height is a critically important parameter that directly affects yield, ease of harvesting, and resistance to mechanical stress.

Studies conducted as part of the analysis of collection samples for 2022-2024 have shown that the lowest plant heights are observed in the ultra-ripe group of varieties, which indicates the genetic characteristics of these samples, which are adapted to a short growing season. As the length of the growing season increases, there is a regular increase in plant height, which is confirmed by the growth of both average and extreme (maximum and minimum) values of this parameter.

As a result of a comprehensive analysis of the soybean collection for 2022-2024, varieties with optimal plant height indicators were identified, which combine high resistance to lodging, good productivity, and adaptation to the conditions of the region, which makes them promising for further use in breeding programs (Table 2).

Table 2

Changes in the morphological parameters of varieties under the influence of trace elements

Ecological group	Height of the plant (Control), cm	Height of the plant (with treatment), cm	Height of attachment of the lower bean (Control), cm	Height of attachment of the lower bean (with treatment), cm	Number of lateral branches (Control), pcs.	Number of lateral branches (with treatment), pcs.
Kazakhstan	88,1	97,4 (+9,3)	14,2	17,1 (+2,9)	2,4	3,1
North American	82,2	89,5 (+7,3)	13,1	15,4 (+2,3)	1,8	2,2
Eastern European	66,9	74,3 (+7,4)	11,2	13,8 (+2,6)	1,5	1,9
Western European	89,6	96,1 (+6,5)	14,5	16,8 (+2,3)	2,1	2,5
East Asian	85,4	92,0 (+6,6)	13,8	15,9 (+2,1)	3,2	3,8

The development of the vegetative sphere (height of plants, branching) under the influence of boron and cobalt, it became more active due to increased symbiotic nitrogen fixation.

The Kazakhstan group showed the maximum growth response to trace elements: the height of plants increased by 9.3 cm, and the height of attachment of the lower bean reached a technologically optimal 17.1 cm.

The number of seeds per plant is an important indicator of soybean productivity and one of the key factors determining the overall yield. This feature has a direct impact on the economic profitability of growing a crop, since a larger number of seeds from a plant leads to an increase in gross yield per unit area. In addition to the overall increase in yield, the number of seeds per plant affects the quality of the final product, including seed size, protein, and oil content. More productive plants can compensate for possible fluctuations in external factors such as drought or stressful conditions. This feature is also important for breeding, as it allows us to develop varieties that will be more resistant to adverse conditions and at the same time maintain a high level of yield [22,23,24].

An analysis of the results of the phenotypic assessment based on the number of seeds per plant revealed that the samples of the studied collection showed the highest rates with pre-seed priming of seeds with trace elements. I would especially like to note the year 2023, when the entire collection averaged more than 60 seeds per plant (Figure 2). Also, with pre-seed priming,

there was strong variability depending on the year of cultivation, while without treatment, the average values for the collection were more stable (Table 3).

Table 3

Elements of productivity and quality of soybean grain by ecological groups

Ecological group	Number of beans per plant, pcs. (Control/ Priming)	Weight of 1000 seeds, g (Control/ Priming)	Protein content, % (Control/ Priming)	Oil content, % (Control/ Priming)	Yield from the plot, g (Control/ Priming)
Kazakhstan	28,4 / 34,1	175,0 / 186,4	40,2 / 42,3	19,8 / 19,5	165,4 / 195,2 (+18,0%)
North American	26,1 / 30,8	182,0 / 190,1	39,0 / 40,5	20,5 / 20,3	152,0 / 178,0 (+17,1%)
Eastern European	21,5 / 25,6	183,3 / 191,5	38,5 / 40,1	21,0 / 20,8	128,5 / 150,3 (+17,0%)
Western European	29,1 / 33,5	175,3 / 184,2	39,2 / 41,0	20,2 / 20,1	144,1 / 168,6 (+17,0%)
East Asian	25,8 / 29,9	188,5 / 196,0	40,1 / 41,8	19,2 / 19,0	138,2 / 160,3 (+16,0%)

The weight of 1000 seeds reflects the completeness of the ripening and filling of the beans. Although it does not always have a direct correlation with yield, with the same number of seeds per plant, preference is given to samples with larger seeds [25]. The importance of this feature also lies in its effect on nutritional value, since larger seeds often have a higher protein and fat content, which makes them more in demand in the food and feed industry [26,27].

In general, in 2022-2024, samples grown with pre-sowing seed priming had higher rates than samples without treatment (Figure 2).

Pre–sowing treatment with boron contributed to better ovary preservation (reducing flower abortion in phases r3-r4), and molybdenum stimulated protein accumulation in seeds.

Treatment with trace elements resulted in an increase in the weight of 1,000 seeds in all ecological groups by 7.5–11.4 g and an increase in protein content by 1.5–2.1%.

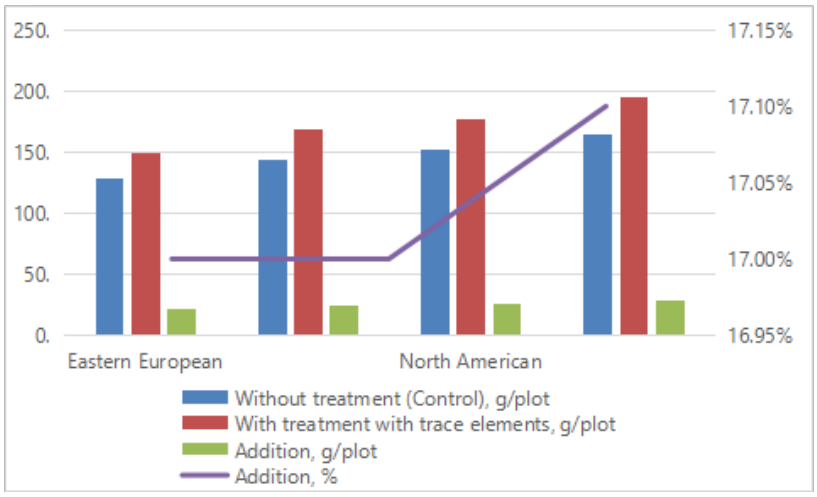


Figure 2. Comparative yields of ecological and geographical soybean groups during pre-sowing seed treatment

An analysis of the seeds of the 2022-2024 harvest in the Almaty region revealed high parameters in samples grown with pre-sowing seed priming. Thus, in the first two years of the study (2022-2023), the average protein content with pre-seed priming exceeded 40%.

The protein content in soybean seeds is one of the key agronomic features that determine the value of this plant for the food and feed industry. The high protein content makes soy an important source of plant protein for humans and animals, which is especially important in the context of global demand for healthy and sustainable food sources. The protein content is associated with the commercial attractiveness of soy products, as the protein component affects their nutritional value and market value [28]. The oil content in soybean seeds is also one of the key qualitative, economic and technological indicators that determine the value of the crop and the direction of its processing [29,30].

Discussion

Seed treatment with trace elements directly accelerates and stabilizes the passage of vegetative and reproductive stages:

1. Sowing phase — Germination (VE):

- Increases germination energy and laboratory/field germination (by 3-8%).
- Seedlings appear 2-4 days earlier, forming an even and friendly stem.

2. Vegetative growth (V1–V4):

- The formation of a powerful root system and the primary formation of nodules are accelerated (already by the phase of 1-2 triple leaves).
- Plants pass the critical period faster when the supply of nutrients in the seed is exhausted, and the root system has not yet begun to fully feed from the soil.

3. Flowering and bean formation (R1–R4):

- Due to boron and molybdenum, the shedding of buds and ovaries is reduced.

The active flowering phase is more intense and coordinated.

4. Maturation (R7–R8):

- The grain filling process is carried out evenly. Depending on the composition of micro-fertilizers (for example, with a high content of boron and zinc), the growing season can be shortened by 3-6 days, which is critically important for the northern regions of soybean cultivation.

Pre-sowing treatment with trace elements builds productivity potential at the germination stage (Table 4).

Table 4

Impact on structural elements and overall yield

Elemental structure yield	Effect of the use of trace elements
Parking lot	The survival rate of plants for harvesting increases by 5-10%.
Number of beans per plant	It increases by 12-25% due to a decrease in abortivity of the ovaries.
Weight of 1000 seeds	It increases by 4-8% due to a more active outflow of assimilates.
Product Quality	The protein content in seeds increases by 1.0–2.5%, and the oil content increases by 0.5–1.2%.

The use of complex micro fertilizers (especially combinations of Mo+B+Co) for seed treatment ensures stable yield growth in the range of 2.0–5.5 kg/ha (10-20% of the control, depending on the initial availability of soil).

Two—factor analysis of variance showed that the contribution of the "Genotype (Ecological group)" factor to the variation in yield was 54.2%, and the "Pre-sowing treatment" factor was 32.8% at $p<0.001$.

The high responsiveness of the varieties in the Kazakh group (Zhansaya, Ivushka) and the North American group (Dawson, Supra) was revealed. They demonstrated the greatest increases in the number of beans and the weight of seeds per plant, which is explained by the better synergy of trace elements with local conditions of insolation and agricultural technology.

Practical recommendations for use compatibility with inoculants. Molybdenum and cobalt are synergistic with bacterial preparations (*Bradyrhizobium*). However, tank mixtures should be prepared immediately before sowing, or specialized forms of micro-fertilizers should be used that are pH-neutral so as not to inactivate live bacterial strains. Follow the regulations for use — excess trace elements (especially boron and copper) on seeds can cause toxicity and delay germination. Microelements are successfully combined with fungicidal and insecticidal seed protectants.

Conclusion

In the course of the analysis, the interrelation of the main features of adaptivity, morpho-physiology, components of yield and quality of soybean seeds with pre-sowing seed priming was evaluated. Promising varieties and lines for breeding in the southeastern and northern regions have been identified. Significant negative correlations were observed between yield characteristics and seed quality, which emphasized the need for careful selection of varieties in order to achieve a balance between quantity and quality of harvest. These results underline the importance of breeding work aimed at creating varieties adapted to specific climatic conditions and having high potential both in terms of yield and quality characteristics of seeds.

Thus, the study of the qualitative composition of soybean varieties of 5 ecological and geographical groups showed differences in the dynamics of development: the shortest growing season is typical for the Western European and Eastern European groups (99-103 days), the

longest — for the East Asian group (126-130 days).

Pre–sowing treatment with trace elements (Mo, B, Co, Zn) optimizes the rate of ontogenesis: it accelerates the appearance of seedlings by 2-3 days and shortens the period before flowering by 2.2-2.8 days.

Under the influence of trace elements, the varieties of the Kazakh group showed a maximum increase in plant height (+9.3 cm) and the height of attachment of the lower bean (+2.9 cm), which increases their suitability for mechanized harvesting.

Treatment with trace elements ensures a steady increase in grain productivity by 16.0–18.0% due to an increase in the mass of 1000 seeds and the lacustrine content, as well as an increase in the protein content of grain by 1.5–2.1%.

Kazakh (Zhansaya, Ivushka) and North American (Dawson, Supra) ecotypes are the most adaptive and responsive to pre-sowing microelement treatment in the foothill zone of southeastern Kazakhstan (KSRIACP).

These results are characterized by high scientific novelty, as the soybean collection was simultaneously studied for the first time in the field with pre-seed priming, with the ultimate goal of studying patterns of increasing soybean yields.

Author Contributions

A.Z., S.D. – concept and supervision of the work; **G.K.** – conducting the experiments; **Sh.A.** – discussion of the research results; **B. Sh.** – writing the text; **G.Kh.** and **N.A.** – editing the text of the article.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Compliance with ethical standards

This article does not contain a description of studies performed by the authors involving people or using animals as objects.

References

1. Abugalieva S, Didorenko S, Anuarbek S, et al. Assessment of soybean flowering and seed maturation time in different latitude regions of Kazakhstan. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166894. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166894

2. Zatybekov A, Abugalieva S, Didorenko S,et al. GWAS of agronomic traits in soybean collection included in breeding pool in Kazakhstan. *BMC Plant Biol*. 2017;17(Suppl 4):253. https://doi.org/10.1186/s12870-017-1125-0

3. Cober ER, Molnar SJ, et al. A new locus for early maturity in soybean. *Crop Sci*. 2010;50(2):524–7. https://doi.org/10.2135/cropsci2009.04.0173

4. Song Q, Hyten DL, Jia G, et al. Development and evaluation of SoySNP50K, a high-density genotyping array for soybean. *PLoS One*. 2013;8(1):e110124. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110124

5. Alam F, Kim TY, Kim SY, et al. Effect of molybdenum on seed germination, seedling growth and nodulation of soybean (*Glycine max* L.). *J Plant Nutr*. 2015;38(4):553–65. https://doi.org/10.1080/01904167.2014.934471

6. Campo RJ, Albino SM, et al. Long-term response of soybean to molybdenum and cobalt fertilization. *Plant Soil*. 2009;319(1-2):91–8. https://doi.org/10.1007/s11104-008-9851-4

7. Weisany W, Sohrabi Y, Heidari G,et al. Physiological and biochemical functions of zinc and cobalt in soybean (*Glycine max* L.) under nodulation. *J Agric Sci*. 2013;5(8):243–52. https://doi.org/10.5539/jas.v5n8p243

8. Abugalieva S, Didorenko S, Anuarbek S, et al. Genotype-environment interaction patterns of soybean growing in Kazakhstan. In: *Proceedings of the 1st International Workshop "Plant Genetics and Genomics for Food Security" (PGGFS-2016)*; 2016 Aug 25-28; Novosibirsk, Russia. Novosibirsk: ICG SB RAS; 2016. p. 1.

9. Kabylbekova G, Didorenko S, Kassenov R, et al. Effect of pre-sowing treatment of soybean seeds with inoculant and microelements for yield and quality in the conditions of south-east of Kazakhstan. *OCL*. 2024;31:3. https://doi.org/10.1051/ocl/2024003

10. Jia H, Jiang B, Wu C, Lu W, Hou W, Sun S, et al. Maturity group classification and maturity locus genotyping of early-maturing soybean varieties from high-latitude cold regions. *PLoS One*. 2014;9(4):e94139. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094139

11. Liu W, Kim MY, Kang YJ, et al. QTL identification of flowering time at three different latitudes reveals homologous genomic regions that control flowering in soybean. *Theor Appl Genet*. 2011;123(4):545–53. https://doi.org/10.1007/s00122-011-1606-3

12. Kim MY, Shin JH, Kang YJ,et al.Divergence of flowering genes in soybean. *J Biosci*. 2012;37(5):857–70. https://doi.org/10.1007/s12038-012-9252-1

13. Zhang L, Wang R, Hesketh JD. Effects of photoperiod on growth and development of soybean floral bud in different maturity. *Agron J*. 2001;93(4):944–8. https://doi.org/10.2134/agronj2001.934944x

14. Santos CA, Silva AF, Nogueira MA, Hungria M. Seed treatment with micronutrients and co-inoculation of *Bradyrhizobium* and *Azospirillum* in soybean. *J Soil Sci Plant Nutr*. 2019;19(4):890–8. https://doi.org/10.1007/s42729-019-00087-w

15. Abugalieva S, Didorenko S, Anuarbek S,et al. Genetic variation of flowering genes in soybean collection grown in Kazakhstan. In: *Abstracts of the 7th International Crop Science Congress*; 2016 Aug 14-19; Beijing, China. Beijing: CAAS; 2016. p. 14.

16. Watanabe S, Harada K, Abe J. Genetic and molecular bases of photoperiod responses of flowering in soybean. *Breed Sci*. 2012;61(5):531–43. https://doi.org/10.1270/jsbbs.61.531

17. Cober ER, Voldeng HD. A new soybean maturity and photoperiod-sensitivity locus linked to *E1* and *T*. *Crop Sci*. 2001;41(3):698–701. https://doi.org/10.2135/cropsci2001.413698x

18. Wilcox JR, Frankenberger EM. Indeterminate and determinate soybean responses to planting date. *Agron J*. 1987;79(6):1074–8. https://doi.org/10.2134/agronj1987.00021962007900060026x

19. Molnar SJ, Rai S, Charette M, Cober ER. Simple sequence repeat (SSR) markers linked to *E1*, *E3*, *E4*, and *E7* maturity genes in soybean. *Genome*. 2003;46(6):1024–36. https://doi.org/10.1139/g03-079

20. Abe J, Xu DH, Miyano A, et al. Photoperiod-insensitive Japanese soybean landraces differ at two maturity loci. *Crop Sci*. 2003;43(4):1300–4. https://doi.org/10.2135/cropsci2003.1300

21. Zörb C, Geilfus CM, Dietz KJ. Soil salinity and crop yields. *Plant Biol*. 2019;21(S1):31–8. https://doi.org/10.1111/plb.12884

22. Dellaporta SL, Wood J, Hicks JB. A plant DNA minipreparation: Version II. *Plant Mol Biol Rep*. 1983;1(4):19–21. https://doi.org/10.1007/BF02712670

23. Varshney RK, Graner A, Sorrells ME. Genic microsatellite markers in plants: features and applications. *Trends Biotechnol*. 2005;23(1):48–55. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.11.005

24. Zuo Q, Wen Z, Zhang S, et al. QTL identification of the insensitive response to photoperiod and temperature in soybean by association mapping. *J Integr Agric*. 2013;12(8):1423–30. https://doi.org/10.1016/S2095-3119(13)60548-6

25. Zhai H, Lü S, Wang Y, et al. Allelic variations at four major maturity *E* genes and transcriptional abundance of the *E1* gene are associated with flowering time and maturity of soybean cultivars. *PLoS One*. 2014;9(5):e97636. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097636

26. Shin JH, Lee SH. Molecular markers for the *E2* and *E3* genes controlling flowering and maturity in soybean. *Mol Breed*. 2012;30(4):1793–8. https://doi.org/10.1007/s11032-012-9742-x

27. Gad N, Kandil H. Influence of cobalt on soybean growth, nodulation and yield. *J Appl Sci Res*. 2010;6(11):1598–604.

28. Tsubokura Y, Watanabe S, et al. Natural variation in the genes responsible for maturity loci *E1*, *E2*, *E3* and *E4* in soybean. *Ann Bot*. 2014;113(3):429–41. https://doi.org/10.1093/aob/mct269

29. Ping J, Liu Y, Sun L, et al. *Dt2* is a gain-of-function MADS-domain factor gene that specifies semideterminancy in soybean. *Plant Cell*. 2014;26(7):2831–42. https://doi.org/10.1105/tpc.114.126938

30. Li, X., Dong, Y., Wang, Z., et al (2024). Pre-sowing seed priming with molybdenum and boron enhances soybean productivity and nitrogen fixation efficiency under abiotic stress. *Frontiers in Plant Science, 15*, Article 1342081. https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1342081

Микроэлементтермен себу алдындағы өңдеу кезінде әртүрлі экологиялық топтардың соя сорттарының сапалық құрамы мен даму динамикасы

Қабылбекова Г.Қ.[1]*, Дидоренко С.В.[2], Арыстанова Ш.Е.[3], Шарипова Б.У.[4], Ахметова Н.П.[5], Хамитова Г.Ж.[6], Аликулов З.А.[7]

[1] Әбілқас Сағынов атындағы Қарағанды техникалық университеті, Қарағанды, Қазақстан
[1,3,7] Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан
[2]«Қазақ егіншілік және өсімдік шаруашылығы ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Алматы, Қазақстан
[4,5,6]Ш. Уалиханов атындағы Көкшетау университеті, Көкшетау, Қазақстан

Аңдатпа. Мақалада сояның әртүрлі экологиялық топтарының (*Glycine max* (L.) Merrill) сорттарының сапалық құрамы мен дамуына микроэлементтердің әсерін зерттеу бойынша нәтижелері келтірілген. Жұмыстың мақсаты тұқым себу алдындағы өңдеу кезінде әртүрлі микроэлементтердің тиімділігін бағалау болды. Тәжірибелер 2022-2024 жылдары «Қазақ егіншілік және өсімдік шаруашылығы ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, дәнді-бұршақты дақылдар бөлімінің (ҚазЕӨҒЗИ, Алматы облысы) тәжірибелік учаскелерінде ашық каштан, сазды, сирек құмды сазды топырақтарда жүргізілді. Зерттеуде теңдестірілген кешендердің микроэлементтері қолданылды (Mo+»B»+»Zn»+»Co»). Микроэлементтерді қолдану далалық өнгіштікке, физиологияға, фенологияға және астық сапасының көрсеткіштеріне оң әсер еткені анықталды. Қазақстанның оңтүстік-шығысындағы тау бөктеріндегі аймақ (ҚазЕӨҒЗИ) жағдайында егіс алдындағы микроэлементтерді өңдеуге барынша бейімделген және жауап беретін қазақстандық (Жансая, Ивушка) және Солтүстік Америка (Dawson,

Supra) экотиптерінің сорттары болып табылады. Микроэлементтермен өңдеу астық өнімділігінің 1000 тұқым массасын және өнімділігін ұлғайту есебінен 16,0–18,0% тұрақты өсуін қамтамасыз етеді, сондай–ақ астық ақуызын 1,5-2,1% - ға арттырады. Осылайша, микроэлементтерді егу алдындағы өңдеу жоғары тиімділікті көрсетті және соя өсірудің интеграцияланған экологиялық таза технологиялары үшін ұсынылуы мүмкін.

Түйін сөздер: соя, микроэлементтер, тұқым себу алдындағы өңдеу, фенология, өну, гүлдену, өнімділік

Качественный состав и динамика развития сортов сои различных экологических групп при предпосевной обработке микроэлементами

Кабылбекова Г.К.[1]*, Дидоренко С.В.[2], Арыстанова Ш.Е.[3], Шарипова Б.У.[4], Ахметова Н.П.[5], Хамитова Г.Ж.[6], Аликулов З.А.[7]

[1]Карагандинский технический университет имени Абылкаса Сагинова, Караганда, Казахстан
[1,3,7] НАО «Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева», Астана, Казахстан
[2]ТОО «Казахский научно-исследовательский институт земледелия и растениеводства», Алматы, Казахстан
[4,5,6]Кокшетауский университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан

Аннотация. В статье представлены результаты исследований по изучению влияния микроэлементов на качественный состав и развитие сортов разных экологических групп сои (*Glycine max* (L.) Merrill). Цель работы заключалась в оценке эффективности различных микрооэлементов при предпосевной обработке семян. Эксперименты проводились в 2022-2024 гг. на опытных участках отдела зернобобовых культур КазНИИ Земледелия и Растениеводства (КазНИИЗиР, Алматинская область) в условиях светло-каштановых, суглинистых, реже супесчаных почв. В исследовании использовались микроэлементы балансированных комплексов (Mo+»B»+»Zn»+»Co»*)*. Установлено, что применение микроэлементов оказывало положительное влияние на полевую всхожесть, физиологию, фенологию и показатели качества зерна. Наиболее адаптивными и отзывчивыми на предпосевную микроэлементную обработку в условиях предгорной зоны юго-востока Казахстана (КазНИИЗиР) являются сорта Казахстанского (*Жансая*, *Ивушка*) и Североамериканского (*Dawson*, *Supra*) экотипов. Обработка микроэлементами обеспечивает устойчивый рост зерновой продуктивности на 16,0–18,0% за счет увеличения массы 1000 семян и озерненности, а также повышает белковость зерна на 1,5–2,1%. Таким образом, предпосевная обработка микроэлементами показала высокую эффективность и может быть рекомендована для интегрированных экологически безопасных технологий возделывания сои.

Ключевые слова: соя, микроэлементы, предпосевная обработка семян, фенология, всхожесть, цветение, урожайность

Авторлар туралы мәлімет:

Қабылбекова Гаухар Қайыркенқызы – хат-хабар авторы, «Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КЕАҚ докторанты, Әбілқас Сағынов атындағы Қарағанды техникалық университеті, “Химия және химиялық технологиялар” кафедрасының аға

оқытушысы, Нұрсұлтан Назарбаев 56, 100027, Қарағанды, Қазақстан

Дидоренко Светлана Владимировна – биология ғылымдарының кандидаты, профессор, майлы дақылдар зертханасының меңгерушісі, «Қазақ егіншілік және өсімдік шаруашылығы ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Ерлепесов көш., 1, 040909, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Алмалыбак ауылы, Қазақстан

Арыстанова Шолпан Есқуатқызы – биология ғылымдарының кандидаты, «Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КЕАҚ Биотехнология және микробиология кафедрасының профессоры м.а., Қаныш Сәтпаев көшесі 2, 010000, Астана, Қазақстан

Шарипова Ботагөз Оралқызы – PhD, Ш. Уәлиханов атындағы Көкшетау университетінің қауымдастырылған профессоры, Абай, 76, 020000, Көкшетау, Қазақстан.

Ахметова Нұргүл Пернебекқызы – PhD, Ш. Уәлиханов атындағы Көкшетау университетінің аға оқытушысы, Абай, 76, 020000, Көкшетау, Қазақстан.

Хамитова Гүлнар Жұмабекқызы – жаратылыстану ғылымдарының магистрі, биология және оқыту әдістемесі кафедрасының аға оқытушысы, Ш. Уәлиханов Атындағы Көкшетау Университеті, Абай, 76, 020000, Көкшетау, Қазақстан.

Аликулов Зерекбай Аликулович – биология ғылымдарының кандидаты, «Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КЕАҚ Биотехнология және микробиология кафедрасының профессоры, Қаныш Сәтпаев көшесі 2, 010000, Астана, Қазақстан.

Сведения об авторах:

Кабылбекова Гаухар Кайыркеновна - автор-корреспондент, докторант НАО «Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева», старший преподаватель кафедры «Химия и Химические технологии» Карагандинского технического университета имени Абылкаса Сагинова, пр. Нурсултана Назарбаева, 56, 100027, Караганда, Казахстан.

Дидоренко Светлана Владимировна – кандидат биологических наук, профессор, заведующий лабораторией масличных культур, ТОО «Казахский научно-исследовательский институт земледелия и растениеводства», ул. Ерлепесова д.1, 040909, Алматинская обл., Карасайский район, с. Алмалыбак, Казахстан.

Арыстанова Шолпан Ескуатовна – кандидат биологических наук, и.о. профессора кафедры биотехнологии и микробиологии НАО «Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева», улица Каныш Сатпаева 2, 010000, Астана, Казахстан.

Шарипова Ботагоз Ураловна - PhD, ассоциированный профессор Кокшетауского университета имени Ш. Уалиханова, Абая, 76, 020000, Кокшетау, Казахстан.

Ахметова Нұргүл Пернебекқызы – PhD, старший преподаватель Кокшетауского университета имени Ш. Уалиханова, Абая, 76, 020000, Кокшетау, Казахстан.

Хамитова Гульнар Жумабековна - магистр естественных наук, биологический факультет и методика преподавания, Кокшетауский университет им. Ш. Уалиханова, Абая, 76, 020000, Кокшетау, Казахстан.

Аликулов Зерекбай Аликулович - – кандидат биологических наук, профессор кафедры биотехнологии и микробиологии НАО «Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева», улица Каныш Сатпаева 2, 010000, Астана, Казахстан

Authors' information:

Kabylbekova Gauhar – Corresponding author, doctoral student, NJSC «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Senior lecturer, Department of Chemistry and Chemical Technologies, Abylkas Saginov Karaganda Technical University, Ave. Nursultan Nazarbayev, 56,100027, Karaganda, Kazakhstan.

Didorenko Svetlana – Candidate of Biological Sciences, Professor, Head of the Oilseeds Laboratory, Kazakh Research Institute of Agriculture and Plant Growing LLP, 1 Yerlepessov Str., 040909, Almaty region, Karasay district, Almalybak village, Kazakhstan.

Arystanova Sholpan – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Biotechnology and Microbiology, NJSC «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Satpayev 2 Street, 010000, Astana, Kazakhstan.

Sharipova Botagoz – PhD, Associate Professor, Shokan Ualikhanov Kokshetau University, 76 Abay, 020000, Kokshetau, Kazakhstan.

Akhmetova Nurgul – PhD, Senior Lecturer, Shokan Ualikhanov Kokshetau University, 76 Abay, 020000, Kokshetau, Kazakhstan.

Khamitova Gulnar – Master of Natural Sciences, Department of Biology and Teaching Methodology, Sh. Ualikhanov Kokshetau University, 76 Abay, 020000, Kokshetau, Kazakhstan.

Alikulov Zerekbai – candidate of biological sciences, professor of the Department of Biotechnology and Microbiology, NJSC «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Satpayev 2 Street, 010000, Astana, Kazakhstan.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің ХАБАРШЫСЫ.
BULLETIN of L.N. Gumilyov Eurasian National University.
ВЕСТНИК Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
ISSN: 2616-7034. eISSN: 2663-130X

МРНТИ 34.39.23; 34.39.55 https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-156-3-211-233
Научная статья

Психологические ресурсы и факторы риска адаптации к военной службе у военнослужащих с различным сроком службы и учащихся выпускных классов

Р.К. Татаева*[1], Г.Б. Сламханова*[2], Ж.Қ. Кәріқұл[3], А.С. Қойлыбай[4]

[1,2,4] Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан,
[3] Республиканское государственное учреждение «Войсковая часть 31775» Министерства обороны Республики Казахстан

*E-mail: *[1]rktastana23@mail.ru,*[2]gaayhaars12@mail.ru, [3]jkarykul0@gmail.com, [4]satanaizhan0904@gmail.com*

Аннотация: Адаптация к военной службе представляет собой сложный процесс, требующий мобилизации личностных ресурсов и способности справляться с эмоциональным и стрессовым напряжением. Целью настоящего исследования является выявление психологических ресурсов и потенциальных факторов риска адаптации учащейся молодежи к военной службе. Оценивались показатели неблагоприятного детского опыта (ACE-10), жизнестойкости (PVS III-R), эмоционального состояния (DASS-21), травматического стресса, адаптационного потенциала и особенностей межличностного взаимодействия у военнослужащих срочной службы. Высокий уровень вовлечённости отмечался у 69,6% военнослужащих со сроком воинской службы пять месяцев и у 63,6% - со сроком службы 12 месяцев. Показатели высокого уровня контроля, как и принятия риска, в этих группах совпали и составили — 60,9% и 63,6% соответственно.

Высокий уровень общей жизнестойкости выявлен у 13,0% военнослужащих в период службы пять месяцев и 22,7% у прослуживших год, при этом в обеих группах преобладал средний уровень общей жизнестойкости. Низкий уровень неблагоприятного детского опыта выявлен у 95,7% военнослужащих со сроком службы пять месяцев и у всех исследуемых со сроком службы 12 месяцев.

У учащихся выпускных классов при преобладании среднего уровня жизнестойкости (61,5%), высокий уровень депрессии выявлен у 43,5%, тревожности — у 39,1%, стресса — у 13,0%.

Поступила: 3.09.2026. Одобрена: 18.09.2026. Доступна онлайн: 30.09.2026

*Автор-корреспондент

При этом средний уровень стресса отмечен у 69,6% опрошенных. Полученные результаты обосновывают необходимость раннего психологического скрининга и развития стрессоустойчивости, эмоциональной саморегуляции и других адаптационных ресурсов на этапе допризывной подготовки молодежи.

Ключевые слова: срочная военная служба, жизнестойкость, тревожность, стресс, неблагоприятный детский опыт, факторы риска, допризывная молодежь.

Введение

Военная служба представляет собой особую социальную среду, характеризующуюся высоким уровнем регламентации, строгой иерархической структурой, необходимостью соблюдения установленных норм и адаптации к новым условиям жизнедеятельности. Для военнослужащих срочной службы данный период сопровождается сменой привычной социальной среды, изменением образа жизни и включением в новый коллектив, что требует значительных психологических ресурсов и способности эффективно справляться со стрессовыми воздействиями [1, 2]. Кроме того, служба в армии, как правило, сопровождается большой физической нагрузкой. Недостаточность адаптационных ресурсов может приводить к эмоциональному неблагополучию, трудностям межличностного взаимодействия и различным проявлениям психологической дезадаптации [3].

Несмотря на совершенствование системы морально-психологического обеспечения, в военной среде продолжают фиксироваться случаи психологической дезадаптации и аутоагрессивного поведения. По данным Генеральной прокуратуры Республики Казахстан, с 2020 года в Вооруженных силах зарегистрировано 89 случаев суицидального поведения со смертельным исходом, при этом ежегодно фиксируется от 10 до 20 подобных случаев [4]. Значительная часть таких происшествий приходится на военнослужащих по контракту, однако отдельные случаи регистрируются и среди военнослужащих срочной службы. В большинстве ситуаций причины произошедшего остаются неустановленными, что указывает на необходимость дальнейшего изучения психологических факторов риска и защитных ресурсов личности. Зарубежные исследования показывают, что риск аутоагрессивного поведения у военнослужащих связан как с индивидуальными факторами уязвимости, сформировавшимися до призыва, так и с возможностями целенаправленного укрепления адаптационных ресурсов [5, 6]. Сохраняющаяся частота подобных случаев свидетельствует о необходимости изучения не только внешних условий военной службы, но и индивидуально-психологических факторов, определяющих успешность адаптации военнослужащих к военной среде [7, 8].

Одним из значимых направлений изучения психологической адаптации является анализ эмоционального состояния личности. Депрессия, тревожность и стресс отражают различные стороны эмоционального функционирования и позволяют оценить степень психологического напряжения в условиях предъявляемых требований. Повышенная тревожность может сопровождаться внутренним напряжением и ощущением неопределенности, депрессивные проявления — снижением мотивации и эмоционального фона, тогда как стресс отражает выраженность психофизиологического напряжения в ответ на воздействие внешних факторов [9, 10, 11]. Указанные характеристики имеют значение не только для военнослужащих, но и для молодежи допризывного возраста, поскольку период окончания школы связан с высокой учебной нагрузкой, профессиональным самоопределением и необходимостью адаптации к новым социальным условиям [12, 13].

Наряду с эмоциональным состоянием важную роль в адаптации играют личностные ресурсы. Одним из наиболее изученных психологических ресурсов является жизнестойкость. Согласно концепции S. Maddi, она включает вовлеченность, контроль и принятие риска, обеспечивая способность личности сохранять устойчивость и активно действовать в условиях неопределенности и стресса [14]. Применительно к военной среде автором концепции отдельно рассматривались возможности оценки и целенаправленного развития жизнестойкости [15]. Высокий уровень жизнестойкости способствует более эффективному преодолению трудностей, снижению негативного воздействия стрессовых факторов и сохранению психологического благополучия. Исследования показывают, что жизнестойкость связана с успешностью адаптации, эмоциональной устойчивостью и способностью личности эффективно функционировать в условиях повышенных требований [16, 17–19].

Вместе с тем психологическая адаптация к военной службе не обязательно представляет собой линейный процесс, при котором увеличение продолжительности службы автоматически приводит к последовательному повышению психологической устойчивости. На разных этапах службы военнослужащий сталкивается с различными требованиями: от первичного освоения режима и норм военной среды до накопления опыта взаимодействия с коллективом, выполнения служебных обязанностей и самостоятельного преодоления возникающих трудностей. В связи с этим соотношение личностных ресурсов и эмоционального напряжения может изменяться неравномерно [20, 21].

Особый интерес представляет сравнение психологического статуса военнослужащих, находящихся на различных этапах срочной службы. Такое сопоставление позволяет определить, сопровождается ли увеличение продолжительности службы существенными изменениями психологических характеристик либо основные особенности адаптационного профиля сохраняются относительно стабильными. При этом выявление небольших различий также имеет значение, поскольку может свидетельствовать о том, что адаптация связана не столько с общим увеличением уровня психологической устойчивости, сколько с изменением отдельных её компонентов и способов реагирования на стресс.

Успешность адаптации определяется не только актуальными условиями службы, но и факторами, сформировавшимися задолго до призыва. Одним из потенциально значимых факторов риска является неблагоприятный детский опыт, включающий различные формы насилия, пренебрежение потребностями ребенка, семейные конфликты и другие стрессовые события. Согласно современным исследованиям, накопление неблагоприятного опыта детства связано с повышенным риском эмоциональных нарушений, стрессовых реакций и снижением адаптационных ресурсов личности [22, 23]. Отдельные работы указывают на то, что распространённость неблагоприятного детского опыта среди лиц с опытом военной службы может отличаться от общепопуляционной, что делает данный фактор особенно значимым именно для военного контингента [24]. В связи с этим изучение данного фактора позволяет учитывать не только непосредственное влияние военной среды, но и индивидуальный психологический фон, с которым молодой человек вступает в период службы.

Не менее важную роль в адаптации играет социально-психологическая среда воинского коллектива. Характер межличностных отношений, уровень социальной поддержки, степень включенности в группу и готовность к взаимодействию могут оказывать влияние на эмоциональное состояние и адаптационные возможности военнослужащего. Поддерживающие отношения с сослуживцами способствуют снижению эмоционального напряжения и формированию чувства безопасности, тогда как социальная изоляция и конфликтные взаимодействия могут выступать дополнительными стрессогенными факторами [25, 26]. В связи с этим ориентация на взаимодействие может рассматриваться как один из

показателей социально-психологической адаптации военнослужащего.

Особое практическое значение имеет изучение психологических характеристик молодежи еще до начала военной службы. Учащиеся выпускных классов находятся на этапе, предшествующем возможному призыву, и одновременно сталкиваются с рядом значимых психологических нагрузок, связанных с учебной деятельностью, экзаменами, профессиональным самоопределением и неопределенностью дальнейшего жизненного пути [13, 27]. При этом формирование готовности допризывной молодежи к службе рассматривается как самостоятельная задача психолого-педагогического сопровождения [28]. Поэтому выявление у них характеристик, которые потенциально связаны с последующими трудностями адаптации, может иметь профилактическое значение.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 98 респондентов, разделённых на три группы. Первую группу составили военнослужащие срочной службы воинской части №31775 Карагандинской области, проходящие службу в течение пяти месяцев (n=33). Вторую группу составили военнослужащие той же части со сроком воинской службы 12 месяцев(n=27). Третью группу составили учащиеся выпускных классов общеобразовательных школ г. Астаны (n=38). Возраст участников исследования составил от 16 до 20 лет.

Для оценки неблагоприятного детского опыта использовался опросник Adverse Childhood Experiences (ACE-10) [29, 30], позволяющий выявить наличие травматических событий и неблагоприятных условий в детском возрасте. Уровень жизнестойкости определялся с помощью теста жизнестойкости Personal Views Survey (PVS III-R) [31] в адаптации Д.А. Леонтьева и Е.И. Рассказовой, включающего шкалы вовлечённости, контроля и принятия риска. Показатели психоэмоционального состояния оценивались с использованием шкалы депрессии, тревоги и стресса DASS-21 [32, 33]. Для изучения выраженности симптомов травматического стресса применялся Опросник травматического стресса (ОТС) [34]. Оценка адаптационного потенциала личности проводилась с использованием многоуровневого личностного опросника «Адаптивность» (МЛО-АМ) [35]. Особенности межличностных отношений и положения личности в группе изучались посредством модифицированной социометрической методики «Ориентация на взаимодействие».

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics. На первом этапе выполнялся описательный анализ полученных данных, включавший расчёт средних значений, стандартных отклонений и частотного распределения показателей по уровням выраженности. С учётом ненормального распределения ряда исследуемых показателей для оценки различий между двумя независимыми группами военнослужащих, различающимися по продолжительности службы, применялся U-критерий Манна—Уитни. Данный критерий использовался для сопоставления показателей военнослужащих со сроком службы пять месяцев и один год по основным исследуемым характеристикам.

Для определения взаимосвязей между показателями неблагоприятного детского опыта, жизнестойкости, психоэмоционального состояния, травматического стресса и адаптационного потенциала применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия и взаимосвязи при уровне значимости $p < 0,05$.

С целью выявления факторов, потенциально связанных с адаптацией к условиям военной службы, основной корреляционный анализ проводился на выборке военнослужащих срочной службы. Полученные взаимосвязи позволили определить соотношение

психологических ресурсов и факторов риска адаптации. Дополнительное разделение военнослужащих по продолжительности службы позволило оценить особенности психологического профиля на различных этапах пребывания в военной среде. Результаты, полученные у военнослужащих, далее сопоставлялись с показателями учащихся выпускных классов для выявления потенциально значимых факторов риска на допризывном этапе и определения направлений профилактической психологической работы.

Результаты

Показатели неблагоприятного детского опыта (ACE-10). Результаты оценки неблагоприятного детского опыта показали, что в обеих группах военнослужащих преобладал низкий уровень показателей ACE-10. Среди военнослужащих со сроком службы пять месяцев низкий уровень неблагоприятного детского опыта выявлен у 95,7% обследованных, средний — у 4,3%, при этом высокий уровень не зарегистрирован. В группе военнослужащих, проходящих службу около одного года, 100% обследованных имели низкий уровень ACE-10; средний и высокий уровни не выявлены.

Таблица 1.
Распределение военнослужащих по уровням показателей неблагоприятного детского опыта (ACE-10)

Неблагоприятный детский опыт (ACE-10)	**Военнослужащие, срок службы 12 мес. (n=27)**	**Военнослужащие, срок службы 5 мес. (n=33)**
Низкий уровень (0–1 балла)	100%	95,7%
Средний уровень (2–3 балла)	0%	4,3%
Высокий уровень (≥4 балла)	0%	0%

Таким образом, выраженных различий между военнослужащими на разных этапах службы по показателю неблагоприятного детского опыта не выявлено. В обеих группах преобладает низкий уровень показателей ACE-10, что свидетельствует об отсутствии у большинства обследованных военнослужащих значительного накопления неблагоприятных событий детства.

Особенности межличностного взаимодействия военнослужащих срочной службы. Для оценки особенностей межличностного взаимодействия использовалась модифицированная социометрическая методика, направленная на изучение уровня ориентации на взаимодействие в условиях воинского коллектива. Результаты показали, что у военнослужащих со сроком службы 12 месяцев низкий уровень ориентации на взаимодействие выявлен у 45,0%, средний — у 25,0%, высокий — у 30,0% респондентов. В группе военнослужащих со сроком службы пять месяцев высокий уровень отмечался у 56,5%, средний — у 34,8%, низкий — у 8,7% военнослужащих (таблица 2).

Таким образом, между группами наблюдается различие в распределении уровней ориентации на взаимодействие: среди военнослужащих со сроком службы пять месяцев значительно чаще встречается высокий уровень ориентации на взаимодействие, тогда как среди военнослужащих, прослуживших один год, выше доля респондентов с низким

уровнем. Полученные результаты указывают на различия в выраженности ориентации на социальное взаимодействие на разных этапах службы и могут иметь значение при рассмотрении особенностей социально-психологической адаптации военнослужащих.

Таблица 2.

Уровни ориентации на взаимодействие

Уровень ориентации на взаимодействие	**Военнослужащие со сроком службы 12 месяцев (n=27)**	**Военнослужащие со сроком службы 5 месяцев (n=33)**
Низкий уровень	45,0%	8,7%
Средний уровень	25,0%	34,8%
Высокий уровень	30,0%	56,5%

Показатели жизнестойкости у военнослужащих срочной службы. Результаты исследования показали, что у военнослужащих срочной службы по отдельным компонентам жизнестойкости в целом отмечается достаточно высокая выраженность показателей. В общей выборке высокие уровни были наиболее характерны для вовлечённости (78,6%), контроля (73,2%) и принятия риска (62,5%). Вместе с тем по интегральному показателю общей жизнестойкости у большинства обследованных военнослужащих преобладал средний уровень (67,9%); высокий уровень выявлен у 12,5%, низкий — у 19,6% респондентов (табл. 3).

При сравнении военнослужащих на разных этапах срочной службы выявлены определённые различия в выраженности отдельных компонентов. У военнослужащих со сроком службы пять месяцев средний показатель вовлечённости составил 43,4 балла, что несколько выше, чем у военнослужащих, проходящих службу в течение года (41,7 балла). В то же время у военнослужащих со сроком службы один год отмечались более высокие показатели контроля — 38,6 балла против 37,5 балла и принятия риска — 21,4 против 18,9 балла. Интегральный показатель общей жизнестойкости также был несколько выше у военнослужащих с периодом службы один год — 101,8 балла, тогда как у военнослужащих со сроком службы пять месяцев он составил 99,8 балла.

Таким образом, различия между военнослужащими на разных этапах службы выражены умеренно. Более ранний этап службы характеризуется несколько большей вовлечённостью в происходящие события, тогда как к концу первого года службы отмечается тенденция к более высокой выраженности контроля и принятия риска. При этом различия в показателе общей жизнестойкости остаются небольшими, что свидетельствует об относительной стабильности интегрального личностного ресурса в течение рассматриваемого периода службы.

Отдельного внимания заслуживает соотношение показателей отдельных компонентов и общей жизнестойкости. Несмотря на преобладание высокого уровня вовлечённости, контроля и принятия риска, общая жизнестойкость у большинства военнослужащих соответствует среднему уровню. Это не является противоречием, поскольку интегральный показатель отражает совокупную выраженность всех компонентов жизнестойкости. Высокая выраженность одного или нескольких компонентов не означает автоматически высокого уровня общей жизнестойкости, если остальные составляющие выражены менее равномерно.

Таблица 3.

Показатели жизнестойкости у военнослужащих срочной службы

Показатели жизнестойкости	**Военнослужащие, прослужившие 12 месяцев (n=27)**			**Военнослужащие, прослужившие 5 месяцев (n=33)**		
Уровень	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Вовлечённость	0%	50,0%	50,0%	0%	34,8%	65,2%
Контроль	0%	45,0%	55,0%	0%	43,5%	56,5%
Принятие риска	5,0%	40,0%	55,0%	4,3%	39,1%	56,5%
Общая жизнестойкость	40,0%	40,0%	20,0%	34,8%	52,2%	13,0%

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о наличии у военнослужащих отдельных достаточно сформированных личностных ресурсов адаптации, связанных с включённостью в происходящие события, ощущением контроля над собственной жизнедеятельностью и готовностью воспринимать изменения и трудности как часть жизненного опыта. Вместе с тем преобладание среднего уровня общей жизнестойкости указывает на то, что данные ресурсы у большинства военнослужащих не образуют максимально устойчивой интегральной системы, что делает целесообразным их дальнейшее развитие в процессе психологического сопровождения военнослужащих.

Показатели депрессии, тревоги и стресса у военнослужащих срочной службы. Результаты исследования показали, что эмоциональное состояние военнослужащих различалось в зависимости от продолжительности службы. У военнослужащих со сроком службы 12 месяцев низкий уровень депрессии выявлен у 70,0%, тревожности — у 65,0%, стресса — у 70,0% респондентов. Средний уровень депрессии составил 30,0%, тревожности — 30,0%, стресса — 30,0%. Высокий уровень тревожности выявлен у 5,0% военнослужащих, при этом высокие уровни депрессии и стресса не зарегистрированы.

В группе лиц с воинской службой пять месяцев низкий уровень депрессии выявлен у 56,5%, тревожности — у 39,1%, стресса — у 43,5% обследованных. Средний уровень депрессии составил 43,5%, тревожности — 60,9%, стресса — 56,5%. Высокие уровни депрессии и стресса не выявлены, высокий уровень тревожности также не зарегистрирован.

Таким образом, наиболее заметные различия между группами наблюдались по показателям тревожности и стресса. У военнослужащих со сроком службы пять месяцев значительно чаще выявлялся средний уровень тревожности (60,9% против 30,0%) и стресса (56,5% против 30,0%), тогда как среди военнослужащих, проходящих службу около года, чаще регистрировались низкие уровни тревожности (65,0% против 39,1%) и стресса (70,0% против 43,5%). По показателям депрессии также отмечалась аналогичная, хотя менее выраженная тенденция: низкий уровень выявлен у 70,0% прослуживших один год и у 56,5% военнослужащих со сроком службы пять месяцев.

Таблица 4.

Показатели депрессии, тревоги и стресса у военнослужащих срочной службы.

Показатели	**Военнослужащие, срок службы 12 мес (n=27)**			**Военнослужащие, срок службы 5 месяцев (n=33)**		
Уровень	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Депрессия	70,0%	30,0%	0%	56,5%	43,5%	0%
Тревожность	65,0%	30,0%	5,0%	39,1%	60,9%	0%
Стресс	70,0%	30,0%	0%	43,5%	56,5%	0%

Полученные результаты позволяют предположить, что на раннем этапе службы эмоциональное напряжение выражено несколько сильнее, тогда как к концу первого года службы показатели тревожности и стресса характеризуются более благоприятным распределением. При этом отсутствие высоких уровней депрессии и стресса в обеих группах указывает на отсутствие выраженного эмоционального неблагополучия в обследованной выборке

Показатели травматического стресса у военнослужащих срочной службы. Результаты исследования показали, что выраженность показателей травматического стресса различается в зависимости от продолжительности службы. В группе военнослужащих со сроком службы пять месяцев высокий уровень сверхбдительности выявлен у 83,3% респондентов, средний — у 16,7%, низкий уровень не зарегистрирован. В группе военнослужащих, проходящих службу около одного года, высокий уровень сверхбдительности выявлен у 57,1%, средний — у 38,1%, низкий — у 4,8% обследованных.

По показателю агрессивности различия между группами были менее выраженными. Высокий уровень отмечался у 41,7% военнослужащих со сроком службы пять месяцев и у 33,3% военнослужащих, прослуживших 12 месяцев. Средний уровень составил соответственно 45,8% и 57,1%, низкий — 12,5% и 9,5%.

Как показано на таблице 5, по интегральному показателю общего травматического стресса в обеих группах преимущественно выявлялся средний уровень. Среди лиц с воинским сроком службы пять месяцев этот показатель составил 62,5%, тогда как среди военнослужащих со сроком службы12 месяцев — 47,6%. Низкий уровень был выявлен соответственно у 33,3% и 47,6% респондентов. Высокий уровень общего травматического стресса встречался редко и был выявлен у 4,2% со сроком воинской службы пять месяцев и у 4,8% военнослужащих с периодом службы 12 месяцев.

Таблица 5.

Показатели травматического стресса у военнослужащих срочной службы.

Показатели	**Срок службы 12 месяцев (n=27)**			**Срок службы 5 месяцев (n=33)**		
Уровень	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Сверхбдительность	4,8%	38,1%	57,1%	0%	16,7%	83,3%
Агрессивность	9,5%	57,1%	33,3%	12,5%	45,8%	41,7%
Общий травматический стресс (ОТС)	47,6%	47,6%	4,8%	33,3%	62,5%	4,2%

Таким образом, наиболее заметные различия между группами выявлены по сверхбдительности: среди военнослужащих со сроком службы пять месяцев доля респондентов с высоким уровнем была значительно выше (83,3% против 57,1%). При этом по общему травматическому стрессу в обеих группах преобладал средний уровень, а высокий уровень встречался единично. Полученные результаты позволяют предположить, что на более раннем этапе службы повышенная настороженность и эмоциональная готовность к потенциальным стрессовым воздействиям выражены сильнее, однако это не сопровождается столь же высокой распространённостью выраженного общего травматического стресса.

Показатели адаптационного потенциала военнослужащих срочной службы. Согласно результатам исследования, показатели психической адаптационной устойчивости (поведенческой регуляции) у военнослужащих обеих групп было сходным. Низкий уровень выявлен у 75,0% военнослужащих как со сроком службы один год, так и пять месяцев. Средний уровень составил 25,0% и 12,5% соответственно, тогда как высокий уровень выявлен у 12,5% военнослужащих со сроком службы пять месяцев и не зарегистрирован у прослуживших 12 месяцев.

По шкале коммуникативного потенциала у военнослужащих со сроком службы один год преобладал средний уровень (62,5%), низкий уровень выявлен у 25,0%, высокий — у 12,5%. Среди военнослужащих с периодом службы пять месяцев средний уровень составил 75,0%, низкий — 12,5%, высокий — 12,5%. Таким образом, в первой группе во-

еннослужащих отмечается несколько более благоприятное распределение показателей коммуникативного потенциала.

По показателю моральной нормативности различия между группами были более выраженными. У прослуживших 12 месяцев средний уровень выявлен у 62,5%, низкий — у 25,0%, высокий — у 12,5%. В группе военнослужащих со сроком службы пять месяцев средний уровень составил 37,5%, высокий — 62,5%, при этом низкий уровень не выявлен.

Таким образом, наиболее выраженные межгрупповые различия наблюдались по моральной нормативности и коммуникативному потенциалу, тогда как показатели поведенческой регуляции в обеих группах распределялись практически одинаково. В целом у военнослужащих со сроком службы пять месяцев отмечается несколько более благоприятное распределение отдельных показателей адаптационных способностей, прежде всего коммуникативного потенциала и моральной нормативности. При этом наличие низких показателей поведенческой регуляции в обеих группах указывает на необходимость учитывать индивидуальные особенности адаптации военнослужащих при организации психологического сопровождения.

Таблица 6.

Показатели адаптационного потенциала военнослужащих срочной службы.

Показатели	**Воинская служба 12 мес года (n=27)**			**Воинская служба 5с месяцев (n=33)**		
Уровень	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Поведенческая регуляция (ПР)	62,5%	25,0%	12,5%	62,5%	12,5%	25,0%
Коммуникативный потенциал (КП)	25,0%	62,5%	12,5%	12,5%	37,5%	50,0%
Моральная нормативность (МН)	25,0%	62,5%	12,5%	0%	37,5%	62,5%
Личностный адаптационный потенциал (ЛАП)	75,0%	12,5%	12,5%	62,5%	12,5%	25,0%

Корреляционный анализ. Результаты корреляционного анализа по критерию Спирмена выявили ряд статистически значимых взаимосвязей между исследуемыми

показателями (рисунок 1). Установлено, что психологическая устойчивость отрицательно связана со стрессом (rs=-0,345; p=0,007), сверхбдительностью (rs=-0,421; p=0,001), агрессивными реакциями (rs=-0,386; p=0,002) и общим уровнем травматического стресса (rs=-0,547; p<0,001). Таким образом, снижение психологической устойчивости сопровождается увеличением выраженности стрессовых и травматических реакций.

Кроме того, выявлена положительная связь между неблагоприятным детским опытом и уровнем травматического стресса (rs=0,418; p=0,001), а также отрицательная связь между неблагоприятным детским опытом и психологической устойчивостью (rs=-0,338; p=0,008).

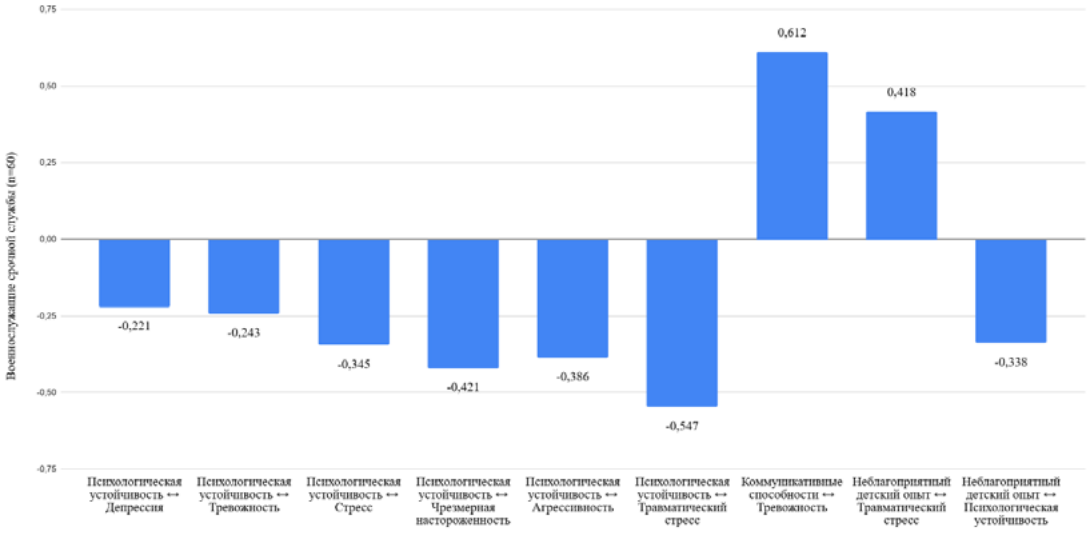


Рисунок 1. Результаты корреляционного анализа показателей психологического состояния и адаптационных ресурсов военнослужащих срочной службы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что накопление неблагоприятных событий в детском возрасте связано с большей уязвимостью к стрессовым воздействиям и снижением адаптационных ресурсов личности.

Наиболее сильная отрицательная связь была выявлена между психологической устойчивостью и травматическим стрессом (rs=-0,547; p<0,001), что позволяет рассматривать жизнестойкость как один из ключевых психологических ресурсов адаптации военнослужащих срочной службы к условиям военной среды.

Сравнительный анализ данных военнослужащих с различной продолжительностью срочной службы с использованием U-критерия Манна—Уитни показал, что в большинстве исследуемых психологических показателей статистически значимых различий между группами не выявлено. Это касается общей жизнестойкости, депрессии, тревожности, стресса, агрессивности, общего травматического стресса, личностного адаптационного потенциала и неблагоприятного детского опыта (p > 0,05).

Единственное статистически значимое различие установлено по показателю сверхбдительности (U=160,0; p=0,036): у военнослужащих со сроком службы пять месяцев, её выраженность выше, чем у военнослужащих, проходящих службу около года. При этом описательные данные также указывают на более высокую долю военнослужащих с высоким уровнем сверхбдительности на раннем этапе службы (83,3% против 57,1%).

Таким образом, результаты не подтверждают предположение о линейном изменении психологических ресурсов и факторов риска по мере увеличения продолжительности службы. Большинство характеристик сохраняют относительную стабильность, тогда как наиболее чувствительным к этапу службы оказался показатель сверхбдительности. Это позволяет рассматривать ранний период службы как этап повышенной настороженности и готовности к реагированию на внешние воздействия, при этом выраженного увеличения общего травматического стресса или ухудшения эмоционального состояния к данному периоду не выявлено.

В контексте дальнейшего анализа учащихся выпускных классов полученные результаты позволяют рассматривать именно совокупность факторов риска и защитных ресурсов, а не отдельный показатель, как основу для оценки потенциальной готовности молодежи к адаптации к условиям военной службы.

Таблица 7.

Результаты сравнительного анализа

Показатели	**Медиана ~1 год**	**Медиана 5 мес.**	**U**	**p**
Общая жизнестойкость	96,5	103,0	256,5	0,946
Депрессия	0	0	225,5	0,488
Тревожность	0	1	188,0	0,119
Стресс	0	2	195,5	0,170
Сверхбдительность	3,0	3,4	160,0	0,036
Агрессивность	2,75	2,81	214,5	0,397
Общий травматический стресс (ОТС)	2,02	2,26	185,0	0,130
ЛАП	25,5	31,5	18,5	0,172
ACE-10	0	0	213,0	0,552

Показатели жизнестойкости и эмоционального состояния учащихся выпускных классов

Для оценки психологической устойчивости и эмоционального состояния учащихся выпускных классов были использованы тест жизнестойкости (PVS III-R) и опросник DASS-21. Результаты исследования показали, что у большинства учащихся был выявлен средний уровень психологической устойчивости (61,5%), высокий уровень зарегистрирован у 34,6%, а низкий — у 3,8% респондентов (рисунок 2).

Анализ эмоционального состояния показал, что высокий уровень депрессии был выявлен у 43,5% учащихся, высокий уровень тревожности — у 39,1%, тогда как высокий уровень стресса зарегистрирован у 13,0% респондентов. При этом для большинства школьников был характерен средний уровень стресса (69,6%). Низкие показатели депрессии, тревожности и стресса были выявлены у 8,7%, 17,4% и 17,4% учащихся соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на достаточно благоприятный уровень психологической устойчивости у большинства обследованных учащихся, значительная часть школьников демонстрирует повышенные показатели тревожности и депрессивных переживаний. Вероятно, это связано с высокой учебной нагрузкой, подготовкой к выпускным экзаменам, необходимостью профессионального самоопределения и неопределенностью относительно дальнейшего жизненного пути.

Учитывая, что учащиеся выпускных классов являются потенциальным допризывным контингентом, выявленные показатели эмоционального неблагополучия и недостаточной психологической устойчивости могут рассматриваться как факторы, требующие внимания на этапе подготовки к возможной военной службе. В связи с этим целесообразно включать элементы психологического скрининга в систему допризывной подготовки молодежи, уделяя особое внимание развитию стрессоустойчивости, навыков эмоциональной саморегуляции и других адаптационных ресурсов личности.

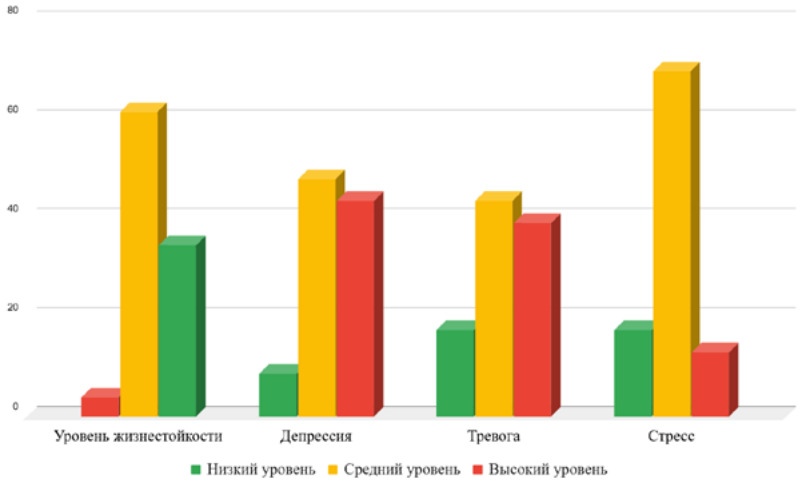


Рисунок 2. Показатели жизнестойкости и эмоционального состояния учащихся выпускных классов

Обсуждение

Полученные результаты позволяют рассматривать адаптацию к военной службе как неоднородный процесс, при котором увеличение продолжительности службы не обязательно сопровождается линейным ростом психологической устойчивости. В литературе жизнестойкость рассматривается как один из ключевых ресурсов адаптации, позволяющий сохранять эффективность функционирования в условиях стресса и повышенных требований [14, 17, 19]. В настоящем исследовании не обнаружено статистически значимых различий по общей жизнестойкости между военнослужащими со сроком службы пять и 12 месяцев (U=256,5; p=0,946). Вместе с тем у военнослужащих со сроком службы один год несколько выше были показатели контроля, принятия риска и интегральный показатель жизнестойкости, что может отражать перераспределение отдельных компонентов личностного ресурса при сохранении его общего уровня.

Наиболее значимое различие выявлено по сверхбдительности (U=160,0; p=0,036): высокий уровень отмечался у 83,3% военнослужащих со сроком службы пять месяцев и у 57,1% военнослужащих со сроком службы12 месяцев. Настоящий результат согласуется

с литературными данными о связи военной среды с повышенной настороженностью и стрессовыми реакциями [3, 7, 8]. Однако высокий общий травматический стресс встречался редко в обеих группах, а статистически значимых различий по нему не выявлено (U=185,0; p=0,130). Следовательно, повышенная сверхбдительность на более раннем этапе службы не обязательно свидетельствует о сформированном травматическом стрессе и может отражать повышенную готовность к реагированию на требования новой среды.

Сходная тенденция наблюдалась в эмоциональном состоянии. У военнослужащих первой группы чаще выявлялись средние уровни тревожности (60,9%) и стресса (56,5%), тогда как у военнослужащих второй группы чаще регистрировались низкие уровни этих показателей — 65,0% и 70,0% соответственно. Однако статистически значимых различий по тревожности и стрессу не установлено (p>0,05). Следует учитывать, что шкалы DASS-21 отражают связанные, но различимые аспекты эмоционального неблагополучия, в связи с чем отсутствие различий по интегральной выраженности не исключает изменений в отдельных компонентах эмоционального реагирования [10, 11]. Таким образом, результаты согласуются с представлением о повышенном эмоциональном напряжении на более ранних этапах службы, но не позволяют утверждать о статистически значимом его снижении с увеличением продолжительности службы.

Полученные данные по неблагоприятному детскому опыту в целом не выявили различий между группами: низкий уровень показателей ACE-10 отмечался у 95,7% военнослужащих со сроком службы пять месяцев и у всех военнослужащих, прослуживших один год (U=213,0; p=0,552). Вместе с тем корреляционный анализ подтвердил положения литературного обзора [22, 24]: неблагоприятный детский опыт был связан со снижением психологической устойчивости (rs=-0,338; p=0,008) и повышением травматического стресса (rs=0,418; p=0,001). Следовательно, отсутствие межгрупповых различий не исключает его значения как индивидуального фактора уязвимости.

Особый интерес представляет сопоставление полученных результатов с данными учащихся выпускных классов. Как было отмечено выше, допризывный период может сопровождаться значительной психологической нагрузкой, связанной с экзаменами, профессиональным самоопределением и неопределённостью будущего [12, 13, 27]. В нашем исследовании при преимущественно среднем уровне жизнестойкости у школьников (61,5%) были выявлены выраженные эмоциональные факторы риска: высокий уровень депрессии — у 43,5%, тревожности — у 39,1%, стресса — у 13,0%; средний уровень стресса отмечался у 69,6% учащихся.

Таким образом, результаты обследования военнослужащих позволяют определить не столько конкретный «профиль будущего военнослужащего», сколько совокупность характеристик, имеющих значение для адаптации: жизнестойкость, эмоциональное состояние, сверхбдительность и индивидуальные факторы риска. Наличие у части школьников выраженных тревожно-депрессивных и стрессовых проявлений при отсутствии низкой жизнестойкости показывает, что оценка готовности молодежи к военной службе не должна ограничиваться только показателями психологической устойчивости. Целесообразно учитывать также эмоциональное состояние и потенциальные факторы уязвимости уже на допризывном этапе. При этом накопленный опыт применения программ развития жизнестойкости в военном контексте показывает принципиальную возможность целенаправленного формирования адаптационных ресурсов, что делает раннее выявление таких характеристик практически значимым [15].

При этом полученные результаты следует интерпретировать с учетом ограничений исследования. Во-первых, выборка военнослужащих была относительно небольшой, а по отдельным методикам количество валидных ответов дополнительно сокращалось.

Во-вторых, исследование носило поперечный характер: сравнивались разные военнослужащие на 5-м и 12-м месяцах службы, поэтому выявленные различия нельзя однозначно связывать именно с влиянием времени службы. Кроме того, обследование военнослужащих, находящихся уже на пятом месяце службы, не позволяет непосредственно оценить наиболее ранний период адаптации. Наконец, использованные методики основаны на самоотчете, что в условиях воинского коллектива может приводить к недооценке выраженности эмоциональных проявлений.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показывают, что адаптация к военной службе не сопровождается однозначным и линейным увеличением психологических ресурсов по мере продолжительности службы. У военнослужащих с различным сроком службы большинство изученных показателей не имело статистически значимых различий, при этом единственное статистически значимое различие выявлено по показателю сверхбдительности (U=160,0; p=0,036), уровень которой был выше у военнослужащих на более раннем этапе службы. Это может свидетельствовать о большей настороженности и готовности к реагированию на внешние воздействия в первые месяцы пребывания в военной среде.

Вместе с тем выявленные взаимосвязи между жизнестойкостью, стрессом, сверхбдительностью и неблагоприятным детским опытом подтверждают значимость сочетания личностных ресурсов и факторов риска при оценке адаптационных возможностей военнослужащих. Полученные результаты позволяют предположить, что к пятому месяцу службы у большинства военнослужащих уже сформирован определенный уровень приспособления к требованиям военной среды, поэтому сравнение участников с годовой службой отражает скорее относительную стабильность психологического профиля, чем сам процесс первичной адаптации.

Сопоставление с учащимися выпускных классов показало практическую значимость допризывного этапа. Несмотря на преимущественно средний уровень жизнестойкости у школьников (61,5%), у значительной части выявлены повышенные показатели депрессии (43,5%), тревожности (39,1%) и стресса (13,0%). В связи с этим оценка психологической готовности молодежи к военной службе должна учитывать не только уровень жизнестойкости, но и эмоциональное состояние, стрессовые реакции и индивидуальные факторы уязвимости. Выявление таких характеристик до призыва может создать возможности для своевременной превентивной и психологической подготовки.

В связи с этим дальнейшие исследования целесообразно проводить на более многочисленной выборке и с включением военнослужащих непосредственно в момент призыва и в первые недели службы. Наиболее информативным будет лонгитюдный дизайн с обследованием до призыва, сразу после поступления на службу и на последующих этапах. Это позволит проследить реальную динамику адаптации и определить, какие характеристики, выявленные у допризывной молодежи, действительно связаны с последующими трудностями адаптации. Также перспективно расширение диагностического комплекса за счет методик оценки копинг-стратегий, эмоциональной регуляции, социальной поддержки и мотивации к службе.

Вклад авторов

Р.Т. — концептуализация, методология, организация исследования, валидация, анализ данных, редактирование текста статьи ; **Ж.К.** — сбор данных, обеспечение набора участников; **Г.С.** — сбор данных, написание текста; **А.Қ.** — анализ данных, обработка данных, оформление работы. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Финансирование
Данное исследование не получало внешнего финансирования

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Соблюдение этических норм
Результаты анкетирования участников исследования были получены с их информированного согласия на последующую обработку и публикацию. Конфиденциальность участников была обеспечена, при этом вопросы, позволяющие установить их личность, не задавались.

Список литературы

1. Фролова К. И., Михалик Д. С. Психологический компонент здоровья военнослужащих: сущность и структура // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 109–113. – EDN: XSKAYP

2. Новиков Н. С., Наумов П. Ю., Утюганов А. А. Физическое и психическое здоровье военнослужащих как социально-правовая ценность // Актуальные проблемы государства и права. – 2022. – Т. 6, № 3. – С. 450–458. – DOI: 10.20310/2587-9340-2022-6-3-450-458

3. Баранова Г. В., Музалевский В. И. Особенные характеристики социального самочувствия военнослужащих // Вестник РГГУ. Серия «Философия. Социология. Искусствоведение». – 2023. – № 3, ч. 2. – С. 214–223. – DOI: 10.28995/2073-6401-2023-3-214-223

4. 89 суицидов с 2020 года: тревожная статистика в армии Казахстана: по данным Генеральной прокуратуры Республики Казахстан // Inbusiness.kz. – 2026. – 30 апреля. – URL: https://inbusiness.kz/ru/last/89-suicidov-s-2020-goda-trevozhnaya-statistika-v-armii-kazahstana (дата обращения: 19.06.2026).

5. Afifi T. O., Taillieu T., Zamorski M. A., Turner S., Cheung K., Sareen J. Association of child abuse exposure with suicidal ideation, suicide plans, and suicide attempts in military personnel and the general population in Canada // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73, № 3. – P. 229–238. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2732

6. Peterson A. L., Moore B. A., Evans W. R. et al. Enhancing resiliency and optimizing readiness in military personnel through psychological flexibility training: design and methodology of a randomized controlled trial // Frontiers in Psychiatry. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1299532. – DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1299532

7. Арпентьева М. Р. Военный стресс и реабилитация // Инвалиды и общество. – 2016. – № 1 (19). – С. 51–58. – EDN: WLRPIB

8. Чудаков А. Ю., Утюганов А. А. Психофизиологические аспекты адаптации и дезадаптации бойцов горного спецназа к экстремальным условиям среды // Российский военно-психологический журнал. – 2025. – № 3 (9). – С. 70–81. – DOI: 10.25629/RMPJ.2025.03.08

9. Акимова О. Н., Балюкова И. Б. Нервно-психическая устойчивость военнослужащих // Актуальные проблемы психологического здоровья: теория и практика: материалы международной научной конференции. – Псков, 2016. – С. 154–157.

10. Dwight A. R., Briesch A. M., Hoffman J. A., et.al. Systematic review of the psychometric evidence supporting use of the Depression Anxiety Stress Scales, short form (DASS-21) with youth // Child & Youth Care Forum. – 2024. – Vol. 53. – P. 1235–1250. – DOI: 10.1007/s10566-024-09795-8

11. Lee J., Lee E.-H., Moon S. H. Systematic review of the measurement properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 by applying updated COSMIN methodology // Quality of Life Research. – 2019. – Vol. 28, № 9. – P. 2325–2339. – DOI: 10.1007/s11136-019-02177-x

12. Караванов А. А., Устинов И. Ю., Лен А. А. Профессиональная пригодность как психологическая предпосылка повышения эффективности военно-профессиональной подготовки (переподготовки) военнослужащих // Вестник Нижневартовского государственного университета. – 2023. – № 2. – С. 58–68. – DOI: 10.36906/2311-4444/23-2/06

13. Evans L., Haeberlein K., Chang A., et.al. Convergent validity and preliminary cut-off scores for the anxiety and depression subscales of the DASS-21 in US adolescents // Child Psychiatry and Human Development. – 2021. – Vol. 52. – P. 579–585. – DOI: 10.1007/s10578-020-01050-0

14. Maddi S. R. Hardiness: The courage to grow from stresses // The Journal of Positive Psychology. – 2006. – Vol. 1, № 3. – P. 160–168. – DOI: 10.1080/17439760600619609

15. Maddi S. R. Relevance of hardiness assessment and training to the military context // Military Psychology. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 61–70. – DOI: 10.1080/08995600701323301

16. Субботина Л. Ю., Спирин А. В. Формирование психологической защиты в условиях стресса на примере военной профессии // Ярославский психологический вестник. – 2017. – № 2 (38). – С. 65–68. – EDN: NSLMRD

17. Kokun O., Pischko I., Lozinska N. Differences in military personnel's hardiness depending on their leadership levels and combat experience: an exploratory pilot study // Military Psychology. – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 603–610. – DOI: 10.1080/08995605.2022.2147360

18. Зайцев Т. А. Стресс-факторы в условиях военной службы // Концепции, теория и методика фундаментальных и прикладных научных исследований: сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, 13 февраля 2020 г. – Стерлитамак: Агентство международных исследований, 2020. – С. 63–66. – EDN: VKEJIR

19. Bekesiene S., Smaliukiene R. et al. The relationship between psychological hardiness and military performance by reservists: a moderation effect of perceived stress and resilience // Healthcare. – 2023. – Vol. 11, № 9. – Art. 1224. – DOI: 10.3390/healthcare11091224

20. Чечурова Ю. Ю. Особенности адаптации военнослужащих к режиму несения срочной службы // Вестник Тверского государственного технического университета. Серия: науки об обществе и гуманитарные науки. – 2019. – № 4 (19). – С. 43–51. – EDN: FCXKXN

21. Забегалина С. В. Психологическое состояние военнослужащих в период их адаптации // Психопедагогика в правоохранительных органах. – 2022. – № 1 (88). – С. 71–78. – DOI: 10.24412/1999-6241-2022-188-71-78

22. Felitti V. J., Anda R. F., Nordenberg D., et.al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study // American Journal of Preventive Medicine. – 1998. – Vol. 14, № 4. – P. 245–258. – DOI: 10.1016/S0749-3797(98)00017-8

23. Hughes K., Bellis M. A., Hardcastle K. A., et.al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis // The Lancet Public Health. – 2017. – Vol. 2, № 8. – P. e356–e366. – DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30118-4

24. A systematic review of the impact of adverse childhood experiences on U.S. Service Members and military readiness // Military Psychology. – 2026. – DOI: 10.1080/08995605.2026.2681306

25. Шамионов Р. М., Сорокин А. И. Роль военной идентичности, ценностей и удовлетворенности службой в формировании ответственности курсантов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Акмеология образования. Психология развития. – 2020. – Т. 9, вып. 1 (33). – С. 25–32. – DOI: 10.18500/2304-9790-2020-9-1-25-32Акмеология образования. Психология развития. – 2020. – Т. 9, вып. 1 (33). – С. 25–32. – DOI: 10.18500/2304-9790-2020-9-1-25-32

26. Осипенко Э. Б., Кифичак Т. Ю. Проблемы социологического анализа изучения социального здоровья военнослужащих // Социально-гуманитарные знания. – 2023. – № 9. – С. 36–40. – EDN: OUURLZ

27. Тукачева Т. П. Военно-профессиональная деятельность как источник развития стресса курсантов военных вузов // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2019. – № 5 (171). – С. 353–357. – EDN: NTMHWY

28. Ковтуненко Л. В., Парамонов Е. В. Мотивационно-ценностная направленность допризывной молодежи на военную службу // Пенитенциарная наука. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 524–527. – DOI: 10.46741/2686-9764-2020-14-4-524-527

29. Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ) [Электронный ресурс] / WHO Violence Prevention Team. – URL: https://www.who.int/publications/m/item/adverse-childhood-experiences-international-questionnaire-(ace-iq) (дата обращения: 05.05.2026).

30. Герасимчук Е. С., Лутова Н. Б., Хобейш М. А., Макаревич О. В., Сорокин М. Ю. Клиническая адаптация и валидация русскоязычной версии опросника оценки негативного детского опыта (ACE-10) // Консультативная психология и психотерапия. – 2025. – Т. 33, № 2. – С. 97–123. – DOI: 10.17759/cpp.2025330205

31. Леонтьев Д. А., Рассказова Е. И. Тест жизнестойкости. – М.: Смысл, 2006. – 63 с.

32. Lovibond S. H., Lovibond P. F. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. – 2nd ed. – Sydney: Psychology Foundation of Australia, 1995. – 42 p.

33. Золотарева А. А. Психометрическая оценка русскоязычной версии шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) // Психологический журнал. – 2021. – Т. 42, № 5. – С. 80–88. – DOI: 10.31857/s020595920017077-0

34. Котенёв И. О. Психологическая диагностика посттравматических стрессовых состояний (ОСР и ПТСР) // Журнал практического психолога. – 2019. – № 2.

35. Маклаков А. Г. Основы психологического обеспечения профессионального здоровья военнослужащих: дис. … д-ра психол. наук: 19.00.03. – СПб., 1996. – 392 с.

Әртүрлі қызмет өтеу мерзімі бар әскери қызметкерлер мен жоғарғы сынып оқушыларының әскери қызметке бейімделуінің психологиялық ресурстары мен тәуекел факторлары

Р.К. Татаева[1*], Г.Б. Сламханова[2*], Ж.Қ. Кәріқұл[3], А.С. Қойлыбай[4]

[1,2,4] Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан
[3]Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігінің «31775 әскери бөлімі» республикалық мемлекеттік мекемесі

Аңдатпа. Әскери қызметке бейімделу – жеке тұлғалық ресурстарды жұмылдыруды, сондай-ақ эмоционалдық шиеленіс пен стрессті еңсере білу қабілетін талап ететін күрделі процесс. Зерттеудің мақсаты – әскери қызметтің әртүрлі кезеңіндегі мерзімді қызметтегі әскери қызметшілердің бейімделуіне байланысты психологиялық ресурстар мен қауіп факторларын анықтау, сонымен қатар білім алушы жастар арасындағы ықтимал қауіп факторларын айқындау болды. Зерттеу барысында балалық шақтағы жағымсыз тәжірибелер (ACE-10), төзімділік (PVS III-R), эмоционалдық жай-күй (DASS-21), травматикалық стресс, бейімделу әлеуеті және тұлғааралық өзара әрекеттесу сипаттамаларының көрсеткіштері бағаланды. Міндетті әскери қызмет мерзімі бес ай болғандардың 69,6%-ында және он екі ай қызмет еткендердің 63,6%-ында жоғары деңгейдегі берілгендік байқалды; тиісінше, аталған топтардың 60,9% және 63,6%-ында бақылаудың жоғары деңгейі, ал 60,9% және 63,6%-ында тәуекелді қабылдаудың жоғары деңгейі анықталды. Жалпы төзімділіктің жоғары деңгейі бес ай әскери қызметтегілердің 13,0%-ында және бір жыл қызмет еткендердің 22,7%-ында анықталғанымен, екі топта да жалпы төзімділіктің орташа деңгейі басым болды. Әскери қызмет мерзімі бес ай қызметкерлердің 95,7%-ында және он екі ай қызмет еткендердің барлығында балалық шақтағы жағымсыз тәжірибелердің төмен деңгейі анықталды. Мектеп бітіруші түлектер арасында төзімділіктің орташа деңгейі басым болғанымен (61,5%), оқушылардың 43,5%-ында депрессия, 39,1%- мазасыздық және 13,0%- стресстің жоғары деңгейі, ал 69,6%-ында стресстің орташа деңгейі анықталды. Бұл нәтижелер жастарды әскерге шақыру алдындағы даярлық кезеңінде ерте психологиялық скрининг жүргізудің, сондай-ақ стресске төзімділікті, эмоциялық өзін-өзі реттеуді және басқа да бейімделу ресурстарын дамытудың қажеттілігін айқындайды.

Түйін сөздер: мерзімді әскери қызмет, психологиялық тұрақтылық, мазасыздық, стресс, балалық шақтағы жағымсыз тәжірибе, тәуекел факторлары, әскерге шақырылуға дейінгі жастар**.**

Psychological resources and risk factors of adaptation to military service among military personnel with different lengths of service and graduating students

R.K. Tatayeva[1]*, G.B. Slamkhanova[2]*, Zh.K. Karikul[3], A.S. Koilybay[4]

[1,2,4] L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan
[3]Republican State Institution "Military Unit 31775" of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan

Abstract: Adaptation to military service is a complex process requiring the mobilization of personal resources and the ability to cope with emotional and psychological stress. The aim of this study was to identify psychological resources and risk factors associated with adaptation to military service among conscripts with different lengths of service and to determine potential risk factors among students. The study assessed adverse childhood experiences (ACE-10), hardiness (PVS III-R), emotional state (DASS-21), traumatic stress, adaptive potential, and interpersonal interaction. A high level of commitment was observed in 69.6% of servicemen after 5 months of service and in 63.6% after 12 months. High levels of control were found in 60.9% and 63.6%,

respectively, while high levels of risk acceptance were observed in 60.9% and 63.6%. A high level of overall hardiness was identified in 13.0% of servicemen after 5 months of service and in 22.7% after one year; however, a moderate level of overall hardiness predominated in both groups. Low levels of adverse childhood experiences were identified in 95.7% of servicemen after 5 months and in 100% after 12 months of service. Among final-year students, a moderate level of hardiness predominated (61.5%). High levels of depression, anxiety, and stress were identified in 43.5%, 39.1%, and 13.0% of students, respectively, while a moderate level of stress was observed in 69.6%. The findings highlight the need for early psychological screening and the development of stress resilience, emotional self-regulation, and other adaptive resources during pre-conscription training.

Keywords: conscript military service, hardiness, stress, adverse childhood experiences, psychological resources, risk factors, pre-conscription youth.

References

1. Frolova K. I., Mikhalik D. S. Psikhologicheskii komponent zdorov'ya voennosluzhashchikh: sushchnost' i struktura [Psychological component of the health of military personnel: essence and structure] // Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii. – 2018. – Vol. 17, № 2. – S. 109–113. (In Russ.) – EDN: XSKAYP

2. Novikov N. S., Naumov P. Yu., Utyuganov A. A. Fizicheskoe i psikhicheskoe zdorov'e voennosluzhashchikh kak sotsial'no-pravovaya tsennost' [Physical and mental health of military personnel as a social and legal value] // Aktual'nye problemy gosudarstva i prava. – 2022. – Vol. 6, № 3. – S. 450–458. (In Russ.) – DOI: 10.20310/2587-9340-2022-6-3-450-458

3. Baranova G. V., Muzalevskii V. I. Osobennye kharakteristiki sotsial'nogo samochuvstviya voennosluzhashchikh [Specific characteristics of the social well-being of military personnel] // Vestnik RGGU. Seriya "Filosofiya. Sotsiologiya. Iskusstvovedenie". – 2023. – № 3, ch. 2. – S. 214–223. (In Russ.) – DOI: 10.28995/2073-6401-2023-3-214-223

4. 89 suitsidov s 2020 goda: trevozhnaya statistika v armii Kazakhstana: po dannym General'noi prokuratury Respubliki Kazakhstan [89 suicides since 2020: alarming statistics in the army of Kazakhstan: data of the Prosecutor General's Office of the Republic of Kazakhstan] // Inbusiness.kz. – 2026. – 30 April. – URL: https://inbusiness.kz/ru/last/89-suicidov-s-2020-goda-trevozhnaya-statistika-v-armii-kazahstana (accessed: 19.06.2026). (In Russ.)

5. Afifi T. O., Taillieu T., Zamorski M. A., Turner S., Cheung K., Sareen J. Association of child abuse exposure with suicidal ideation, suicide plans, and suicide attempts in military personnel and the general population in Canada // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73, № 3. – P. 229–238. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2732

6. Peterson A. L., Moore B. A., Evans W. R. et al. Enhancing resiliency and optimizing readiness in military personnel through psychological flexibility training: design and methodology of a randomized controlled trial // Frontiers in Psychiatry. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1299532. – DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1299532

7. Arpent'eva M. R. Voennyi stress i reabilitatsiya [Military stress and rehabilitation] // Invalidy i obshchestvo. – 2016. – № 1 (19). – S. 51–58. (In Russ.) – EDN: WLRPIB

8. Chudakov A. Yu., Utyuganov A. A. Psikhofiziologicheskie aspekty adaptatsii i dezadaptatsii boitsov gornogo spetsnaza k ekstremal'nym usloviyam sredy [Psychophysiological aspects of adaptation and maladaptation of mountain special forces soldiers to extreme environmental conditions] // Rossiiskii voenno-psikhologicheskii zhurnal. – 2025. – № 3 (9). – S. 70–81. (In Russ.) – DOI: 10.25629/RMPJ.2025.03.08

9. Akimova O. N., Balyukova I. B. Nervno-psikhicheskaya ustoichivost' voennosluzhashchikh [Neuropsychic stability of military personnel] // Aktual'nye problemy psikhologicheskogo zdorov'ya: teoriya i praktika: materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. – Pskov, 2016. – S. 154–157. (In Russ.)

10. Dwight A. R., Briesch A. M., Hoffman J. A., et.al. Systematic review of the psychometric evidence supporting use of the Depression Anxiety Stress Scales, short form (DASS-21) with youth // Child & Youth Care Forum. – 2024. – Vol. 53. – P. 1235–1250. – DOI: 10.1007/s10566-024-09795-8

11. Lee J., Lee E.-H., Moon S. H. Systematic review of the measurement properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 by applying updated COSMIN methodology // Quality of Life Research. – 2019. – Vol. 28, № 9. – P. 2325–2339. – DOI: 10.1007/s11136-019-02177-x

12. Karavanov A. A., Ustinov I. Yu., Len A. A. Professional'naya prigodnost' kak psikhologicheskaya predposylka povysheniya effektivnosti voenno-professional'noi podgotovki (perepodgotovki) voennosluzhashchikh [Professional aptitude as a psychological prerequisite for improving the effectiveness of military vocational training] // Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2023. – № 2. – S. 58–68. (In Russ.) – DOI: 10.36906/2311-4444/23-2/06

13. Evans L., Haeberlein K., Chang A., et.al. Convergent validity and preliminary cut-off scores for the anxiety and depression subscales of the DASS-21 in US adolescents // Child Psychiatry and Human Development. – 2021. – Vol. 52. – P. 579–585. – DOI: 10.1007/s10578-020-01050-0

14. Maddi S. R. Hardiness: The courage to grow from stresses // The Journal of Positive Psychology. – 2006. – Vol. 1, № 3. – P. 160–168. – DOI: 10.1080/17439760600619609

15. Maddi S. R. Relevance of hardiness assessment and training to the military context // Military Psychology. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 61–70. – DOI: 10.1080/08995600701323301

16. Subbotina L. Yu., Spirin A. V. Formirovanie psikhologicheskoi zashchity v usloviyakh stressa na primere voennoi professii [Formation of psychological defense under stress: the case of the military profession] // Yaroslavskii psikhologicheskii vestnik. – 2017. – № 2 (38). – S. 65–68. (In Russ.) – EDN: NSLMRD

17. Kokun O., Pischko I., Lozinska N. Differences in military personnel's hardiness depending on their leadership levels and combat experience: an exploratory pilot study // Military Psychology. – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 603–610. – DOI: 10.1080/08995605.2022.2147360

18. Zaitsev T. A. Stress-faktory v usloviyakh voennoi sluzhby [Stress factors in military service] // Kontseptsii, teoriya i metodika fundamental'nykh i prikladnykh nauchnykh issledovanii: sbornik statei po itogam Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, 13 February 2020. – Sterlitamak: Agentstvo mezhdunarodnykh issledovanii, 2020. – S. 63–66. (In Russ.) – EDN: VKEJIR

19. Bekesiene S., Smaliukiene R. et al. The relationship between psychological hardiness and military performance by reservists: a moderation effect of perceived stress and resilience // Healthcare. – 2023. – Vol. 11, № 9. – Art. 1224. – DOI: 10.3390/healthcare11091224

20. Chechurova Yu. Yu. Osobennosti adaptatsii voennosluzhashchikh k rezhimu neseniya srochnoi sluzhby [Features of adaptation of military personnel to the conscript service regime] // Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: nauki ob obshchestve i gumanitarnye nauki. – 2019. – № 4 (19). – S. 43–51. (In Russ.) – EDN: FCXKXN

21. Zabegalina S. V. Psikhologicheskoe sostoyanie voennosluzhashchikh v period ikh adaptatsii [Psychological state of military personnel during the period of their adaptation] // Psikhopedagogika v pravookhranitel'nykh organakh. – 2022. – № 1 (88). – S. 71–78. (In Russ.) – DOI: 10.24412/1999-6241-2022-188-71-78

22. Felitti V. J., Anda R. F., Nordenberg D., et.al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood

Experiences (ACE) Study // American Journal of Preventive Medicine. – 1998. – Vol. 14, № 4. – P. 245–258. – DOI: 10.1016/S0749-3797(98)00017-8

23. Hughes K., Bellis M. A., Hardcastle K. A.,et.al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis // The Lancet Public Health. – 2017. – Vol. 2, № 8. – P. e356–e366. – DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30118-4

24. A systematic review of the impact of adverse childhood experiences on U.S. Service Members and military readiness // Military Psychology. – 2026. – DOI: 10.1080/08995605.2026.2681306

25. Shamionov R. M., Sorokin A. I. Rol' voennoi identichnosti, tsennostei i udovletvorennosti sluzhboi v formirovanii otvetstvennosti kursantov [The role of military identity, values and service satisfaction in the formation of cadets' responsibility] // Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Akmeologiya obrazovaniya. Psikhologiya razvitiya. – 2020. – Vol. 9, iss. 1 (33). – S. 25–32. (In Russ.) – DOI: 10.18500/2304-9790-2020-9-1-25-32

26. Osipenko E. B., Kifichak T. Yu. Problemy sotsiologicheskogo analiza izucheniya sotsial'nogo zdorov'ya voennosluzhashchikh [Problems of sociological analysis in the study of social health of military personnel] // Sotsial'no-gumanitarnye znaniya. – 2023. – № 9. – S. 36–40. (In Russ.) – EDN: OUURLZ

27. Tukacheva T. P. Voenno-professional'naya deyatel'nost' kak istochnik razvitiya stressa kursantov voennykh vuzov [Military professional activity as a source of stress in cadets of military universities] // Uchenye zapiski universiteta im. P. F. Lesgafta. – 2019. – № 5 (171). – S. 353–357. (In Russ.) – EDN: NTMHWY

28. Kovtunenko L. V., Paramonov E. V. Motivatsionno-tsennostnaya napravlennost' doprizyvnoi molodezhi na voennuyu sluzhbu [Motivational and value orientation of pre-conscription youth towards military service] // Penitentsiarnaya nauka. – 2020. – Vol. 14, № 4. – S. 524–527. (In Russ.) – DOI: 10.46741/2686-9764-2020-14-4-524-527

29. Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ) / WHO Violence Prevention Team. – URL: https://www.who.int/publications/m/item/adverse-childhood-experiences-international-questionnaire-(ace-iq) (accessed: 05.05.2026).

30. Gerasimchuk E. S., Lutova N. B., Khobeysh M. A., Makarevich O. V., Sorokin M. Yu. Klinicheskaya adaptatsiya i validatsiya russkoyazychnoi versii oprosnika otsenki negativnogo detskogo opyta (ACE-10) [Clinical adaptation and validation of the Russian version of the Adverse Childhood Experiences Questionnaire (ACE-10)] // Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya. – 2025. – Vol. 33, № 2. – S. 97–123. (In Russ.) – DOI: 10.17759/cpp.2025330205

31. Leont'ev D. A., Rasskazova E. I. Test zhiznestoikosti [Hardiness test]. – Moscow: Smysl, 2006. – 63 s. (In Russ.)

32. Lovibond S. H., Lovibond P. F. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. – 2nd ed. – Sydney: Psychology Foundation of Australia, 1995. – 42 p.

33. Zolotareva A. A. Psikhometricheskaya otsenka russkoyazychnoi versii shkaly depressii, trevogi i stressa (DASS-21) [Psychometric evaluation of the Russian version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21)] // Psikhologicheskii zhurnal. – 2021. – Vol. 42, № 5. – S. 80–88. (In Russ.) – DOI: 10.31857/s020595920017077-0

34. Kotenev I. O. Psikhologicheskaya diagnostika posttravmaticheskikh stressovykh sostoyanii (OSR i PTSR) [Psychological diagnosis of post-traumatic stress conditions] // Zhurnal prakticheskogo psikhologa. – 2019. – № 2. (In Russ.)

35. Maklakov A. G. Osnovy psikhologicheskogo obespecheniya professional'nogo zdorov'ya voennosluzhashchikh: dis. ... d-ra psikhol. nauk: 19.00.03 [Foundations of psychological support of the occupational health of military personnel: Dr. Sci. (Psychology) dissertation]. – St. Petersburg, 1996. – 392 s. (In Russ.)

Авторлар туралы мәлімет:

Татаева Роза Кабдыгалиевна – хат-хабар авторы, медицина ғылымдарының докторы, профессор, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Жалпы биология және геномика кафедрасы, Қажымұқан көшесі, 13, 010000, Астана, Қазақстан

Сламханова Гаухар Бекежановна – хат-хабар авторы, магистр, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көшесі, 13, 010000, Астана, Қазақстан.

Кәріқұл Жалғас Қуанышұлы – 31775 әскери бөлімінің медициналық қызмет бастығы, медициналық қызметтің аға лейтенанты, 31775 әскери бөлімі, Қазақстан Республикасы Қорғаныс министрлігі, 010000, Астана, Қазақстан

Қойлыбай Айжан Сатанқызы – магистрант, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан көшесі, 13, 010000, Астана, Қазақстан

Сведения об авторах:

Татаева Роза Кабдыгалиевна – автор для корреспонденции, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. Кажымукана, 13, 010000, Астана, Казахстан

Сламханова Гаухар Бекежановна – автор для корреспонденции, магистр, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. Кажымукана, 13, 010000, Астана, Казахстан

Кәріқұл Жалғас Қуанышұлы – начальник медицинской службы войсковой части 31775, старший лейтенант медицинской службы, Республиканское государственное учреждение «Войсковая часть 31775» Министерства обороны Республики Казахстан, 010000, Астана, Казахстан

Қойлыбай Айжан Сатанқызы – магистрант второго года обучения, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. Кажымукана, 13, 010000, Астана, Казахстан

Information about the Authors:

Roza Kabdygalievna Tatayeva – corresponding author, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 Kazhymukan Street, 010000, Astana, Kazakhstan

Gaukhar Bekezhanovna Slamkhanova – corresponding author, Master's degree holder, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 Kazhymukan Street, 010000, Astana, Kazakhstan

Zhalgas Kuanyshuly Karikul – Head of the Medical Service of Military Unit 31775, Senior Lieutenant of the Medical Service, Republican State Institution "Military Unit 31775" of the Ministry of Defense of the Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Kazakhstan

Aizhan Satankyzy Koilybay – second-year Master's student, L.N. Gumilyov Eurasian National University, 13 Kazhymukan Street, 010000, Astana, Kazakhstan

Редакторы: Р.І. Берсімбай

Авторларға арналған нұсқаулықтар,
жарияланым этикасы журнал сайтында енгізілген:
http://bulbio.enu.kz/

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Хабаршысы.
Биологиялық ғылымдар сериясы.
–3(156)/2026 – Астана: ЕҰУ. – 233 б.

Шартты б.т. 12,1. Таралымы – сұраныс бойынша
Ашық қолданыстағы электронды нұсқа: http://bulbio.enu.kz

Мазмұнына типография жауап бермейді

Редакция мекен-жайы: 010008, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Сәтбаев көшесі, 2.
Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің типографиясында басылды