

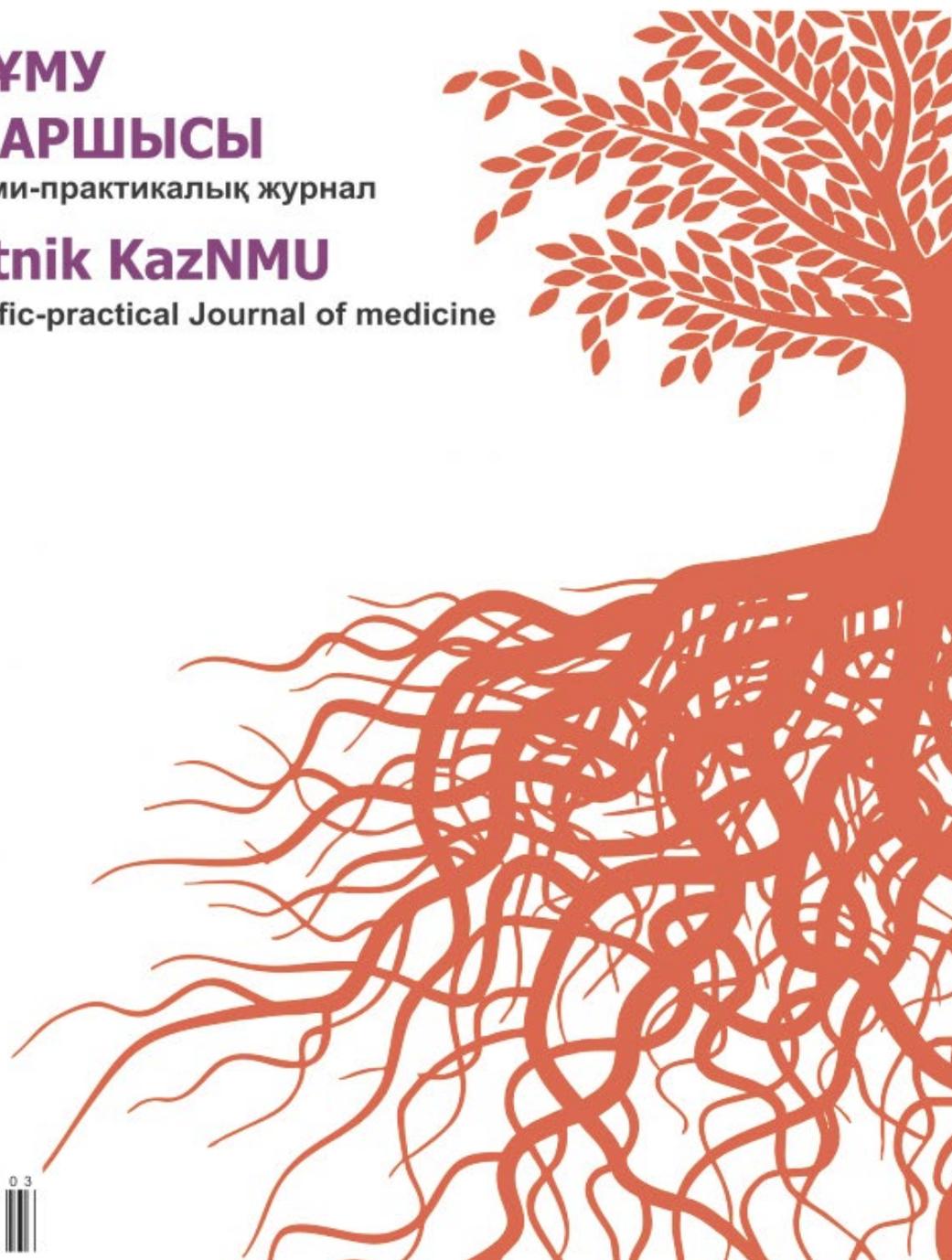
# ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ № 1 2026

**ҚазҰМУ**  
**ХАБАРШЫСЫ**  
Ғылыми-практикалық журнал

**Vestnik KazNMU**  
Scientific-practical Journal of medicine



ISSN 2524-0684



0 3

9 772524 068163

ISSN 2524 - 0684 (print)  
ISSN 2524 - 0692 (online)

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Asfendiyarov Kazakh National Medical university

# ВЕСТНИК КАЗНМУ



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ

## ХАБАРШЫСЫ

Ғылыми-практикалық журнал

## VESTNIK KAZNMU

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL OF MEDICINE

# № 1-2026

Рекомендован Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования РК / Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған

Журнал основан в 2007 году  
Минимальная периодичность  
журнала 4 раза в год

Журнал 2007 жылы негізделген  
Журнал жылына кем дегенде  
4 рет шығады

Свидетельство о постановке на учет СМИ № 8141-Ж

Главный редактор / Бас редактор – М.Е. Шоранов  
Научный редактор / Ғылыми редактор – И.Р. Фахрадиев  
Почетный редактор / Құрметті редактор – Е.К. Сәрсембеков  
Технический редактор / Техникалық редактор – Т.Р. Фазылов

Редакционная коллегия / Редакциялық алқа: К.К. Давлетов, Т.М. Салиев, А.Ш. Ибраева, У.М. Датхаев, Д.Р. Кайдарова, М.К. Кульжанов, С.Ф. Беркинбаев, Ж.Б. Испаева, А.В. Нерсесов, З.Б. Сакипова, С.А. Оспанова, Э.М. Миррахимов, А.Ю. Гаспарян, Yasir Waheed, Sungsoo Park, Isaac Yi Kim, Olaniyan Olugbemi Tope, Jack DeNovitz, Ferhat Karaca

Собственник: Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» МЗ РК / Меншік иесі: ҚР ДСМ «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Адрес редакции: г. Алматы, ул. Төле Би, 94, Научно–исследовательский институт фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова. 2 этаж, офис 402 / Редакцияның мекен–жайы: Алматы қ., Төле би көшесі, 94 үй, Б. Атшабаров атындағы Іргелі және қолданбалы медицина ғылыми–зерттеу институты. 2 қабат, 402 кабинет

Свидетельство о постановке на учет СМИ № 8141–Ж. Выдано Министерством информации и общественного развития РК 12.03.2007 г. / БАҚ тіркеу туралы куәлік № 8141–Ж. / ҚР Ақпарат және әлеуметтік даму министрлігі 12.03.2007 ж. шығарылды.

Выпуск 1 (76) – 2026 г. / 1 (76) шығарылым – 2026 ж.

Выпущен 25 марта 2026 года / 2026 жылғы 25 наурызда шығарылды.

Периодичность: 4 раза в год / Жиілігі: жылына 4 рет.

Журнал публикуется только в цифровом виде / Журнал тек цифрлық түрде шығарылады.

## СОДЕРЖАНИЕ

K.A. UTZHANOVA, G.E. AIMBETOVA, D.N. MAKHANBETKULOVA, A.SH. AIMAKHANOVA, ZH. M. MUKHAMEDKERIM Clinical Environment and Adverse Event Reporting Practices Among Advanced Practice Nurses	1
N.A. ALDASHEVA, E.G. KANAFYANOVA, L.N. ORAZBEKOV, K. RUSLANULY, D.R. KYRYKBAYEV, A.ZH. DAUTALIYEVA, Z.T. UTELBAYEVA Effectiveness of Intravitreal Faricimab in Patients with Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Macular Edema, and Central Retinal Vein Occlusion	18
Н. ПАРХАТҚЫЗЫ, А.Б. ШУКИРБЕКОВА, З.У. УСМАНАЛИЕВА, К.С. АЛТЫНБЕКОВ, Е.Н. АДІЛЬБЕКОВ Прегабалинді биологиялық сұйықтықтардан бөліп алу әдістемесін әзірлеу	30
Т.И. НУРМАХАНОВ, Н.А. ТУРЕБЕКОВ, А.К. РЫСБЕКОВА, С.К. УМАРОВА, Б.К. АЙМАХАНОВ, М.В. КУЛЕМИН, Р.М. БОРАНБАЕВА, Д.К. КАМАЛОВА, А.Б. ШЕВЦОВ Генетическая вариабельность вируса Крым – Конго геморрагической лихорадки в популяции иксодовых клещей Туркестанской области по данным секвенирования S и I сегментов	45
Е.М. СҮЛЕЙМЕН, К.К. КОЖАНОВА, Г.М. КАДЫРБАЕВА, Ф.Е. КАЮПОВА, Ж.Ж. НҰРЫМОВ, Б.Г. МАХАТОВА, А.Б. ДЖАЛГАСБАЕВА, Б.Т. ҚЫДЫРБАЙ, У.М. ДАТХАЕВ, Г.О. УСТЕНОВА <i>Polygonum</i> және <i>Achillea</i> туыстарының өсімдік шикізаттарының фармацевтикалық–технологиялық параметрлері мен сандық көрсеткіштерін зерттеу	62
I.V. GIZATOVA, S.E. IBRAEV Organizational And Digital Barriers in Patient Support and Internal Expertise Services: A Cross-Sectional Survey of Healthcare Workers in Kazakhstan	80
M.B. BAURZHAN, A.E. GULYAYEV, S.A. KAIRGELDINA, K.S. ABSATTAROVA, K.O. TEKEBAYEV, K.B. ABZALIEV, V.N. AVSIYEVICH Effectiveness of Pulmonary and Multicomponent Rehabilitation in Occupational Dust-Related Diseases of The Bronchopulmonary System	95
Б.Б. ДЖАРБУСЫНОВА К 90-летию кафедры психиатрии и наркологии имени профессора Г.И. Зальцмана	114

UDC 614.253.5:614.2

IRSTI 76.75.75

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.76.1.001](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.76.1.001)

Received: 11.12.2025

Accepted for publication: 02.02.2026

## CLINICAL ENVIRONMENT AND ADVERSE EVENT REPORTING PRACTICES AMONG ADVANCED PRACTICE NURSES

K.A. UTZHANOVA, G.E. AIMBETOVA, D.N. MAKHANBETKULOVA,  
A.SH. AIMAKHANOVA, ZH.M. MUKHAMEDKERIM

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

### Abstract

**Introduction.** A favorable professional environment is a key factor influencing advanced practice nurses' (APNs) efficiency, motivation, and job satisfaction. Working conditions also affect their autonomy and willingness to report adverse events, which are essential for patient safety.

**Aim.** To assess APNs' attitudes toward their professional clinical environment and to examine the association between working conditions and their readiness to report adverse events.

**Materials and Methods.** A descriptive cross-sectional study was conducted among 77 APNs working in municipal polyclinics in Almaty. Data were collected using the Revised Professional Practice Environment (RPPE) and Reporting of Clinical Adverse Events Scale (RoCAES). Statistical analysis was performed using SPSS 29.0 with Chi-square ( $\chi^2$ ) and Fisher's exact tests at a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results.** Overall, respondents evaluated their professional environment positively. The highest scores were observed for Leadership and Professional Autonomy in Clinical Practice (mean = 3.0) and Intrinsic Motivation (mean = 3.0). Lower scores were found for Teamwork (mean = 2.5) and Conflict Management (mean = 2.7), indicating challenges in interprofessional collaboration. Most nurses demonstrated a positive attitude toward adverse event reporting, particularly regarding procedural clarity and managerial support (mean = 2.9). A statistically significant association was identified between Clinical Communication with Patients and adverse event reporting ( $p = 0.046$ ), with lower communication scores associated with more frequent reporting.

**Conclusion.** A supportive professional environment is associated with higher levels of motivation, autonomy, and leadership among APNs. However, only limited associations were found between environmental factors and reporting behavior. Key challenges include weaknesses in teamwork, communication, and concerns about negative consequences of reporting. Strengthening interprofessional collaboration and non-punitive reporting culture may improve patient safety.

**Key words:** Advanced Practice Nursing, Professional Practice Environment, Adverse Event Reporting, Patient Safety, motivation, teamwork.

**Introduction.** A well-structured professional environment plays a crucial role in optimizing the efficiency and job satisfaction of Advanced Practice Nurses (APNs). The effectiveness of APN practice is influenced by multiple organizational and interpersonal factors, including relationships with physicians and administrators, institutional policies, and the overall understanding of the APN role within healthcare delivery systems [1].

Administrative and managerial support has been identified as one of the strongest predictors of job satisfaction and professional engagement among APNs [2].

Professional working conditions significantly influence nurses' autonomy, motivation, and ability to identify and prevent clinical errors, which are essential for improving patient safety and healthcare quality [3]. Strengthening collaboration between nurses, physicians, and administrators contributes to professional empowerment and enhances the effectiveness of nursing practice [4,5]. Furthermore, the professional environment has been shown to indirectly affect nurses' work engagement through mediating factors such as self-efficacy and achievement motivation [6].

Conversely, unfavorable working conditions can lead to medical errors, patient falls, or healthcare-associated infections [7]. Empirical studies indicate that nurses often perceive their work environment as suboptimal, which may reduce their willingness to report adverse events. Nevertheless, supportive leadership, interprofessional collaboration, and transparent communication have been associated with an increased frequency of adverse event reporting and, consequently, with improved patient safety [8,9].

Study aimed to assess APNs' attitudes toward their professional clinical environment and to examine the association between working conditions and their readiness to report adverse events.

### **Materials and Methods.**

#### *Ethical Issues*

The study was approved by the Local Ethics Committee of S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Protocol No. 07–140524, dated May 14, 2024). Participation was fully voluntary, and all data were collected and analyzed anonymously, ensuring confidentiality and compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

#### *Study Design*

The study was designed as an observational, descriptive, cross-sectional study. It aimed to assess the attitudes of APNs toward their professional clinical environment and to identify factors associated with their professional performance and willingness to report adverse events.

The research was conducted in municipal public polyclinics providing primary healthcare services in Almaty, Republic of Kazakhstan, between January and March 2025. No experimental interventions were performed, and the study was purely analytical and descriptive in nature.

#### *Sampling and Participants*

The study population consisted of APNs employed in primary healthcare organizations (municipal public polyclinics) in Almaty, Republic of Kazakhstan. A total population sampling approach was used, as the study aimed to include all APNs performing independent clinical consultations within the framework of advanced nursing practice.

To ensure the representativeness and validity of the results, clear inclusion and exclusion criteria were established.

#### *Inclusion criteria:*

- Official employment in municipal public polyclinics of Almaty providing primary healthcare services;
- Holding the position of Advanced Practice Nurse and performing independent nursing consultations;
- Minimum of six months of continuous work experience in the current APN position;
- Voluntary participation and provision of written informed consent.

#### *Exclusion criteria:*

- Nurses not performing functions corresponding to advanced nursing practice;

- Nurses on maternity leave, medical leave, or unpaid leave during the data collection period;
- Refusal to participate or incomplete questionnaire submission;
- Administrative or managerial nurses not directly involved in patient care.

The study included APNs from 29 municipal public polyclinics across Almaty. In total, 80 APNs were registered in these healthcare facilities, of whom 77 nurses (96.3%) met the inclusion criteria and completed the survey in full. Three nurses were excluded because they did not meet the inclusion requirements.

Data collection was conducted personally by the interviewer, who visited each of the 29 participating polyclinics, provided detailed explanations about the study objectives and procedures, distributed the questionnaires and informed consent forms, and guided participants through the completion process. Upon completion, the interviewer personally collected the completed questionnaires to ensure accuracy and completeness of responses.

#### *Measurement Procedure*

Two standardized and validated instruments were used to collect data and assess the professional practice environment and nurses' attitudes toward adverse event reporting.

Assessment of the professional environment. The Revised Professional Practice Environment (RPPE) scale was used to evaluate perceptions of the professional clinical environment. It was developed based on the Professional Practice Model designed at Massachusetts General Hospital (Boston, USA) [10]. The RPPE contains 42 items grouped into eight subscales reflecting key aspects of nursing practice: leadership, autonomy and control over practice, patient communication, teamwork, conflict management, collegial relationships, internal motivation, and cultural sensitivity. Each item was rated on a 4-point Likert scale (1 = strongly disagree, 4 = strongly agree). In this study, the Cronbach's alpha coefficient was 0.87, indicating strong internal reliability.

Assessment of attitudes toward adverse event reporting. The Reporting of Clinical Adverse Events Scale (RoCAES), originally developed in the United Kingdom by Wilson, Bekker, and Fylan (2008) [11], was used to assess nurses' perceptions of adverse events. The instrument includes 25 items across five domains: perceived blame and reporting criteria, colleagues' expectations, perceived benefits of reporting, clarity of reporting procedures, and managerial support. Responses were rated on a 4-point Likert scale (1 = strongly disagree, 4 = strongly agree). The Cronbach's alpha coefficient for the RoCAES in this study was 0.84, confirming good internal consistency.

Translation and adaptation of instruments. With the permission of the original authors, both questionnaires underwent linguistic and cultural adaptation. The process included forward translation from English into Kazakh and Russian by professional translators, followed by an independent back-translation into English. The original and back-translated versions were compared to ensure conceptual and semantic equivalence. Content validity was assessed by an expert panel consisting of nursing faculty members, who reviewed all items for clarity, relevance, and cultural appropriateness. Minor wording adjustments were made based on their feedback. A pilot test was conducted among five APNs who combined clinical and academic roles to evaluate clarity, cultural suitability, and comprehension of the translated items. The results confirmed that the wording was clear and culturally relevant.

Data collection procedure. Data were collected in 29 municipal public polyclinics across Almaty. The interviewer personally visited each facility, explained the study objectives, distributed consent forms and questionnaires, and collected the completed forms to ensure completeness and accuracy.

#### *Data Presentation and Statistical Analysis*

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. The normality of quantitative variables was assessed using the Shapiro–Wilk test and visual inspection of histograms. All statistical tests were two–tailed, and exact p–values were reported. Missing data, if present, were excluded listwise.

**Data Description.** Quantitative variables were presented as mean (M) and standard deviation (SD) for normally distributed data. For non–normally distributed variables, the median (Me) and minimum (Min) and maximum (Max) values were used. Qualitative (categorical) variables were expressed as absolute frequencies (n) and relative frequencies (%).

**Hypothesis Testing.** Associations between categorical variables were examined using the Chi–square ( $\chi^2$ ) test. When the expected frequency in any cell was less than 5, Fisher’s exact test was applied to ensure the accuracy of inference. The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Differences were considered statistically significant when the p–value was below this threshold.

**Likert–Scale Data Processing.** For the Likert–type scales, mean scores (M) were computed for each subscale of the RPPE and RoCAES questionnaires. Based on these averages, participants were divided into two categories:

- scores below 2.5 were interpreted as «negative» or «dissatisfied»;
- scores of 2.5 and above were classified as «positive» or «satisfied».

**Instrument Reliability.** Internal consistency was assessed using Cronbach’s alpha ( $\alpha$ ). In the present study, Cronbach’s alpha coefficients were 0.84 for the RoCAES and 0.87 for the RPPE, confirming the high internal reliability of the instruments.

**Rationale for the Statistical Approach.** Likert–scale responses were summarized using mean scores, although the data were treated as ordinal for hypothesis testing. The use of the  $\chi^2$  test and Fisher’s exact test allowed for accurate evaluation of relationships between variables without assuming normal distribution.

**Results.** Table 1 presents the characteristics of APNs. The age of the nurses who participated in the study ranged from 18 to 59 years, with an average age of 35.45 (SD = 11.05) years, and their work experience ranged from 1 to over 20 years (including a  $\geq 20$  years category), with a mean of 13.4 years (SD = 10.1) (Table 1).

**Table 1.** Demographic characteristics of the participants

Characteristics	N	%
Age		
18–29 years	29	37.66
30–39 years	20	25.97
40–49 years	18	23.38
50–59 years	10	12.99
Work experience		
1–4 years	22	28.57
5–9 years	9	11.69
10–14 years	15	19.48
15–19 years	9	11.69
$\geq 20$ years	22	28.57
Gender		
Female	76	98.7
Male	1	1.3

*Nurses' Attitude toward Clinical Work Environment*

The analysis of nurses' perceptions of their professional work environment demonstrated generally positive evaluations across most domains. The highest mean score was observed for «Leadership and Professional Autonomy in Clinical Practice» (mean = 3.02), indicating a strong perception of managerial support and clinical independence. Within this domain, the most highly rated items were «In my department, nurses have control over their activities» (mean = 3.27) and «Leadership supports nursing practice» (mean = 3.10).

The second-highest rated domain was «Intrinsic Motivation» (mean = 2.96), reflecting a high level of professional engagement and job satisfaction among respondents. The item «I feel great satisfaction when I do my job well» received the highest score within this domain (mean = 3.23). Other positively evaluated aspects included opportunities for professional development (mean = 3.12), the motivating nature of work (mean = 3.03), and the perception of enhanced professional growth (mean = 3.00).

Overall, among the six assessed subscales, the highest ratings were consistently observed in leadership/autonomy and intrinsic motivation, both approaching a mean value of 3.0. In contrast, comparatively lower scores were identified for Control over Clinical Practice (mean = 2.8), Clinical Communication with Patients (mean = 2.8), Conflict Management (mean = 2.7), and particularly Teamwork (mean = 2.5), suggesting potential challenges in interprofessional collaboration and organizational processes (Table 2).

**Table 2.** Nurses' attitudes toward the professional practice environment domains (Answers  $\geq 2.5$ ), N = 77

<b>Subscale and Items</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min–Max</b>	<b>Positive Answers N (%) *</b>
<b>Leadership and Professional Autonomy in Clinical Practice</b>	<b>3.02</b>	<b>0.51</b>	<b>3.0</b>	<b>1.8–4</b>	<b>64 (83.1)</b>
Leadership supports nursing.	3.10	0.77	3.0	1–4	68 (88.3)
In my department, nurses control their activities.	3.27	0.50	3.0	2–4	75 (97.4)
I can independently make important decisions related to patient care.	2.89	0.77	3.0	1–4	54 (70.1)
The head nurse of my department is a good manager and leader.	3.06	0.75	3.0	1–4	66 (85.7)
My head nurse supports nurses in making decisions, even when there are conflicts with doctors.	2.77	0.84	3.0	1–4	53 (68.8)
<b>Control over Clinical Practice</b>	<b>2.82</b>	<b>0.58</b>	<b>2.8</b>	<b>1.2–4</b>	<b>55 (71.4)</b>
The work of nurses is well organized in the department, which allows more time to be spent with the patient.	2.81	0.83	3.0	1–4	52 (67.5)
I have enough time and opportunity to discuss patient care with other nurses.	2.69	0.86	3.0	1–4	45 (58.4)

My department has enough nurses to ensure quality patient care.	2.94	0.80	3.0	1–4	58 (75.3)
We have enough staff members to get the work done in the department.	2.86	0.77	3.0	1–4	56 (72.7)
There is an opportunity to work in a highly specialized patient care department.	2.82	0.77	3.0	1–4	56 (72.7)
<b>Clinical Communication with Patients</b>	<b>2.83</b>	<b>0.55</b>	<b>2.67</b>	<b>1.33–4</b>	<b>54 (70.1)</b>
Information about the patient's condition is always available when I need it.	2.94	0.76	3.0	1–4	61 (79.2)
I quickly receive information about changes in my patient's condition.	3.06	0.61	3.0	2–4	65 (84.4)
Information about patient care is transmitted immediately.	2.49	0.82	3.0	1–4	42 (54.5)
<b>Teamwork</b>	<b>2.54</b>	<b>0.60</b>	<b>2.33</b>	<b>1–4</b>	<b>38 (49.4)</b>
Staff in my department do not receive sufficient cooperation from other departments when needed.	2.40	0.83	2.0	1–4	36 (46.8)
I think that the staff in another department has a bad opinion about my department.	2.38	0.84	2.0	1–4	33 (42.9)
Inadequate working relationships with other hospital staff limit work efficiency in my department.	2.83	0.71	3.0	1–4	56 (72.7)
<b>Conflict Management</b>	<b>2.70</b>	<b>0.46</b>	<b>2.83</b>	<b>1.33–4</b>	<b>58 (75.3)</b>
Staff in my department avoid conflict.	2.62	0.76	3.0	1–4	51 (66.2)
In my department, the attitudes of all staff are well considered to find the best solution to the problem.	2.78	0.66	3.0	1–4	54 (70.1)
Everyone in my department works hard to find the best possible solution to the problem.	2.79	0.65	3.0	1–4	54 (70.1)
In my department, all staff withdraw from the conflict and resolve it until everyone is satisfied with the decision.	2.62	0.71	3.0	1–4	46 (59.7)
Every member of staff in my department contributes to	2.87	0.68	3.0	1–4	58 (75.3)

conflict resolution with their experience and knowledge.					
The staff participating in the conflict resolved the dispute by consensus.	2.53	0.66	3.0	1–4	40 (52.0)
<b>Intrinsic Motivation</b>	<b>2.96</b>	<b>0.43</b>	<b>3.0</b>	<b>1.86–4</b>	<b>68 (88.3)</b>
My opinion of myself is better when I work in my department.	2.81	0.69	3.0	1–4	54 (70.1)
I feel bad when I realize that I do a task worse than I should.	2.66	0.68	3.0	1–4	48 (62.3)
I feel great satisfaction when I do my job well.	3.23	0.67	3.0	1–4	73 (94.8)
I work in a demanding job that motivates me to work as best as I can.	3.03	0.58	3.0	2–4	65 (84.4)
Working in my department gives me the opportunity to gain new knowledge and skills.	3.12	0.69	3.0	1–4	69 (89.6)
I am motivated to work well because I am empowered by my work environment.	2.84	0.73	3.0	1–4	54 (70.1)
Working in this environment increases my sense of professional growth.	3.00	0.76	3.0	1–4	61 (79.2)

\* Positive answers: for subscales—average value of all items  $\geq 2.5$ ; for separate items—sum of «agree» and «strongly agree» cases.

Within the Teamwork domain, the least favorable evaluations were related to interdepartmental relationships. In particular, respondents reported insufficient cooperation from other departments (mean = 2.40) and perceived negative attitudes toward their department from other staff (mean = 2.38). These findings suggest the presence of organizational and communication barriers that may limit effective collaboration.

Similarly, relatively low scores were identified in the Clinical Communication with Patients subscale (mean = 2.83). The lowest-rated item in this domain was «Information about patient care is transmitted immediately» (mean = 2.49), indicating possible delays in information exchange and gaps in communication processes.

In the Conflict Management domain, although the overall score was moderate (mean = 2.70), certain aspects revealed limitations in effective conflict resolution. The lowest-rated item was «The staff participating in the conflict resolved the dispute by consensus» (mean = 2.53), suggesting that collaborative decision-making during conflicts may not be consistently achieved.

Overall, these findings indicate that while leadership and intrinsic motivation are strong aspects of the professional environment, teamwork, communication, and conflict management remain key areas requiring improvement.

#### *Nurses' Attitude toward Adverse Events*

The findings indicate that nurses generally hold a positive perception of organizational aspects related to adverse event reporting. The highest scores were observed for Reporting Procedures (mean = 2.88) and Supportive Reporting Culture (mean = 2.79), suggesting that

formal structures and institutional support for reporting are relatively well established. In particular, respondents reported the presence of clear guidelines specifying which adverse events should be reported (mean = 3.00) and noted that encouragement from senior staff facilitates reporting practices (mean = 2.87).

At the same time, more moderate evaluations were observed for Reporting Practices (mean = 2.54) and Perceived Consequences (mean = 2.55). Within these domains, several responses indicate uncertainty regarding professional responsibility and concerns about potential negative outcomes of reporting. For example, relatively high agreement was noted for statements such as «It is not my responsibility to report colleagues involved in an adverse event» (mean = 2.65) and «The careers of staff who report adverse events suffer» (mean = 2.64), reflecting the presence of perceived risks associated with reporting.

The lowest scores were identified in the Barriers to Reporting Adverse Events domain (mean = 2.27), highlighting significant obstacles to effective reporting. Respondents indicated that they may feel restricted in reporting adverse events (mean = 2.23) and expressed the belief that such events are sometimes unavoidable and therefore not worth reporting (mean = 2.18). Additionally, the perception that colleagues are not sufficiently concerned about adverse events (mean = 2.39) further reflects gaps in safety culture.

Overall, the results suggest that while structural and organizational components of adverse event reporting systems are relatively strong, behavioral and cultural barriers—particularly related to perceived consequences, professional responsibility, and attitudes toward reporting—remain important challenges (Table 3).

**Table 3.** Nurses' attitudes toward adverse events

<b>Subscale and Items</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min–Max</b>	<b>Positive Answers N (%)*</b>
<b>Barriers to Reporting Adverse Events</b>	<b>2.27</b>	<b>0.59</b>	<b>2.0</b>	<b>1–4</b>	<b>24 (31.2)</b>
I am not allowed to report adverse events.	2.23	0.74	2.0	1–4	24 (31.2)
Adverse events cannot be avoided; therefore, there is no reason to report them.	2.18	0.70	2.0	1–4	21 (27.3)
Colleagues are not worried when adverse events occur.	2.39	0.71	2.0	1–4	32 (41.6)
<b>Reporting Practices</b>	<b>2.54</b>	<b>0.56</b>	<b>2.4</b>	<b>1.2–4</b>	<b>38 (49.4)</b>
It is not my responsibility to report colleagues who are involved in an adverse event.	2.65	0.76	3.0	1–4	45 (58.4)
If those around you learn from adverse events, there is no need to report them.	2.62	0.73	3.0	1–4	47 (61.0)
There is no need to report minor adverse events.	2.35	0.77	2.0	1–4	27 (35.1)
Only rare adverse events should be reported.	2.48	0.79	2.0	1–4	35 (45.5)

Only adverse events from which lessons can be learned should be reported.	2.58	0.75	2.0	1–4	37 (48.1)
<b>Perceived Consequences</b>	<b>2.55</b>	<b>0.50</b>	<b>2.4</b>	<b>1.4–4</b>	<b>35 (45.5)</b>
Reporting adverse events allows others to verify me.	2.56	0.70	2.0	1–4	38 (49.4)
The careers of staff who report adverse events suffer.	2.64	0.79	3.0	1–4	46 (59.74)
Adverse event reports cause a lot of trouble for me.	2.43	0.64	2.0	1–4	29 (37.7)
Adverse event reporting lets everyone know I made a mistake.	2.7	0.71	3.0	1–4	45 (58.4)
Adverse event reports encourage colleagues to gossip about my mistakes.	2.41	0.86	2.0	1–4	33 (42.9)
<b>Supportive Reporting Culture</b>	<b>2.79</b>	<b>0.52</b>	<b>3.0</b>	<b>1.5–4</b>	<b>67 (87.0)</b>
I receive encouragement from experienced colleagues to report adverse events.	2.87	0.66	3.0	1–4	57 (74.0)
The hospital’s adverse event monitoring unit would encourage staff to report errors.	2.71	0.65	3.0	1–4	49 (63.6)
<b>Reporting Procedures</b>	<b>2.88</b>	<b>0.55</b>	<b>3.0</b>	<b>2–4</b>	<b>64 (83.1)</b>
The hospital where I work has clear procedures for how to report adverse events.	2.75	0.65	3.0	1–4	51 (66.2)
The hospital where I work has clear procedures for what adverse events should be reported.	3.0	0.67	3.0	2–4	60 (77.9)

\* Positive answers: for subscales—average value of all items  $\geq 2.5$ ; for separate items—sum of «agree» and «strongly agree» cases.

*Relationship between Clinical Environment and Adverse Events Reporting*

During the analysis of associations, a statistically significant association was identified in one domain. Specifically, in the «Clinical Communication with Patients» subscale, the responses from nurses were statistically significant ( $p = 0.046$ ). Other factors in the clinical environment did not show a significant association with the decision to report or not report adverse events (Table 4).

**Table 4.** Relationship between domains of clinical practice environment and nurses reporting adverse events

RPPE Subscale	Reported an Adverse Event N (%)	Didn’t Report an Adverse Event N (%)	$\chi^2$ , p-Value
---------------	------------------------------------	---	--------------------

Leadership and Professional Autonomy in Clinical Practice	≥2.5	24 (31.2)	40 (51.9)	1.68, p = 0.195
	<2.5	8 (10.4)	5 (6.5)	
Control over Clinical Practice	≥2.5	25 (32.5)	30 (39.0)	0.71, p = 0.400
	<2.5	7 (9.0)	15 (19.5)	
Clinical Communication with Patients	≥2.5	18 (23.4)	36 (46.8)	3.97, p = 0.046
	<2.5	14 (18.2)	9 (11.6)	
Teamwork	≥2.5	18 (23.4)	20 (26.0)	0.62, p = 0.43
	<2.5	14 (18.2)	25 (32.4)	
Conflict Management	≥2.5	22 (28.6)	36 (46.8)	0.74, p = 0.39
	<2.5	10 (13.0)	9 (11.6)	
Intrinsic Motivation	≥2.5	28 (36.4)	40 (51.9)	p = 0.562 (Fisher's exact test)
	<2.5	4 (5.2)	5 (6.5)	

\* Statistically significant difference comparing «Didn't report an adverse event» group with «Reported an adverse event» group.

When assessing the relationship between nurses' work environment and their intention to report adverse events in the future, no significant relationships were found across all groups. However, the proportion of APNs unwilling to report adverse events in the future exceeded that of those willing to report. This finding may indicate hesitancy or uncertainty in reporting behavior rather than a higher sense of responsibility (Table 5).

**Table 5.** Relationship between domains of the clinical practice environment and nurses who will report adverse events in the future

RPPE Subscale		Will Report Adverse Events in the Future N (%)	Will Not Report Adverse Events in the Future N (%)	χ <sup>2</sup> , p-Value
Leadership and Professional Autonomy in Clinical Practice	≥2.5	25 (32.5)	39 (50.6)	0.03, p = 0.869
	<2.5	6 (7.8)	7 (9.1)	
Control over Clinical Practice	≥2.5	21 (27.3)	34 (44.2)	0.11, p = 0.741
	<2.5	10 (13.0)	12 (15.6)	
Clinical Communication with Patients	≥2.5	19 (24.7)	35 (45.5)	1.29, p = 0.255
	<2.5	12 (15.6)	11 (14.3)	
Teamwork	≥2.5	18 (23.4)	20 (26.0)	1.05, p = 0.306
	<2.5	13 (16.9)	26 (33.7)	
Conflict Management	≥2.5	24 (31.2)	34 (44.2)	0.01, p = 0.936
	<2.5	7 (9.1)	12 (15.6)	
Intrinsic Motivation	≥2.5	29 (37.7)	39 (50.6)	p = 0.3 (Fisher's exact test)
	<2.5	2 (2.6)	7 (9.1)	

According to the analysis (Table 5), no statistically significant associations were found between the subscale scores and the intention to report adverse events (p > 0.05 for all domains). However, no consistent pattern of association with reporting behavior was observed among

nurses with higher scores in Workplace Intrinsic Motivation and Leadership and Professional Autonomy in Clinical Practice compared to those with lower scores.

**Discussion.** The findings of this study demonstrate that advanced practice nurses (APNs) generally perceive their professional clinical environment positively, particularly in relation to leadership and professional autonomy. High scores in this domain likely reflect the expanded scope of APN practice, including independent clinical decision-making and increased responsibility for patient care. These results are consistent with previous studies highlighting the critical role of autonomy and leadership in enhancing professional engagement and job satisfaction among nurses [12].

Intrinsic motivation was also highly rated, indicating that APNs experience a strong sense of professional fulfillment and ongoing development within their work environment. This supports existing evidence identifying intrinsic motivation as an important determinant of performance, retention, and quality of care [13].

In contrast, lower scores observed in teamwork and conflict management suggest persistent challenges in interprofessional collaboration. These findings are consistent with prior research demonstrating that relational and organizational aspects of the work environment are often evaluated less favorably than leadership-related factors [14–17]. Such limitations may negatively affect coordination of care and overall system efficiency.

Although the majority of respondents reported adequate staffing levels, several indicators point to perceived workload pressures and time constraints. This suggests that challenges may be related not only to staffing numbers but also to workflow organization and task distribution within clinical settings [18].

Communication processes also emerged as a relevant area of concern. Delays in information exchange, potentially associated with limited access to certain components of electronic medical records, may hinder timely clinical decision-making and continuity of care.

A statistically significant association was identified between clinical communication and adverse event reporting. Interestingly, nurses with lower communication scores reported adverse events more frequently. This finding may indicate that reporting is more likely to occur in response to system weaknesses or breakdowns in communication, rather than as part of a consistently embedded safety-oriented practice.

At the organizational level, APNs positively evaluated reporting procedures and managerial support, emphasizing the importance of clear guidelines and encouragement from leadership. These findings are consistent with previous studies demonstrating that supportive and non-punitive environments facilitate reporting behavior [19].

However, important barriers to reporting remain. Concerns related to blame, reputational risks, and interpersonal tensions were frequently reported. In addition, some respondents perceived adverse event reporting as outside their professional responsibilities, suggesting gaps in role clarity and training [20, 21].

A particularly important finding is that despite the availability of formal reporting systems, a considerable proportion of APNs remain reluctant to report adverse events. The discrepancy between past reporting experience and future reporting intentions indicates the presence of underlying psychological and organizational barriers that are not fully addressed by existing systems.

Overall, the results suggest that while structural elements of reporting systems are relatively well established, behavioral and organizational factors continue to play a decisive role in shaping reporting practices. Addressing these factors requires not only formal policies but also targeted interventions aimed at improving communication, strengthening interprofessional collaboration, and fostering a culture of trust and psychological safety.

#### *Study limitations*

One of the main limitations of this study is its limited external validity. The sample included only APNs working in public polyclinics in Almaty; APNs from private organizations, hospitals, and other regions of Kazakhstan were not included. Therefore, the findings cannot be fully generalized to the national healthcare system.

The cross-sectional design does not allow for causal inferences, and the results reflect associations only. Self-reported data may be influenced by subjectivity and social desirability, while the use of Likert scales limits the depth of assessment.

Voluntary participation may introduce selection bias, and the findings primarily represent the experience of APNs in primary care. Organizational characteristics of Almaty polyclinics may also differ from those in other regions, further limiting generalizability.

**Conclusion.** The findings of this study suggest that the relationship between the clinical environment and adverse event reporting among APNs is multifactorial and context-dependent, shaped by the interaction of structural conditions and socio-cultural dynamics within healthcare organizations. Only limited associations were identified between specific domains of the professional environment and reporting behavior.

APNs reported high levels of internal motivation, autonomy, and leadership, reflecting a generally favorable perception of their professional environment. At the same time, comparatively lower scores in teamwork and conflict management, along with reported delays in information exchange, indicate areas requiring organizational improvement.

Although most respondents perceived staffing levels as adequate, some findings suggest the presence of workload- and time-related constraints, pointing to potential inefficiencies in work organization rather than a direct shortage of personnel.

Despite the presence of formal reporting procedures and perceived managerial support, a substantial proportion of nurses appeared hesitant to report adverse events, and many also expressed limited willingness to report such events in the future. Reported barriers included fear of negative consequences, uncertainty regarding responsibilities, and insufficient engagement in reporting culture.

Importantly, the observed association between communication and reporting behavior was inconsistent in direction and should be interpreted with caution. This finding suggests that reporting practices may be influenced by contextual and organizational factors rather than reflecting a stable pattern.

Overall, the results highlight the need to strengthen non-punitive reporting environments, improve interprofessional communication and teamwork, and enhance clarity of professional roles. Further research, including multi-center and longitudinal studies, is required to better understand the determinants of reporting behavior and to support the development of effective patient safety.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Authors' contribution.** Writing – original draft preparation, Data curation: K.U.; Writing – review & editing, Conceptualization, Formal analysis: G.A.; Investigation, Software – Zh.M.; Methodology – A.A.; Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Validation, Visualization: D.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding.** This research received no external funding.

**Data availability statement.** The data supporting the findings of this study are contained within the article. Additional data may be available from the corresponding author upon reasonable request.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank the APNs who voluntarily participated in this study and the administrations of the municipal primary healthcare polyclinics in Almaty for their cooperation and support during the data collection process.

## LIST OF REFERENCES

1. Schirle L, Norful AA, Rudner N, Poghosyan L. Organizational facilitators and barriers to optimal APRN practice: an integrative review. *Health Care Manage Rev.* 2020;45(4):311–20. <https://doi.org/10.1097/HMR.0000000000000229>
2. Han RM, Carter P, Champion JD. Relationships among factors affecting advanced practice registered nurses' job satisfaction and intent to leave: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2018;30(2):101–13. <https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000006>
3. Kung YM, Rudner Lugo N. Political advocacy and practice barriers: a survey of Florida APRNs. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015;27(3):145–51. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12142>
4. Petersen PA, Way SM. The role of physician oversight on advanced practice nurses' professional autonomy and empowerment. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(5):272–81. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12444>
5. Schirle L, Dietrich MS. Advanced practice registered nurses' work environment perceptions in hospitals: a cross-sectional survey. *J Nurs Manag.* 2020;28(4):919–26. <https://doi.org/10.1111/jonm.13020>
6. Dan X, Huang Y, Ren JH, Tian YL, He YL. Professional nursing practice environment and work engagement: the mediating roles of self-efficacy and achievement motivation. *J Nurs Res.* 2023;31(4):e285. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000563>
7. Joseph A, Henriksen K, Malone E. The architecture of safety: an emerging priority for improving patient safety. *Health Aff.* 2018;37(11):1884–91. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.0643>
8. Granados-Plaza M, Gea-Caballero V, Martí-Ejarque MDM, Ferré-Grau C. Association of nursing practice environment on reported adverse events in private management hospitals: a cross-sectional study. *J Clin Nurs.* 2021;30(19–20):2990–3000. <https://doi.org/10.1111/jocn.15806>
9. Tamburri LM. Creating healthy work environments for second victims of adverse events. *AACN Adv Crit Care.* 2017;28(4):366–74. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2017996>
10. Erickson JI, Duffy ME, Ditomassi M, Jones D. Psychometric evaluation of the revised professional practice environment (RPPE) scale. *J Nurs Adm.* 2009;39(5):236–43. <https://doi.org/10.1097/NNA.0b013e3181a23d14>
11. Wilson B, Bekker HL, Fylan F. Reporting of clinical adverse events scale: a measure of doctor and nurse attitudes to adverse event reporting. *Qual Saf Health Care.* 2008;17(5):364–7. <https://doi.org/10.1136/qshc.2006.021691>
12. Wheeler KJ, Miller M, Pulcini J, Gray D, Ladd E, Rayens MK. Advanced practice nursing roles, regulation, education, and practice: a global study. *Ann Glob Health.* 2022;88(1):42. <https://doi.org/10.5334/aogh.3698>
13. Baljoon RA, Banjar HE, Banakhar MA. Nurses' work motivation and the factors affecting it: a scoping review. *Int J Nurs Clin Pract.* 2018;5:277. <https://doi.org/10.15344/2394-4978/2018/277>
14. Torrens C, Campbell P, Hoskins G, Strachan H, Wells M, Cunningham M, et al. Barriers and facilitators to the implementation of the advanced nurse practitioner role in primary care settings: a scoping review. *Int J Nurs Stud.* 2020;104:103443. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103443>
15. Moradi T, Adib-Hajbaghery M, Dianati M, Moradi F. Rationing of nursing care: a concept analysis. *Heliyon.* 2023;9(5):e15861. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15861>
16. Zeleníková R, Jarošová D, Plevová I, Janíková E. Nurses' perceptions of professional practice environment and its relation to missed nursing care and nurse satisfaction. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3805. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113805>

17. Lambrou P, Papastavrou E, Merkouris A, Middleton N. Professional environment and patient safety in emergency departments. *Int Emerg Nurs.* 2015;23(2):150–5. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2014.07.009>
18. Can Ş. The relationship between the individualized care perceptions of nurses and their professional commitment: results from a descriptive correlational study in Turkey. *Nurse Educ Pract.* 2021;55:103181. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2021.103181>
19. Alsobou N, Rayan AH, Baqeas MH, Albashtawy MS, Oweidat IA, Al-Mugheed K, Abdelaliem SMF. The relationship between patient safety culture and attitudes toward incident reporting among registered nurses. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):612. <https://doi.org/10.1186/s12913-025-12763-0>
20. Tehranineshat B, Torabizadeh C, Bijani M. A study of the relationship between professional values and ethical climate and nurses' professional quality of life in Iran. *Int J Nurs Sci.* 2020;7(3):313–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2020.06.001>
21. Litke NA, Wensing M, Miksch A, Krug K. German translation and validation of the Reporting of Clinical Adverse Events Scale (RoCAES–D). *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):689. doi: 10.1186/s12913-020-05546-2

#### **Information about authors**

Utzhanova Kuralai Alimbayevna, Doctoral Student, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. e-mail: [utzhanova75@mail.ru](mailto:utzhanova75@mail.ru), Tel.: +7 701 489 1696, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1266-9318>.

Aimbetova Gulshara Ergazievna, Associate Professor, Department of Public Health, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [aimbetova.g@kaznmu.kz](mailto:aimbetova.g@kaznmu.kz), Tel.: +7 701 356 1128, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>.

@Makhanbetkulova Dinara Nurgalievna, Head of the Department of Nursing, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. e-mail: [dinaramakhanbetkulova@gmail.com](mailto:dinaramakhanbetkulova@gmail.com), Tel.: +7 747 212 1113, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-2675>.

Aimakhanova Aizat Shalkarovna, Head of the Department of Biostatistics and Basics of Scientific Research, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: [aizat.68@mail.ru](mailto:aizat.68@mail.ru), [aimahanova.a@kaznmu.kz](mailto:aimahanova.a@kaznmu.kz), Tel.: +7 778 377 7071, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9724-8720>.

Mukhamedkerim Zhenis Melsbekovich, Assistant, Department of Nursing S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [mukhamedkerim.zh@kaznmu.kz](mailto:mukhamedkerim.zh@kaznmu.kz), Tel.: +7 707 634 3656, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9864-9603>.

#### **Авторлар туралы мәліметтер**

Утжанова Құралай Алимбаевна, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің докторанты, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [utzhanova75@mail.ru](mailto:utzhanova75@mail.ru), тел.: +7 701 489 1696, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1266-9318>.

Аимбетова Гульшара Ергазиевна, «Қоғамдық денсаулық сақтау» кафедрасының қауымдастырылған профессоры, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [aimbetova.g@kaznmu.kz](mailto:aimbetova.g@kaznmu.kz), тел.: +7 701 3561128, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>.

@Маханбеткулова Динара Нургалиевна, «Мейіргер ісі» кафедрасының меңгерушісі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,

Қазақстан Республикасы, Алматы қ., е-mail: [dinaramakhanbetkulova@gmail.com](mailto:dinaramakhanbetkulova@gmail.com), тел.: +7 747 212 1113, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-2675>.

Аймаханова Айзат Шалқаровна, «Биостатистика және ғылыми зерттеулер негіздері» кафедрасының меңгерушісі, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., е-mail: [aizat.68@mail.ru](mailto:aizat.68@mail.ru), [aimahanova.a@kaznmu.kz](mailto:aimahanova.a@kaznmu.kz), тел: +77783777071, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9724-8720>.

Мұхамедкерім Женис Мэлсбекович, «Мейіргер ісі» кафедрасының ассистенті, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., е-mail: [mukhamedkerim.zh@kaznmu.kz](mailto:mukhamedkerim.zh@kaznmu.kz), тел.: +7 707 634 3656, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9864-9603>.

#### **Сведения об авторах**

Утжанова Куралай Алимбаевна, докторант Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, е-mail: [utzhanova75@mail.ru](mailto:utzhanova75@mail.ru), тел: +7 701 489 1696, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1266-9318>.

Аимбетова Гульшара Ергазыевна, ассоц. профессор кафедры «Общественное здравоохранение», Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, е-mail: [aimbetova.g@kaznmu.kz](mailto:aimbetova.g@kaznmu.kz), тел: +7 701 356 1128, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>.

@Маханбеткулова Динара Нургалиевна, заведующая кафедрой «Сестринское дело», Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, е-mail: [dinaramakhanbetkulova@gmail.com](mailto:dinaramakhanbetkulova@gmail.com), тел: +7 747 212 1113, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-2675>.

Аймаханова Айзат Шалқаровна, заведующая кафедрой «Биостатистика и основы научных исследований», Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан. Е-mail: [aizat.68@mail.ru](mailto:aizat.68@mail.ru), [aimahanova.a@kaznmu.kz](mailto:aimahanova.a@kaznmu.kz), тел.: +7 778 377 7071, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9724-8720>.

Мухамедкерим Женис Мэлсбекович, ассистент кафедры «Сестринское дело», Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, е-mail: [mukhamedkerim.zh@kaznmu.kz](mailto:mukhamedkerim.zh@kaznmu.kz), тел: +7 707 634 3656, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9864-9603>.

## **КЕҢЕЙТІЛГЕН ТӘЖІРИБЕДЕГІ МЕЙІРГЕРЛЕРДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ОРТАСЫ ЖӘНЕ ЖАҒЫМСЫЗ ОҚИҒАЛАРДЫ ХАБАРЛАУ ПРАКТИКАСЫ**

Қ.А. УТЖАНОВА, Г.Е. АИМБЕТОВА, Д.Н. МАХАНБЕТКУЛОВА,  
А.Ш. АЙМАХАНОВА, Ж.М. МУХАМЕДКЕРІМ

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

#### **Түйіндеме**

**Кіріспе.** Қолайлы кәсіби орта – кеңейтілген тәжірибедегі мейіргерлердің тиімділігіне, уәждемесіне және еңбекке қанағаттануына ықпал ететін негізгі факторлардың бірі. Еңбек жағдайларының сапасы олардың дербестігіне және жағымсыз оқиғалар туралы хабарлау дайындығына тікелей әсер етеді, бұл өз кезегінде науқастардың қауіпсіздігін қамтамасыз ету және медициналық көмектің сапасын арттыру үшін маңызды.

**Мақсаты.** Кеңейтілген тәжірибедегі мейіргерлердің кәсіби клиникалық ортасына қатысты көзқарастарын бағалау және еңбек жағдайлары мен жағымсыз оқиғалар туралы хабарлау дайындығы арасындағы байланысты зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Алматы қаласының қалалық емханаларында жұмыс істейтін 77 кеңейтілген тәжірибедегі мейіргер арасында сипаттамалық көлденең зерттеу жүргізілді. Деректер Revised Professional Practice Environment (RPPE) және Reporting of Clinical Adverse Events (RoCAES) шкалалары арқылы жиналды. Статистикалық талдау SPSS 29.0 бағдарламасында  $\chi^2$  және Фишердің дәл критерийін қолдану арқылы жүргізілді, маңыздылық деңгейі  $p < 0,05$ .

**Нәтижелер.** Респонденттер өздерінің кәсіби ортасын жалпы алғанда оң бағалады. Ең жоғары орташа көрсеткіштер «Клиникалық тәжірибедегі көшбасшылық және кәсіби дербестік» (3,0) және «Ішкі мотивация» (3,0) шкалалары бойынша анықталды, бұл мейіргерлердің жоғары деңгейдегі кәсіби жауапкершілігі мен жұмысқа тартылуын көрсетеді. Төменірек көрсеткіштер «Командалық жұмыс» (2,5) және «Қақтығыстарды басқару» (2,7) шкалаларында байқалды, бұл әртүрлі мамандар арасындағы өзара әрекеттестікте қиындықтардың бар екенін көрсетеді.

Мейіргерлердің басым бөлігі жағымсыз оқиғалар туралы хабарлауға оң көзқарас білдірді, әсіресе рәсімдердің айқындығы мен басқарушылық қолдауға қатысты (орташа мәні = 2,9). «Науқастармен клиникалық коммуникация» қосалқы шкаласы мен жағымсыз оқиғаларды хабарлау арасында статистикалық тұрғыдан мәнді байланыс анықталды ( $p = 0,046$ ), бұл ретте коммуникация деңгейі төмен мейіргерлер жағымсыз оқиғалар туралы жиі хабарлаған.

**Қорытынды.** Қолдаушы кәсіби орта мейіргерлердің уәждемесімен, дербестігімен және көшбасшылық қасиеттерінің жоғары деңгейімен байланысты. Алайда кәсіби орта факторлары мен жағымсыз оқиғаларды хабарлау арасындағы байланыстар шектеулі болып табылады. Негізгі қиындықтар командалық жұмыстың әлсіздігімен, коммуникациялық үдерістердің жеткіліксіздігімен және хабарлаудың ықтимал жағымсыз салдарларына қатысты алаңдаушылықпен байланысты.

**Түйінді сөздер:** кеңейтілген мейіргерлік тәжірибе, кәсіби орта, жағымсыз оқиғалар туралы хабарлау, науқас қауіпсіздігі, уәждеме, командалық жұмыс.

## КЛИНИЧЕСКАЯ СРЕДА И ПРАКТИКА СООБЩЕНИЯ О НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЯХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР РАСШИРЕННОЙ ПРАКТИКИ

К.А. УТЖАНОВА, Г.Е. АЙМБЕТОВА, Д.Н. МАХАНБЕТКУЛОВА,  
А.Ш. АЙМАХАНОВА, Ж.М. МУХАМЕДКЕРИМ

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

### Аннотация

**Введение.** Благоприятная профессиональная среда является ключевым фактором, влияющим на эффективность, мотивацию и удовлетворенность трудом медицинских сестер расширенной практики. Условия труда также влияют на автономию и готовность сообщать о неблагоприятных событиях, что имеет важное значение для обеспечения безопасности пациентов.

**Цель.** Оценить отношение медицинских сестер расширенной практики к их профессиональной клинической среде и изучить взаимосвязь между условиями труда и их готовностью сообщать о неблагоприятных событиях.

**Материалы и методы.** Проведено описательное поперечное исследование среди 77 медицинских сестер расширенной практики, работающих в муниципальных поликлиниках г. Алматы. Данные собирались с использованием шкал Revised Professional Practice Environment (RPPE) и Reporting of Clinical Adverse Events Scale (RoCAES). Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS 29.0 с применением критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В целом респонденты положительно оценили свою профессиональную среду. Наиболее высокие показатели были отмечены по шкалам «Лидерство и профессиональная автономия в клинической практике» (среднее значение = 3,0) и «Внутренняя мотивация» (среднее значение = 3,0). Более низкие значения были выявлены по шкалам «Командная работа» (среднее значение = 2,5) и «Управление конфликтами» (среднее значение = 2,7), что указывает на трудности в межпрофессиональном взаимодействии. Большинство медицинских сестер продемонстрировали положительное отношение к сообщению о неблагоприятных событиях, особенно в отношении ясности процедур и управленческой поддержки (среднее значение = 2,9). Была выявлена статистически значимая связь между подшкалой «Клиническая коммуникация с пациентами» и сообщением о неблагоприятных событиях ( $p = 0,046$ ), более низкие показатели коммуникации были связаны с более частым сообщением.

**Заключение.** Поддерживающая профессиональная среда связана с более высоким уровнем мотивации, автономии и лидерских качеств у медицинских сестер расширенной практики. Однако выявлены лишь ограниченные взаимосвязи между факторами среды и поведением, связанным с сообщением о неблагоприятных событиях. Основные проблемы включают недостатки в командной работе, коммуникации и опасения негативных последствий сообщения.

**Ключевые слова:** расширенная сестринская практика, профессиональная среда, сообщение о неблагоприятных событиях, безопасность пациентов, мотивация, командная работа.

UDC 617.735–007.23

IRSTI 76.29.56

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.76.1.002](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.76.1.002)

Received: 13.01.2026

Accepted for publication: 11.03.2026

## EFFECTIVENESS OF INTRAVITREAL FARICIMAB IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION, DIABETIC MACULAR EDEMA, AND CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION

N.A. ALDASHEVA<sup>1</sup>, E.G. KANAFYANOVA<sup>1</sup>, L.N. ORAZBEKOV<sup>1</sup>, K. RUSLANULY<sup>1</sup>,  
D.R. KYRYKBAYEV<sup>1</sup>, A.ZH. DAUTALIYEVA<sup>1</sup>, Z.T. UTELBAYEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup> S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

### Abstract

**Introduction.** Neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and macular edema secondary to retinal vein occlusion are leading causes of persistent central vision loss. Faricimab is the first bispecific intravitreal agent targeting both VEGF-A and Ang-2, potentially providing meaningful early anatomical and functional benefits in real-world practice.

**Aim.** To assess the real-world effectiveness and safety of faricimab (6 mg/0.05 mL) in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD), diabetic macular edema (DME), and macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

**Materials and Methods.** Twelve treatment-naïve patients who had not previously received intravitreal therapy with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors were included: 4 patients in each cohort (nAMD, DME, and CRVO). All patients received four monthly intravitreal injections of faricimab (6 mg), with assessment of best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT).

**Results.** OCT demonstrated a reduction in the severity of macular edema in all patients across all cohorts after the loading phase. In the overall group, BCVA improved from  $0.23 \pm 0.22$  to  $0.56 \pm 0.34$  ( $p = 0.016$ ). CRT decreased from  $503 \pm 129 \mu\text{m}$  to  $328 \pm 76 \mu\text{m}$  ( $p = 0.003$ ). No serious injection-related complications were observed.

**Conclusion.** After the loading phase, faricimab showed early signs of functional and anatomical improvement with a favorable safety profile.

**Key words:** Wet Macular Degeneration, Macular Edema, Diabetic Retinopathy, Retinal Vein Occlusion, Intraocular Injections.

**Introduction.** Neovascular age-related macular degeneration (nAMD), diabetic macular edema (DME), and macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) are among the leading causes of persistent central vision loss and disability [1–4]. Their pathogenesis is driven by pathological vascular permeability, inflammation, and angiogenesis. The current standard of care relies on intravitreal therapy with inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF). However, clinical outcomes are strongly influenced by the regularity of injections and frequent follow-up visits; in routine practice this often results in reduced adherence and undertreatment. Therefore, there remains a need for agents that can maintain comparable efficacy while potentially reducing the injection burden.

Faricimab is the first bispecific monoclonal antibody for intravitreal use that simultaneously inhibits VEGF-A and angiopoietin-2 (Ang-2), targeting not only VEGF-driven leakage and neovascularization but also Ang-2-mediated vascular destabilization [1].

In pivotal trials in nAMD (TENAYA, LUCERNE), faricimab demonstrated non-inferior efficacy compared with aflibercept and enabled treat-and-extend intervals up to 16 weeks in a substantial proportion of patients while maintaining visual and anatomical outcomes [2]. Similarly, the YOSEMITE and RHINE trials in DME reported sustained functional and morphological improvements over 2 years with treat-and-extend dosing and extension of treatment intervals in many patients [3]. For RVO-related macular edema, 24- to 72-week results from BALATON and COMINO confirmed faricimab efficacy and an acceptable safety profile [4, 5].

Despite robust evidence from randomized trials, real-world data on faricimab use in the Republic of Kazakhstan are currently lacking. Within the clinical protocol of the Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases, faricimab has been introduced as a novel therapeutic option. The present study aimed to evaluate the effectiveness and safety of faricimab in treatment-naïve patients with nAMD, DME, and CRVO, focusing on changes in visual acuity and OCT parameters. Given the limited sample size, this study should be considered a real-world observational case series aimed at generating preliminary clinical insights.

**Materials and methods.** This single-center prospective pilot study assessed the effectiveness and safety of intravitreal faricimab therapy in patients with macular edema of different etiologies. The study was conducted at the Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP (Almaty, Kazakhstan). The follow-up duration for each patient was 7 months and included an active treatment phase of 4 months followed by 3 months of post-loading observation.

The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Kazakh Research Institute of Eye Diseases (№ 6 – 09.06.2025) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants received full information regarding study objectives, procedures, potential risks and benefits, and alternative treatment options, and then provided written informed consent. Confidentiality principles were observed; personally identifiable data were not used in analysis or publication.

Three clinical cohorts were formed: nAMD, DME, and CRVO-related macular edema. Patients were recruited among those presenting to the institute with clinical indications for intravitreal anti-VEGF therapy.

Inclusion criteria were: (1) confirmed diagnosis of nAMD, DME, or CRVO with macular edema documented by clinical examination and multimodal imaging of the macula; (2) no prior intravitreal anti-VEGF therapy; (3) age criteria:  $\geq 50$  years for the nAMD cohort; and  $\geq 18$  years for the DME and CRVO cohorts.

Exclusion criteria included: (1) conditions likely to substantially affect functional prognosis or the safety of intravitreal procedures; (2) active ocular inflammatory disease (including uveitis or infection); (3) glaucoma; (4) advanced scar/atrophic macular changes; (5) pregnancy.

At baseline and follow-up visits, all patients underwent a standard ophthalmic examination including BCVA assessment, intraocular pressure measurement, slit-lamp biomicroscopy, dilated fundus examination, and macular evaluation using spectral-domain OCT and OCT angiography (OCTA) (SOLIX, Optovue Inc., Fremont, CA, USA).

OCT was used for quantitative assessment of central retinal thickness (CRT) and qualitative assessment of activity signs (presence/persistence of intraretinal and/or subretinal fluid and foveal contour). In patients with nAMD, OCTA was additionally performed to characterize neovascular activity.

Effectiveness endpoints included changes in BCVA and CRT compared with baseline. The presence/persistence of fluid on OCT and response characteristics by cohort (nAMD,

DME, CRVO) were also analyzed. Safety was assessed by the frequency and type of adverse events, including intraocular inflammation, intraocular pressure elevation, and other potential complications.

All participants received intravitreal faricimab at a dose of 6 mg/0.05 mL. The treatment regimen consisted of a loading phase of four monthly injections (4-week intervals). After the loading phase, patients were observed, and subsequent management was determined by the treating physician based on clinical and OCT signs of disease activity according to institutional routine practice.

All injections were performed in an operating room under strict aseptic conditions. Topical anesthesia and antiseptic preparation of the periocular skin and conjunctival sac were applied; the drug was administered via the pars plana, 3.5–4.0 mm posterior to the limbus.

Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 10 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Quantitative data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (mean  $\pm$  SD). Distribution normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Given the small sample size, statistical analysis was primarily descriptive. Changes in BCVA were analyzed for the overall cohort using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Subgroup analyses were descriptive and no inferential statistics were applied due to limited statistical power. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant. Due to the exploratory nature of the study, patients with different etiologies of macular edema were included and analyzed both separately and descriptively as a combined cohort.

**Results.** Twelve patients were included and allocated into three cohorts of 4 patients each: nAMD, DME, and CRVO-related macular edema. In the nAMD cohort, mean symptom duration was 1 year  $\pm$  4 months ( $n = 4$ ). In the DME cohort, mean symptom duration was 3  $\pm$  2 months ( $n = 4$ ), and in the CRVO cohort, 7 days  $\pm$  4 days ( $n = 4$ ).

In the nAMD cohort, OCT/OCTA identified type 1 macular neovascularization in 2/4 (50%), type 2 in 1/4 (25%), and type 3 in 1/4 (25%) patients. In the CRVO cohort, 1 patient (25%) had the ischemic type and 3 patients (75%) had the non-ischemic type.

In the overall cohort, BCVA increased significantly from  $0.23 \pm 0.22$  to  $0.56 \pm 0.34$  ( $p = 0.016$ ) compared with baseline, with a mean gain of  $+0.33 \pm 0.27$  (Table 1). Improvements were observed across all cohorts: BCVA improved by  $\Delta = 0.13 \pm 0.04$  in nAMD, by  $\Delta = 0.41 \pm 0.27$  in DME; and  $\Delta = 0.38 \pm 0.35$  in CRVO.

**Table 1.** Changes in best-corrected visual acuity (decimal) from baseline to after four loading injections (Wilcoxon matched-pairs signed rank test for overall cohort only)

Parameter (mean $\pm$ SD)	Baseline	After 4 loading injections	Difference	P-value
nAMD	$0.37 \pm 0.47$	$0.50 \pm 0.42$	$0.13 \pm 0.04$	n/a
DME	$0.19 \pm 0.18$	$0.60 \pm 0.40$	$0.41 \pm 0.27$	n/a
CRVO	$0.17 \pm 0.03$	$0.55 \pm 0.37$	$0.38 \pm 0.35$	n/a
Overall	$0.23 \pm 0.22$	$0.56 \pm 0.34$	$0.33 \pm 0.27$	0.016*

\* Statistical significance

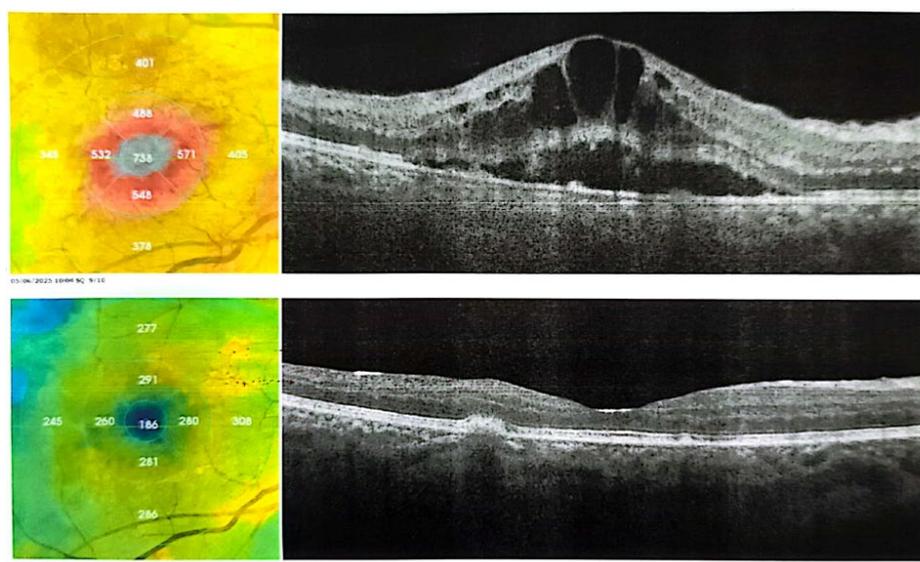
OCT demonstrated a reduction in macular edema severity in all patients across all cohorts after completion of the loading phase (12/12; 100%). In the overall cohort, CRT decreased after completion of the loading phase compared with baseline (from  $503 \pm 129 \mu\text{m}$  to  $328 \pm 76 \mu\text{m}$ ,

$p = 0.003$ , with mean decrease by  $175 \pm 98 \mu\text{m}$ ; Table 2). CRT decrease in the DME, CRVO, and nAMD cohorts were  $\Delta = 156 \pm 74$ ,  $255 \pm 109$ , and  $114 \pm 52$ , respectively. Given the limited sample size in each subgroup, these findings should be interpreted as descriptive. Representative OCT images by indication are described in the figure legends (Figures 1–3).

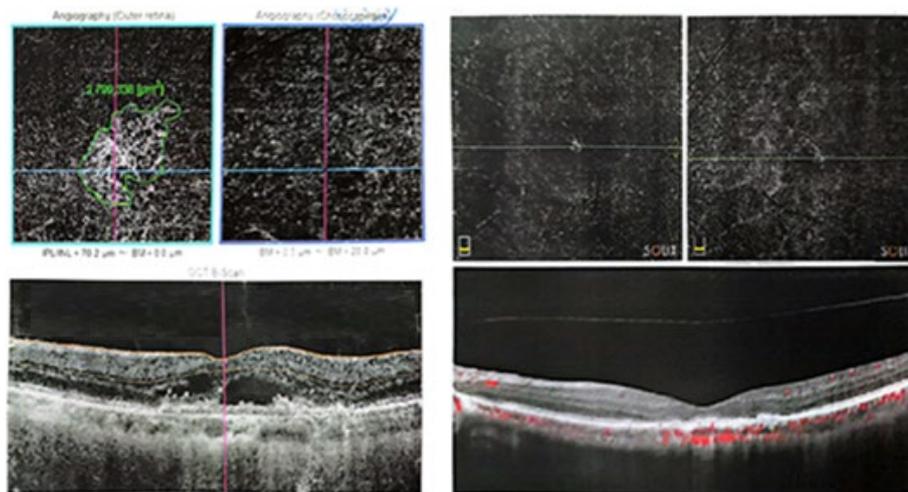
**Table 2.** Changes in central retinal thickness ( $\mu\text{m}$ ) from baseline to after four loading injections (Wilcoxon matched-pairs signed rank test for overall cohort only)

Parameter (mean $\pm$ SD)	Baseline	After 4 loading injections	Difference	P-value
nAMD	412 $\pm$ 86	298 $\pm$ 54	114 $\pm$ 52	n/a
DME	487 $\pm$ 102	331 $\pm$ 71	156 $\pm$ 74	n/a
CRVO	611 $\pm$ 118	356 $\pm$ 95	255 $\pm$ 109	n/a
Overall	503 $\pm$ 129	328 $\pm$ 76	175 $\pm$ 98	0.003*

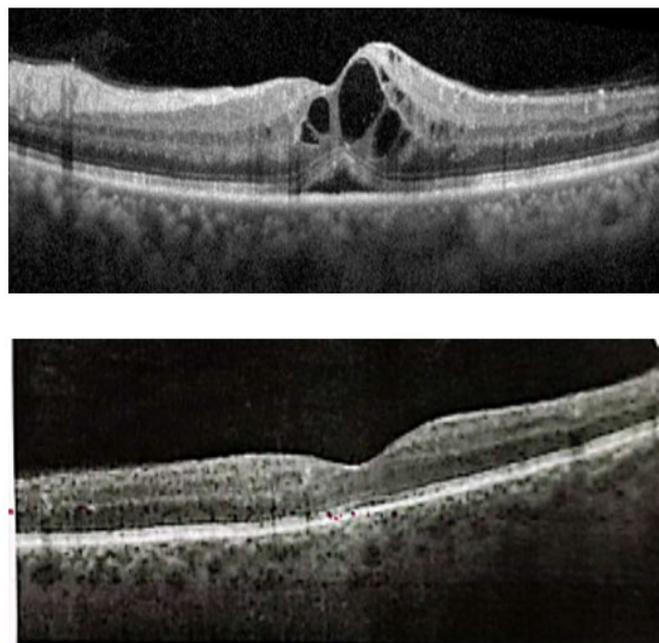
\* Statistical significance



**Figure 1.** A 19-year-old woman with diabetic macular edema. At baseline (top), OCT shows pronounced cystoid macular edema with increased central retinal thickness (thickness map on the left). After the loading phase of faricimab (bottom), a marked anatomical response is observed with regression of cystoid spaces and normalization of the foveal contour, along with reduced central retinal thickness. Functionally, BCVA improved from 0.4 to 1.0



**Figure 2.** A 57-year-old patient with nAMD with active type 2 choroidal neovascularization. Left: OCTA demonstrates a neovascular complex in the macular area with activity on structural OCT. Right: after the loading phase of faricimab, OCT shows favorable anatomical dynamics with reduced exudation/fluid and a more stable foveal contour, accompanied by a marked regression of choroidal neovascularization. Functionally, BCVA improved from 0.02 to 0.2



**Figure 3.** A 78-year-old patient with macular edema secondary to CRVO. Baseline OCT (top) demonstrates pronounced cystoid macular edema with deformation of the foveal contour. After the loading phase of faricimab (bottom), a marked positive anatomical response is observed with substantial regression of cystoid spaces, restoration of a more physiological foveal contour, and reduced exudation. Functionally, BCVA improved from 0.2 to 0.9

No complications associated with intravitreal injections and/or faricimab were observed in study participants.

**Discussion.** This single-center prospective study demonstrated early functional and anatomical improvement after four monthly intravitreal faricimab injections (6 mg/0.05 mL) in treatment-naïve patients with nAMD, DME, and CRVO-related macular edema. In the overall cohort, BCVA improved significantly ( $0.23 \pm 0.22$  to  $0.56 \pm 0.34$ ;  $p = 0.016$ ), and OCT showed a reduction in macular edema in all cohorts. The response pattern differed by disease entity, which is clinically expected.

In our study, mean BCVA in the CRVO cohort increased from  $0.17 \pm 0.03$  to  $0.55 \pm 0.37$  ( $\Delta = 0.38 \pm 0.35$ ) after the loading phase. In routine clinical practice, the non-ischemic (perfused) variant of CRVO is more common (approximately 70%) than the ischemic variant (approximately 30%), which was comparable to our cohort structure (75% vs 25%) [6]. This distinction is critical for interpreting functional response. In non-ischemic CRVO, preserved foveal perfusion provides greater functional potential, and BCVA gains after intravitreal therapy are often driven by rapid resolution of edema and partial restoration of foveal architecture [7, 8]. In ischemic CRVO, functional outcomes may remain limited despite a good anatomical response due to irreversible foveal damage. Notably, the single patient with ischemic CRVO in our series had baseline BCVA of 0.3 but decreased to 0.03 after the loading phase despite the absence of macular edema on OCT.

Timely treatment of DME can yield favorable anatomical and functional outcomes, as reflected in our series, where mean BCVA in the DME cohort improved from  $0.19 \pm 0.18$  to  $0.60 \pm 0.40$  ( $\Delta = 0.41 \pm 0.27$ ) after the loading phase [9]. A likely contributor to the pronounced early response was the relatively short mean symptom duration in the DME group ( $3 \pm 2$  months).

The advantage of early initiation of DME therapy is linked to the fact that, at earlier stages, visual impairment is largely driven by a reversible exudative component [10, 11]. Post hoc analyses of Protocol I suggest that persistent macular edema of at least 6 months' duration is associated with a higher likelihood of sustained microstructural changes [12, 13]. With prolonged edema, breakdown of the blood-retinal barrier and Muller cell dysfunction persist, local inflammation and tissue hypoxia are maintained, and chronic fluid accumulation may mechanically disrupt the neurosensory retina and damage photoreceptors [14].

At the same time, in the nAMD cohort, the improvement in BCVA was more modest (from  $0.37 \pm 0.47$  to  $0.50 \pm 0.42$ ;  $\Delta = 0.13 \pm 0.04$ ). One of the key factors limiting the functional response in nAMD is the development of subretinal fibrosis (fibrovascular scarring), which is considered a typical end-stage outcome of macular neovascular activity and is associated with persistent central vision loss [2, 15–17]. Reviews emphasize that the rate of subretinal fibrosis formation is highest during the first 12 months, after which the progression typically slows [18–20]. According to meta-analytic estimates, signs of fibrosis are present at the time of first symptom onset in approximately 13% of patients, and its prevalence increases to 32% by month 12 and to 36% by month 24 of follow-up, which helps explain why, at later stages of disease, the potential for BCVA improvement may be limited even with effective suppression of exudation. Patients often underestimate early symptoms such as metamorphopsia, «blurred vision», and reduced contrast sensitivity, compensate with the better-seeing eye, and seek medical attention only after a substantial decline in vision, which likely contributes to delayed presentation ( $1 \text{ year} \pm 4 \text{ months}$  from the onset of symptoms) and the functional outcomes observed in our study.

This study has several important limitations. The small sample size substantially limits statistical power and generalizability. Therefore, the findings should be interpreted as preliminary and hypothesis-generating rather than confirmatory. The inclusion of three distinct disease entities (nAMD, DME, and CRVO) represents a source of clinical heterogeneity.

Therefore, the pooled analysis should be interpreted with caution and considered descriptive rather than indicative of a uniform treatment effect across different pathologies.

**Conclusion.** Faricimab therapy (6 mg/0.05 mL) in patients with nAMD, DME, and macular edema due to retinal vein occlusion was associated with an early reduction of macular edema on OCT and improvement in BCVA, with a favorable safety profile. This prospective pilot study suggests that intravitreal faricimab may provide early anatomical and functional improvement in patients with nAMD, DME, and CRVO-related macular edema; however, the findings should be interpreted cautiously.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions.** Concept and design, N.A., E.K., L.O., K.R. Clinical work and data collection, E.K., L.O., K.R., D.K., A.D. Data analysis, K. R., A.D. Scientific interpretation, N.A., L.O., K.R., Z.U. Manuscript writing, L.O., K.R., Z.U. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding.** The study was performed within the framework of the grant application «Analysis of the effectiveness of intravitreal faricimab injections in patients with age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and central retinal vein occlusion» and was funded by internal resources of the Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP.

**Data availability statement.** The data supporting the findings of this study are contained within the article. Additional data are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Acknowledgments.** The authors have nothing to acknowledge.

#### LIST OF REFERENCES

1. Panos GD, Lakshmanan A, Dadoukis P, Ripa M, Motta L, Amoaku WM. Faricimab: Transforming the Future of Macular Diseases Treatment – A Comprehensive Review of Clinical Studies. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:2861–2873. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S427416>
2. TENAYA and LUCERNE Investigators; Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2022;399(10326):729–740. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00010-1).
3. YOSEMITE and RHINE Investigators; Wong TY, Haskova Z, Asik K, Baumal CR, Csaky KG, et al. Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology.* 2024;131(6):708–723. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.12.026>.
4. BALATON and COMINO Investigators; Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology.* 2024;131(8):950–960. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.01.029>.
5. Danzig CJ, Dinah C, Ghanchi F, Hattenbach LO, Khanani AM, Lai TYY, et al. Faricimab Treat-and-Extend Dosing for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 72-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmol Retina.* 2025;9(9):848–859. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2025.03.005>.
6. Blair K, Czyz CN. Central Retinal Vein Occlusion. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
7. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011;118(1):119–133.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.019>.
8. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1113–1123.e15.

9. International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. [cited 2025 Dec 2]. Available from: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-46.pdf>.
10. Lopes BO, Brizido MS, Aerts F, Pina SM, Simoes PS, Miranda MI. Prognostic biomarkers of chronic diabetic macular edema treated with a fluocinolone acetonide intravitreal implant. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2021;10(2):50–58. <https://doi.org/10.51329/mehdioph-thal1421>.
11. Zhang J, Zhang J, Zhang C, Zhang J, Gu L, Luo D, et al. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2022 25;11(21):3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>.
12. Sadda SR, Campbell J, Dugel PU, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, et al. Relationship between duration and extent of oedema and visual acuity outcome with ranibizumab in diabetic macular oedema: A post hoc analysis of Protocol I data. *Eye (Lond)*. 2020; 34(3):480–490. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0522-z>.
13. Faghihi S, Faghihi H, Faiez MA, Mohammadi A, Asadi Khameneh E, Khalili Pour E, et al. Persistent Diabetic Macular Edema: A Comprehensive Review of Current Treatments and Emerging Therapeutic Options. *J Curr Ophthalmol*. 2025; 36(3):229–241. [https://doi.org/10.4103/joco.joco\\_133\\_24](https://doi.org/10.4103/joco.joco_133_24).
14. Starace V, Battista M, Brambati M, Cavalleri M, Bertuzzi F, Amato A, Lattanzio R, Bandello F, Cicinelli MV. The role of inflammation and neurodegeneration in diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211055963. <https://doi.org/10.1177/25158414211055963>.
15. Zhang J, Sheng X, Ding Q, Wang Y, Zhao J, Zhang J. Subretinal fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration: mechanisms and potential therapeutic targets. *Neural Regen Res*. 2025;20(2):378–393. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01642.
16. Tenbrock L, Wolf J, Boneva S, Schlecht A, Agostini H, Wieghofer P, et al. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res*. 2022; 387(3):361–375. <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03514-8>.
17. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1155–1170. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.03.023>.
18. Lenhof S, Kodjikian L, Gascon P, Gadiollet E, Feldman A, De Bats F, et al. Subretinal fibrosis occurrence according to macular neovascularisation subtypes in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2025;103(2):e104–e117. <https://doi.org/10.1111/aos.16759>.
19. Roberts PK, Schranz M, Motschi A, Desissaire S, Hacker V, Pircher M, et al. Baseline predictors for subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2022;12(1):88. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03716-8>.
20. Cheong KX, Cheong CMG, Teo KYC. Review of Fibrosis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2023;246:192–222. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.09.008>.

#### Information about authors

Neilya Aldasheva, Medical Director, Ophthalmic Surgeon, Doctor of Medical Sciences, Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: kaznii.gb@eyeinst.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-9738>.

Elmira Kanafyanova, Chief Physician, Ophthalmic Surgeon, Doctor of Medical Sciences, Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [elmira-kanafyanova@mail.ru](mailto:elmira-kanafyanova@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0841>.

@Lukpan Orazbekov, Head of the 1st Department, Ophthalmic Surgeon, Candidate of Medical Sciences, Highest Qualification Category Physician, Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [lukpan.ozzbekov@gmail.com](mailto:lukpan.ozzbekov@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0315-7332>.

Kairat Ruslanuly, Research Fellow of Research Management Department; Ophthalmologist of the 1st Department, Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [ruslanuly.kairat@gmail.com](mailto:ruslanuly.kairat@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0111-5067>.

Dastan Kyrykbayev, Ophthalmologist of the 2nd Department, Ophthalmic Surgeon, Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [daskr91@gmail.com](mailto:daskr91@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-1182>.

Akbala Dautaliyeva, Ophthalmologist of the 2nd Department, Ophthalmic Surgeon, Kazakh «Badge of Honour» Research Institute of Eye Diseases LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [dautali.akbala@gmail.com](mailto:dautali.akbala@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0997-7347>.

Zauresh Utelbayeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Ophthalmology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [uteubaeva\\_zt@kaznmu.kz](mailto:uteubaeva_zt@kaznmu.kz); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4312-9093>.

#### **Авторлар туралы мәліметтер**

Алдашева Нәйля Ахметовна, медициналық директор, офтальмохирург, медицина ғылымдарының докторы, жоғары санатты дәрігер, «Қазақтың «Құрмет белгісі» орденді көз аурулары ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [kaznii.gb@eyeinst.kz](mailto:kaznii.gb@eyeinst.kz); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-9738>.

Канафьянова Эльмира Газизовна, бас дәрігер, офтальмохирург, медицина ғылымдарының докторы, жоғары санатты дәрігер, «Қазақтың «Құрмет белгісі» орденді көз аурулары ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [elmira-kanafyanova@mail.ru](mailto:elmira-kanafyanova@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0841>.

@Оразбеков Лукпан Нурланович, 1-бөлімшенің меңгерушісі, офтальмохирург, медицина ғылымдарының кандидаты, жоғары санатты дәрігер «Қазақтың «Құрмет белгісі» орденді көз аурулары ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [lukpan.ozzbekov@gmail.com](mailto:lukpan.ozzbekov@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0315-7332>.

Русланулы Кайрат, ғылыми зерттеулер менеджменті бөлімінің ғылыми қызметкері, 1-бөлімшенің офтальмолог дәрігері, «Қазақтың «Құрмет белгісі» орденді көз аурулары ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [ruslanuly.kairat@gmail.com](mailto:ruslanuly.kairat@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0111-5067>.

Қырықбаев Дастан Рахметоллаұлы, 2-бөлімшенің офтальмолог дәрігері, офтальмохирург, «Қазақтың «Құрмет белгісі» орденді көз аурулары ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [daskr91@gmail.com](mailto:daskr91@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-1182>.

Дауталиева Ақбала Жомартқызы, 2-бөлімшенің офтальмолог дәрігері, офтальмохирург, «Қазақтың «Құрмет белгісі» орденді көз аурулары ғылыми-зерттеу

институты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [dautali.akbala@gmail.com](mailto:dautali.akbala@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0997-7347>.

Утельбаева Зауреш Турсуновна, медицина ғылымдарының докторы, офтальмология кафедрасының профессоры, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., e-mail: [uteubaeva\\_zt@kaznmu.kz](mailto:uteubaeva_zt@kaznmu.kz); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4312-9093>.

#### **Сведения об авторах**

Алдашева Нэйля Ахметовна, медицинский директор, офтальмохирург, доктор медицинских наук, врач высшей категории, ТОО «Казахский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: [kaznii.gb@eyeinst.kz](mailto:kaznii.gb@eyeinst.kz); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-9738>.

Канафьянова Эльмира Газизовна, главный врач, офтальмохирург, доктор медицинских наук, врач высшей категории, ТОО «Казахский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: [elmira-kanafyanova@mail.ru](mailto:elmira-kanafyanova@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0841>.

@Оразбеков Лукпан Нурланович, заведующий 1-го отделения, офтальмохирург; кандидат медицинских наук, врач высшей категории, ТОО «Казахский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: [lukpan.orazbekov@gmail.com](mailto:lukpan.orazbekov@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0315-7332>

Русланулы Кайрат, научный сотрудник отдела менеджмента научных исследований, врач-офтальмолог 1-го отделения, ТОО «Казахский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: [ruslanuly.kairat@gmail.com](mailto:ruslanuly.kairat@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0111-5067>.

Қырықбаев Дастан Рахметоллаұлы, врач-офтальмолог 2-го отделение, офтальмохирург, ТОО «Казахский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: [daskr91@gmail.com](mailto:daskr91@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-1182>.

Дауталиева Ақбала Жомартқызы, врач-офтальмолог 2-го отделение, офтальмохирург, ТОО «Казахский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: [dautali.akbala@gmail.com](mailto:dautali.akbala@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0997-7347>.

Утельбаева Зауреш Турсуновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова», Республика Казахстан, г. Алматы, e-mail: [uteubaeva\\_zt@kaznmu.kz](mailto:uteubaeva_zt@kaznmu.kz); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4312-9093>.

### **НАҚТЫ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ФАРИСИМАБТЫҢ (6 МГ/0,05 МЛ) ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІН НЕОВАСКУЛЯРЛЫ ЖАСҚА БАЙЛАНЫСТЫ МАКУЛЯРЛЫҚ ДЕГЕНЕРАЦИЯСЫ, ДИАБЕТТІК МАКУЛЯРЛЫҚ ІСІНУІ ЖӘНЕ ОРТАЛЫҚ ТОРҚАБЫҚ ВЕНАСЫНЫҢ ТРОМБОЗЫ КЕЗІНДЕГІ МАКУЛЯРЛЫҚ ІСІНУІ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ БАҒАЛАУ**

Н.А. АЛДАШЕВА <sup>1</sup>, Э.Г. КАНАФЬЯНОВА <sup>1</sup>, Л.Н. ОРАЗБЕКОВ <sup>1</sup>, К. РУСЛАНУЛЫ <sup>1</sup>,  
Д.Р. ҚЫРЫҚБАЕВ <sup>1</sup>, А.Ж. ДАУТАЛИЕВА <sup>1</sup>, З.Т. УТЕЛЬБАЕВА <sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Қазақтың «Құрмет белгісі» орденді көз аурулары ғылыми–зерттеу институты» ЖШС, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

### Түйіндеме

**Кіріспе.** Неоваскулярлы жасқа байланысты макулярлық дегенерация, диабеттік макулярлық ісіну және торқабық венасының окклюзиясына байланысты макулярлық ісіну орталық көрудің тұрақты төмендеуінің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Фарисимаб – VEGF–А және Ang–2–ні бір мезгілде тежейтін алғашқы биспецификалық препарат, бұл нақты клиникалық тәжірибеде айқын анатомиялық және функционалдық әсер беруі мүмкін.

**Мақсаты.** Неоваскулярлы жасқа байланысты макулярлық дегенерациясы (нЖБМД), диабеттік макулярлық ісінуі (ДМІ) және торқабық венасының тромбозына байланысты макулярлық ісінуі (ТВТ) бар пациенттерде фарисимабтың (6 мг/0,05 мл) тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеуге бұрын тамырлық эндотелий өсу факторының тежегіштерімен (ТЭӨФТ) интравитреалды ем алмаған 12 пациент қатысты: әр когортада 4 пациенттен (нЖБМД, ДМІ, ОТВТ). Барлық пациентке Фарисимабтың (6 мг) төрт ай қатарынан ай сайын интравитреалды инъекциясы жасалды; ең жоғары түзетілген көру өткірлігі (ЕЖТКӨ) және орталық торқабық қалыңдығы (ОТҚ) бағаланды.

**Нәтижелер.** ОКТ деректері бойынша жүктемелік фазадан кейін барлық топтардағы барлық пациенттерде макулярлық ісінудің айқындылығы төмендеді. Жалпы топта ЕЖТКӨ  $0,23 \pm 0,22$ –ден  $0,56 \pm 0,34$ –ке дейін артты ( $p = 0,016$ ). Торқабықтың орталық қалыңдығы  $503 \pm 129$  мкм–ден до  $328 \pm 76$  мкм–ге дейін төмендеді ( $p = 0,003$ ). Инъекцияларға байланысты асқынулар тіркелмеді.

**Қорытынды.** Жүктемелік фазадан кейін Фарисимаб функционалдық және анатомиялық жақсарудың ерте белгілерін көрсетті және қауіпсіздік профилі қолайлы болды.

**Түйінді сөздер:** ылғалды жасқа байланысты макулярлық дегенерация, макулярлық ісіну, диабеттік ретинопатия, торқабық венасының окклюзиясы, көз ішіне инъекция.

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ФАРИСИМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИЕЙ, ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ И ТРОМБОЗОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ

Н.А. АЛДАШЕВА <sup>1</sup>, Э.Г. КАНАФЬЯНОВА <sup>1</sup>, Л.Н. ОРАЗБЕКОВ <sup>1</sup>, К. РУСЛАНУЛЫ <sup>1</sup>,  
Д.Р. КЫРЫКБАЕВ <sup>1</sup>, А.Ж. ДАУТАЛИЕВА <sup>1</sup>, З.Т. УТЕЛЪБАЕВА <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ТОО «Казахский ордена «Знак Почета» научно–исследовательский институт глазных болезней», Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

### Аннотация

**Введение.** Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД), диабетический макулярный отек (ДМО) и макулярный отек при тромбозе вены сетчатки (ТВС) остаются частыми причинами стойкого снижения центрального зрения и требуют регулярной анти–VEGF терапии. Фарисимаб – первый биспецифический препарат,

одновременно блокирующий VEGF–А и Ang–2, что может усилить и стабилизировать анатомо–функциональный ответ в реальной клинической практике.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность Фарисимаба (6 мг/0,05 мл) в реальной клинической практике у пациентов с нВМД, ДМО и макулярным отеком при ТВС.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 12 пациентов, ранее не получавших интравитреальной терапии ингибиторами фактора роста сосудистого эндотелия: по 4 пациента в каждой когорте (нВМД, ДМО, ТВС). Всем выполнено четыре ежемесячные интравитреальные инъекции Фарисимаба (6 мг) с оценкой максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и центральной толщины сетчатки (ЦТС).

**Результаты.** По данным ОКТ после загрузочной фазы у всех пациентов во всех когортах отмечено уменьшение выраженности макулярного отека. В общей когорте МКОЗ увеличилась с  $0,23 \pm 0,22$  до  $0,56 \pm 0,34$  ( $p = 0,016$ ). Центральная толщина сетчатки уменьшилась с  $503 \pm 129$  мкм до  $328 \pm 76$  мкм ( $p = 0,003$ ). Серьезных осложнений, связанных с инъекциями, не зарегистрировано.

**Заключение.** После загрузочной фазы Фарисимаб продемонстрировал ранние признаки функционального и анатомического улучшения при благоприятном профиле безопасности.

**Ключевые слова:** влажная возрастная макулярная дегенерация, макулярный отек, диабетическая ретинопатия, окклюзия вен сетчатки, внутриглазные инъекции.

ЭОК 615.212.099

FTAMP 31.19.29

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.76.1.003](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.76.1.003)

Редакцияға түсті: 05.01.2026

Жариялануға қабылданды: 23.02.2026

## ПРЕГАБАЛИНДИ БИОЛОГИЯЛЫҚ СҰЙЫҚТЫҚТАРДАН БӨЛІП АЛУ ӘДІСТЕМЕСІН ӘЗІРЛЕУ

Н. ПАРХАТҚЫЗЫ<sup>1</sup>, А.Б. ШУКИРБЕКОВА<sup>1</sup>, З.У. УСМАНАЛИЕВА<sup>2</sup>,  
К.С. АЛТЫНБЕКОВ<sup>3</sup>, Е.Н. АДІЛЬБЕКОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> Білім беру және зерттеулер фармацевтикалық институты, Ташкент, Өзбекстан

<sup>3</sup> Астана қаласы әкімдігінің «Қалалық психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ МКК, Астана, Қазақстан

<sup>4</sup> «ProLabSupport (ПроЛабСаппорт)» ЖШС, Астана, Қазақстан

### Түйіндеме

**Кіріспе.** Жедел улану жағдайларында тиімді шұғыл медициналық көмек көрсету интоксикацияның нақты себебін дәл анықтауды талап етеді. Сот–химиялық сараптама шеңберінде қан плазмасы мен зәр сияқты биологиялық нысандардан уытты затты сәйкестендіру ерекше маңызды, ал талдаудың ең маңызды кезеңдерінің бірі – оны зерттелетін матрицалардан бөліп алу.

**Мақсаты.** Биологиялық сұйықтықтардан (қан плазмасы, зәр) прегабалинді бөліп алу әдісін әзірлеу.

**Материалдар мен әдістер.** Прегабалиннің су ерітінділерінен экстракциясын зерттеу үшін концентрациясы 100 мкг/мл болатын стандартты ерітінділерде сұйықтық–сұйықтық экстракция әдісі қолданылды. Прегабалинді биологиялық сұйықтықтардан оқшаулаудың оңтайлы әдістемесін әзірлеу мақсатында әртүрлі жағдайларда су ортасынан экстракциялау бойынша бірқатар тәжірибелер жүргізілді. Әртүрлі полярлықтағы еріткіштерді пайдалана отырып, органикалық еріткіштердің қасиеттерінің экстракция тиімділігіне, сондай–ақ ортаның рН мәнінің прегабалиннің бөлініп шығуына әсері бағаланды. Прегабалинді қан плазмасы мен зәрден оқшаулау әдістемесін әзірлеу тәжірибелері концентрациясы 1, 10 және 100 мкг/мл болатын модельдік қоспалар (зәр және қан плазмасы) негізінде жүргізілді. Экстрагент ретінде 1:1 қатынасындағы бутанол–этилацетат қоспасы сыналды.

**Нәтижелер.** Жүргізілген эксперименттердің нәтижесінде прегабалинді бөліп алудың ең жоғары тиімділігі рН = 5,5 жағдайында бутанол–этилацетат (1:1) қоспасын қолдана отырып, су ортасынан үш мәрте экстракциялау кезінде қол жеткізілетіні анықталды. Аталған жағдайлар оңтайлы деп танылып, прегабалинді қан плазмасы мен зәр үлгілерінен оқшаулау үшін қолданылды.

**Қорытынды.** Зерттеу нәтижесінде қан плазмасы мен зәрден прегабалинді жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы және ультракүлгін детекторлау әдісімен сандық анықтауға арналған сұйықтық–сұйықтық экстракциясының оңтайлы әдістемесі әзірленді. Әдістеме келесі көрсеткіштер бойынша валидацияланды: бөліп алу дәрежесі зәрден 63,15%, қан плазмасынан 53,40%, сызықтылық (1–100 мкг/мл), салыстырмалы стандартты ауытқу (қан плазмасы үшін 2,98%, зәр үшін 2,06%), анықтау шегі (LOD: қан плазмасы үшін 0,3 мкг/мл, зәр үшін 0,3 мкг/мл) және сандық анықтаудың төменгі шегі (LLOQ: қан плазмасы мен зәр үшін 1 мкг/мл). Прегабалинді биологиялық

сұйықтықтардан оқшаулаудың оңтайлы жағдайлары ретінде рН = 5,5 кезінде бутанол–этилацетат (1:1) қоспасымен үш мәрте экстракциялау анықталды.

**Түйінді сөздер:** прегабалин, сұйықты–сұйықтық экстракция, ультракүлгін детекторы бар жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы, биологиялық сұйықтықтар.

**Кіріспе.** Соңғы жылдары клиникалық және химиялық–токсикологиялық практикада психоактивті және дәрілік заттармен, соның ішінде эпилепсияға қарсы препараттармен улану жағдайларының тұрақты өсуі байқалуда, олардың ішінде ерекше орынды прегабалин алады. Прегабалин гамма–амин май қышқылының құрылымдық аналогы болып табылады және оның әрекеті орталық жүйке жүйесіндегі әлеуетті–тәуелді кальций каналдарының альфа2–дельта субъбірліктеріне әсер етуіне байланысты [1]. Бұл өзара әрекеттесу қоздырғыш нейромедиаторлардың бөлінуін төмендетіп, нейрондардың қозғыштығын азайтады [2].

Аталған дәрі неврологиялық бұзылыстарды емдеуде жоғары терапевтік тиімділікке ие, бірақ оны теріс мақсаттарда қолдану және тәуелділікке алып келу қаупі маңызды болып отыр. Үлкен дозаларды қабылдағанда пайда болатын эйфориялық әсер оның рұқсатсыз қолданылуына ықпал етуі көптеген зерттеулердің деректері бойынша анықталып отыр [3].

Терапевтік дозадан көп қолдану немесе бүйрек қызметінің төмендеуі кезінде дәрінің шығарылуының бұзылуы, ауыр жанама реакцияларға әкелуі мүмкін, соның ішінде орталық жүйке жүйесінің басылуы, ұйқышылдық, атаксия, сана шатасуы және тыныс алу тежелуі [4]. Прегабалинді орталық жүйке жүйесін тежейтін басқа заттармен, мысалы опиоидтармен, алкогольмен немесе бензодиазепиндермен бірге қолданғанда ауыр асқынулардың даму ықтималдығы айтарлықтай артады. Прегабалинді артық қолдану есінен тануға және өлімге әкелуі мүмкін [5]. Ұзақ уақыт, бақылаусыз қолдану когнитивті бұзылыстарға, перифериялық ісіктерге, дене массасының ұлғаюына және психоэмоциялық жағдайға теріс әсер етуге, соның ішінде алаңдаушылыққа, депрессивті көріністерге және суицидтік ойларға алып келеді [6, 7].

Аталған қауіптерді ескере отырып, қазіргі химиялық–токсикологиялық практикадағы маңызды міндеттердің бірі – қан плазмасы мен зәр сияқты биологиялық нысандардан прегабалинді бөліп алу, сәйкестендіру және сандық анықтаудың жоғары сезімтал әдістерін әзірлеу болып табылады [8]. Аналитикалық зерттеу молекуланың алифаттық құрылымымен және айқын спектралды сіңіру қабілетінің болмауымен күрделенеді. Дегенмен, әдебиеттерде әртүрлі тәсілдер кеңінен сипатталған, олардың ішінде жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы бар (ЖТСХ) [9, 10], газ–сұйықтық хроматографиясы масс–спектрометриямен [11], жұқа қабатты хроматография және дериватизация қолданатын спектрофотометрлік әдістер [12, 13]. Маңызды рөлді үлгіге дайындық атқарады, ол күрделі биологиялық матрицалардан прегабалинді бөліп алудың тиімділігін арттыру мақсатында сұйықты–сұйықтық және қатты фазалық экстракция әдістерін қолдануды қамтиды [9, 10].

Прегабалинді талдау әдістерін стандартизациялау және валидациялау жедел және созылмалы улану жағдайларын диагностикалау, сондай–ақ сот–химиялық сараптама міндеттерін шешу үшін маңызды рөл атқарады [14].

Осылайша, прегабалинді химиялық–токсикологиялық практикада зерттеудің өзектілігі оның фармакологиялық қасиеттерімен, теріс мақсатта қолдану мәселесінің әлеуметтік маңыздылығының артуымен, артық дозаланғанда жоғары токсикологиялық әсерімен және оны бөліп алу, сәйкестендіру және сандық анықтау әдістерін әзірлеу қажеттілігімен анықталады. Сондықтан, бұл жұмыстың мақсаты – прегабалинді

биологиялық сұйықтықтардан (қан плазмасы, зәр) экстракциялау әдістемесін әзірлеу мақсатында зерттеулер жүргізу.

#### **Материалдар мен әдістер.**

##### *Қолданылған реактивтер мен еріткіштер*

Бөліп алу процесіне органикалық еріткіш табиғатының әсерін зерттеу үшін хлороформ (қайнау температурасы = 61°C), бензол (қ.т. = 81°C), гексан (қ.т. = 69°C), этилацетат (қ.т. = 75°C) және диэтил эфирі (қ.т. = 35°C), бутанол–этилацетат (1:1) (қ.т. = 97°C) сияқты еріткіштер қолданылды.

Зерттелетін қосылысты сулы фазадан бөліп алу тиімділігіне ортаның қышқылдық–негіздік күйі айтарлықтай әсер етеді, осыған байланысты прегабалиннің экстракциялану дәрежесінің рН мәніне тәуелділігі зерттелді. Модельдік ерітінділерді дайындау үшін стандартты буферлік ерітінділер (МЕМСТ 8.135–74, стандартты рН) қолданылды, олардың рН мәндері 1,65; 3,56; 4,01; 5,5; 9,18; 12,43 деңгейінде тұрақтандырылды. рН мәндерін бақылау және верификация «Mettler Toledo» рН–метрі арқылы жүзеге асырылды.

##### *Прегабалинді оқшаулау схемасы*

250 мл көлемді герметикалық тығыз жабылатын конустық колбаларға әртүрлі рН мәндері бар 50 мл буферлік ерітінділер, концентрациясы 100 мкг/мл болатын 1 мл прегабалин жұмыс ерітіндісі және 10 мл органикалық еріткіш қосылды. Алынған жүйелер компоненттердің біркелкі таралуын қамтамасыз ету үшін 15 минут бойы механикалық шайқауышта қарқынды араластырылды. Сынауықты фазалардың өздігінен бөлінуі үшін 5 минут бойы ұстады. Толық бөлінгеннен кейін органикалық фазаны алдын ала кептірілген фарфор табақшаларға 5 г сусыз натрий сульфаты арқылы сүзуден өткізілді. Сүзгі қағазын 3–5 мл органикалық еріткішпен шайып, жуынды фракцияларды негізгі экстрактпен біріктірілді. Алынған экстракттардан органикалық еріткішті ыстық ауа ағынында буландырып, құрғақ қалдыққа дейін алып тастады, содан кейін оны 10 мл қозғалмалы фазаға ерітілді.

Сонымен қатар, су фазасынан прегабалинді бөліп алу процесіне электролиттердің әсері зерттелді. Электролиттер ретінде аммоний сульфаты мен натрий хлоридінің тұздары қолданылды. Прегабалиннің экстракциясының тиімділігіне электролиттердің әсерін эксперименттік зерттеу су–тұз ерітінділерін дайындау арқылы жүргізілді. Екі концентрациялық режимде қолданылды 5% натрий хлориді (NaCl) және 25% аммоний сульфаты ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Бөлгіш құйғышқа кезекпен рН=5,5 болатын 9 мл буферлік ерітінді, 2 мл электролит ерітіндісі және концентрациясы 100 мкг/мл болатын 1 мл прегабалиннің жұмыс ерітіндісі енгізілді. Осыдан кейін бұрын белгіленген жағдайларда сұйықтық–сұйықтық экстракциясы жүргізілді. Қосымша ретінде бутанол–этилацетат (1:1) қоспасымен экстракциялау еселік мақсатты қосылыстың толық бөлініп алынуына әсері бағаланды. Осы мақсатта бір реттік, екі реттік, үш реттік және төрт реттік экстракция жүргізілді. Алынған экстракттардан органикалық еріткішті құрғақ қалдыққа дейін буландырып алып тастағаннан кейін, анализ 10 мл қозғалмалы фазаға ерітіліп, одан әрі оның сандық анықталуы ЖТСХ–УК детектірлеумен әдісімен жүргізілді.

Биологиялық сұйықтықтардан прегабалинді бөліп алу кезінде оны су ортасынан алудың жоғарыда әзірленген шарттары пайдаланылды.

Құрамында 1, 10, 100 мкг/мл прегабалин бар биологиялық сұйықтықтардың модельдік үлгілері дайындалды. Көлемі 5 мл қан плазмасы сынамасына ақуыздарды тұндыру мақсатында рН=2–ге жеткенге дейін 0,1 М тұз қышқылының (HCl) ерітіндісін қостық. Алынған қоспаны 3000 айн/мин (201 × g) 4 °C температурада 5 минут бойы центрифугалады (BioBase центрифугасы, ВКС–ТН21RHD r = 20 мм моделі). Тұнба үстіндегі сұйықтық бөлгіш құйғышқа ауыстырылды және прегабалинді экстракциялау

үшін оңтайлы бейтарап нысанға ауыстырылып, 25% аммиак ерітіндісімен ( $\text{NH}_3$ )  $\text{pH} = 5,5$ -ке дейін сілтіленді. Одан әрі 1:1 арақатынасында бутанол–этилацетат қоспасымен экстракция жүргізілді. Экстракцияны үш рет қайталап, әр жолы 5–10 мл бутанол–этилацетат 1:1 қоспасын қолданылды. Сығындыны 5 г сусыз натрий сульфаты бар сүзгі қағазы арқылы біріктіріліп, сүзгіден өткізілді. Органикалық еріткішті сүзіндіден бөлме температурасында булану жолымен алып тастады. Содан кейін құрғақ қалдықты 10 мл жылжымалы фазада ерітеді.

Құрамында 1, 10, 100 мкг/мл прегабалин бар 10 мл несептің көлемі ақуыздарды тұндыру мақсатында 0,1 М концентрациясымен тұз қышқылының ( $\text{HCl}$ ) ерітіндісімен  $\text{pH} = 2$  деңгейіне дейін жеткізілді. Алынған қоспаны 3000 айн/мин ( $201 \times \text{g}$ ) 4 °С температурада 5 минут бойы центрифугалады (BioBase центрифугасы, ВКС–ТН21RHD  $r = 20$  мм моделі). Тұнба үстіндегі сұйықтық бөлгіш құйғышқа ауыстырылды және прегабалинді экстракциялау үшін оңтайлы бейтарап нысанға ауыстырылып, 25% аммиак ерітіндісімен ( $\text{NH}_3$ )  $\text{pH} = 5,5$ -ке дейін сілтіленді. Одан әрі 1:1 ара қатынасында бутанол–этилацетат қоспасымен экстракция жүргізілді. Экстракцияны үш рет қайталап, әр жолы 5–10 мл бутанол–этилацетат 1:1 қоспасын қолданылды. Сығындыны 5 г сусыз натрий сульфаты бар сүзгі қағазы арқылы біріктіріліп, сүзгіден өткізілді. Содан кейін құрғақ қалдықты 10 мл жылжымалы фазада ерітеді. Алынған ерітінді 0,45 мкм көлемдегі мембраналық сүзгі арқылы сүзілген.

*Деректерді статистикалық өңдеу және әдістің валидациясы*

Сандық анықтау ЖТСХ–УК әдісімен жүргізілді.

Талдау уақыты – 7 минут.

Сынаманы енгізу көлемі – 20 мкл.

Баған температурасы – бөлмелі, 25° С.

Бағанша – ZORBAX Eclipse Plus  $\text{C}_{18}$  (150× 4,6 мм, 5 мкм) Agilent Technologies.

Режим – изократиялық (20% метанол – 80% буфер  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ).

Ағын жылдамдығы: 1,0 мл/мин.

Буфер құрамы – 2,72 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  тазалығы I типті судың 1 литрінде (0,02 М,  $\text{pH} \sim 4.4$ ).

Жылжымалы фазаны сүзу – нейлон сүзгілермен сүзу 47 мм, араның мөлшері 0.45 мкм (5191–4338) және вакууммен сүзу жүйелері Infinity Lab Solvent Filtration Assembly (5191–6776).

Толқын ұзындығы – 198 нм.

Деректерді өңдеу Microsoft Excel 2020 бағдарламалық жасақтамасын пайдалана отырып жүргізілді.

Сондай-ақ метрологиялық сипаттамалар бағаланды: алу дәрежесі (Recovery %), сызықтық, дәлдігі (салыстырмалы стандартты ауытқу, RSD), анықтау шегі (LOD) және биоаналитикалық әдістерді валидациялау жөніндегі халықаралық ұсынымдарға сәйкес сандық анықтау шегі (LLOQ).

Биологиялық матрицалардан прегабалин экстракциясы бойынша эксперименттердің нәтижелері валидацияланды. Ұсынылған шарттар ерекшелік, сызықтық және қайталану критерийлеріне сәйкестігін көрсетті.

**Нәтижелер.** Жүргізілген экспериментте су ерітінділерінен, қан плазмасынан және зәрден прегабалинді алу тиімділігі мынадай жағдайларға байланысты бағаланды: оқшаулаушы агенттің тұндыру сатысындағы табиғаты, экстрагенттің табиғаты, модельдік қоспаға енгізілетін заттың мөлшері.

Прегабалин экстракциясы үшін органикалық еріткіштерді таңдау полярлығы, сутегі байланыстарының пайда болу қабілеті және басқа да физикалық–химиялық сипаттамалары бойынша ерекшеленетін қосылыстарды қамтитын кеңейтілген скрининг жүргізу қажеттілігіне байланысты болды. Зерттеуге полярлық емес (гексан), орташа

полярлық (бензол, хлороформ) және полярлық апротонды (этилацетат, диэтил эфирі) еріткіштер енгізілді. Мұндай тәсіл ортаның диэлектрлік өткізгіштігінің талдауды бөлу коэффициентіне әсерін бағалауға мүмкіндік береді.

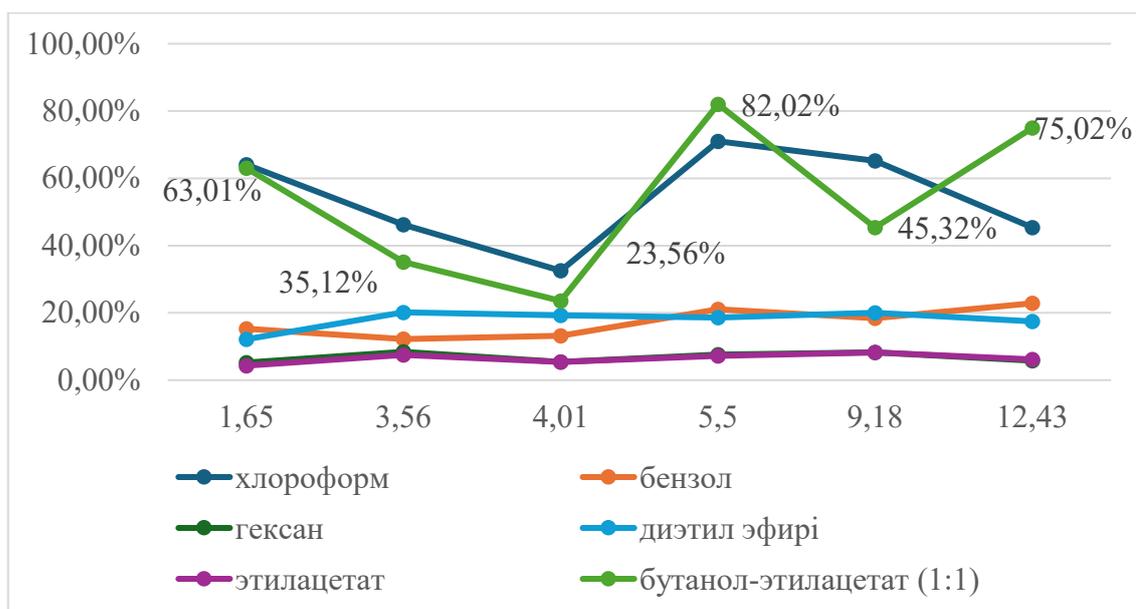
Таңдалған барлық еріткіштер салыстырмалы түрде төмен қайнау температураларымен (35–97°C) сипатталады, бұл экстракттарды аялауыш температуралық режимдерде жылдам буландыру мүмкіндігін қамтамасыз етеді, прегабалиннің термиялық ыдырау қаупін азайтады және талдаудың жылдамдылығын арттырады. Атап айтқанда, хлороформ аналиттің амин тобын сольватациялауға ықпал ететін тиімді сутектік байланыс доноры ретінде қарастырылды, ал бутанол–этилацетаттың (1:1) екілік жүйесі спиртті компоненттің гидроксил топтарының болуы есебінен цвиттер–иондық формаларға қатысты экстракциялау қабілетін бағалау мақсатында енгізілді. Гександы қолдану матрицаның липидтік компоненттерінің коэкстракциялану дәрежесін анықтауға мүмкіндік берді, бұл компоненттер кейінгі анықтауға кедергі келтіруі мүмкін.

Бензол скринингте орташа полярлы салыстырмалы еріткіш ретінде пайдаланылды, бірақ іс жүзінде ұсынылған экстрагент ретінде емес. Прегабалинді алу дәрежесі туралы деректер кестелерде берілген.

**Кесте 1.** Су ерітінділерінен прегабалинді экстракциялауға ортаның рН мәні мен органикалық еріткіштің әсері бойынша зерттеу нәтижелері (%)

рН орта	Органикалық еріткіштер					
	хлороф орм	бензол	гексан	диэтил эфирі	этилацетат	бутанол–этил ацетат (1:1)
	Бөлініп алынатын зат мөлшері					
1,65	64,02	15,26	5,23	12,15	4,31	63,01
3,56	46,26	12,21	8,42	20,16	7,51	35,12
4,01	32,53	13,19	5,42	19,31	5,42	23,56
5,5	71,01	21,06	7,63	18,56	7,21	82,02
9,18	65,21	18,37	8,23	20,01	8,23	45,32
12,43	45,37	22,85	5,81	17,50	6,21	75,02

1 кестенің деректері бойынша бес зерттелген органикалық еріткіштердің арасында мақсатты қосылыстарды экстракциялау тиімділігі бутанол–этилацетатты (1:1) (82,02%) пайдалану кезінде ең жоғары болды. Ең төменгі көрсеткіштер гексан (5,23%) және этилацетат (4,31%) үшін тіркелді.



**Сурет 1.** Су ерітінділерінен прегабалинді экстракциялауға ортаның рН мәні мен органикалық еріткіштің әсері бойынша зерттеу нәтижелері

1 суретте су ерітіндісінен прегабалиннің ең жоғары шығымы (82,02%) органикалық еріткіш ретінде бутанол–этилацетатты (1:1) қолдану жолымен рН = 5,5 мәнінде қамтамасыз етілгенін растайтын деректер ұсынылған.

Бутанол–этилацетат (1:1) қоспасымен экстракция еселігінің әсерін зерттеу рН = 5,5 оңтайлы мәні кезінде электролиттер қосылмай бір реттік экстракция 32,01% заттың, екі реттік – 53,20% заттың алынуын қамтамасыз ететінін, ал үш реттік экстракция 82,02% алу дәрежесіне жетуге мүмкіндік беретінін көрсетті. Экстракцияның үшінші циклынан кейін талдау шығуының өсуінің айтарлықтай баяулауы байқалады. Циклдар санының одан әрі ұлғаюы (4 және одан да көп) сандық көрсеткіштердің шамалы ғана өзгеруіне алып келеді, бұл үш еселенген экстракцияны осы эксперимент жағдайында жұмсалған уақыт пен алу толықтығының арақатынасы тұрғысынан оңтайлы етеді. Үш мәрте экстракцияны таңдау аз еңбек сыйымдылығы мен органикалық еріткіштердің шығыны кезінде салыстырмалы алу дәрежесін қамтамасыз ететін ұтымды жеткіліктілік қағидатына негізделген (Кесте 2).

**Кесте 2.** Прегабалинді бутанол–этилацетат (1:1) қоспасымен сұйықты–сұйықтық экстракциясының тиімділігіне электролиттердің әсері бойынша нәтижелер (%)

Электролит	Экстракция дәрежесі және бөлініп алынған прегабалин мөлшері			
	Бір реттік экстракция	Екі реттік экстракция	Үш реттік экстракция	Төрт реттік экстракция
	%	%	%	%
Электролитсіз	32,01	53,2	82,02	80,56
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	28,31	50,2	67,4	70,1
NaCl	28,01	48,2	63,1	67,2

3 кестеде ұсынылған деректер екі маңызды биологиялық матрицадан (қан плазмасы мен зәр) прегабалиннің сұйықты–сұйықтық экстракциясының тиімділігін бағалаудың

негізгі нәтижелерін көрсетеді. Зәрден прегабалинді экстракциялау ең жоғары орташа бөліну дәрежесін көрсетті 63,15%.

Қан плазмасы үлгілерінде орташа бөліну пайызы қанағаттанарлық, бірақ 53,40%–дан төмен болды. Қан плазмасындағы тиімділіктің төмендеуі әдеттегідей және прегабалиннің плазмалық ақуыздармен және липидтермен байланысуына негізделген неғұрлым айқын матрицалық әсермен байланысты болуы мүмкін, бұл оның экстрагенттің органикалық фазасына толық өтуіне кедергі келтіреді.

Биоаналитикалық әдістемені валидациялау ІСН М10 (2019/2022) [15] нұсқаулығына қатаң сәйкестікте жүргізілді. Аналиттің жоғалуын барынша азайтатын сұйықты–сұйықтық экстракциясы кезеңінің жоғары тиімділігі мен қайталанушылығына байланысты, сандық бағалау сыртқы стандарт әдісі бойынша орындалды. Ішкі стандарттың болмауы матрицалық әсердің ықпалын ескеруге мүмкіндік беретін, сынама дайындаудың ұқсас процедурасынан өткен бос биоматериалдың модельдік сынамалары негізінде құрылған калибрлеу графиктерін пайдалану арқылы өтелді. Ұсынылған жағдайларға жүргізілген валидация қан плазмасы мен зәрдегі прегабалин мөлшерін бағалау үшін әдістеменің жарамдылығын растады.

**Кесте 3.** Прегабалинді қан плазмасы мен зәрден экстракциялау нәтижелері

Модельдік қоспалар	Модельдік қоспадағы прегабалин концентрациясы, 1 мкг/мл	Модельдік қоспадағы прегабалин концентрациясы, 10 мкг/мл	Модельдік қоспадағы прегабалин концентрациясы, 100 мкг/мл
Қан плазмасы	52,49%	53,15%	53,40%
Зәр	63,04%	62,86%	63,15%

4 кестеде алынған метрологиялық деректерді талдау мынадай қорытындылар жасауға мүмкіндік береді: әдістеменің 1–ден 100 мкг/мл–ге дейінгі шоғырлану диапазонындағы сызықтық тәуелділікпен сипатталатыны анықталды, бұл прегабалиннің клиникалық маңызы бар уытты шоғырлану саласын қамтиды. Детерминация коэффициенті  $R^2 > 0,99$  астам болды, бұл әдістің жоғары талдамалық сенімділігін растайды.

Екі матрица үшін де салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD) 3% –дан аспайды (қан плазмасы үшін 2,98% және несеп үшін 2,06%). Бұл әдістеменің жоғары дәлдігі мен тұрақтылығын айғақтайды.

Сандық анықтаудың төменгі шегі (LLOQ) 1 мкг/мл деңгейінде қан плазмасы мен несептегі прегабалиннің ең аз шоғырлануы ретінде белгіленді, ол үшін бес параллель анықтама барысында қолайлылық критерийлеріне қол жеткізілді: салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD) 20% –дан аспады, ал сигнал/шу қатынасы (S/N) кемінде 10:1. Аталған концентрация калибрлеу графигінің төменгі нүктесіне сәйкес келеді.

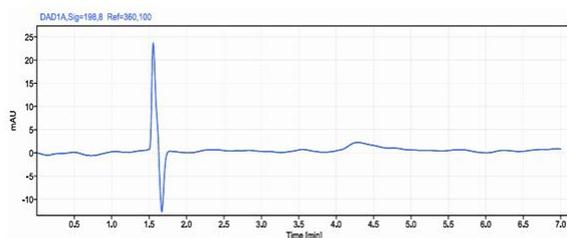
3:1 сигнал/шу арақатынасына қарай есептелген табу шегі (LOD) 0,3 мкг/мл құрады, бұл әдістің жоғары сезімталдығын растайды және сандық анықтау шегінен төмен заттың іздік мөлшерін сенімді сәйкестендіруге мүмкіндік береді. Алынған деректерді талдау (4–кесте) сызықтықтың белгіленген диапазоны (1–100 мкг/мл) прегабалиннің терапиялық және уытты шоғырлануының аумағын толығымен жабатынын көрсетеді. Жұмыс концентрациясы үшін жоғары детерминация коэффициентінің мәні ( $R^2 > 0,99$ ) және төмен RSD мәндері (3%–дан артық емес) әзірленген ЖТСХ–УК әдістемесінің дәлдігі мен талдамалық сенімділігін растайды.

**Кесте 4.** Прегабалинді сандық анықтау үшін әзірленген ЖТСХ–УК әдістемесінің метрологиялық параметрлері

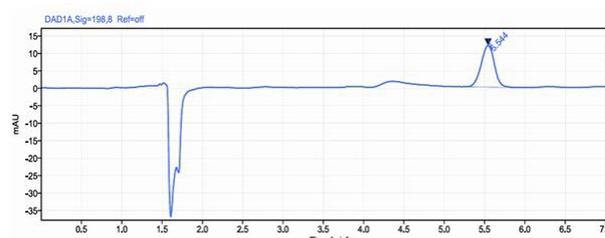
Параметрлер	Бірлік	Қан плазмасы	Зәр
Сызықтық ауқымы (LDR)	мкг/мл	1–100 мкг/мл	1–100 мкг/мл
Детерминация коэффициенті	–	0,99	0,99
Табу шегі (LOD)	мкг/мл	0,3 мкг/мл	0,3 мкг/мл
Сандық анықтау шегі (LLOQ)	мкг/мл	1 мкг/мл	1 мкг/мл
Салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD %)	–	2,98 %	2,06 %
Стандартты ауытқу (SD %)	мкг/мл	16 мкг/мл	13 мкг/мл

2 суретте ЖТСХ–УК әдісімен алынған прегабалиннің төрт түрлі хроматограммасы көрсетілген: мұндағы бос сынама (а) жүйенің тазалығын дәлелдесе, 100 мкг/мл концентрациялы стандартты үлгі (б) прегабалиннің нақты ұсталу уақытын (шамамен 5.544 мин) айқындайды, ал зәр (в) және қан плазмасынан (г) оқшауланған үлгілердегі ұқсас уақытта пайда болған айқын шыңдар (пиктер) биологиялық матрицалардан заттың сәтті бөлініп алынғанын және оның осы орталарда нақты сәйкестендірілгенін растайды.

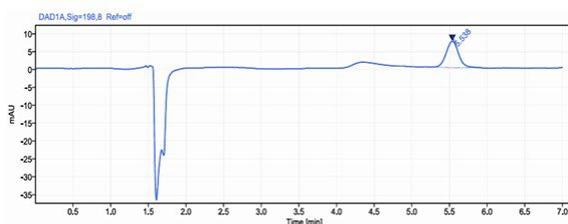
Әдістің іріктемелігі бос сынаманы талдау кезінде прегабалинді ұстап тұру уақыты саласында биобъектілер матрицасының компоненттерінен талдамалық сигналдардың болмауымен расталды.



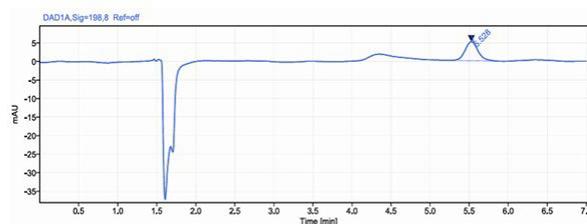
а. Бос сынаманың хроматограммасы



б. Концентрациясы 100 мкг/мл прегабалин хроматограммасы



в. Зәрден оқшауланған прегабалин хроматограммасы



г. Қан плазмасынан оқшауланған прегабалин хроматограммасы

## Сурет 2. ЖТСХ–УК әдісімен алынған прегабалиннің хроматограммалары

5 кестедегі мәліметтер талдау әдістемесінің жоғары дәлдігі мен дұрыстығын айғақтайды. Зерттелетін үш түрлі концентрация деңгейінде 1 мкг/мл, 50 мкг/мл және 100 мкг/мл табылған орташа мәндердің нақты мөлшерге сәйкестігі 97,0–99,5% аралығында болуы жүйелі қателіктің аздығын көрсетсе, дәлдік көрсеткішінің 1,8–4,5% шегінде

сақталуы нәтижелердің қайталану деңгейінің жоғары екенін және бұл аналитикалық әдістің биологиялық сынамаларды сенімді түрде анықтауға толық жарамды екенін білдіреді.

Осылайша, әзірленген экстракция рәсімі химиялық–токсикологиялық сараптама шеңберінде екі биологиялық ортада да прегабалинді сандық анықтау үшін сенімді және валидті деп танылады.

**Кесте 5. Дәлдік және дұрыстық кестесі (Accuracy and Precision)**

Қосылған концентрация (мкг/мл)	Табылған концентрация (орташа мән)	Дұрыстығы, %	Дәлдік, %
1,0	0,98	98,0	4,5
50,0	48,5	97,0	2,1
100,0	99,5	99,5	1,8

**Талқылау.** Жүргізілген зерттеу шеңберінде прегабалинді сұйықты–сұйықтық экстракция әдісімен оқшаулау үшін жағдайлар айқындалған, бұл кейінгі ЖТСХ–УК талдау үшін негізгі кезең болып табылады. Модельді су ерітінділерінен прегабалин алудың ең жоғары тиімділігіне  $pH = 5,5$  мәні кезінде әлсіз қышқылды–бейтарап ортада қол жеткізілетіні эксперименттік түрде анықталды. Бұл жағдайларда экстрагент ретінде органикалық еріткіштер бутанол–этилацетат (1:1) қоспасын пайдалану кезінде шығарудың ең жоғары дәрежесі 82,02%–ды құрады. Күшті сілтілі ортада  $pH = 12,4$  сондай экстракциялық жүйені қолданған кезде шығарудың жоғары дәрежесі байқалғанына қарамастан, бірақ  $pH = 5,5$  оңтайлы болып таңдалды, өйткені дәл осы  $pH$  мәні кезінде прегабалиннің неғұрлым толық алынуы және биологиялық матрицалармен жұмыс істеу кезінде нәтижелердің жақсы жаңғыртылуы қамтамасыз етілді.

Химиялық–токсикологиялық талдау шеңберінде прегабалинді алу үшін оңтайлы мән ретінде  $pH = 5,5$  таңдау амфотерлік қосылыс ретінде оның физикалық–химиялық қасиеттеріне негізделген. Прегабалин иондаудың екі константасына ие:  $pK_{a1} = 4,2$  (карбоксылды топ) және  $pK_{a2} = 10,6$  (амин топ).

Алынған нәтижелер цвиттер–ион нысанындағы прегабалин бар екендігі туралы теориямен үйлеседі.  $pH = 5,5$  диапазонында молекула электрбейтарап жағдайда (изоэлектрлік аймақ), бұл оның гидратациясын және су фазасындағы ерігіштігін азайтады. Бұл аналитті органикалық еріткіштер жүйесіне бөлу үшін қолайлы жағдайлар жасайды және экстракцияның тиімділігін арттырады.

Бес сынақтан өткен органикалық еріткіштерді салыстыру бутанол–этилацетат (1:1) неғұрлым селективті және тиімді экстрагент болып табылатынын растады, ал гексан (5,23%) және этилацетат (4,31%) сияқты полярлық емес еріткіштер экстракцияның ең төменгі нәтижелерін көрсетті. Экстракция еселігін бағалау (1:1) бутанол–этилацетатты үш мәрте алу 82,02% –ға дейін оңтайлы болып табылатынын көрсетті, өйткені жиіліктің одан әрі төрт есе ұлғаюы алу дәрежесінің елеулі өсуіне (80,56%) әкелген жоқ, бұл үш мәрте экстракцияны неғұрлым орынды етеді.

$NaCl$  және  $(NH_4)_2SO_4$  электролиттерін экстракциялық жүйеге енгізумен қосымша эксперименттер алу тиімділігіне оң әсерін көрсетпеді, ал кейбір жағдайларда оның азаюына әкелді, бұл әзірленген сұйықты–сұйықтық экстракциясы үшін ерімталдандырмағыш қосудың қажеттілігінің жоқтығын көрсетеді.

Әзірленген шарттар биологиялық матрицалардан прегабалин экстракциясы үшін қолданылды. Оқшаулау нәтижелері әдістің сенімділігін растады: несептен алудың

орташа дәрежесі 63,15% (RSD = 2,06%), ал қан плазмасынан –53,40% (RSD = 2,98%) құрады.

Несептен алудың неғұрлым жоғары пайызы прегабалин бүйрек арқылы іс жүзінде өзгеріссіз шығарылуымен түсіндіріледі [16] және несептегі матрицалық әсер азырақ көрінеді. Қан үлгілеріндегі тиімділіктің төмендеуі прегабалиннің плазма ақуыздарымен және липидтермен байланысуына байланысты неғұрлым айқын матрицалық әсермен байланысты болуы мүмкін, бұл оның экстрагенттің органикалық фазасына толық өтуіне кедергі келтіреді. Дегенмен, шығарудың қол жеткізілген көрсеткіштері, ең бастысы – жоғары өндірілетіндігі (RSD төмен мәндері) сандық талдау үшін әдістеменің валидтілігі мен сенімділігін растайды.

198 нм кезінде тікелей анықтаумен ЖТСХ–УК әдісін таңдау оның қолжетімділігіне, үнемділігіне және алдын ала дериватизациясыз талдау жүргізу мүмкіндігіне негізделген. Бұл сынама даярлау рәсімін айтарлықтай жеңілдетуге және ұшпа немесе флуоресцентті туындыларды алуды талап ететін әдістемелермен салыстырғанда зерттеудің жалпы уақытын қысқартуға, сондай-ақ хромато–масс–спектрометриялық әдістермен салыстырғанда талдаудың өзіндік құнын төмендетуге мүмкіндік береді.

Масс–спектрометриялық детекторы бар сұйық хроматография (СХ–МС/МС) 1 нг/мл деңгейінде сандық анықтау шегімен неғұрлым жоғары сезімталдықты қамтамасыз ететініне қарамастан [17], ЖТСХ–УК таңдалған әдісінің рұқсат ету қабілеті прегабалиннің терапиялық және уытты концентрацияларын сенімді анықтау үшін жеткілікті болып табылады. Біз әзірлеген әдістеде сандық анықтау шегі 1 мкг/мл құрайды, бұл дағдылы химиялық–токсикологиялық талдау үшін барабар шек болып табылады. Бұл қан плазмасындағы прегабалиннің клиникалық маңызды және ықтимал уытты шоғырлануы 1 мкг/мл және одан жоғары диапазонда болуымен расталады [18, 21].

Бұдан басқа, прегабалин үшін басқа әдістерден айырмашылығы, мысалы, 1–фтор–2,4–динитробензолды [19] пайдалана отырып, баған алдындағы дериватизацияның күрделі және көп еңбекті қажет ететін кезеңін талап етеді, біздің әдіс осы кезеңнен құтылуға мүмкіндік береді. Дериватизациялау кезеңінің болмауы жалған нәтижелер тудыруы немесе хроматографиялық бөлінудің шешілуін төмендетуі мүмкін артық дериватизациялаушы реагенттерден ықтимал интерференцияға байланысты проблемаларды жояды [20].

Осылайша, тікелей ЖТСХ–УК талдаумен үйлесімде сұйықты–сұйықтық экстракциясының әзірленген әдістемесі прегабалинді жедел химиялық–токсикологиялық талдау үшін пайдаланылатын сенімді, жоғары мамандандырылған және экономикалық тиімді рәсім болып танылады.

**Қорытынды.** Жүргізілген зерттеу нәтижесінде ЖТСХ–УК әдісімен сандық анықтау үшін қан мен зәр плазмасынан прегабалинді сұйықты–сұйықтық экстракциясының оңтайлы әдістемесі әзірленді. Биологиялық матрицалардан прегабалинді оқшаулау үшін органың оңтайлы мәні рН = 5,5 болып табылатыны анықталды. Бұл мәнде аналит молекуласы цвиттер–ион (изоэлектрлік облыс) күйінде болады, бұл оның сулы фазада ерігіштігін барынша азайтады және органикалық еріткішке таралуы үшін қолайлы жағдайлар жасайды.

Экстрагент ретінде 1:1 ара қатынасында бутанол–этилацетат қоспасын пайдалану прегабалинді неғұрлым тиімді алуды қамтамасыз ететіні эксперименталды түрде дәлелденді. Бұл еріткіштер жүйесі алынатын аналиттің жоғары тазалығын сақтай отырып, 53,40%–63,15% деңгейінде алу дәрежесіне қол жеткізуге мүмкіндік береді.

ЖТСХ–УК (198 нм) әзірленген әдістеме жоғары дәлдікпен (3% –дан кем RSD) және 1–100 мкг/мл диапазонындағы сызықтықпен сипатталады. Сандық анықтау шегі (1 мкг/мл) жіті улануларды диагностикалау міндеттеріне толық сәйкес келеді.

Ұсынылған әдіс экономикалық қолжетімді және қымбат тұратын масс–спектрометриялық зерттеулерге шұғыл балама болып табылады. Әдістеме жіті улануға күдікті кезде прегабалинді күнделікті талдау үшін химиялық–токсикологиялық бөлімшелер мен сот–медициналық сараптама зертханаларын практикаға енгізу үшін ұсынылады.

**Мүдделер қақтығысы.** Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

**Авторлардың үлестері.** Тұжырымдаманы әзірлеу, А.Б. П.Н.; Жоба жазу, П.Н.; Жазу және редакциялау, А.Б., П.Н., З.У; Деректерді жинау және талдау, П.Н., З.У. К.С., Е.Н.

**Қаржыландыру.** Бұл жұмысты қаржыландыру көздері жоқ.

**Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме.** Осы зерттеудің нәтижелерін қолдайтын деректер мақала мәтінінің ішінде қамтылған.

### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Taylor C, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2–delta (alpha2–delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *J Epilepsy Res.* 2007; 73(2): 137–50. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.09.008>
2. Antunovic M, Vucinic S, Kotur–Stevuljevic J, et al. Rise of pregabalin poisoning and abuse cases in serbia: a ten–year retrospective study. *Int J Gen Med.* 2023; 16:1239–1250. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S405616>
3. Cross AL, Viswanath O, Sherman AL. Pregabalin. [Updated 2024 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470341/>
4. Isoardi KZ, Polkinghorne G, Harris K, Isbister GK. Pregabalin poisoning and rising recreational use: a retrospective observational series. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 86(12), 2435–2440. <https://doi.org/10.1111/bcp.14348>
5. Hahn J, Jo Y, Yoo SH, et al. Risk of major adverse events associated with gabapentinoid and opioid combination therapy: A systematic review and meta–analysis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:1009950. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1009950>
6. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, et al. Abuse potential of pregabalin: a systematic review. *CNS Drugs.* 2016; 30(1), 9–25. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0303-6>
7. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia.* 2011; 52(4), 826–836. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02966.x>
8. Kashaba MY, et al. Novel HPLC–UV method for determination of pregabalin in human plasma: application to pharmacokinetic study. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.* 2020; 43 (19–20), 834–840. <https://doi.org/10.1080/10826076.2020.1773546>
9. Mudiam MK, Chauhan A, Jain R, Ch R, Fatima G, Malhotra E, Murthy RC. Development, validation and comparison of two microextraction techniques for the rapid and sensitive determination of pregabalin in urine and pharmaceutical formulations after ethyl chloroformate derivatization followed by gas chromatography–mass spectrometric analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2012 Nov; 70, 310–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.05.001>
10. Karavadi T, Challa B. Bioanalytical method development and validation of pregabalin in rat plasma by solid phase extraction with HPLC–MS/MS: Application to a pharmacokinetic study. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.* 2014; 37, 130–144. <https://doi.org/10.1080/10826076.2012.738617>

11. Hitchcock ML, Marginean I. Enantiomeric identification of pregabalin by GC–MS via methylation and S–TPC chiral derivatization. *J Forensic Sci.* 2018; 64(2), 406–412. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13888>
12. Bali A, Gaur P. A novel method for spectrophotometric determination of pregabalin in pure form and in capsules. *Chemistry Central journal.* 2011; 5(59). <https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-59>
13. Ghanem A, Abo el–Atta H, Shabka O, El–Hak S. Detection of pregabalin in urine using Thin Layer Chromatography: an Egyptian study. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology.* 2015; 23, 67–80. <https://doi.org/10.21608/mjfmct.2015.47317>
14. Antunovic M, Dzudovic J, Kilibarda V, et al. Validation of the rapid and simple LC–MS/MS method for the quantification of pregabalin in plasma of acutely poisoned patients. *Acta Chromatographica*, 2023; 36(2), 106–113. <https://doi.org/10.1556/1326.2023.01104>
15. ICH M10. ICH Guideline M10 on Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2022. Available at: [https://database.ich.org/sites/default/files/M10\\_Guideline\\_Step4\\_2022\\_0524.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M10_Guideline_Step4_2022_0524.pdf)
16. Patsalos PN. Pregabalin. In: *Antiepileptic drug interactions.* Springer, Cham. 2016; [https://doi.org/10.1007/978-3-319-32909-3\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32909-3_19)
17. Chennuru LN, Choppari T, Nandula RP, et al. Direct separation of pregabalin enantiomers using a zwitterionic chiral selector by High Performance Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry and Ultraviolet Detection. *Molecules.* 2016; 21, 1578. <https://doi.org/10.3390/molecules21111578>
18. Limon KN, Sue P. Pregabalin concentrations: establishing ‘normal’ and ‘cause for concern’ concentration ranges in postmortem blood. *Journal of Analytical Toxicology*, 2025; 49 (4), 272–279. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaf005>
19. Mostafa M, Mohamed H, Mostaf O, et al. Validated HPLC methodology for pregabalin quantification in human urine using 1–fluoro–2,4–dinitrobenzene derivatization. *Drug Analytical Research.* 2025; 8, 38–43. <https://doi.org/10.22456/2527-2616.143059>
20. Mandal U, Sarkar AK, Gowda K, et al. Determination of pregabalin in human plasma using LC–MS–MS. *Chromatographia.* 2008; 67, 237–243. <https://doi.org/10.1365/s10337-007-0440-2>
21. Rebecca H, Anne DeP, David LB, Tim R, Yale HC, Edward JC. Urine drug testing of chronic pain patients. IV. prevalence of gabapentin and pregabalin. *Journal of Analytical Toxicology*, 2011 35 (6), 357–359, <https://doi.org/10.1093/anatox/35.6.357>

#### Авторлар туралы мәліметтер

@Пархатқызы Наргиз, «Астана медицина университеті» КеАҚ–ның фармацевтикалық пәндер кафедрасының докторанты, Астана, Қазақстан, [nargizparkhatkyzy@gmail.com](mailto:nargizparkhatkyzy@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0001-5115-9578>.

Шукирбекова Алма Боранбековна, ф.ғ.д., «Астана медицина университеті» КеАҚ–ның фармацевтикалық пәндер кафедрасының профессоры, Астана, Қазақстан, [shukirbekova.a@gmail.com](mailto:shukirbekova.a@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3316-5584>.

Усманиева Зумрат Уктамовна, ф.ғ.д., профессор, Білім беру және зерттеулер фармацевтикалық институтының аналитикалық және фармацевтикалық химия кафедрасының меңгерушісі, Ташкент, Өзбекстан, [usmanalieva1970@mail.ru](mailto:usmanalieva1970@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-1583-3863>.

Алтынбеков Куаныш Сагатович, м.ғ.д., Астана қаласы әкімдігінің «Қалалық психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ МКК–ның директоры, «Астана медицина

университеті» КеАҚ–ның психиатрия, наркология және клиникалық психология кафедрасының құрамдастырылған профессоры, Астана, Қазақстан, kaltynbekov595@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>.

Адилъбеков Ерлан Нурланович, магистр, «ProLabSupport (ПроЛабСаппорт)» ЖШС Оқу орталығының менеджері, Астана, Қазақстан, yerlan.a@prolabsupport.kz, <https://orcid.org/0000-0002-2621-5646>.

#### **Сведения об авторах**

@Пархатқызы Наргиз, докторант кафедры фармацевтических дисциплин НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан. nargizparkhatkyzy@gmail.com <https://orcid.org/0009-0001-5115-9578>.

Шукирбекова Алма Боранбековна, д.ф.н., профессор кафедры фармацевтических наук НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, shukirbekova.a@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3316-5584>.

Усманиева Зумрат Уктамовна, д.ф.н., профессор, заведующая кафедры аналитической и фармацевтической химии Фармацевтического института образования и исследований. Ташкент, Узбекистан, usmanalieva1970@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1583-3863>.

Алтынбеков Куаныш Сагатович, д.м.н., директор ГКП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата города Астана, ассоциированный профессор кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, kaltynbekov595@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>.

Адилъбеков Ерлан Нурланович, магистр, менеджер Учебного центра ТОО «ProLabSupport (ПроЛабСаппорт)», Астана, Казахстан, yerlan.a@prolabsupport.kz, <https://orcid.org/0000-0002-2621-5646>.

#### **Information about authors**

@Parkhatkyzy Nargiz, PhD student, Department of Pharmaceutical Disciplines, NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan, nargizparkhatkyzy@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5115-9578>.

Shukirbekova Alma Boranbekovna, PhD, Professor of the Department of Pharmaceutical Sciences, NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan, shukirbekova.a@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3316-5584>.

Usmanalieva Zumrat Uktamovna, PhD, Professor, Head of the Department of Analytical and Pharmaceutical Chemistry, Pharmaceutical Institute of Education and Research, Tashkent, Uzbekistan, usmanalieva1970@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1583-3863>.

Altynbekov Kuanish Sagatovich, PhD, Director of the SCE on the REM «City Mental Health Center» of the Akimat of Astana, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Clinical Psychology, NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan, kaltynbekov595@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>.

Adilbekov Erlan Nurlanovich, Master, Manager of the Training Center of «ProLabSupport» LLP, Astana, Kazakhstan, yerlan.a@prolabsupport.kz, <https://orcid.org/0000-0002-2621-5646>.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЭКСТРАКЦИИ ПРЕГАБАЛИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Н. ПАРХАТҚЫЗЫ<sup>1</sup>, А.Б. ШУКИРБЕКОВА<sup>1</sup>, З.У. УСМАНАЛИЕВА<sup>2</sup>,  
К.С. АЛТЫНБЕКОВ<sup>3</sup>, Е.Н. АДІЛЬБЕКОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Фармацевтический институт образования и исследований, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> ГКП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата города Астаны, Астана, Казахстан

<sup>4</sup> ТОО «ProLabSupport (ПроЛабСаппорт)», Астана, Казахстан

### Аннотация

**Введение.** В случаях острого отравления эффективное оказание экстренной медицинской помощи требует точного установления причины интоксикации. В рамках химико–токсикологического анализа ключевое значение имеет идентификация токсического вещества в биологических объектах, таких как плазма крови и моча. Одним из наиболее важных этапов анализа является его выделение из исследуемых матриц.

**Цель.** Разработка методики экстракции прегабалина из биологических жидкостей (плазмы крови и мочи).

**Материалы и методы.** Для изучения экстракции прегабалина из водных растворов применяли метод жидкость–жидкостной экстракции с использованием стандартных растворов прегабалина с концентрацией 100 мкг/мл. Для разработки оптимальной методики изолирования прегабалина из биологических жидкостей проводили серию экспериментов по экстракции из водной среды при различных условиях. Оценивали влияние свойств органических растворителей на эффективность извлечения с использованием растворителей различной полярности, а также влияние рН среды на извлечение прегабалина. Эксперименты по разработке методики изолирования прегабалина из плазмы крови и мочи проводили с использованием модельных смесей с концентрацией прегабалина 1, 10 и 100 мкг/мл. В качестве экстрагента была апробирована смесь бутанол–этилацетат в соотношении 1:1.

**Результаты.** По результатам проведенных экспериментов установлено, что наибольшая эффективность извлечения прегабалина достигается при трехкратной экстракции из водной среды с использованием смеси бутанол–этилацетат (1:1) при рН = 5,5. Указанные условия признаны оптимальными и использовались для изолирования прегабалина из образцов плазмы крови и мочи.

**Заключение.** В результате исследования разработана оптимальная методика жидкость – жидкостной экстракции прегабалина из плазмы крови и мочи, предназначенная для количественного определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием. Методика валидирована по следующим показателям: степень извлечения из мочи 63,15%, из плазмы крови – 53,40%, линейность (1–100 мкг/мл), относительное стандартное отклонение (2,98% для плазмы крови и 2,06% для мочи), предел обнаружения (LOD: для плазмы крови – 0,3 мкг/мл, для мочи – 0,3 мкг/мл) и нижний предел количественного определения (LLOQ: 1 мкг/мл для плазмы крови и мочи). Установлено, что оптимальными условиями изолирования прегабалина из биологических жидкостей являются трехкратная экстракция смесью бутанол–этилацетат (1:1) при рН = 5,5.

**Ключевые слова:** прегабалин, жидкость–жидкостная экстракция, высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием, биологические жидкости.

## DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE EXTRACTION OF PREGABALIN FROM BIOLOGICAL FLUIDS

N. PARKHATKYZY<sup>1</sup>, A.B. SHUKIRBEKOVA<sup>1</sup>, Z.U. USMANALIEVA<sup>2</sup>,  
K.S. ALTYNBEKOV<sup>3</sup>, E.N. ADILBEKOV<sup>4</sup>

<sup>1</sup> NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> Pharmaceutical Institute of Education and Research, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> SCE on the REM «City Mental Health Center» of the Akimat of Astana, Astana, Kazakhstan

<sup>4</sup> «ProLabSupport» LLP, Astana, Kazakhstan

### Abstract

**Introduction.** In cases of acute poisoning, effective emergency medical care requires accurate identification of the cause of intoxication. Within the framework of chemical and toxicological analysis, the identification of toxic substances in biological matrices such as blood plasma and urine are of key importance. One of the most critical stages of the analysis is their isolation from the studied matrices.

**Aim.** To develop a method for the extraction of pregabalin from biological fluids (blood plasma and urine).

**Materials and Methods.** The extraction of pregabalin from aqueous solutions was studied using the liquid–liquid extraction method with standard pregabalin solutions at a concentration of 100 µg/mL. To develop an optimal method for isolating pregabalin from biological fluids, a series of extraction experiments from an aqueous medium under various conditions was conducted. The effect of organic solvent properties on extraction efficiency was evaluated using solvents of different polarities, as well as the influence of pH on pregabalin recovery. Experiments aimed at developing a method for isolating pregabalin from blood plasma and urine were carried out using mixtures with pregabalin concentrations of 1, 10, and 100 µg/mL. A butanol–ethyl acetate mixture (1:1) was tested as the extraction solvent.

**Results.** The results showed that the highest extraction efficiency of pregabalin was achieved by triple extraction from the aqueous medium using a butanol–ethyl acetate mixture (1:1) at pH 5.5. These conditions were considered optimal and were applied for the isolation of pregabalin from blood plasma and urine samples.

**Conclusion.** An optimal method for the liquid–liquid extraction of pregabalin from blood plasma and urine was developed for its quantitative determination by high–performance liquid chromatography with ultraviolet detection. The method was validated in terms of recovery from urine 63.15%, from blood plasma – 53.40%, linearity (1–100 µg/mL), relative standard deviation (2.98% for blood plasma and 2.06% for urine), limit of detection (LOD: 0.3 µg/mL for both matrices), and lower limit of quantification (LLOQ: 1 µg/mL). It was established that the optimal conditions for isolating pregabalin from biological fluids involve triple extraction with a butanol – ethyl acetate mixture (1:1) at pH 5.5.

**Key words:** pregabalin, liquid–liquid extraction, high–performance liquid chromatography with ultraviolet detection, biological fluids.

УДК 578.7:616.98:575.113

МРНТИ 34.25.21

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.76.1.004](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.76.1.004)

Поступил в редакцию: 21.01.2026

Принято к публикации: 19.03.2026

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВИРУСА КРЫМ – КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ В ПОПУЛЯЦИИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ S И L СЕГМЕНТОВ

Т.И. НУРМАХАНОВ<sup>1</sup>, Н.А. ТУРЕБЕКОВ<sup>1</sup>, А.К. РЫСБЕКОВА<sup>1</sup>, С.К. УМАРОВА<sup>1</sup>,  
Б.К. АЙМАХАНОВ<sup>1</sup>, М.В. КУЛЕМИН<sup>2</sup>, Р.М. БОРАНБАЕВА<sup>3</sup>, Д.К. КАМАЛОВА<sup>4</sup>,  
А.Б. ШЕВЦОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ТОО «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> РГУ «Шымкентская противочумная станция» Комитета санитарно–эпидемиологического контроля МЗ РК, Шымкент, Казахстан

<sup>3</sup> КГП на ПХВ «Кызылординская областная инфекционная больница» Управления здравоохранения Кызылординской области, Кызылорда, Казахстан

<sup>4</sup> РГП «Национальный центр биотехнологии» Комитета науки МНВО РК, Астана, Казахстан

### Аннотация

**Введение.** Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения, вирус Крым–Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) относится к патогенам высокого приоритета из–за высокой смертности, отсутствия лицензированных вакцин и специфической противовирусной терапии. В Республике Казахстан природные очаги ККГЛ расположены в Кызылординской, Жамбылской и Туркестанской областях, где ежегодно регистрируются случаи данного заболевания.

**Цель.** Проведение генетической характеристики изолятов РНК вируса ККГЛ, выявленных в клещах *Hyalomma asiaticum* на территории Туркестанской области в 2025 году и определение их филогенетического положения.

**Материалы и методы.** Выполнено секвенирование четырех образцов РНК вируса ККГЛ с последующим анализом нуклеотидных последовательностей с использованием базы данных GenBank (NCBI) и методов филогенетического анализа.

**Результаты.** Из четырех исследованных образцов, амплификация наблюдалась в трех. Филогенетический анализ S и L фрагментов генома вируса ККГЛ показал, что все выявленные в Туркестанской области изоляты, относятся к генотипу Asia 2. Анализ S–фрагмента выявил высокую степень нуклеотидной гомологии (до 97,9%) со штаммами, циркулирующими в Казахстане и Таджикистане. Филогенетическое дерево L–фрагмента продемонстрировало кластеризацию одного из изолятов с Казахстанскими штаммами, при этом максимальная идентичность (до 98,2%) отмечена со штаммом из Таджикистана. Парный сравнительный анализ показал 100% идентичность между изолятами №20 и №21, тогда как изолят №22 характеризовался большей дивергенцией (до 2,6%) и относительным генетическим удалением от остальных образцов. Кластер исследованных изолятов имел высокую статистическую поддержку значимость (95–98%).

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают принадлежность исследованных изолятов к среднеазиатской линии Asia 2 вируса ККГЛ и указывают на

циркуляцию данного генотипа в природном очаге Туркестанской области. Среди исследованных образцов не выявлено признаков присутствия других генотипов вируса. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами о доминировании генотипа Asia 2 в регионе Центральной Азии. Проведенное исследование подчеркивает значимость молекулярно-генетических методов и секвенирования для уточнения филогенетической принадлежности вируса и мониторинга его генетического разнообразия в природных очагах.

**Ключевые слова:** Крым–Конго геморрагическая лихорадка, Orthonairovirus, Nyalomma, филогения, нуклеотидная последовательность, генотип, Казахстан.

**Введение.** Крым–Конго геморрагическая лихорадка (ККГЛ) – одна из наиболее тяжелых форм вирусных геморрагических лихорадок, эндемичных для стран Африки, Азии, Восточной Европы и Ближнего Востока. Возбудитель ККГЛ относится к роду *Orthonairovirus* семейства *Nairoviridae* [1, 2]. Впервые научное обоснование ККГЛ как самостоятельной природно-очаговой вирусной инфекции было дано во время вспышки заболевания среди военнослужащих в Крыму в 1944 году М. П. Чумаковым [3]. В 1956 году в Бельгийском Конго был изолирован вирус из крови больного ребенка, при изучении которого были получены доказательства антигенной идентичности возбудителя ККГЛ и вируса лихорадки Конго [4]. В начале 1970–х годов в международной номенклатуре было принято объединенное название – вирус Крым–Конго геморрагической лихорадки (*Creamean–Congo hemorrhagic fever virus, CCHFV*) [5, 6].

В настоящее время ККГЛ представляет серьезную проблему для здравоохранения Республики Казахстан. Природные очаги инфекции расположены на территориях Кызылординской, Жамбылской и Туркестанской областей. В последние годы отмечается расширение границ очаговых территорий ККГЛ, о чем свидетельствует регистрация случаев заболевания в районах, где данная инфекция не выявлялась в течение нескольких десятилетий. Мониторинг эпидемиологической ситуации по ККГЛ в Республике Казахстан в 2023–2025 гг. показал, что наибольшее число случаев было зарегистрировано в Кызылординской (34 случая) и Туркестанской (31 случай) областях, где показатели заболеваемости значительно превышали среднереспубликанский уровень. В этих регионах также отмечены высокие показатели инфицированности клещей вирусом ККГЛ – 3,9% и 5,5% соответственно [7].

Важным инструментом лабораторной диагностики и эпидемиологического мониторинга ККГЛ являются молекулярно-генетические и серологические методы исследования. Диагностика заболевания, а также мониторинг зараженности клещей вирусом ККГЛ, в основном включают проведение ПЦР и иммуноферментного анализов. В последние годы внедрение методов молекулярной биологии в традиционную эпидемиологию значительно расширило возможности мониторинга вспышек и профилактики вирусных заболеваний. Эти подходы включают генотипические и фенотипические методы, позволяющие определять конкретные штаммы вируса, циркулирующие в популяции, что способствует совершенствованию диагностики, разработке терапевтических и вакцинных стратегий, а также отслеживанию распространения патогенов [8].

Наряду с традиционными методами мониторинга в Казахстане в последние годы активно применяется геномный анализ с использованием технологий секвенирования и биоинформатики, что является мощным инструментом для изучения вспышек вирусных инфекций и углубленного понимания их молекулярной эпидемиологии [9–11]. Несмотря на то, что генетическое разнообразие вируса ККГЛ на территории Казахстана ранее

становилось объектом исследований, данные по природным очагам инфекции требуют регулярного обновления в связи с высокой генетической изменчивостью вируса. Целью нашей работы было определить генетическую характеристику вируса Крым–Конго геморрагической лихорадки, обнаруженную в клещах *Hyalomma asiaticum* на территории Туркестанской области в 2025 г.

**Материалы и методы.** Идентификация клещей проводилась на основе их морфологических признаков под стереомикроскопом с использованием многоканального электронного определителя [12] и описания видов клещей Филипповой и Хораком [13]. Идентификация клещей проводилась до видового уровня.

Выделение РНК ККГЛ из суспензий клещей было произведено с помощью коммерческого набора «QIAampViral RNA Mini Kit (250)» (Qiagen, Германия), согласно инструкции фирмы производителя [14].

Гомогенизацию клещей проводили в пробирках объемом 2,0 мл, не содержащих ДНКазу/РНКазу, в среде DMEM с добавлением циркониево–кремниевых шариков диаметром 5 мм. Механическое разрушение тканей осуществляли на гомогенизаторе TissueLyser II (QIAGEN) с частотой 30 циклов в секунду в течение 3 мин. в соответствии с рекомендациями производителя для обработки членистоногих [15].

Детекцию РНК вируса ККГЛ проводили методом обратной транскрипции с последующей ПЦР в режиме реального времени (ОТ–ПЦР–РВ) с использованием коммерческого набора реагентов «АмплиСенс® ССНФV–FL», валидированного для диагностики ККГЛ. Амплификацию выполняли на приборе Rotor–Gene 3000 (QIAGEN) в соответствии с инструкцией производителя [16].

Обратная транскрипция и секвенирование. Синтез к–ДНК проводили методом обратной транскрипции с использованием набора реагентов «Реверта L» (Россия). Амплификацию фрагментов S–, L– и M–сегментов проводили методом «nested–ПЦР» с использованием специфических к вирусу ККГЛ праймеров [17, 18].

Реакцию ПЦР проводили в объеме 30 мкл, включая 5 мкл кДНК или 5 мкл продукта первого раунда ПЦР, 20 пмоль сегмент–специфических праймеров, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1× буфера для ПЦР, 1× Q–Solution, 200 мкМ каждого дНТФ и 1,5 ед. HotStarTaq Plus ДНК–полимеразы (Qiagen, США).

Амплификацию выполняли в термоциклере T100 (Bio–Rad, США) при следующих условиях: начальная денатурация – 5 мин при 95 °С; 35 циклов (денатурация при 95 °С – 1 мин, отжиг праймеров при 58 °С (49 °С при втором раунде ПЦР) – 1 мин, элонгация при 72 °С – 1 мин); заключительная элонгация – 10 мин при 72 °С.

В ПЦР–амплификации продукты очищали экзонуклеазой I (ExoI) и щелочной фосфатазой (SAP) как описано ранее [19]. Очищенные продукты ПЦР были помечены флуоресцентными красителями с использованием BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit Applied биосистемы. Образцы секвенировали с помощью автоматического анализатора ABI 3730 XL ДНК (Applied Biosystems, США).

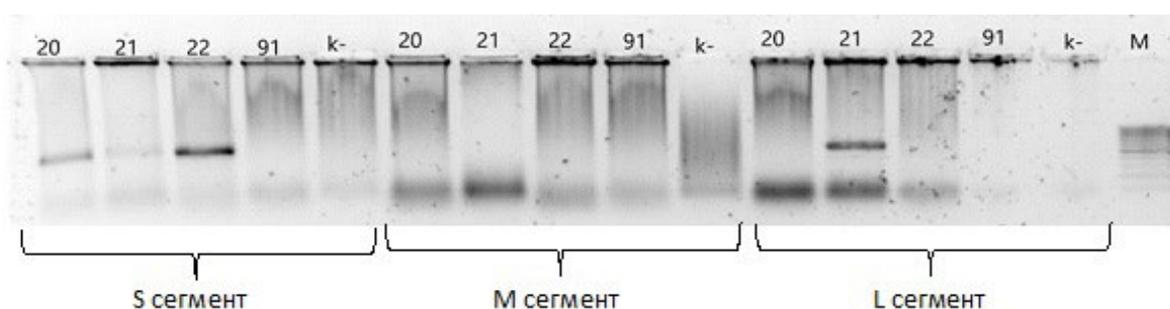
Анализ последовательностей геномов вирусов проводился с использованием базы данных GenBank (NCBI). Для вируса Конго–Крымской геморрагической лихорадки – участок N–гена S–, L–сегментов. На основе выбранных последовательностей были спроектированы праймеры и флуоресцентно меченые зонды с использованием программ Primer–BLAST и OligoAnalyzer. Проверка «in silico» (в компьютерной модели) подтвердила отсутствие неспецифичных совпадений с другими ортонайровирусами и флавивирусами (Таблица 1).

**Таблица 1.** Наборы внешних и внутренних праймеров, использованных для постановки двух раундовой ПЦР

Наименование	Последовательность (5'–3')	Размер продукта в б.р.	Мишень	Ссылка
<b>Праймеры для первого раунда амплификации</b>				
S–rna– CCHF–F1	acgcccacagtgtctcttgagtg	738	S segment	DOI: 10.31082/1728–452X–2018–195–9–54–60
S–rna–CCHF–R1	caaggcctgttgcraaagtctat			DOI: 10.31082/1728–452X–2018–195–9–54–60
M–CCHF–Kuhn–F	caaagaaatacttgccggcacg	956	M segment	12
M–CCHF–NCB–R1	cctyttacaccaytctagyardccttc			DOI: 10.31082/1728–452X–2018–195–9–54–60
L–CCHF–NCB–F1	cttamgaggatgctrctgacaa	821	L segment	DOI: 10.31082/1728–452X–2018–195–9–54–60
L–CCHF–NCB–R1	ttgtagarcrtataagaatgttga			DOI: 10.31082/1728–452X–2018–195–9–54–60
<b>Праймеры для второго раунда амплификации</b>				
Burt– CCHF–F1	tggacaccttcasaaactc	536	S segment	13
Burt– CCHF–R1	gacaaattccctgcacca			
M–CCHF–NCB–F2	tcagtacgtaagtgttaactttgag	847	M segment	DOI: 10.31082/1728–452X–2018–195–9–54–60
M–CCHF–NCB–R2	ccttgaggnaangtcaagattat			DOI: 10.31082/1728–452X–2018–195–9–54–60
L–CCHF–NCB–F2	tggagayggtgatgtgttacagc	608	L segment	DOI: 10.31082/172

				8-452X- 2018-195-9- 54-60
L-CCNF-NCB- R2	gctgcatatgyccttctatycctgt			DOI: 10.31082/172 8-452X- 2018-195-9- 54-60

**Результаты.** Ранее нами был проведен мониторинг зараженности иксодовых клещей вирусом ККГЛ в Туркестанской области, результаты которого подтвердили наличие РНК вируса в популяциях клещей *Hyalomma asiaticum*, снятых с овец в Созакском районе, и *H. scupense* с коров в Мактааральском районе [22]. Однако для понимания молекулярной эволюции и филогенетического происхождения циркулирующих штаммов требовалось проведение секвенирования. В настоящей работе представлены результаты генетического анализа трех выбранных положительных изолятов. Из пулов положительных проб, выявленных в ходе предыдущего исследования, для секвенирования были отобраны четыре образца показавшие положительный результат в ПЦР образец №20 Ct – 37.82 (Созакский р-н), №21 Ct – 21.34 (Созакский р-н), №22 Ct – 34.80 (Созакский р-н), №91 Ct – 36 (Мактааральский р-н). Анализ показал, что специфические полосы, соответствующие целевому фрагменту S-сегмента, четко визуализировались в трех образцах (№20, №21 и №22). В то же время, амплификация фрагмента L-сегмента оказалась успешной только для одного образца (№21), где была выявлена полоса ожидаемой молекулярной массы. При анализе фрагментов M-сегмента положительных результатов во всех четырех исследованных пробах получено не было (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Результаты электрофоретическое разделение продуктов амплификации четырех образцов вируса ККГЛ от клещей *Hyalomma asiaticum* из Туркестанской области

Необходимо отметить, что из четырех образцов, отобранных по результатам скрининговой ПЦР в реальном времени, один изолят (№91) не показал специфической амплификации фрагментов S, M и L-сегментов при постановке классической ПЦР. Отсутствие видимых продуктов амплификации на электрофореграмме сделало невозможным дальнейшее секвенирование данного образца методом Сенгера. Для систематизации данных о происхождении и характеристиках исследуемых проб, основные сведения об изолятах, включая географическую локализацию, вид переносчика и результаты молекулярного скрининга, были сведены в общую панель.

Подробная характеристика образцов вируса ККГЛ, отобранных для генетического анализа, представлена в таблице 2.

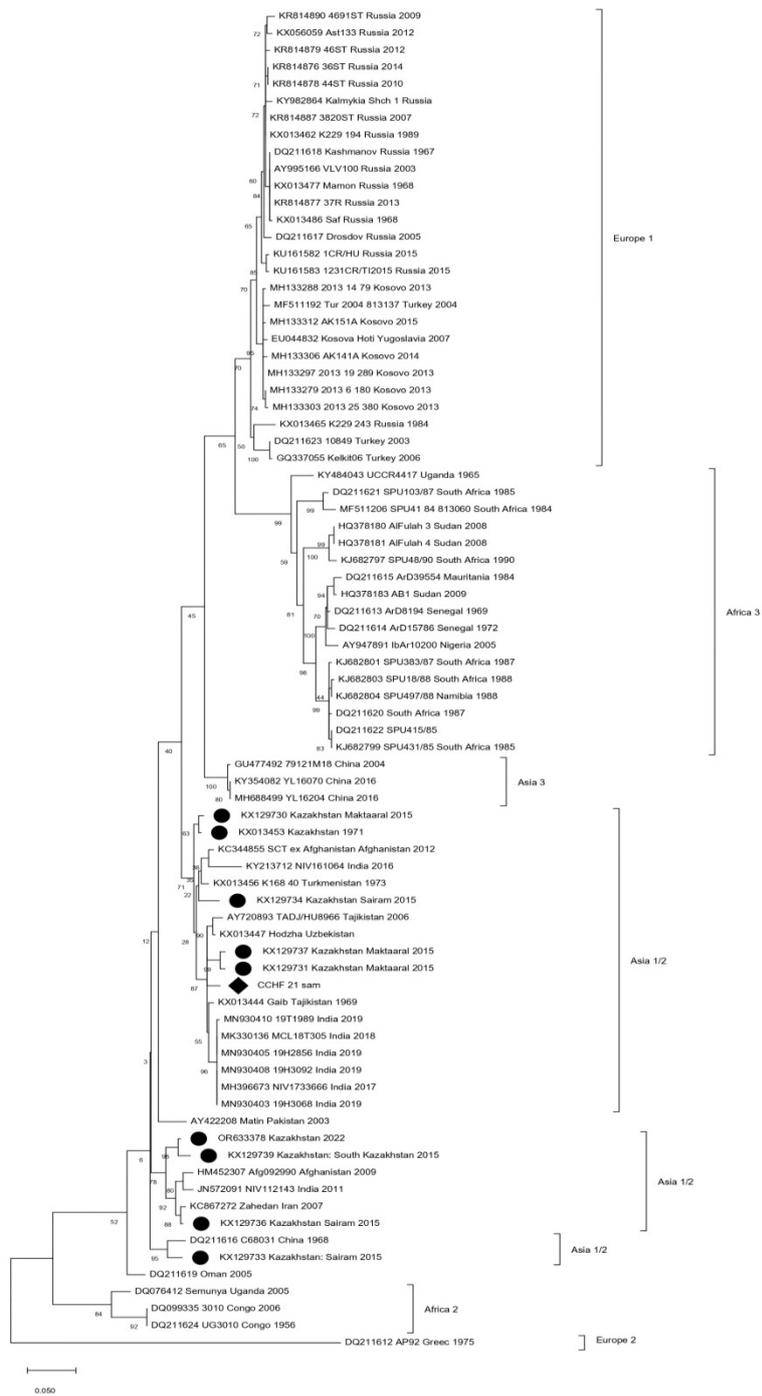
**Таблица 2.** Характеристика изолятов вируса ККГЛ, выделенных из клещей *Hyalomma asiaticum* (Туркестанская область 2025 г.)

Название изолята	Место сбора (район)	Биологический хозяин	Секвенированный сегмент
ССHFV(20)/Turkestan/S1/2025	Созакский	<i>Hyalomma asiaticum</i>	<i>S</i>
ССHFV(21)/Turkestan/S2/2025	Созакский	<i>Hyalomma asiaticum</i>	<i>S, L</i>
ССHFV(22)/Turkestan/SL3/2025	Созакский	<i>Hyalomma asiaticum</i>	<i>S</i>

По результатам филогенетического анализа, три исследованных изолята из Туркестанской области № 20, 21, 22 вошли в состав одного кластера и отнесены к генотипу Asia 2. Построенные филогенетические деревья демонстрирует четкое разделение вируса ККГЛ на основные мировые генотипы. Все три изолята, выделенные из клещей *H. asiaticum* в Туркестанской области, кластеризуются в пределах линии Asia 2 (Рисунки 2, 3).



**Рисунок 2.** Дерево максимального правдоподобия штаммов вируса Крым – Конго геморрагической лихорадки на основе полных последовательностей S сегментов. Черные кружки представляют штаммы из Казахстана. Секвенированные в данном исследовании штаммы обозначены черными ромбами



**Рисунок 3.** Дерево максимального правдоподобия штаммов вируса Крым – Конго геморрагической лихорадки на основе полных последовательностей L сегментов. Черные кружки представляют штаммы из Казахстана. Секвенированный в данном исследовании штамм на филогенетическом дереве обозначен черным ромбом.

Анализ показал высокое генетическое сходство исследованных изолятов (97,9% по S-сегменту и 98,2% по L-сегменту) со штаммами, ранее выявленными в Центрально-Азиатском регионе. Полученные данные указывают на принадлежность

анализированных изолятов к генотипу Asia 2 и могут свидетельствовать о его продолжающейся циркуляции в природных очагах Туркестанской области.

В то же время, с учетом ограниченного числа секвенированных образцов, полученные результаты следует рассматривать как предварительные. Включение данных последовательностей в анализ расширяет представления о филогеографическом распределении вируса ККГЛ на юге Казахстана и демонстрирует значимость секвенирования для молекулярного мониторинга возбудителя.

*Филогенетический анализ S-фрагмента*

В соответствии с общепринятой классификацией, S-сегмент вируса Crimean–Congo hemorrhagic fever virus подразделяется на восемь генотипов: Asia 1–2, Africa 1–3 и Europe 1–3. Все изоляты, секвенированные в настоящем исследовании, кластеризовались в пределах генотипа Asia 2, формируя единую группу с ранее описанными штаммами из Казахстана и Таджикистана (рисунок 2). Анализ нуклеотидной гомологии показал, что исследованные изоляты демонстрируют высокую степень сходства (97,1–97,9%) с казахстанскими штаммами. Максимальная идентичность (до 97,9%) была выявлена со штаммами, циркулирующими в Таджикистане. Внутригрупповая дивергенция была низкой, что свидетельствует о генетической однородности циркулирующих вариантов S-сегмента в регионе.

*Филогенетический анализ L-фрагмента.*

Филогенетический анализ L-сегмента (Рисунок 3) показал, что исследованный изолят кластеризуется с ранее описанными штаммами из Казахстана (KX129730, KX013453), что указывает на его принадлежность к генотипу Asia 2. Наибольшая нуклеотидная идентичность (до 98,2%) отмечена со штаммом из Таджикистана (KX013447). Полученный результат подтверждает близкое филогенетическое родство исследованного изолята со штаммами, циркулирующими в странах Центральной Азии.

Нами был проведен сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей изолятов вируса ККГЛ с помощью программного обеспечения DNASTAR MegAlign. Построена матрица, отражающая степень генетического родства между изолятами № 20, 21, 22 и референтами, взятых из Международной базы данных GenBank (Рисунок 4).

**S segment**

		Percent Identity															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Divergence	1	■	98.1	97.5	97.5	94.9	99.4	99.4	98.1	93.6	99.4	99.4	99.4	97.5	98.7	1	HU8966_Tajikistan_1990
	2	1.9	■	96.8	96.8	94.3	97.5	97.5	96.2	94.3	97.5	97.5	97.5	96.8	99.4	2	AY223475_Hodzha_Uzbekistan_1967
	3	2.6	3.3	■	100.0	97.5	96.8	96.8	95.5	94.9	96.8	96.8	96.8	97.5	97.5	3	CCHF_20_sam
	4	2.6	3.3	0.0	■	97.5	96.8	96.8	95.5	94.9	96.8	96.8	96.8	97.5	97.5	4	CCHF_21_sam
	5	5.3	6.0	2.6	2.6	■	94.3	94.3	93.0	92.4	94.3	94.3	94.3	94.9	94.9	5	CCHF_22_sam
	6	0.6	2.6	3.3	3.3	6.0	■	100.0	97.5	93.0	100.0	100.0	100.0	96.8	98.1	6	JF922679_NIV_1040532_India_2011
	7	0.6	2.6	3.3	3.3	6.0	0.0	■	97.5	93.0	100.0	100.0	100.0	96.8	98.1	7	JF922681_NIV_10405051_India_2011
	8	1.9	4.0	4.6	4.6	7.4	2.6	2.6	■	91.7	97.5	97.5	97.5	95.5	96.8	8	JN086996_TAJUK_*7_Tajikistan_2010
	9	6.8	6.1	5.4	5.4	8.2	7.5	7.5	8.9	■	93.0	93.0	93.0	94.9	93.6	9	JN108025_Dubai_616_United_Arab_Emirates
	10	0.6	2.6	3.3	3.3	6.0	0.0	0.0	2.6	7.5	■	100.0	100.0	96.8	98.1	10	JN572087_NIVA_118594_India_2011
	11	0.6	2.6	3.3	3.3	6.0	0.0	0.0	2.6	7.5	0.0	■	100.0	96.8	98.1	11	JN572089_NIV_112143_India_2011
	12	0.6	2.6	3.3	3.3	6.0	0.0	0.0	2.6	7.5	0.0	0.0	■	96.8	98.1	12	JX051650_HSADL_India_2011
	13	2.6	3.3	2.6	2.6	5.3	3.3	3.3	4.6	5.4	3.3	3.3	3.3	■	97.5	13	KX013446_Gaib_Tajikistan_1969
	14	1.3	0.6	2.6	2.6	5.3	1.9	1.9	3.3	6.8	1.9	1.9	1.9	2.6	■	14	KX013449_Hodzha_Uzbekistan_1967

**L segment**

		Percent Identity														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
Divergence	1	■	99.0	96.1	96.1	97.7	97.4	96.6	96.6	96.6	96.6	96.4	96.6	96.6	1	KX129737_Kazakhstan_Maktaaraal_2015
	2	1.0	■	96.1	96.1	97.7	96.9	96.6	96.6	96.6	96.6	96.4	96.6	96.6	2	KX129731_Kazakhstan_Maktaaraal_2015
	3	3.8	3.7	■	96.4	97.4	97.2	96.9	96.9	96.9	96.9	96.6	96.9	96.9	3	CCHF_21_sam
	4	4.0	4.0	3.5	■	97.4	98.4	96.9	96.9	96.9	96.9	96.6	96.9	96.9	4	HU8966_Tajikistan_2006
	5	2.4	2.4	2.4	2.7	■	98.2	98.4	98.4	98.4	98.4	98.2	98.4	98.4	5	KX013444_Gaib_Tajikistan_1969
	6	2.7	3.2	2.7	1.6	1.9	■	97.7	97.7	97.7	97.7	97.4	97.7	97.7	6	KX013447_Hodzha_Uzbekistan_1967
	7	3.5	3.5	2.9	3.2	1.6	2.4	■	100.0	100.0	100.0	99.7	100.0	100.0	7	MK330136_MCL18T305_India_2018
	8	3.5	3.5	2.9	3.2	1.6	2.4	0.0	■	100.0	100.0	99.7	100.0	100.0	8	MN930403_19H3068_India_2019
	9	3.5	3.5	2.9	3.2	1.6	2.4	0.0	0.0	■	100.0	99.7	100.0	100.0	9	MN930405_19H2856_India_2019
	10	3.5	3.5	2.9	3.2	1.6	2.4	0.0	0.0	0.0	■	99.7	100.0	100.0	10	MN930408_19H3092_India_2019
	11	3.8	3.8	3.2	3.5	1.9	2.7	0.3	0.3	0.3	0.3	■	99.7	99.7	11	MN930410_19T1989_India_2019
	12	3.5	3.5	2.9	3.2	1.6	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	■	100.0	12	MN396673_NIV1733666_India_2017
	13	3.5	3.5	2.9	3.2	1.6	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	■	13	MN930403_19H3068_India_2019

**Рисунок 4.** Процент идентичности/расхождения последовательностей S сегментов (изоляты № 20, 21, 22) и L сегментов (изолят № 21) с ближайшими соседями

Изоляты от клещей № 20, № 21 согласно проведенному сравнению на матрице попарного сходства нуклеотидных последовательностей вируса ККГЛ образцы идентичны на 100% между собой (дивергенция 0,0). Эти изоляты наиболее близки к изолятам из Таджикистана (KX013446\_Gaib\_Tajikistan\_1969) и Узбекистана (KX013449\_Hodzha\_Uzbekistan\_1967) с процентом идентичности 97,5%. Изолят № 22 заметно отличается от № 20, № 21 сходство составляет 97,5% (дивергенция 2,6). Изолят № 22 также имеет родство со штаммами из Узбекистана и Таджикистана (сходство 94,9%) однако уровень отличия от всех остальных в таблице выше, чем у изолятов № 20, № 21

**Обсуждение.** Результаты филогенетического анализа (Рисунки 2, 3) демонстрируют, что все три исследованных изолята вируса Крым–Конго геморрагической лихорадки (№ 20, № 21 и № 22), выявленные на территории Туркестанской области, относятся к генетической линии Asia 2. Изоляты формируют выраженный кластер с высокой статистической поддержкой (95–98%), что свидетельствует об их тесном эволюционном родстве между собой. Высокая степень сходства наблюдается со штаммами, выделенными в 2024 г в Арыском районе Туркестанской области (номера Gen Bank: PV646618.1, PV646617.1), что указывает на относительную консервативность генофонда вируса ККГЛ в данном природном очаге.

Полученные последовательности дополняют имеющиеся данные о генетическом разнообразии вируса ККГЛ в Южном Казахстане и подтверждают, что циркулирующие в регионе варианты вируса относятся к среднеазиатской линии Asia 2. Включение новых последовательностей в филогенетический анализ позволяет уточнить положение

локальных изолятов внутри данного генотипа и расширяет представления о его пространственном распространении в пределах Центральной Азии.

Полученные данные могут указывать на циркуляцию вируса в пределах исследуемой территории и генетическую близость выявленных изолятов. В то же время, с учетом ограниченного числа образцов, а также получения последовательности L–сегмента только для одного из них, данные результаты не позволяют делать однозначные выводы о характере циркуляции вируса или отсутствии заносов других генотипов. Для подтверждения этих предположений необходимы дополнительные исследования с расширенной выборкой. Подобная стабильность филогенетической структуры характерна для устоявшихся природных очагов ККГЛ, где циркуляция вируса поддерживается устойчивыми связями между переносчиками и прокормителями.

Несмотря на то, что факт циркуляции вируса ККГЛ в Туркестанской области был установлен ранее [21], применение методов секвенирования позволило уточнить филогенетическую принадлежность выявленных изолятов и подтвердить их отнесение к линии Asia 2. Филогенетическая близость исследованных изолятов к штаммам из соседних регионов Центральной Азии может отражать исторически сложившиеся пути распространения вируса, связанные с миграцией клещей рода *Hyalomma* и перемещением их прокормителей.

Следует отметить, что амплификация фрагмента L–сегмента генома вируса оказалась успешной лишь для одного образца. Это, вероятно, связано с низкой вирусной нагрузкой в клещах или деградацией РНК в исследуемом материале, что ранее отмечалось и в других исследованиях при анализе полевых образцов [24].

Определенным ограничением настоящего исследования является относительно небольшое число успешно секвенированных образцов, что не позволяет в полной мере оценить генетическое разнообразие вируса ККГЛ в пределах исследуемой территории. Кроме того, при анализе фрагментов M–сегмента генома вируса положительных результатов в исследованных образцах получено не было, что не позволило провести его филогенетический анализ. Между тем изучение M–сегмента может предоставить дополнительную информацию о филогенетической структуре вируса и возможных событиях реассортации. В связи с этим дальнейшие исследования, включающие расширенный отбор образцов и секвенирование всех трех сегментов генома вируса, представляются важными для более полного понимания молекулярной эпидемиологии ККГЛ в регионе.

**Заключение.** Проведенное молекулярно–генетическое и филогенетическое исследование показало, что три изолята вируса Крым–Конго геморрагической лихорадки, выявленные в клещах *Hyalomma asiaticum* на территории Туркестанской области в 2025 году, формируют единый кластер и относятся к генотипу Asia 2. Высокий уровень нуклеотидной идентичности (97,9% по S–сегменту и 98,2% по L–сегменту) с ранее описанными штаммами, циркулирующими в Центрально–Азиатском регионе, указывает на их близкое генетическое родство и региональную принадлежность.

Полученные результаты подтверждают принадлежность анализированных изолятов к генотипу Asia 2 и согласуются с ранее опубликованными данными о его распространении в Центральной Азии. Проведенное исследование демонстрирует информативность методов секвенирования вирусной РНК для уточнения филогенетической принадлежности изолятов и их использования в молекулярном мониторинге вируса ККГЛ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Заявление о доступности данных.** Данные, подтверждающие результаты данного исследования, содержатся в статье.

**Вклад авторов.** Концепция, написание – подготовка первоначального варианта рукописи, Н.Т., Т.Н.; методология, Р.А., сбор полевого материала, А.Б., К.М., Б.Р.; рецензирование и редактирование, У.С., программное обеспечение, управление данными, Ш.А., К.Д. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи. Авторы заявляют, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении у других издателей.

**Финансирование.** Исследование было выполнено в рамках программно-целевого финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан НТП ИРН BR24992948 «Разработка новых диагностических тест-систем для особо опасных вирусных инфекций» на 2024–2026 гг.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам РГУ «Шымкентская противочумная станция» за содействие в организации сбора полевого материала.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 1979;15:307–417.
2. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013;100(1):159–189. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.006>
3. Chumakov MP. A new tick-borne viral disease—Crimean hemorrhagic fever. In: *Crimean hemorrhagic fever.* Stavropol; 1945. p. 1–43.
4. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1969;131:233–236.
5. Chumakov MP, Butenko AM, Shalunova NV, Martynova LI, Smirnova SE, Bashkirtsev YuN, et al. New data on the viral agent of Crimean hemorrhagic fever. *Vopr Virusol.* 1968;13:377.
6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Virus taxonomy: 10th report of the ICTV* [Internet]. 2022 [cited 2026 Feb 5]. Available from: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/)
7. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Report on selected infectious and parasitic diseases. 2025.
8. Wohl S, Schaffner SF, Sabeti PC. Genomic analysis of viral outbreaks. *Annu Rev Virol.* 2016;3(1):173–195. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-035747>
9. Abdiyeva K, Turebekov N, Dmitrovsky A, Tukhanova N, Shin A, Yeraliyeva L, et al. Seroepidemiological and molecular investigations of infections with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Kazakhstan. *Int J Infect Dis.* 2019;78:121–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.015>
10. Abuova GN, Polukchi TV, Berdalieva FA, Aliev DS, Sarypbekova LL, Kulemin MV. Genetic diversity of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus circulating worldwide: a review. *Vestn KazNMU.* 2021;(3). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskoe-raznoobrazie-virusov-kongo-krymskoy-gemorragicheskoy-lihoradki-tsirkuliruyuschih-v-mire-literaturnyy-obzor>
11. Sultankulova KT, Shynybekova GO, Kozhabergenov NS, Mukhami NN, Chervyakova OV, Burashev YD, et al. The prevalence and genetic variants of the CCHF virus circulating among ticks in the southern regions of Kazakhstan. *Pathogens.* 2022;11(8):841. <https://doi.org/10.3390/pathogens11080841>
12. Walker AR, Matthews J, Preston PM. The development of electronic keys for the identification of ticks. *Int J Trop Insect Sci.* 2005;25:2–5.

13. Apanaskevich DA, Filippova NA, Horak IG. The genus *Hyalomma* Koch, 1844. X. Redescription of all parasitic stages of *H. scupense* and notes on its biology. *Folia Parasitol (Praha)*. 2010;57:69–78. <https://doi.org/10.14411/fp.2010.009>
14. Ngoc K, Stoikov I, Trifonova I, Panayotova E, Taseva E, Christova I. Molecular and clinical characterization of Crimean–Congo hemorrhagic fever in Bulgaria, 2015–2024. *Pathogens*. 2025;14(8):785. <https://doi.org/10.3390/pathogens14080785>
15. Gasparine M, Fokeng AN, Masse S, Lopez E, Charrel R, de Lamballerie X, et al. Widespread circulation of Crimean–Congo haemorrhagic fever virus in ticks, Corsica (France), 2024. *One Health*. 2026;22:101339. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2026.101339>
16. Ternovoy VA, Gladysheva AV, Sementsova AO, Zaikovskaya AV, Volynkina AS, Kotenev ES, et al. Detection of RNA of a novel multicomponent virus in patients with Crimean–Congo hemorrhagic fever in southern Russia. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2020;75(2):129–134.
17. Kuhn JH, Seregin SV, Morzunov SP, Petrova ID, Vyshemirskii OI, Lvov DK, et al. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus strains involved in recent outbreaks in Russia. *Arch Virol*. 2004;149(11):2199–2213.
18. Burt FJ, Lemman PA, Smith JF, Swanepoel R. The use of reverse transcription–PCR for detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean–Congo haemorrhagic fever. *J Virol Methods*. 1998;70(2):129–137.
19. Lins TC, Nogueira LR, Lima RM, Gentil P, Oliveira RJ, Pereira RW. A multiplex single–base extension protocol for genotyping polymorphisms of the vitamin D receptor gene. *Genet Mol Res*. 2007;6(2):316–324.
20. Katoh K, Standley DM. A simple method to control over–alignment in the MAFFT multiple sequence alignment program. *Bioinformatics*. 2016;32(13):1933–1942.
21. Kong Y, Zhang X, Wang Y, Li M, Chen H, et al. Phylogenetic analysis of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus in Inner Mongolia, China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2022;13(1):101856.
22. Nurmakhanov T, Rysbekova A, Turebekov N, Tukhanova N, Aimakhanov B, et al. Distribution of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus in ticks of the Turkestan region of Kazakhstan based on PCR surveillance data in 2025. *Caspian J Environ Sci*. 2025;23(5):1183–1191. <https://doi.org/10.22124/cjes.2025.9315>
23. Guo R, Shen S, Zhang Y, Shi J, Su Z, Liu D, et al. A new strain of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus isolated from Xinjiang, China. *Virol Sin*. 2017;32:80–88. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3936-9>
24. Bangura U, Davis C, Dahl A, Klemroth S, Thomson E, Magassouba N, et al. Whole–genome sequencing of Lassa virus from dry blood spots: a comparative evaluation. *Infect Dis Poverty*. 2025;14(1):102. <https://doi.org/10.1186/s40249-025-01362-0>

### Сведения об авторах

@Нурмаханов Талгат Ибраевич, заведующий лабораторией, ТОО «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева», Алматы, Казахстан, [nti0872@gmail.com](mailto:nti0872@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6560-3174>.

Туребеков Н.А., PhD, ведущий научный сотрудник, ТОО «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева», Алматы, Казахстан, [nturebekov23@gmail.com](mailto:nturebekov23@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6826-2611>.

Рысбекова Алтын Канатовна, PhD, ведущий научный сотрудник, ТОО «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева», Алматы, Казахстан, [rysbeкова23@mail.ru](mailto:rysbeкова23@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8684-3425>.

Умарова Сауле Кадырбековна, к.б.н., ученый секретарь, ТОО «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева», Алматы, Казахстан, umarova\_59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1750-8105>.

Аймаханов Батырбек Кушербаевич, заведующий лабораторией, ТОО «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева», Алматы, Казахстан, batirbek\_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2311-3791>.

Кулемин Максим Владимирович, заведующий лабораторией, РГУ «Шымкентская противочумная станция», Шымкент, Казахстан, kmaxim/75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8839-9276>.

Боранбаева Раиса Медетовна, врач эпидемиолог, КГП на ПХВ «Кызылординская областная инфекционная больница» Управления здравоохранения Кызылординской области, Кызылорда, Казахстан, infect-06@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0722-7607>.

Камалова Динара Камаловна, научный сотрудник, РГП «Национальный центр биотехнологии», Астана, Казахстан, ncbshevtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8444-3305>.

Шевцов Александр Борисович, к.б.н., ассоциированный профессор, заведующий лабораторией, РГП «Национальный центр биотехнологии», Астана, Казахстан, ncbshevtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0307-1053>.

#### **Авторлар туралы мәліметтер**

@Нұрмаханов Талғат Ибраевич, зертхана меңгерушісі, «М. Айкимбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан, nti0872@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6560-3174>.

Түребеков Н.А., PhD, жетекші ғылыми қызметкер, «М. Айкимбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан, ntirebekov23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6826-2611>.

Рысбекова Алтын Канатовна, PhD, жетекші ғылыми қызметкер, «М. Айкимбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан, gysbekova23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8684-3425>.

Умарова Сауле Кадырбековна, б.ғ.к, ғылыми хатшы, «М. Айкимбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан, umarova\_59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1750-8105>.

Аймаханов Батырбек Кушербаевич, зертхана меңгерушісі, «М. Айкимбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан, batirbek\_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2311-3791>.

Кулемин Максим Владимирович, зертхана меңгерушісі, «Шымкент обаға қарсы станциясы» РММ, Шымкент, Қазақстан, kmaxim75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8839-9276>.

Боранбаева Раиса Медетовна, эпидемиолог дәрігер, Қызылорда облысының Денсаулық сақтау басқармасының «Қызылорда облыстық инфекциялық ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қызылорда, Қазақстан, infect-06@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0722-7607>.

Камалова Динара Камаловна, ғылыми қызметкер, «Ұлттық биотехнология орталығы» РМК, Астана, Қазақстан, ncbshevtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8444-3305>.

Шевцов Александр Борисович, б.ғ.к, қауымдастырылған профессор, зертхана меңгерушісі, «Ұлттық биотехнология орталығы» РМК, Астана, Қазақстан, ncbshevtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0307-1053>.

**Information about authors**

@Nurmakanov Talgat Ibraevich, Head of Laboratory, LLP «M. Aikimbayev National Scientific Center for Especially Dangerous Infections», Almaty, Kazakhstan, nti0872@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6560-3174>.

Turebekov N.A., PhD, Leading Researcher, LLP «M. Aikimbayev National Scientific Center for Especially Dangerous Infections», Almaty, Kazakhstan, ntirebekov23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6826-2611>.

Rysbekova Altyn Kanatovna, PhD, Leading Researcher, LLP «M. Aikimbayev National Scientific Center for Especially Dangerous Infections», Almaty, Kazakhstan, rysbekova23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8684-3425>.

Umarova Saule Kadyrbekovna, can.biol.sc., Scientific Secretary, LLP «M. Aikimbayev National Scientific Center for Especially Dangerous Infections», Almaty, Kazakhstan, umarova\_59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1750-8105>.

Aimakhanov Batyrbek Kusherbaevich, Head of Laboratory, LLP «M. Aikimbayev National Scientific Center for Especially Dangerous Infections», Almaty, Kazakhstan, batirbek\_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2311-3791>.

Kulemin Maksim Vladimirovich, Head of Laboratory, RSE «Shymkent Anti-Plague Station», Shymkent, Kazakhstan, kmaxim75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8839-9276>

Boranbayeva Raisa Medetovna, Epidemiologist, ME on REM «Kyzylorda Regional Infectious Diseases Hospital», Kyzylorda, Kazakhstan, infect-06@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0722-7607>.

Kamalova Dinara Kamalovna, Researcher, RSE «National Center for Biotechnology», Astana, Kazakhstan, ncbshevtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8444-3305>

Shevtsov Alexander Borisovich, can.biol.sc., Head of Laboratory, PhD (Biology), Associate Professor, RSE «National Center for Biotechnology», Astana, Kazakhstan, ncbshevtsov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0307-1053>.

**ҚЫРЫМ–КОНГО ГЕМОРАГИЯЛЫҚ ҚЫЗБАСЫ ВИРУСЫНЫҢ ТҮРКІСТАН  
ОБЛЫСЫНДАҒЫ ИКСОДТЫҚ КЕНЕЛЕР ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ S  
ЖӘНЕ L СЕГМЕНТТЕРДІ СЕКВЕНИРЛЕУ ДЕРЕКТЕРІ БОЙЫНША  
ГЕНЕТИКАЛЫҚ ӘРТҮРЛІЛІГІ**

Т.И. НҰРМАХАНОВ<sup>1</sup>, Н.А. ТҮРЕБЕКОВ<sup>1</sup>, А.К. РЫСБЕКОВА<sup>1</sup>, С.К. УМАРОВА<sup>1</sup>,  
Б.К. АЙМАХАНОВ<sup>1</sup>, М.В. КУЛЕМИН<sup>2</sup>, Р.М. БОРАНБАЕВА<sup>3</sup>, Д.К. КАМАЛОВА<sup>4</sup>,  
А.Б. ШЕВЦОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> «М. Айкимбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> ҚР ДСМ Санитариялық–эпидемиологиялық бақылау комитетінің «Шымкент обға қарсы станциясы» РММ, Шымкент, Қазақстан

<sup>3</sup> Қызылорда облысының денсаулық сақтау басқармасының «Қызылорда облыстық инфекциялық ауруханасы» ШЖҚ КМК, Қызылорда, Қазақстан

<sup>4</sup> ҚР ҒЖБМ Ғылым комитетінің «Ұлттық биотехнология орталығы» РМК, Астана, Қазақстан

**Түйіндеме**

**Кіріспе.** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының жіктемесіне сәйкес, Қырым–Конго геморрагиялық қызбасының (ККГҚ) вирусы жоғары өлім–жітімге, лицензияланған вакциналардың және спецификалық вирусқа қарсы терапияның болмауына байланысты жоғары басымдықтағы патогендерге жатады. Қазақстан Республикасында ККГҚ табиғи ошақтары Қызылорда, Жамбыл және Түркістан облыстарында орналасқан, мұнда жыл сайын ауру жағдайлары тіркеледі.

**Мақсаты.** 2025 жылы Түркістан облысы аумағында *Hyalomma asiaticum* кенелерінде анықталған ККГҚ вирусы РНҚ изоляттарының генетикалық сипаттамасын жүргізу және олардың филогенетикалық орнын анықтау.

**Материалдар мен әдістер.** ККГҚ вирусы РНҚ-сының төрт үлгісіне секвенирлеу жүргізіліп, кейін нуклеотидтік тізбектерге GenBank дерекқоры және филогенетикалық талдау әдістері қолданылды.

**Нәтижелер.** Зерттелген төрт үлгінің үшеуінде амплификация байқалды. ККГҚ вирусының геномының S және L фрагменттерінің филогенетикалық талдауы Түркістан облысында анықталған барлық изоляттардың Asia 2 генотипіне жататынын көрсетті. S–фрагментті талдау Қазақстан мен Тәжікстанда айналымда жүрген штамдармен жоғары нуклеотидтік гомологияны (97,9%–ға дейін) анықтады. L–фрагменттің филогенетикалық ағашы изоляттардың бірінің Қазақстандық штамдармен кластерленуін көрсетті, бұл ретте ең жоғары сәйкестік (98,2%–ға дейін) Тәжікстан штаммымен байқалды. Жұптық салыстырмалы талдау №20 және №21 изоляттары арасында 100% сәйкестікті көрсетті, ал №22 изолят үлкен дивергенциямен (2,6%–ға дейін) және басқа үлгілерден салыстырмалы генетикалық алшақтығымен сипатталды. Зерттелген изоляттар кластеры жоғары статистикалық қолдауға ие болды (95–98%).

**Қорытынды.** Алынған нәтижелер зерттелген изоляттардың ККГҚ вирусының Asia 2 ортаазиялық желісіне жататынын растайды және осы генотиптің Түркістан облысының табиғи ошағында айналымда екенін көрсетеді. Зерттелген үлгілер арасында вирустың басқа генотиптерінің болу белгілері анықталған жоқ. Алынған деректер Орталық Азия өңірінде Asia 2 генотипінің басым екендігі туралы бұрын жарияланған нәтижелермен сәйкес келеді. Жүргізілген зерттеу вирустың филогенетикалық тиесілігін нақтылау және оның табиғи ошақтардағы генетикалық әртүрлілігін мониторингтеу үшін молекулалық–генетикалық әдістер мен секвенирлеудің маңыздылығын көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** Қырым–Конго геморрагиялық қызбасы, Orthonairovirus, Hyalomma, филогения, нуклеотидтік тізбек, генотип, Қазақстан.

**GENETIC VARIABILITY OF CRIMEAN–CONGO HEMORRHAGIC FEVER  
VIRUS IN THE POPULATION OF IXODID TICKS IN THE TURKESTAN REGION  
BASED ON S AND L SEGMENT SEQUENCING DATA**

T.I. NURMAKHANOV <sup>1</sup>, N.A. TUREBEKOV <sup>1</sup>, A.K. RYSBEKOVA <sup>1</sup>, S.K. UMAROVA <sup>1</sup>,  
B.K. AIMAKHANOV <sup>1</sup>, M.V. KULEMIN <sup>2</sup>, R.M. BORANBAYEVA <sup>3</sup>,  
D.K. KAMALOVA <sup>4</sup>, A.B. SHEVTSOV <sup>4</sup>

<sup>1</sup> LLP «M. Aikimbayev National Scientific Center for Especially Dangerous Infections», Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup> RSE «Shymkent Anti–Plague Station» of the Committee for Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Shymkent, Kazakhstan

<sup>3</sup> ME on REM «Kyzylorda Regional Infectious Diseases Hospital» of the Health Department of Kyzylorda Region, Kyzylorda, Kazakhstan

<sup>4</sup> RSE «National Center for Biotechnology» of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan

### **Abstract**

**Introduction.** According to the classification of the World Health Organization, the Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus is classified as a high–priority pathogen due to its high mortality rate, the absence of licensed vaccines, and the lack of specific antiviral therapy. In the Republic of Kazakhstan, natural foci of CCHF are located in the Kyzylorda, Zhambyl, and Turkestan regions, where cases are reported annually.

**Aim.** To conduct a genetic characterization of CCHF virus RNA isolates detected in *Hyalomma asiaticum* ticks in the Turkestan region in 2025 and to determine their phylogenetic position.

**Materials and Methods.** Sequencing of four CCHF virus RNA samples was performed, followed by nucleotide sequence analysis using the GenBank (NCBI) database and phylogenetic analysis methods.

**Results.** Of the four samples studied, amplification was observed in three. Phylogenetic analysis of the S and L genome segments of the CCHF virus showed that all isolates identified in the Turkestan region belong to the Asia 2 genotype. Analysis of the S segment revealed a high degree of nucleotide homology (up to 97.9%) with strains circulating in Kazakhstan and Tajikistan. The phylogenetic tree of the L segment demonstrated clustering of one isolate with Kazakh strains, with the highest identity (up to 98.2%) observed with a strain from Tajikistan. Pairwise comparative analysis showed 100% identity between isolates No. 20 and No. 21, whereas isolate No. 22 was characterized by greater divergence (up to 2.6%) and relative genetic distance from the other samples. The cluster of the studied isolates had high statistical support (95–98%).

**Conclusion.** The obtained results confirm that the studied isolates belong to the Central Asian lineage Asia 2 of the CCHF virus and indicate the circulation of this genotype in the natural focus of the Turkestan region. No evidence of the presence of other viral genotypes was detected among the studied samples. The findings are consistent with previously published data on the predominance of the Asia 2 genotype in the Central Asian region. The study highlights the importance of molecular genetic methods and sequencing for clarifying the phylogenetic affiliation of the virus and monitoring its genetic diversity in natural foci.

**Key words:** Crimean–Congo hemorrhagic fever, Orthonairovirus, *Hyalomma*, phylogeny, nucleotide sequence, genotype, Kazakhstan.

ЭОК 615.32:582.998.1

FTAMP 76.31.31

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.76.1.005](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.76.1.005)

Редакцияға түсті: 23.01.2026

Жариялануға қабылданды: 02.03.2026

## **POLYGONUM ЖӘНЕ ACHILLEA ТУЫСТАРЫНЫҢ ӨСІМДІК ШИКІЗАТТАРЫНЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ–ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІ МЕН САНДЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЗЕРТТЕУ**

Е.М.СҮЛЕЙМЕН<sup>1</sup>, К.К. КОЖАНОВА<sup>2</sup>, Г.М. КАДЫРБАЕВА<sup>2</sup>, Ф.Е. КАЮПОВА<sup>3</sup>,  
Ж.Ж. НҰРЫМОВ<sup>1</sup>, Б.Г. МАХАТОВА<sup>4</sup>, А.Б. ДЖАЛГАСБАЕВА<sup>2</sup>, Б.Т. ҚЫДЫРБАЙ<sup>2</sup>,  
У.М. ДАТХАЕВ<sup>2</sup>, Г.О. УСТЕНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «К. Қулажанов атындағы Қазақ технология және бизнес университеті» АҚ, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup> «Қазақстан–Ресей медициналық университеті» ББМ, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup> Қазақстан Республикасы Президентінің жанындағы «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» КеАҚ, Алматы, Қазақстан

### **Түйіндеме**

**Кіріспе.** Фармацевтикада биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде дәрілік өсімдіктерге басымдық берілуде. DataHorizon Research болжамы бойынша, фитопрепараттардың әлемдік нарығы 2022 жылғы 192,6 млрд доллардан 2032 жылға қарай 357,1 млрд долларға дейін өседі (жылдық өсім 6,5%). Осы зерттеу аясында *Polygonum* туысының үш түрі (*P. acerosum*, *P. argyrocoleon*, *P. aviculare*) мен *Achillea* туысының екі түрінің (*A. salicifolia*, *A. setacea*) фармацевтикалық–технологиялық параметрлері мен сандық көрсеткіштері зерттелді.

**Мақсаты.** Осы зерттеудің мақсаты – биологиялық белсенді заттарды экстракциялау және фитопрепараттарды әзірлеу үшін *Polygonum* және *Achillea* туыстарына жататын дәрілік өсімдік шикізатының физикалық–химиялық көрсеткіштерін бағалау негізінде олардың фармацевтикалық–технологиялық параметрлерін анықтау.

**Материалдар мен әдістер.** Фармацевтикалық–технологиялық параметрлерді анықтау бойынша салыстырмалы зерттеу жүргізілді. Шикізат 2024 жылғы маусым–тамызда Шығыс Қазақстанда жиналды. Тығыздық, кеуектілік, бос қабат көлемі, сіңіру коэффициенті (су, 30–90% этанол), ылғалдылық, күл мөлшері және экстрактивті заттардың шығымы анықталды. Барлық өлшеулер үш тәуелсіз серияда жүргізіліп (n=3), нәтижелері  $\bar{X} \pm m SD$  ретінде ұсынылды.

**Нәтижелер.** *Polygonum* түрлерінің ішінде ең жоғары кеуектілік пен бос қабат көлемі *P. aviculare*–де ( $0,890 \pm 0,001$  және  $0,910 \pm 0,001$ ) байқалды, ал экстрагентті сіңіру коэффициентінің ең төменгі мәндері *P. acerosum*–да байқалды (су үшін  $1,00 \pm 0,01$  мл/г). *A. setacea* 70% этанолмен ( $7,54 \pm 0,01$  мл/г) ең жоғары  $K_d$  көрсетті. *P. aviculare* үшін экстракциялық заттардың ең жоғары шығымы 30% этанолмен 25,3%, ал *A. salicifolia* үшін сумен экстракцияланған кезде 27,2% болды. Кептіру кезінде салмақ жоғалту 6,01–6,73% аралығында, тұз қышқылында ерімейтін күл – 4,72–8,51% аралығында болды.

**Қорытынды.** Зерттелген үлгілердің технологиялық параметрлеріндегі түр аралық айырмашылықтар олардың сорбциялық қасиеттері мен экстракция тиімділігіне тікелей әсер етті. *Polygonum* және *Achillea* туыстарының жекелеген өкілдерінде жоғары кеуектілік пен айқын сорбциялық көрсеткіштер тіркелді. Көптеген түрлер үшін сулы

және 30–50% этанол ерітінділері экстрактивті заттардың максималды шығымын қамтамасыз етті. Алынған деректер экстракт құрамын тереңірек зерттеу мен экстракция процесін ұлғайту үшін негіз болады.

**Түйінді сөздер:** *Polygonum*, *Achillea*, дәрілік өсімдіктер, өсімдік сығындылары, фармакогнозия.

**Кіріспе.** Фармацевтикалық ғылымда дәрілік өсімдіктерге биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде қызығушылық артып келеді. Бұл заттар дәлелденген фармакологиялық әлеуетке ие және клиникалық тәжірибеге енгізу мүмкіндігімен ерекшеленеді. DataHorizon Research мәліметтері бойынша, өсімдік тектес препараттардың әлемдік нарығының көлемі 2022 жылы 192,6 миллиард долларды құрады ал 2032 жылға қарай 357,1 миллиард долларға жетеді деп болжануда, 2023 жылдан 2032 жылға дейін жылдық өсу қарқыны 6,5% құрайды, бұл олардың денсаулық сақтаудағы өсіп келе жатқан маңызын растайды [1]. Қазіргі зерттеулер дәрілік өсімдік шикізаттарын бағалаудың стандартталған фармакопоялық талаптарын, сапаны бақылау әдістерін және біріздендірілген тәсілдерін әзірлеу қажеттігін көрсетеді. Бұған экстемпоральды дәрілік түрлер мен фитопрепараттар да кіреді, олардың құрамы қайталанғыштық, қауіпсіз және регламенттік талаптарға сәйкес болуы тиіс [2–4]. Осы зерттеуде *Polygonum* туысының үш түрі (*P. acerosum*, *P. argyrocoleon*, *P. aviculare*) және *Achillea* туысының екі түрі (*A. salicifolia*, *A. setacea*) қарастырылған. Ал, *P. acerosum*, *P. argyrocoleon*, *A. salicifolia* және *A. setacea* түрлері бойынша қолжетімді ғылыми әдебиеттерде экстракция және дәрілік өсімдік шикізатын өнеркәсіптік өңдеу процестеріне әсер ететін фармацевтикалық–технологиялық сипаттамалар туралы жүйелі деректер жоқ. Сонымен қатар, *Polygonum* және *Achillea* туыстарының өкілдері флавоноидтар, фенолкарбон қышқылдары және басқа да полифенолды қосылыстар сияқты биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде қарастырылады, олар айқын фармакологиялық әсерге ие [5–8]. Зерттеулер *Polygonum* туысына жататын қосылыстардың (флавоноидтар, антрахинон туындылары, стильбендер) антиоксиданттық қасиетке ие екенін, ал *Achillea* туысының сығындыларының бактерияға қарсы және қабынуға қарсы әсер көрсететінін дәлелдейді. Бұл олардың әрі қарай зерттелуінің маңыздылығын негіздейді [9–10].

*Polygonum* (таран) және *Achillea* (мыңжапырақ) туыстары өкілдерінің фармакологиялық әсерінің айқын болуы дәрілік өсімдік шикізатының сапасына және оның заманауи фармакопоялық талаптарға сәйкестігіне тікелей байланысты.

Бастапқы материалдың негізгі фармацевтикалық–технологиялық параметрлері биологиялық белсенді заттардың экстракциялану тиімділігін, алынған сығындылар құрамының тұрақтылығын және технологиялық процестің келесі кезеңдерінің қайталануын анықтайды. Осыған байланысты шикізаттың сорбциялық қасиеттеріне, экстрактивті заттардың шығымына және материалдың технологиялық тұрғыдан жарамдылығына әсер ететін көрсеткіштерді бағалау стандартталған фитопрепараттарды әзірлеудің қажетті кезеңі болып табылады [11].

Фармацевтикалық–технологиялық көрсеткіштерді талдау өсімдік шикізатының түпнұсқалығы мен тазалығын растап, оның биологиялық белсенді заттарды экстракциялауға жарамдылығын бағалайды, сонымен қатар заманауи фармакопоялық және халықаралық талаптарға сәйкес жүргізілетін сапа бақылауы минералды құрамды сипаттайтын кептіру кезіндегі масса жоғалуын, жалпы және хлорсутек қышқылында ерімейтін күлдің үлесін, шикізаттағы ерігіштік қабілет көрсететін экстрактивті заттардың мөлшерін, экстракция тиімділігіне әсер ететін ұсақталу дәрежесін, сондай-ақ

шикізаттың белгіленген нормаларға сәйкестігін айқындайтын қоспалардың болуын қамтиды [12–14].

Жоғарыда аталған көрсеткіштермен қатар, өсімдік шикізатын қайта өңдеудің технологиялық процестерін, әсіресе экстракция процесін оңтайландыруда оның фармацевтикалық–технологиялық сипаттамалары өте маңызды әсер атқарады. Мұндай сипаттамаларға меншікті массасы, кеуектілігі, бос көлемі, сондай–ақ экстрагентті сіңіру коэффициенті жатады. Аталған фармацевтикалық–технологиялық параметрлер құнды компоненттерді бөліп алу процесінің негізгі кинетикалық және термодинамикалық аспектілерінің өзіндік детерминанттары болып табылады. Бұл көрсеткіштер экстрагенттің өсімдік шикізаты бөлшектерімен өзара әрекеттесу дәрежесі мен сипатын анықтайды және экстрагенттің өсімдік материалының құрылымына ену тиімділігін бақылайтын негізгі факторлар ретінде әрекет етеді. Шикізаттың экстрагентпен мұндай әрекеттесу қабілеті нысаналы биологиялық белсенді заттарды бөліп алудың жылдамдығына, толықтығына және бағытына тікелей әсер етеді [15].

Сонымен қатар, аталған параметрлер фитопрепараттарды алу процесінің тұрақтылығы мен технологиялық қайталануын қамтамасыз етеді, сондай–ақ зертханалық жағдайдан өнеркәсіптік өндіріске көшу кезінде дайын өнімнің сапасы мен біртектілігін сақтай отырып, технологиялық сызбаны дұрыс масштабтау үшін қажетті алғы шарттарды анықтайды.

Бұл зерттеудің мақсаты – биологиялық белсенді заттарды экстракциялау және фитопрепараттарды әзірлеу үшін қажетті физикалық–химиялық көрсеткіштерді бағалау негізінде дәрілік өсімдік шикізатының фармацевтикалық–технологиялық параметрлерін анықтау болып табылады.

#### **Материалдар мен әдістер.**

Зерттеу нысандары ретінде *Achillea* L. және *Polygonum* L. туыстарына жататын өсімдіктердің дәрілік өсімдік шикізаты (ДӨШ) – жер үсті бөлігі (шөбі) алынды.

Шикізатты жинау жаппай гүлдеу және белсенді вегетация кезеңінде (2024 ж. маусым–тамыз) Шығыс Қазақстан облысының экологиялық таза аймақтарында жүргізілді.

Жинау орындары: Ұлан ауданы, Таврия ауылы маңындағы аймақтан, 50°10'01" солтүстік ендік, 82°03'23" шығыс бойлық географиялық координаттарынан жиналды.

#### *Идентификация*

Өсімдікті идентификациялау Қазақстан Республикасының Экология, геология және табиғи ресурстар Министрлігі Орман шаруашылығы және жануарлар дүниесі Комитетіне қарасты «Ботаника және фитоинтродукция институтының» жоғары өсімдіктер флорасы зертханасының бас директоры, б.ғ.д., Қазақстан Ұлттық Жаратылыстану ғылымдары академиясының академигі Ситпаева Г.Т. тарапынан идентификацияланды (анықтама № 01–08–107, № 01–08–108, № 01–08–109, № 01–09–114, № 01–09–115). Гербарий үлгілері институттың гербарий қорында № 01–08–107–01–09–115 тіркеу нөмірлерімен сақтауға қойылды, бұл олардың сәйкестендірілуін тексеруге және материалды әрі қарай пайдалануға мүмкіндік береді.

#### *Шикізатты дайындау және стандарттау*

ДӨШ бастапқы өңдеуден өсімдік текті шикізатты өсіру, жинау, өңдеу және сақтау жөніндегі тиісті практика қағидаларына (Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 шешімі, GACP) сәйкес өткізілді. Кептіру ауа–көлеңкелі әдіспен 25–30 °С температурада және ауаның салыстырмалы ылғалдылығы 40–50% жағдайда, тұрақты массаға дейін (соңғы ылғалдылығы 12%–дан аспайды) жүргізілді.

#### *ДӨШ құрамындағы бөгде қоспаларды анықтау*

Бөгде қоспалардың мөлшері ҚР Мемлекеттік Фармакопеяның I, 1–т., 2.8.2. монографиясына сәйкес анықталды. ДӨШ көгерумен және қойма зиянкестерімен зақымданбауы тиіс. Шикізат бөгде қоспалар визуалды қарау немесе (6х) үлкейткіш лупа көмегімен тексерілді, шикізат тазартылып, өлшенді және олардың пайыздық мөлшері есептелді.

*ДӨШ ұсақталу дәрежесін анықтау*

Ұсақталу дәрежесі ҚР МФ I, 1–т. «Дәрілік өсімдік шикізатының ұсақталу дәрежесін анықтау» монографиясына сәйкес жүргізілді.

Кептірілген өсімдік шикізаты механикалық әдіспен МРП–1 типті зертханалық диірменде ұсақталып, кейін саңылауларының диаметрі 1 мм болатын електен өткізілді.

*Құрғақ шикізаттың меншікті массасын анықтау әдістемесі*

Меншікті масса шикізатты толықтай ұсақтаған кездегі оның массасының өсімдік шикізатының көлеміне қатынасы. 5,0 г шикізат (нақты салмақ) 100 мл сыйымдылықтағы үлестіргіш колбаға салынып, колбаның көлемінің 2/3 бөлігіне тазартылған су *P* құйылып, ауа шығару мақсатында мезгіл–мезгіл араластыра отырып, қайнаған су моншасында 1,5–2 сағат ұсталды. Содан кейін колба 20 °С–қа дейін салқындап, көлемі белгіге дейін тазартылған сумен *P* толықтырылды. Колбаның массасы шикізат пен сумен бірге өлшенді. Алдын ала тек тазартылған су құйылған колбаның массасы анықталды. Меншікті масса төмендегі формула бойынша есептелді:

$$d_y = \frac{Pd}{P+G-F} \quad (1)$$

мұндағы,

*P* – абсолютті құрғақ өсімдік шикізатының массасы (г);

*G* – тазартылған сумен толтырылған колбаның массасы (г);

*F* – тазартылған сумен және шикізатпен толтырылған колбаның массасы (г);

*d* – тазартылған судың тығыздығы (г/см<sup>3</sup>) (*d* = 1.5124, г/см<sup>3</sup>).

*Көлемдік массаны анықтау әдістемесі.*

Көлемдік масса белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталмаған шикізаттың толық көлеміне қатынас ретінде анықталады, мұндағы көлемге ауа толтырған қуыстар, жарықтар және капиллярлар кіреді. Ұсақталмаған 10,0 г өсімдік шикізатын көлемі 100 мл өлшегіш цилиндрге салып, 50 мл тазартылған су *P*. құйылды, тездетіп араластырып, шикізаттың алатын көлемі анықталды.

Көлемдік масса келесі формула бойынша есептелді:

$$d_o = \frac{P_o}{V_o} \quad (2)$$

мұндағы,

*P*<sub>o</sub> – белгілі бір ылғалдылық жағдайында өлшенген ұсақталған шикізаттың массасы (г);

*V*<sub>o</sub> – өсімдік шикізаты алатын көлем м (см<sup>3</sup>)

Шикізаттың сусымалы массасын анықтау әдістемесі (г/см<sup>3</sup>). Сусымалы масса (*d*<sub>н</sub>) ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың толық көлеміне қатынас ретінде анықталады, мұндағы көлемге бөлшектердің қуыстары және олардың арасындағы бос орындар кіреді. Өлшегіш цилиндрге ұсақталған шикізат орналастырылып, шикізатты тегістеу үшін аздап

шайқалады, содан кейін шикізаттың алатын толық көлемі анықталады. Осыдан кейін шикізат өлшенді.

Сусымалы масса келесі формула бойынша есептелді:

$$d_H = \frac{P_H}{V_H} \quad (3)$$

Шикізаттың бөлектілігі ( $P_{ж}$ ) шикізат бөлшектерінің ішкі бос кеңістігінің мөлшерін сипаттайды және шикізаттың көлемдік масса мен сусымалы масса тығыздығы арасындағы айырмашылықтың оның көлемдік салмағына қатынасы ретінде анықталды.

Бөлектілік ( $P_{ж}$ ) келесі формула бойынша есептелді:

$$P_{ж} = \frac{d_y - d_o}{d_y} \quad (4)$$

Мұндағы,

$d_y$  – шикізаттың меншікті массасы (г/см<sup>3</sup>),

$d_o$  – шикізаттың көлемдік массасы (г/см<sup>3</sup>).

Шикізаттың кеуектілігін анықтау әдістемесі (г/см<sup>3</sup>). Кеуектілік шикізат бөлшектерінің ішіндегі бос орындардың мөлшерін сипаттайды және меншікті масса (тығыздық) мен көлемдік масса арасындағы айырмашылықтың меншікті массаға қатынасы арқылы анықталады.

Шикізаттың қуыстылығы келесі формула бойынша есептелді:

$$P_{ж} = \frac{d_o - d_H}{d_o} \quad (5)$$

Мұндағы,

$d_y$  – шикізаттың меншікті массасы (г/см<sup>3</sup>),

$d_o$  – шикізаттың сусымалы массасы (г/см<sup>3</sup>).

Шикізат қабатының бос көлемін анықтау әдістемесі (г/см<sup>3</sup>). Шикізат қабатының бірлігіндегі бос орындардың салыстырмалы көлемі және меншікті массасы мен сусымалы масса арасындағы айырмашылықтың меншікті массаға қатынасы ретінде анықталды.

Шикізат қабатының бос көлемін есептеу формуласы төмендегідей:

$$V = \frac{d_y - d_H}{d_y} \quad (6)$$

мұндағы,

$d_y$  – шикізаттың меншікті массасы (г/см<sup>3</sup>),

$d_H$  – шикізаттың сусымалы массасы (г/см<sup>3</sup>).

*Экстрагентті сіңіру коэффициентін анықтау әдістемесі*

5,0 г ұсақталған шикізат, өлшеуіш цилиндрге салынып, экстрагент (су мен этанол) құйылды (этанол 30%, 50%, 70%, 96%). Осылайша, шикізат толығымен жабылып, бірнеше сағатқа қалдырылды. Содан кейін шикізат қағаз сүзгісі арқылы сүзілді. Фильтрат басқа өлшеуіш цилиндрге салынып, оның көлемі бекітілді.

Экстрагенттің сіңіру коэффициенттерін есептеу формуласы:

$$X = \frac{V - V_1}{P} \quad (7)$$

мұндағы

V – шикізатты мл толтыратын экстрагенттің көлемі);

V<sub>1</sub> – экстрагентті шикізатпен (мл) сіңіргеннен кейін қалған экстрагенттің көлемі;

P – ұсақталған шикізаттың массасы (г).

Дәрілік өсімдік шикізатындағы экстрактивтік заттарды анықтау әдістемесі. Шикізаттағы экстрактивтік заттарды анықтау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы бойынша жүргізілді. Шамамен 3 г (нақты салмақ) ұсақталған шикізат, тесігі 1 мм болатын електен өткен, шлифі бар колбаға орналастырылады, оған 50 мл экстрагент қосылады, колба тығынмен жабылып, 0,01 грамм дәлдікпен өлшенеді де, 1 сағатқа қалдырылады. Содан кейін колба кері салқындатқышқа қосылып, аздап қайнауын ұстап отырып, 2 сағат бойы қыздырылады. Колба салқындатылады, тығынмен жабылады, өлшенеді және массадағы жоғалтылған көлем экстракциялық еріткішпен толықтырылады. Колбадағы қоспа мұқият шайқалып, қағаз сүзгі арқылы құрғақ колбаға сүзгіленеді. 25 мл сүзгіленген ерітінді фарфордан жасалған құрғақ және дәл өлшенген ыдыста су моншасында толығымен буландырылады. Құрғақ қалдық құрғатқыш шкафта (102,5 ± 2,5) °C температурада тұрақты массасына дейін кептіріліп, 30 минут бойы эксикаторда салқындатылады да, соңынан өлшенеді.

Экстрактивтік заттардың мөлшері (X) пайызбен, абсолютті құрғақ шикізатқа есептеліп, келесі формула бойынша анықталады:

$$X = \frac{m \times 200 \times 100}{m_1(100 - W)} \quad (8)$$

*Кептіру кезінде массаның жоғалуын анықтау әдістемесі*

Кептіру кезінде массаның жоғалуын анықтау ҚР МФ I басылымы, 1–том, 2.2.32 фармакопеялық әдістемесіне сәйкес жүргізілді.

*Жалпы күл мөлшерін анықтау әдістемесі*

Жалпы күл мөлшері ҚР МФ I басылымы, 1–том, 2.4.16 талаптарына сәйкес анықталды.

*Хлорсутек қышқылында ерімейтін күлді анықтау әдістемесі*

Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл – бұл сульфатты немесе жалпы күлді хлорсутек қышқылында еріткеннен кейін алынатын қалдық, ол 100 г шикізатқа шаққанда есептеледі. Анықтау ҚР МФ I басылымы, 1–том, 2.8 фармакопеялық әдістемесіне сәйкес жүргізілді.

*Статистикалық өңдеу*

Зерттеу нәтижелерінің статистикалық өңдеуі Windows жүйесіне арналған GraphPad Prism 10.6.1 бағдарламалық пакетінде бір факторлы дисперсиялық талдау (one-way ANOVA) әдісі арқылы жүргізілді. Қосымша есептеулер Microsoft Excel бағдарламасында орындалды. Айырмашылықтар  $p < 0,05$  болған жағдайда статистикалық тұрғыдан мәнді деп қабылданды.

Барлық анықтаулар үш тәуелсіз серияда жүргізіліп, әрбір өлшеу үш мәрте қайталанды ( $n = 3$ ). Нәтижелер  $X \pm SD$  түрінде ұсынылды. Алынған деректердің вариабельділігінің төмен болуы өсімдік шикізатының жоғары деңгейде гомогенизациялануымен (1 мм стандартталған ұнтақтау) және өлшеулердің тоғыз мәрте

қайталануы кезінде (3 тәуелсіз биологиялық серия, әрқайсысында 3 техникалық қайталау) жоғары дәлдікті аналитикалық жабдықтың қолданылуымен түсіндіріледі.

**Нәтижелер.** Зерттеу барысында *Polygonum acerosum*, *Polygonum argyrocoleon*, *Achillea salicifolia* және *Achillea setacea* дәрілік өсімдік шикізаттарының негізгі фармацевтика–технологиялық көрсеткіштері зерттелді, олардың үйінді және шынайы тығыздығына, кеуектілігіне, қабаттың бос көлеміне, экстрагентті сіңіру коэффициентіне, экстрактивті заттардың шығымына және қышқылда ерімейтін күл мөлшеріне ерекше назар аударылды.

Алынған мәліметтер бастапқы өсімдік шикізатының сапасына және оның стандартталған экстракттар өндірісі үшін технологиялық тұрғыдан жарамдылығына кешенді баға беруге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, зерттелген нысандардың көрсеткіштері фармакопоялық өсімдіктермен салыстырылды, бұл зерттеуге алынған шикізаттың қолданыстағы талаптарға сәйкестігін бағалау үшін негіз болады.

Зерттелген объектілердің фармацевтика–технологиялық көрсеткіштері және олардың фармакопоялық түрлерге сәйкестігі 1–кестеде берілген.

**Кесте 1.** *Polygonum* және *Achillea* кейбір түрлерінің өсімдік шикізатының фармацевтика–технологиялық параметрлері

№	Параметрлер	<i>P. acerosum</i>	<i>P. argyrocoleon</i>	<i>P. aviculare</i>	<i>A. salicifolia</i>	<i>A. setacea</i>
1	Үйінді масса (тығыздық), г/см <sup>3</sup>	0,072±0,01	0,070±0,02	0,070±0,02	0,083±0,02	0,080±0,01
2	Меншікті масса (тығыздық), г/см <sup>3</sup>	0,183±0,03	0,220±0,03	0,260±0,01	0,200±0,02	0,130±0,03
3	Көлемдік масса, г/см <sup>3</sup>	0,093±0,03	0,080±0,02	0,080±0,01	0,100±0,00 1	0,090±0,00 1
4	Кеуектілік	0,506±0,02	0,600±0,03	0,890±0,03	0,500±0,03	0,310±0,01
5	Қуыстылық	0,223±0,03	0,200±0,02	0,130±0,02	0,170±0,02	0,110±0,01
6	Қабаттың бос көлемі	0,613±0,04	0,680±0,04	0,910±0,06	0,590±0,05	0,380±0,02

Зерттелген нысандардың фармацевтика–технологиялық көрсеткіштерін талдау олардың биологиялық белсенді заттарды экстракциялауға технологиялық тұрғыдан жарамдылығын бағалауға және стандартталған процестер үшін оңтайлы түрлерін анықтауға мүмкіндік береді. Кеуектілік, қабаттың бос көлемі, үйінді және меншікті массадағы айырмашылықтар негізінде экстрагентпен барынша тиімді әрекеттесетін нысандарды бөліп көрсетуге болады.

Зерттелген қызыл таспа (*Polygonum*) түрлерінің ішінде технологиялық тұрғыдан ең қолайлысы *P. aviculare* болып табылады, өйткені оның жоғары кеуектілік (0,890) пен қабаттың бос көлемі (0,910) көрсеткіштері экстрагенттің өсімдік ұлпасына қарқынды енуін және тиімді массаалмасуды қамтамасыз етеді. Ал *P. argyrocoleon* және *P. acerosum* түрлерінің құрылымы тығыздау және бос көлемі азырақ болғандықтан, бұл еріткіштің инфильтрациясын баяулатуы мүмкін, алайда оңтайлы экстракция жағдайларында бұл түрлер де өңдеуге жарамды. Барлық үш түрдің үйінді және меншікті массаларының

ұқсастығы, сондай-ақ бөлшектер құрылымындағы айырмашылықтардың кеуектілік есебінен теңестірілуі еріткіштің шикізатпен тиімді жанасуына мүмкіндік береді.

Зерттелген мыңжапырақ түрлерінің ішінде (*A. salicifolia*, *A. setacea*) экстракциялау үшін *A. setacea* түрі неғұрлым оңтайлы фармацевтикалық-технологиялық қасиеттерге ие. Бұл түрдің үйінді тығыздығы (0,080 г/см<sup>3</sup>), кеуектілігі (0,310) және қабаттың бос көлемі (0,380) төмен, бұл еріткішпен әрекеттесу кезінде экстрагентті ұстап тұру үшін жинақы, бірақ тиімді құрылымды көрсетеді. Ал *A. salicifolia* кеуектілік пен қабаттың бос көлемінің жоғары мәндерімен сипатталады, бұл бөлшектер арасындағы кеңістіктің үлкен болуымен сипатталады және еріткіштің ұсталуын бақылауды қиындатуы мүмкін. Осылайша, *A. setacea* биологиялық белсенді заттарды стандартты сулы және сулы-спиртті экстракциялау үшін неғұрлым қолайлы деп саналады.

Жүргізілген зерттеу аясында экстрагенттің жұтылу коэффициенті ( $K_n$ ) есептелді. Бұл көрсеткіш дәрілік өсімдік шикізатының үлгі массасының бірлігіне шаққандағы еріткішті ұстап тұру қабілетін көрсетеді және экстракциялау процестерін жоспарлау кезіндегі негізгі параметр болып табылады.

$K_n$  мәндеріне (2-кесте) жасалған талдау шикізат пен экстрагенттің өзара әрекеттесу тиімділігі өсімдік түріне де, еріткіштің табиғатына да айтарлықтай тәуелді екенін көрсетті. *Polygonum* туысының өкілдері арасында ең жоғары  $K_n$  мәндері *P. aviculare* түрінде, әсіресе 50%-дық этанолды қолданғанда (3,81 мл/г) байқалды, бұл өз кезегінде материал құрылымының экстрагентті адсорбциялауға бейімділігін және оның жоғары экстракциялық тиімділігін айғақтайды; ал *P. argyrocoleon* орташа көрсеткіштерді, *P. acerosum* болса кеуектілігінің төмендігі мен экстрагентті сіңіру қабілетінің шектеулілігін білдіретін ең төменгі мәндерді көрсетті.

**Кесте 2.** Экстрагенттің жұтылу коэффициенті (мл/г)

№	Экстрагент	<i>P. acerosum</i>	<i>P. argyrocoleon</i>	<i>P. aviculare</i>	<i>A. salicifolia</i>	<i>A. setacea</i>
1	Су	1,00±0,03	3,60±0,04	3,74±0,01	3,68 ± 0,03	5,51 ± 0,02
2	30% этанол	2,81±0,04	2,70±0,05	3,60±0,03	3,20 ± 0,04	6,02 ± 0,02
3	50% этанол	2,60±0,01	3,21±0,06	3,81±0,02	4,03 ± 0,02	6,93 ± 0,01
4	70% этанол	3,00±0,02	2,80±0,03	3,52±0,04	3,63 ± 0,03	7,54 ± 0,03
5	90% этанол	1,80±0,03	2,07±0,02	3,20±0,02	3,02 ± 0,03	5,75 ± 0,04

*Achillea* туысының түрлері үшін *A. setacea* еріткішті сорбциялауға ең жоғары қабілет танытып, 70%-дық этанол қолданылғанда максималды  $K_n$  көрсеткішіне (7,54 мл/г) жетеді, ал *A. salicifolia* болса біршама төмен көрсеткіштермен сипатталады, бұл әсіресе орташа концентрациялы су-спиртті экстрагенттерді пайдаланған кезде *A. setacea* шикізатынан биологиялық белсенді заттарды экстракциялаудың тиімділігі жоғары екенін көрсетеді. Түрлі еріткіштердің тиімділігін салыстыру зерттелген түрлердің көпшілігі үшін су-спиртті экстрагенттердің (30–70%-дық этанол) оңтайлы екенін айқындады, өйткені бұл шикізаттар ең жоғары сіңіру коэффициенті мен белсенді компоненттердің барынша көп шығымын қамтамасыз етеді; сонымен қатар тазартылған суды немесе жоғары концентрациялы этанолды (90%) пайдалану барлық түрлерде  $K_n$  мәнін төмендетеді, бұл еріткіштің жасушааралық кеңістікке ену және өсімдік материалының құрылымында ұсталу қабілетінің шектеулі екендігімен түсіндіріледі.

Осылайша,  $K_n$  мәндері зерттелген түрлердің экстракцияға технологиялық тұрғыдан жарамдылығын анықтауға мүмкіндік береді: *P. aviculare* мен *A. setacea* сорбцияның ең

жоғары тиімділігін көрсетеді, бұл өсімдік түрін және экстракция жағдайларын таңдауда маңызды рөл атқарады.

Дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау және қолданыстағы фармакопоялық талаптардың қатаң сақталуын қамтамасыз ету аясында оның сапасы мен жарамдылығын растайтын сандық көрсеткіштерге мұқият талдау жүргізілді; атап айтқанда, кептіру кезіндегі массаның азаюы және хлорсутек қышқылында ерімейтін күлдің массалық үлесі сияқты маңызды параметрлердің нәтижелері 3-кестеде берілген. Бұл негізгі көрсеткіштерді талдау шикізатқа тән физикалық–химиялық қасиеттерді сипаттап қана қоймай, сонымен қатар дайындау, кептіру немесе сақтау кезеңдеріндегі технологиялық процестердің бұзылуынан туындауы мүмкін ауытқуларды анықтауға және шикізаттың стандартталған фитопрепараттар өндірісіне жарамдылығын кешенді түрде бағалауға мүмкіндік береді.

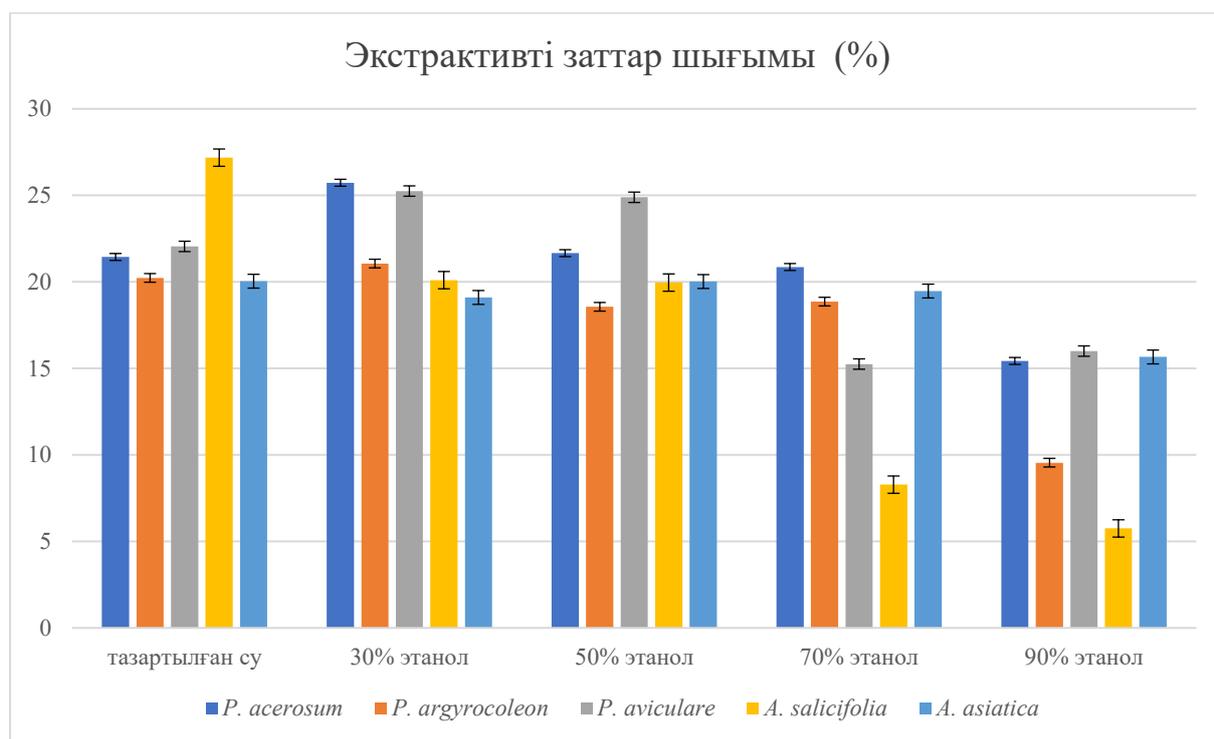
**Кесте 3. Шикізаттың сандық көрсеткіштері**

№	ДӨШ	Кептіргендегі масса шығыны, %	НСІ қышқылында ерімейтін күлдер, %
1	<i>P. acerosum</i>	6,73±0,02	4,96±0,03
2	<i>P. argyrocoleon</i>	6,56±0,01	4,72±0,04
3	<i>P. aviculare</i>	6,73±0,04	7,86±0,05
4	<i>A. salicifolia</i>	6,01 ± 0,03	8,51 ± 0,02
5	<i>A. setacea</i>	6,50 ± 0,02	7,33 ± 0,03

Негізгі физикалық–химиялық көрсеткіштерді талдау зерттелген барлық түрлерде ылғалдылық мөлшерінің тұрақты екенін (6,01–6,73%) көрсетті, бұл материалдың кептірілу деңгейі мен сақталу көрсеткіштерінің ұқсастығын айғақтайды. Сонымен қатар, күл мөлшеріндегі айырмашылықтар минералды құрамы жоғары түрлерді анықтауға мүмкіндік берді: *Achillea* туысының өкілдерінде (*A. salicifolia*, *A. setacea*) бұл көрсеткіштер сәйкесінше 8,51% және 7,33%–ды құраса, *Polygonum* туысының түрлерінде күлділік деңгейі төменірек (4,72–7,86%) екені байқалды.

$K_n$  мәндері мен физикалық–химиялық параметрлер бойынша мәліметтерді салыстыру биологиялық белсенді заттарды экстракциялау үшін түрлерді технологиялық тұрғыдан жарамдылығына қарай реттеуге мүмкіндік береді. Ең қолайлы сипаттамаларды жоғары сорбциялық қабілет пен шикізаттың оңтайлы тұрақтылығын ұштастырған *P. aviculare* және *A. setacea* түрлері көрсетті; ал *P. acerosum*, *P. argyrocoleon* және *A. salicifolia* түрлері орташа көрсеткіштерге ие, бұл белсенді компоненттерді тиімді бөліп алу үшін экстракция жағдайларын неғұрлым мұқият таңдауды талап етеді.

Экстрактивті заттардың шығымы (%) дәрілік өсімдік шикізатының сапасын фармакогностикалық бағалауда қолданылатын ең маңызды және негізгі көрсеткіштердің бірі болып табылады. Бұл көрсеткіш өсімдік материалының экстрагентпен әрекеттесу кезінде еритін компоненттерді бөліп шығару қабілетін көрсетеді, осылайша биологиялық белсенді заттардың барынша көп мөлшерін алуды қамтамасыз ететін оңтайлы еріткішті ұтымды таңдауға мүмкіндік береді. Бұдан бөлек, экстрактивті заттардың шығымы фитопрепараттар алудың технологиялық схемаларын әзірлеуде маңызды критерий ретінде алынып, экстракция процесінің тиімділігіне, үнемділігіне және қайталануына әсер етеді; зерттелген үлгілер үшін экстрактивті заттар шығымын анықтау нәтижелері 1-суретте келтірілген, бұл үлгілер арасындағы айырмашылықтарды визуалды бағалауға және шикізаттың технологиялық жарамдылығы туралы тиісті қорытындылар жасауға мүмкіндік береді.



**Сурет 1.** Экстрактивті заттардың шығымы

Экстрактивті заттар шығымын талдау экстракция тиімділігінің шикізат түріне және экстрагенттің табиғатына айтарлықтай тәуелді екенін көрсетті: *P. aviculare* 30%-дық этанолды қолданғанда максималды шығым беріп, гидрофильді қосылыстардың жоғары экстракциялану деңгейін көрсетсе, *P. acerosum* үшін сулы және төмен концентрациялы этанол ерітіндісі ( $\approx 21\text{--}22\%$ ) оңтайлы болып табылады; ал *P. argyrocoleon* шикізат құрылымының тығыздығына байланысты экстракцияның ең төмен тиімділігімен сипатталады. *Achillea* түрлерінің арасында *A. salicifolia* сулы экстракция кезінде ең жоғары шығымды ( $\approx 27\%$ ) қамтамасыз етсе, *A. setacea* 50–70%-дық этанолда жақсы нәтиже көрсетті, бұл оның еріткішті жинақы құрылымда ұстап тұру қабілетін білдіреді. Жалпы үрдіс көрсеткендей, зерттелген үлгілерден биологиялық белсенді заттарды бөліп алу үшін сулы және төмен концентрациялы этанол ерітінділері (30–50%) ең тиімді болып табылады, ал жоғары концентрациялы спирт ерітінділері (70–90%) экстрактивті компоненттердің шығымын төмендетеді; осы мәліметтер негізінде *P. aviculare* мен *A. salicifolia* стандартты экстракцияға ең қолайлы түрлер деп танылса, *P. argyrocoleon* және *A. setacea* үшін экстракция жағдайларын оңтайландыру қажет.

**Талқылау.** Жүргізілген зерттеу шикізаттың құрылымдық–механикалық қасиеттері мен экстракция процестерінің тиімділігі арасында елеулі тәуелділіктің бар екенін көрсетті. Анықталғандай, *Polygonum* және *Achillea* туыстарына жататын зерттелген түрлердің технологиялық тұрғыдан жарамдылығын айқындайтын негізгі фактор олардың кеуектілігі мен қабаттың бос көлемі болып табылады. Бұл көрсеткіштер еріткіштің өсімдік тініне терең ену кинетикасына тікелей әсер етеді [16–17].

Кеуектілік пен бос көлемнің жоғары көрсеткіштері, әсіресе *Polygonum* туысының өкілдеріне (атап айтқанда, *P. aviculare*) тән, диффузиялық процестер үшін қолайлы жағдай қалыптастырады. Бұл өсімдіктердің жер үсті бөліктерінде кеуектер жүйесінің жақсы дамуы экстрагенттің инфильтрациясын жеңілдетеді, бұл аталған параметрлер мен экстрактивті заттардың шығымы арасындағы анықталған корреляциямен расталады.

Керісінше, *P. argyrocoleon* және *Achillea* туысының өкілдеріне тән анағұрлым тығыз құрылым массаалмасу жылдамдығын шектейді. Бұл тығыз шикізаттан мақсатты компоненттердің толық бөлініп шығуын қамтамасыз ету үшін экстракция жағдайларын оңтайландырудың (экспозиция уақытын арттыру немесе процесті қарқындету әдістерін қолдану) қажеттілігін көрсетеді [18].

Жұмыстың маңызды аспектілерінің бірі – шикізаттың физикалық–технологиялық сипаттамалары ( $K_n$ ) мен оның биофармацевтикалық құндылығын (экстрактивті заттардың шығымы) ажырату болып табылады. Егер сіңіру коэффициенті ( $K_n$ ) негізінен еріткіштің кеуектер мен капиллярларда беткі керілу күштері мен ісіну құбылыстары есебінен физикалық ұсталуын сипаттаса, онда экстрактивті заттардың шығымы биологиялық белсенді заттар кешенінің химиялық табиғаты мен ерігіштігін көрсетеді.

Талдау нәтижелері көрсеткендей, шикізаттың сорбциялық қабілеті ( $K_n$ ) 50–70% этанол қолданылғанда ең жоғары мәнді көрсетті. Бұл, ықтимал, аталған концентрациялар диапазонында жасуша мембраналары мен жасуша қабырғасының полимерлерінің селективті ісінуімен байланысты, соның нәтижесінде бөлшектердің ішкі көлемі уақытша ұлғаяды.

Сонымен қатар, көптеген түрлер үшін экстрактивті заттардың ең жоғары шығымы су және 30–50% этанол қолданылғанда байқалды. Бұл зерттелген шикізат құрамында полярлы қосылыстардың (полисахаридтер, флавоноидты гликозидтер, органикалық қышқылдар) басым екенін көрсетеді. Аталған қосылыстарды тиімді бөліп алу үшін еріткіштің жоғары диэлектрлік өтімділігі шешуші фактор болып табылады.

Зерттелген көрсеткіштердегі түрлік айырмашылықтар анатомиялық–морфологиялық ерекшеліктермен: жасуша қабырғаларының лигнификациялану дәрежесі және пектиндік заттардың мөлшерімен түсіндіріледі. Лигнин мөлшері жоғары тығыз құрылымдар (әсіресе *P. argyrocoleon*–ға тән) диффузия үшін физикалық тосқауыл болып, еріткіштің материал ішінде жоғары деңгейде ұсталуына қарамастан, экстракцияның жалпы тиімділігін төмендетеді.

Алынған нәтижелер басқа авторлардың зерттеулерімен сәйкес келеді [19, 20], олар *Polygonum* және *Achillea* туыстары үшін ұлпа құрылымының ұйымдасуы экстракция процесінің шектейтін сатысы болып табылатынын көрсеткен.

Осылайша, фармацевтикалық–технологиялық көрсеткіштер препараттарды алудың өндірістік сызбасының детерминанттары болып табылады. Кеуекті түрлерге (*P. aviculare*, *A. salicifolia*) жылдам экстракция үшін 30–50% этанол қолдану тиімді, ал тығыз құрылымды түрлерге (*P. acerosum*, *P. argyrocoleon*, *A. setacea*) гидромодульді түзету және 70% спирт қолданған кезде сіңіру коэффициентінің жоғары мәнін ескеру қажет.

**Қорытынды.** Зерттелген түрлердің фармацевтикалық–технологиялық көрсеткіштерінде айырмашылықтар анықталды: *P. aviculare Polygonum* туысының ішіндегі ең жоғары кеуектілік пен бос қабат көлемімен сипатталса, *A. setacea Achillea* туысының ішіндегі ең үлкен экстрагентті сіңіру коэффициентін көрсетеді; *P. argyrocoleon* анағұрлым тығыз құрылымы мен төмен экстракциялық қабілетімен ерекшеленеді.

Экстрагентті сіңіру коэффициентінің ( $K_n$ ) мәндері еріткіштің қажетті көлемін есептеу және «шикізат–экстрагент» қатынасын оңтайландыру үшін қолданылуы мүмкін, бұл технологиялық процестің қайта өндірілушілігін қамтамасыз етеді.

Көптеген үлгілер үшін экстрактивті заттардың максималды шығымы судың және 30–50% этанол ерітінділерінің қолданылуымен қамтамасыз етіледі; аралас құрылымды жеке түрлер үшін 30–70% этанол қолдану тиімді.

Алынған нәтижелерді практикалық қолдануға енгізу үшін дәрілік өсімдік шикізатын одан әрі фитохимиялық зерттеу және оның стандарттарын жүргізу қажет.

**Мүдделер қақтығысы.** Біз мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейміз.

**Авторлардың үлесі.** Концепцияны әзірлеу, Е.С., К.К., Г.К., Ф.К. Орындау, Б.М., А. Д., Б.Қ. Нәтижелерді өңдеу – К.К., Г.К., Ж. Н.Нәтижелерді ғылыми интерпретациялау – Е.М. Сүлеймен, К.К. Кожанова, Г. К., Ф. К., У.Д., Г.У. Мақаланы жазу, К.К., Г. К., Ж. Н., Б. Қ. Біз бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспаларда қаралуда еместігін мәлімдейміз.

**Қаржыландыру.** Аталған жұмыс Программалық–мақсатты қаржыландыру аясында жүзеге асырылды, BR24992761 жобасы: «Медицина және ветеринарлық колдану үшін отандық бәсекеге қабілетті және қауіпсіз жаңа фитопрепарат көздерін іздеу, олардың химиялық қасиеттері мен биологиялық белсенділігін зерттеу» (2024–2026 жж.).

**Деректердің қолжетімділігі туралы мәлімдеме.** Осы зерттеудің нәтижелерін қолдайтын деректер мақала мәтінінің ішінде қамтылған.

### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Herbal Market Size, Share, Growth, Trends, Statistics Analysis by Product (Supplements, Medicine, Cosmetics), By Delivery (OTC, Prescription), By Region, And Segment Forecasts 2023–2032 [Internet]. USA, Colorado: DataHorizzon; 2023 [cited 10 Feb 2025] p. 155. Available from: <https://datahorizzonresearch.com/herbal-market-2606>
- Рукавицына Н. Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения [Интернет]. СамГМУ Минздрав Россий; 2018 г. [дата обращения: 12 декабря 2025 г.]. П. 1–22. Доступно по ссылке: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2017/rukavitsyna/avtoreferat.pdf>.  
Rukavicyna N. Sovremennye podhody k sostavleniju farmakopejnyh standartov kachestva na lekarstvennyye sredstva rastitel'nogo proishozhdenija [Internet]. SamGMU Minzdrav Rossij; 2018 g. [data obrashhenija: 12 dekabrja 2025 g.]. P. 1–22. Dostupno po ssylke: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2017/rukavitsyna/avtoreferat.pdf>.
- Шишова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстемпоральных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2024;14(4):386–399. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399>.  
Shishova L.I., Jarutkin A.V., Bagirova V.L. Sovremennye i perspektivnye farmakopejnye trebovanija k kachestvu jekstemporal'nyh lekarstvennyh preparatov: obzor reguljatornyh podhodov. Reguljatornye issledovanija i jekspertiza lekarstvennyh sredstv. 2024;14(4):386–399. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399>.
- Ezeanochie C, Oluwanifemi O, Adeyemi C. Integrating Phytomedicine Research into Clinical Development Pathways for Novel Therapies. Shodhshauryam, International Scientific Refereed Research Journal. 2024;7(4):166–96. <https://doi.org/10.32628/SHISRRJ247158>
- Shevchenko AS, Muzychkina RA, Ross SA. Antimicrobial and Antimalarial Activities of Extracts Isolated from Herbal Plant *Polygonum hydropiper*. Biotechnology Theory and practice. 2018; <https://doi.org/10.11134/btp.2.2018.5>
- Shevchenko A, Akhelova A, Nokerbek S, Kaldybayeva A, Sagyndykova L, Raganina K, et al. Phytochemistry, Pharmacological Potential, and Ethnomedicinal Relevance of *Achillea nobilis* and Its Subspecies: A Comprehensive Review. Molecules. 2025;30(11):2460. <https://doi.org/10.3390/molecules30112460>.
- Keser S, Celik S, Turkoglu S, Yilmaz O, Turkoglu I. Determination of antioxidant properties of ethanol and water extracts of *Achillea millefolium* L. (Yarrow). Asian Journal of Chemistry. 2011;23(7):3172–3176.
- Ashirova ZB, Kuzhantaeva ZZ, Abdrassulova ZT, Shaimerdenova GZ, Atanbaeva GK. Studying Phytochemical Features of Three Asteraceae Herbs Growing Wild in

- Kazakhstan. Floresta e Ambiente. 2021;28(4). <https://doi.org/10.1590/2179-8087-FLORAM-2021-0060>
9. Cherian S, Haciasayidli KM, Kurian R, Mathews A. Therapeutically important bioactive compounds of the genus Polygonum L. and their possible interventions in clinical medicine. J Pharm Pharmacol. 2023;75(3):301–327. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgac105>.
  10. Akbar A, Gul Z, Su Hlaing Chein, Muhammad Bilal Sadiq. Investigation of Anti-Inflammatory Properties, Phytochemical Constituents, Antioxidant, and Antimicrobial Potentials of the Whole Plant Ethanolic Extract of *Achillea santolinoides* subsp. wilhelmsii (K. Koch) Greuter of Balochistan. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2023;2023:1–12. <https://doi.org/10.1155/2023/2567333>.
  11. Basu T, Mallik A, Mandal N. Evolving importance of anticancer research using herbal medicine: a scientometric analysis. Scientometrics. 2017 Jan 3;110(3):1375–96. <https://doi.org/10.1007/s11192-016-2223-8>
  12. Государственная фармакопея Республики Казахстан. 2-е изд. 1 том. Алматы: Жибек жолы; 2015. ISBN 978-601-294-234-7  
Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan. 2-e izd. 1 tom. Almaty: Zhibek zholy; 2015. ISBN 978-601-294-234-7
  13. World Health Organization. Quality control methods for medicinal plant materials [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1998 [cited 2025 Dec 20]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/quality-control/quality-control-methods-for-medicinal-plant-materials.pdf?sfvrsn=b451e7c6\\_0](https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/quality-control/quality-control-methods-for-medicinal-plant-materials.pdf?sfvrsn=b451e7c6_0)
  14. European Medicines Agency. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances<sup>2</sup>, herbal preparations<sup>3</sup> and herbal medicinal products<sup>4</sup>/traditional herbal medicinal products [Internet]. The Netherlands: European Medicines Agency; 2022 [cited 2025 Dec 24]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-and-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations-and-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-and-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations-and-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf)
  15. Чучалин В, Келус Н. Технология получения экстракционных фитопрепаратов Учебное пособие Томск: Изд-во СибГМУ [Интернет]. [цитирования 2025.11.11]. Доступ: [https://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3210/1/tut\\_ssmu-2019-27.pdf](https://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3210/1/tut_ssmu-2019-27.pdf).  
Chuchalin V, Kelus N. Tehnologija poluchenija jekstrakcionnyh fitopreparatov Uchebnoe posobie Tomsk: Izd-vo SibGMU [Internet]. [citirovanija 2025.11.11]. Dostup: [https://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3210/1/tut\\_ssmu-2019-27.pdf](https://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3210/1/tut_ssmu-2019-27.pdf).
  16. Саканян ЕИ, Ковалева ЕЛ, Фролова ЛН, Шелестова ВВ. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;8(3):170–8. Sakanjan EI, Kovaleva EL, Frolova LN, Shelestova VV. Sovremennye trebovanija k kachestvu lekarstvennyh sredstv rastitel'nogo proishozhdenija. Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija. 2018;8(3):170–8.
  17. Idoudi S, Tourrette A, Bouajila J, Romdhane M, Elfalleh W. The genus Polygonum: An updated comprehensive review of its ethnomedicinal, phytochemical, pharmacological activities, toxicology, and phytopharmaceutical formulation. Heliyon. 2024 Apr 6;10(8):e28947. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28947>.
  18. Kopel V, Barna O, Plaskonis Y. Research of technological properties of Medicinal Plant raw material of Siberian Statice (*Limonium gmelinii*). The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2022;128(1):82–9. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.82-89](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.82-89).

19. Budaeva MA. Pharmacognostic analysis of *Polygonum aviculare* L. Mongolian Pharmacy and Pharmacology. 2013:14.
20. Даулбаева АӨ, Кожанова КК, Кадырбаева ГМ, Албанова АЕ. *Tamarix ramosissima* Ledeb. өсімдік шикізатының технологиялық параметрлері мен сандық көрсеткіштерін зерттеу. *Farmacia Kazahstana*. 2024;(6):243–9. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2025.88.69.032>.  
Daulbaeva AO, Kozhanova KK, Kadyrbaeva GM, Albanova AE. *Tamarix ramosissima* Ledeb. osimdik shikizatynyn tehnologijalyk parametrleri men sandyk korsetkishterin zertteu. *Farmacia Kazahstana*. 2024;(6):243–9. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2025.88.69.032>.

#### Авторлар туралы мәліметтер

Сүлеймен Ерлан Мэлсұлы, химия ғылымдарының кандидаты, PhD, «Қ. Құлажанов атындағы Қазақ технология және бизнес университеті» АҚ профессор–зерттеуші, e-mail: syerlan75@yandex.kz ORCID:0000–0002–5959–4013.

Кожанова Калданай Каржауовна, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, e-mail: kozhanova.k@kaznmu.kz, ORCID: 0000–0003–1512–6442.

Кадырбаева Гульнара Мухаметовна, PhD, инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының қауымдастырылған профессоры, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, e-mail: kadyrbayeva.g@kaznmu.kz, ORCID: 0000–0001–6929–7410.

Каюпова Фарида Елеусизовна, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, фармация кафедрасының меңгерушісі, «Қазақстан–Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, e-mail: farida\_temir@mail.ru, ORCID: 0009–0008–1034–2043.

Жайнарбек Жолдасович Нұрымов, «Қ. Құлажанов атындағы Қазақ технология және бизнес университеті» АҚ ғылыми қызметкері.

Махатова Балжан Ғалымжановна, PhD, Қазақстан Республикасы Президенті жанындағы «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» КеАҚ «Өмір және денсаулық туралы» ғылымдар бөлімшесінің ғылыми хатшысы, e-mail: b.makhatova@yandex.kz, ORCID: 0009–0003–7684–6678.

Джалгасбаева Айгерим Бахытжанқызы, магистр, инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, e-mail: zhalgasbayeva.a@kaznmu.kz ORCID: 0009–0007–2803–9037.

@Қыдырбай Баққонат Талғатұлы, магистр, инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының ассистенті, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, e-mail: kudyrbajbakkonat@gmail.com ORCID: 0009–0004–9186–2913.

Датхаев Убайдилла Махамбетович, фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ проректоры, Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: u.datxaev@mail.ru, ORCID: 0000–0002–2322–220X.

Устенова Гульбарам Омаргазиевна, фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, фармацевтикалық технология кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: ustenova@list.ru, ORCID: 0000–0003–2961–5730.

#### Сведения об авторах

Сүлеймен Ерлан Мэлсұлы, кандидат химических наук, PhD, профессор–исследователь АО «Казахский университет технологий и бизнеса имени К. Кулажанова», e-mail: syerlan75@yandex.kz, ORCID:0000–0002–5959–4013.

Кожанова Калданай Каржауовна, кандидат фармацевтических наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой инженерных дисциплин и надлежащих практик НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: kozhanova.k@kaznmu.kz ORCID: 0000–0003–1512–6442.

Кадырбаева Гульнара Мухаметовна, PhD, ассоциированный профессор кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: kadyrbayeva.g@kaznmu.kz ORCID: 0000–0001–6929–7410.

Каюпова Фарида Елеусизовна, кандидат фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармации НУО «Казахстанско–Российский медицинский университет», e-mail: farida\_temir@mail.ru ORCID: 0009–0008–1034–2043.

Жайнарбек Жолдасович Нұрымов, научный сотрудник АО «Казахский университет технологии и бизнеса имени К. Кулажанова».

Махатова Балжан Ғалымжановна, PhD, ученый секретарь отделения наук «О жизни и здоровье» НАО «Национальная академия наук Республики Казахстан» при Президенте Республики Казахстан, e-mail: b.makhatova@yandex.kz, ORCID: 0009–0003–7684–6678.

Джалгасбаева Айгерим Бахытжанкызы, магистр, лектор кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», e-mail: zhalgasbayeva.a@kaznmu.kz, ORCID: 0009–0007–2803–9037.

@Қыдырбай Баққонат Талғатұлы, магистр, ассистент кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: kydyrbajbakkonat@gmail.com, ORCID: 0009–0004–9186–2913.

Датхаев Убайдилла Махамбетович, доктор фармацевтических наук, профессор, проректор НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: u.datxaev@mail.ru, ORCID: 0000–0002–2322–220X.

Устенова Гульбарам Омаргазиевна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: ustenova@list.ru, ORCID: 0000–0003–2961–5730.

#### **Information about authors**

Yerlan M. Suleimen, Candidate of Chemical Sciences, PhD, Professor at JSC «K. Kulazhanov Kazakh University of Technology and Business», e-mail: syerlan75@yandex.kz, ORCID:0000–0002–5959–4013.

Kozhanova Kaldanay Karzhauovna, candidate of pharmaceutical science, associated professor, head of department of Engineering disciplines and Good Practices, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, e-mail: kozhanova.k@kaznmu.kz, ORCID: 0000–0003–1512–6442.

Kadyrbayeva Gulnara Mukhametovna, PhD, Associate Professor of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, e-mail: kadyrbayeva.g@kaznmu.kz, ORCID: 0000–0001–6929–7410.

Kayupova Farida Eleusizovna, candidate of pharmaceutical science, head of department of Pharmacy, Kazakh–Russian Medical University, e-mail: farida\_temir@mail.ru, ORCID: 0009–0008–1034–2043.

Zhainarbe Zholdasovich Nyrymov, Researcher at the JSC «K. Kulazhanov Kazakh University of Technology and Business».

Makhatova Balzhan Galymzhanovna, PhD, Academic Secretary of the Department of Life and Health Sciences of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan under the President of the Republic of Kazakhstan, e-mail: b.makhatova@yandex.kz, ORCID: 0009–0003–7684–6678.

Dzhalgasbayeva Aigerim Bakhytzhankyzy, master, lecturer of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, e-mail: zhalgasbayeva.a@kaznmu.kz, ORCID: 0009–0007–2803–9037.

@Kydyrbay Bakkonat Talgatuly, master, Assistant at the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, e-mail: kydyrbajbakkonat@gmail.com ORCID: 0009–0004–9186–2913.

Datkhaev Ubaidilla Makhambetovich, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Vice-Rector, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: u.datkhaev@mail.ru, ORCID: 0000–0002–2322–220X.

Ustenova Gulbaram Omargazievna, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department Pharmaceutical Technology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: ustenova@list.ru, ORCID: 0000–0003–2961–5730.

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИКО–ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РОДА *POLYGONUM* И *ACHILLEA*

Е.М. СУЛЕЙМЕН<sup>1</sup>, К.К. КОЖАНОВА<sup>2</sup>, Г.М. КАДЫРБАЕВА<sup>2</sup>, Ф.Е. КАЮПОВА<sup>3</sup>,  
Ж.Ж. НҰРЫМОВ<sup>1</sup>, Б.Г. МАХАТОВА<sup>4</sup>, А.Б. ДЖАЛГАСБАЕВА<sup>2</sup>, Б.Т. ҚЫДЫРБАЙ<sup>2</sup>,  
У.М. ДАТХАЕВ<sup>2</sup>, Г.О. УСТЕНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Казахский университет технологий и бизнеса имени К. Кулажанова», Астана, Казахстан

<sup>2</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

<sup>3</sup> НУО «Казахстанско–Российский медицинский университет», Алматы, Казахстан

<sup>4</sup> НАО «Национальная академия наук Республики Казахстан» при Президенте Республики Казахстан, Алматы, Казахстан

### Аннотация

**Введение.** В фармацевтической науке лекарственным растениям отдается приоритет как источникам биологически активных веществ. Согласно прогнозу DataHorizon Research, мировой рынок фитопрепаратов вырастет с 192,6 млрд долларов в 2022 году до 357,1 млрд долларов к 2032 году (ежегодный прирост 6,5%). В рамках данного исследования изучены фармацевтико–технологические параметры и количественные показатели трех видов рода *Polygonum* (*P. acerosum*, *P. argyrocoleon*, *P. aviculare*) и двух видов рода *Achillea* (*A. salicifolia*, *A. setacea*).

**Цель.** Целью настоящего исследования является определение фармацевтико–технологических параметров лекарственного растительного сырья родов *Polygonum* и *Achillea* на основе оценки их физико–химических параметров, необходимых для последующей экстракции биологически активных веществ и разработки фитопрепаратов.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное исследование по определению фармацевтико–технологических параметров. Сырье было собрано в Восточно–Казахстанской области в период июнь–август 2024 года. Определены показатели плотности, пористости, объема свободного слоя, коэффициента поглощения (вода, 30–90% этанол), влажности, содержания золы и выхода экстрактивных веществ. Все измерения проводились в трех независимых сериях ( $n=3$ ), результаты представлены в виде  $\bar{X} \pm m SD$ .

**Результаты.** Наибольшая пористость и свободный объем слоя среди *Polygonum* выявлены у *P. aviculare* ( $0,890 \pm 0,001$  и  $0,910 \pm 0,001$ ), тогда как минимальные значения коэффициента поглощения экстрагента отмечены у *P. acerosum* ( $1,00 \pm 0,01$  мл/г для воды). *A. setacea* продемонстрировала максимальный  $K_n$  при 70% этаноле ( $7,54 \pm 0,01$  мл/г). Максимальный выход экстрактивных веществ для *P. aviculare* составил 25,3% при 30% этаноле, для *A. salicifolia* – 27,2% при водной экстракции. Потеря массы при высушивании варьировала в пределах 6,01–6,73%, зола, нерастворимая в HCl – 4,72–8,51%.

**Заключение.** Межвидовые различия технологических параметров изученных образцов оказали прямое влияние на их сорбционные свойства и эффективность экстракции. У отдельных представителей родов *Polygonum* и *Achillea* зафиксированы высокая пористость и выраженные сорбционные показатели. Для большинства видов водные и 30–50% растворы этанола обеспечили максимальный выход экстрактивных веществ. Полученные данные послужат основой для дальнейшего изучения состава экстрактов и масштабирования процесса экстракции.

**Ключевые слова:** *Polygonum*, *Achillea*, лекарственные растения, растительные экстракты, фармакогнозия.

## STUDY OF PHARMACEUTICAL–TECHNOLOGICAL PARAMETERS AND NUMERICAL QUALITY INDICATORS OF PLANT RAW MATERIALS OF THE GENUS *POLYGONUM* AND *ACHILLEA*

Y.M. SULEIMEN<sup>1</sup>, K.K. KOZHANOVA<sup>2</sup>, G.M. KADYRBAYEVA<sup>2</sup>,  
F.E. KAYUPOVA<sup>3</sup>, ZH.ZH. NURYMOV<sup>1</sup>, B.G. MAKHATOVA<sup>4</sup>,  
A.B. DZHALGASBAYEVA<sup>2</sup>, B.T. KYDYRBAY<sup>2</sup>, U.M. DATKHAYEV<sup>2</sup>,  
G.O. USTENOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> JSC «K. Kulazhanov Kazakh University of Technology and Business», Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup> Kazakhstan–Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

<sup>4</sup> National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

### Abstract

**Introduction.** In pharmaceutical science, medicinal plants are prioritized as valuable sources of biologically active substances. According to the DataHorizon Research forecast, the global phytopreparations market will grow from 192,6 billion in 2022 to 357,1 billion dollars by 2032 (representing an annual growth rate of 6,5%). This study investigated the pharmaceutical–technological and quantitative parameters of three *Polygonum* (*P. acerosum*, *P. argyrocoleon*, *P. aviculare*) and two *Achillea* (*A. salicifolia*, *A. setacea*).

**Aim.** The aim is to determine the pharmaceutical–technological parameters of *Polygonum* and *Achillea* raw materials by evaluating their physicochemical properties, which

are necessary for the efficient extraction of active substances and phytopreparation development.

**Materials and methods.** A comparative study was conducted using plant material collected in East Kazakhstan (June–August 2024). We determined density, porosity, free layer volume, absorption coefficient (water, 30–90% ethanol), moisture content, ash content, and extractive substance yield. All measurements were performed in three independent series ( $n=3$ ), with results presented as  $\bar{X} \pm m$  SD.

**Results.** Among Polygonum, *P. aviculare* exhibited the highest porosity ( $0,890 \pm 0,001$ ) and free layer volume ( $0,910 \pm 0,001$ ), while the minimum extractant absorption coefficient was noted in *P. acerosum* ( $1,00 \pm 0,01$  ml/g for water). *A. setacea* demonstrated a maximum  $K_n$  with 70% ethanol ( $7,54 \pm 0,01$  ml/g). The maximum extractive yield for *P. aviculare* was 25,3% (30% ethanol), and for *A. salicifolia* it was 27,2% (aqueous extraction). Mass loss on drying was 6,01–6,73%, and hydrochloric acid ash was 4,72–8,51%.

**Conclusion.** Interspecific differences directly impacted the sorption properties and extraction efficiency of the samples. High porosity and pronounced sorption were recorded in specific *Polygonum* and *Achillea* representatives. For most species, aqueous and 30–50% ethanol solutions provided the maximum yield of extractive substances. These data serve as a foundation for scaling up extraction processes and further phytochemical studies.

**Key words:** *Polygonum*, *Achillea*, medicinal plants, plant extracts, pharmacognosy.

UDC 614.2:005.6

IRSTI 76.75.75

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.76.1.006](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.76.1.006)

Received: 06.02.2026

Accepted for publication: 16.03.2026

## ORGANIZATIONAL AND DIGITAL BARRIERS IN PATIENT SUPPORT AND INTERNAL EXPERTISE SERVICES: A CROSS-SECTIONAL SURVEY OF HEALTHCARE WORKERS IN KAZAKHSTAN

I.V. GIZATOVA, S.E. IBRAEV

NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan

### Abstract

**Introduction.** Patient Support and Internal Expertise Services play a central role in translating patient complaints into managerial decisions. In practice, day-to-day work may be constrained by high workloads, multiple intake channels, and fragmented information systems.

**Aim.** To assess organizational and digital barriers perceived by Patient Support and Internal Expertise Services specialists, and to evaluate the association between root-cause recording and accounting for repeated complaints.

**Materials and Methods.** A cross-sectional empirical observational descriptive-analytical study was conducted using an online questionnaire (Google Forms). Data were collected between November 26, 2025, and January 21, 2026. A 16-item questionnaire was used. The sample comprised 35 employees of medical organizations performing Patient Support and Internal Expertise functions. Descriptive statistics were calculated; associations were assessed using Fisher's exact test ( $p < 0.05$ ).

**Results.** The main complaint channels were telephone and walk-in complaints, each accounting for 37.1%. Working across multiple information systems was considered inconvenient by 97.1% of respondents. The most common difficulties were the lack of data export functions for reporting (42.9%) and overload due to task concentration on a single specialist (34.3%). Recording the root cause of a complaint in the system was noted in 97.1% of responses (predominantly in free-text form), while accounting for repeated complaints in reporting was noted in 65.7%. An association was identified between recording the root cause and accounting for repeated complaints ( $OR=6.67$ ,  $p=0.038$ ).

**Conclusion.** Digital barriers, high workload, and limited standardization in complaint analytics were identified as key perceived constraints on the work of Patient Support and Internal Expertise Services specialists. A unified approach to recording root causes and monitoring recurrence together with improved data export and analytics functions may strengthen the operational capacity of these services, while training needs were also identified by respondents as an area requiring further attention.

**Key words:** Patient satisfaction, Quality of health Care, Health services administration, Cross-sectional Sstudies, Health information systems, Digital health.

**Introduction.** The quality of healthcare is increasingly assessed not only through clinical outcomes and safety indicators, but also through patient experience, or the patient's ability to report a problem lucidly and get back a response that is equally intelligible. In international methodologies, forms of feedback and complaints are considered indicators of system failures: when patients describe experiences such as being treated unfairly, receiving confusing information, encountering rude behavior, or experiencing delays, these situations often coincide

with risk points such as gaps in communication, routing pathways, continuity of care, organizational processes, and expectation management [1–4].

However, the potential of complaints as a source for managerial decision-making is not automatically realized. Systematic reviews show that even when complaints are aggregated within medical organizations, they are often analyzed on a «case-by-case» basis without comparing recurrence, causality, or process bottlenecks, and therefore complaint data rarely feeds back into systematic process improvements [5–7].

A separate body of research examines how medical organizations use patient feedback. Qualitative hospital-based studies have identified a recurring problem: feedback is formally collected but often does not reach the decision-making level and is not translated into changes in processes. Barriers encompass time pressure and competing metrics combined with weak internal communications plus lack of a defined process owner [8]. Reviews of staff behavior in response to complaints show that complaint outcomes are largely shaped by staff behavior and the organizational context in which they work, including leadership support, clear procedures, training, feedback mechanisms, and psychological safety [9].

In this framework, these units at the interface between patients and systems serve as primary points for coordinating feedback and routing appeals. These units are referred to as Patient Support and Internal Expertise Services (PS and IE) in this paper. These services receive patient appeals, select the routing channel, record the root cause, track recurrence, and coordinate communication with departments, management, and commission decisions. When such services operate under high workload on multiple disconnected platforms without adequate resources or authority, regulatory requirements may be formally met while systematic improvements do not occur [8–11].

Although researchers write about patients' complaints and how they signal quality and safety of healthcare, most studies are either restricted to complaint typologies or to policy analysis. Relatively little empirical literature details how complaint-handling organizations operate in everyday organizational life, especially from the perspective of specialists whose job it is to process patient appeals and generate report analyses.

At the same time, the managerial reality of recent years is multi-channel communication. In Kazakhstan, complaints and appeals can arrive simultaneously through internal organizational channels and external platforms (including electronic government appeals), increasing the burden on the primary processing circuit and complicating consolidation and analytics. International practice is also moving in this direction: government and insurance platforms, social networks, and public services form a "distributed" feedback loop, thereby increasing the importance of a unified approach to classification, causal analysis, and recurrence management [5, 8, 11, 12, 13–14].

From a managerial perspective, the work of PS and IE can be considered through three interrelated components: (1) process (speed, routing, completeness of cause recording, handling of repeated appeals), (2) resources and environment (training, authority, staffing, digital tools, data access), and (3) use of results for improvement (real corrective actions based on reporting, feedback to departments, reduction of recurrence for the same reason) [1, 5–11]. The concept of the root cause is particularly important here: if the cause is recorded in «free text» without a unified approach or is not recorded at all, recurrence becomes invisible, and reporting becomes merely formal.

Scientific literature suggests that structured causal analysis and systematic follow-up of complaints are more feasible where unified categories, transparent coding rules, and adequate data export capabilities exist. In this context, examining the organizational and digital barriers encountered by services that process complaints may provide useful empirical input for healthcare management practice [5–8].

The present study aims to describe the organizational and digital barriers that PS and IE specialists identify as most significant in their day-to-day work: departmental execution discipline, workload and resources, training, authority, and digital infrastructure.

To situate this study in the context of what is already known, targeted literature searches were conducted in the PubMed database for research published from January 2010 to October 2025, using combinations of the terms «patient complaints», «complaint management», «patient support services», «internal audit» and «healthcare quality improvement». The searches identified studies of empirical work on organizational attributes relevant to complaint-handling units.

No studies were found that specifically examined operational barriers and practices within PS and IE using survey data from frontline specialists charged with processing complaints, reinforcing the rationale for the present study.

Thus, studying organizational and digital barriers encountered in the day-to-day work of PS and IE specialists may contribute empirical evidence that is currently limited in this area.

Objective of the study: To describe organizational and digital barriers perceived by PS and IE specialists in their day-to-day work, and to evaluate the association between approaches to recording root causes of complaints and the practice of accounting for repeated appeals.

Tasks:

1. Respondents described the work context (workload, intake channels, reporting frequency, decision-making on routing), then rated the organizational and digital barriers they perceived in PS and IE work;

2. Evaluate the prevalence of key managerial practices (recording the root cause, accounting for repeated complaints, implementation of improvement measures);

In addition, it was tested how recording root causes relates to accounting repeated complaints.

The study was designed as a hypothesis-informed exploratory analysis intended to generate empirical evidence for further organizational research.

### **Materials and Methods.**

#### *Ethical issues*

The study was considered and approved by the Local Ethics Commission NJSC «AMU», Republic of Kazakhstan (Protocol No.2 dated 25.11.2025). Voluntary participation with an anonymous questionnaire: Informed consent shall be deemed given by completing and submitting the online questionnaire. The preamble in Google forms stated the goals and objectives of this study, described the nature of participation as well as guarantees on confidentiality. The main principles applied in conducting this study were based on ethical standards for science practice and the Declaration of Helsinki [19].

#### *Study Design*

The study was designed as a cross-sectional observational survey in the form of an Anonymous Online Employee Survey on PS and IE. The manuscript was prepared following the IMRaD structure in accordance with ICMJE recommendations [15].

In Kazakhstan, the Patient Support and Internal Expertise Service (PS and IE; Kazakhstani term: Служба поддержки пациента и внутренней экспертизы) is a specialized unit within a medical organization responsible for receiving, registering, and reviewing patient appeals and complaints, as well as for conducting internal review of healthcare quality. The establishment of this service is mandated by the Code of the Republic of Kazakhstan «On Public Health and Healthcare System», which requires medical organizations to create such a service for internal expertise and assigns it responsibility for the ongoing analysis of care delivery, identification of deficiencies in healthcare quality, and consideration of patient appeals [16]. Its functions, structure, and role in the organization of internal expert review are further specified

in the Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan dated 3 December 2020 No. KR DSM–230/2020 [17]. In practice, the work of PS and IE specialists is also carried out within the broader legal framework governing the consideration of appeals, including the Administrative Procedure and Process Code of the Republic of Kazakhstan [18].

**Period and Conditions.** The survey was conducted from November 2025 to January 2026. Distribution of the questionnaire was carried out using a targeted recruitment method via professional work chats of PS and IE specialists.

*Inclusion criteria:*

Participants were healthcare workers performing PS and IE functions who were 18 years of age or older and who voluntarily consented to complete the questionnaire during the data collection period. Participation was voluntary and anonymous. No personally identifiable information was collected, and informed consent was obtained electronically prior to questionnaire completion.

*Exclusion criteria:*

Questionnaires with missing key items as well as duplicate submissions with identical timestamps and response patterns were excluded from the analysis. Duplicate submissions caused by technical issues were handled conservatively: only the earliest complete response was retained, while subsequent entries were removed during the data–cleaning procedure.

Recruitment flow was documented according to recommendations for reporting internet–based surveys. The link to the questionnaire was distributed in professional thematic chats uniting specialists of PS and IE (specialists of the service and managerial staff).

Prior to distribution, the questionnaire was reviewed by several specialists in healthcare management, who assessed the clarity, content relevance, and interpretability of the items in relation to real organizational practices of complaint management. Based on this review, minor wording adjustments were introduced before distribution. No formal psychometric validation or systematic pilot testing was conducted; this represents a limitation of the instrument that should be considered when interpreting the findings.

The approximate population pool is 129 registered members of the professional chat at the time the survey was distributed. There were originally 37 responses collected. There were 2 participants who indicated that they had internet connectivity issues and thus had submitted the questionnaire twice; for those 2 participants, the first ‘valid’ questionnaire administered was used and duplicates were removed from the data prior to analysis.

After data cleaning, 35 questionnaires were retained for analysis. All 35 were used for descriptive analyses. Where individual items relevant to the primary associative analysis were missing, the affected respondents were excluded from that specific inferential test only.

Because recruitment was conducted through professional chats, selection bias cannot be excluded, as more professionally active or motivated specialists may have been more likely to participate.

*Research Instrument*

An original author's questionnaire consisting of 16 questions developed to assess organizational and digital aspects of PS and IE work: work experience, average workload, main channels for receiving appeals, reporting frequency, routing mechanism, recording of root causes, accounting for repeated complaints, performance limitations, comfort of working across multiple platforms, availability of training, implementation of improvement measures, sources of difficulties in information systems, list of platforms used, and an open question for suggestions.

*Confidentiality and Data Disclosure Risk Management.*

Personal identifiers (full name, individual identification number, place of work with the exact name of the medical organization, contact details) were not collected. Only the

researchers had access to the raw data. Data were exported in anonymized form, stored in a secure account, and used exclusively in aggregated form. Possible risks of re-identification were assessed as minimal (absence of direct identifiers). To further reduce risk when presenting results, small subgroups were combined (aggregation of categories for experience and workload where necessary), and free-text responses were not published verbatim if they could contain unique details.

#### *Statistical Analysis.*

Data were analyzed in Microsoft Excel (Microsoft 365) using descriptive statistics and contingency-table methods. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Binary associations between categorical variables were evaluated using contingency tables (2×2). Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated to estimate the strength of associations. Due to the relatively small sample size, statistical significance was assessed using Fisher's exact test.

All analyses were performed using standard spreadsheet-based statistical calculations, and results were independently verified through repeated computation.

For analytical purposes, response categories were consolidated into binary variables (e.g., 'yes' vs 'no/partial'). Responses indicating uncertainty or partial implementation were grouped with negative responses for the purposes of exploratory comparison.

The association between root-cause recording and accounting for repeated complaints was defined a priori as the key comparison; other analyses were descriptive/exploratory.

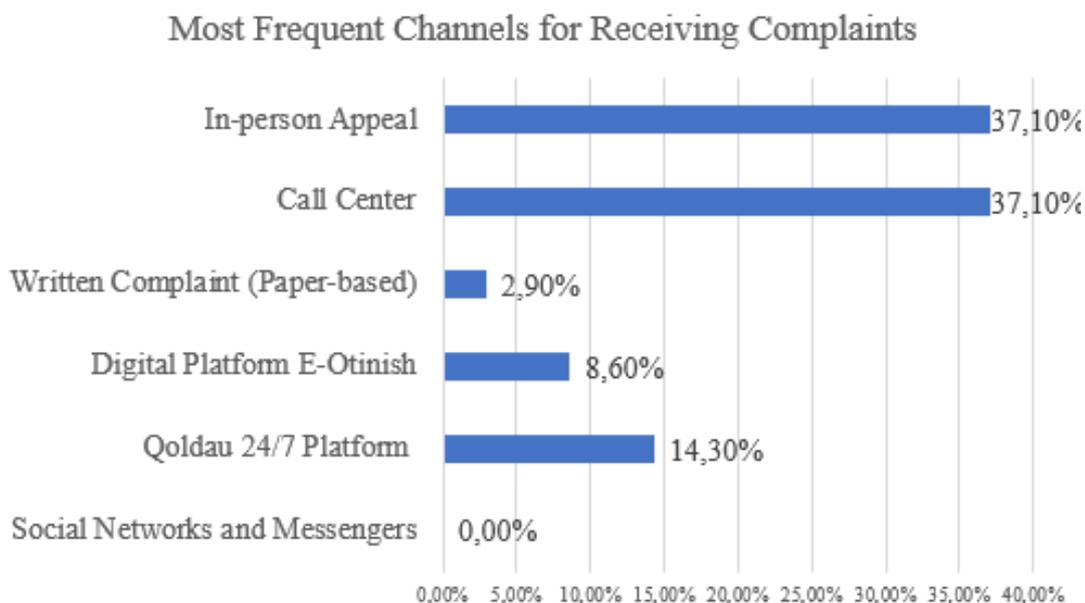
**Results.** A total of 35 specialists performing PS and IE functions in medical organizations participated in the survey. Table 1 displays their professional characteristics and workload indicators. Overall, the sample was dominated by PS and IE specialists. A significant proportion of participants had 1–7 years of work experience in PS and IE, and the most common workload was a flow of 11–20 appeals per shift (Table 1).

**Table 1.** Respondent Professional Characteristics and Workload

Indicator	n	%
<b>Position in PS and IE</b>		
Specialist	22	62.9
Physician-Expert	10	28.6
Head of Department	3	8.6
<b>Work Experience in PS and IE</b>		
6–11 months	3	8.6
1–3 years	17	48.6
4–7 years	13	37.1
More than 7 years	2	5.7
<b>Average Volume of Appeals per Shift</b>		
Up to 4	1	2.9
5–10	4	11.4
11–14	10	28.6
15–20	18	51.4
More than 20	2	5.7

#### *Main Channel for Receiving Appeals*

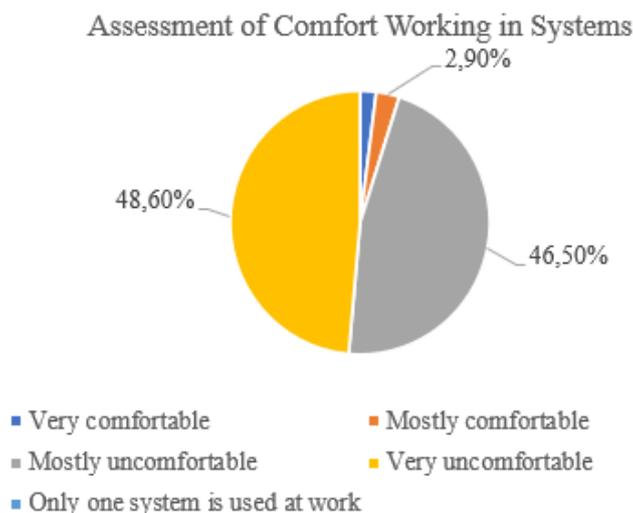
The structure of the most frequent (primary) channel for receiving appeals is shown in Figure 1. Most often, respondents reported in-person visits and telephone calls as the primary intake channel.



**Figure 1.** The most frequent channel for receiving patient appeals, according to PS and IE specialists, in percentages

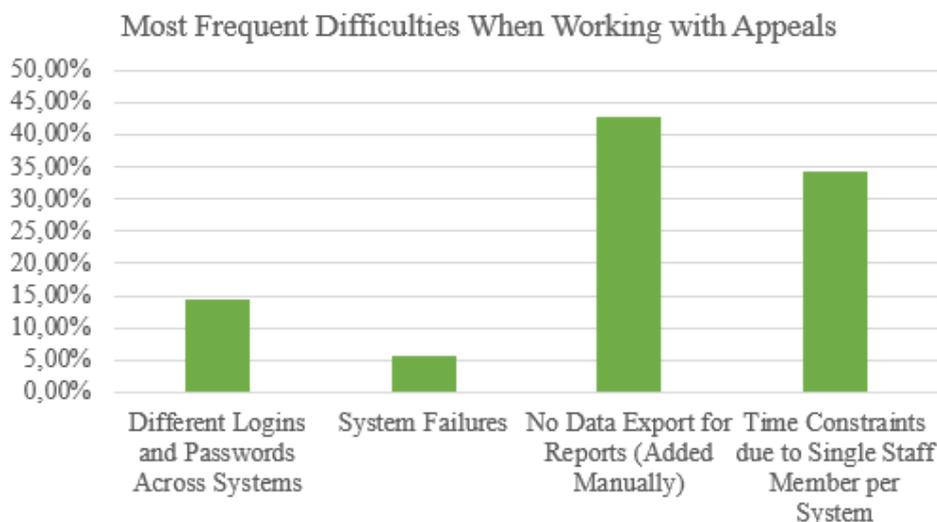
*Digital Environment and Challenges of Working in Multiple Systems*

The assessment of comfort when it is necessary to use several information systems and channels in parallel is presented in Figure 2. Most participants (97.1%) reported that using multiple information systems and channels in parallel is perceived as inconvenient (Figure 2).



**Figure 2.** Assessment of comfort when simultaneously using multiple information systems and channels for processing appeals, in percentages

Difficulties when working with complaints and appeals in information systems are shown in Figure 3. Leading positions were occupied by the lack of data export capabilities for reports and high workload associated with the concentration of tasks on a single specialist. Issues related to access (logins, passwords) and technical failures were noted less frequently (Figure 3).



**Figure 3.** Most frequent difficulties when working with appeals in information systems, in percentages (multiple choice, n=35)

*Organizational Practices and Managerial Decisions*

Features of organizing work with appeals and key managerial practices are presented in Table 2. Respondents indicated that a substantial share of appeals appears to be resolved at the PS and IE level without reaching commission review, with predominant reporting frequency being quarterly. In respect of complaint routing, respondents most often indicated the organization’s director (34.3%) and the head of the PS and IE service (28.6%) as the persons responsible for routing decisions (Table 2).

Table 2 also presents data on root-cause recording and accounting for repeated complaints. Root causes were reported as recorded predominantly in free-text form (Table 2). Accounting for repeated complaints in reporting was noted by 65.7% of respondents, while 34.3% either did not follow this practice or were uncertain whether it was applied.

*Staff training and perceived work-related barriers*

Table 2 also summarizes staff training and perceived work-related barriers. Most respondents reported that they had not undertaken any specific training in complaints handling. The most frequently reported barriers were poor execution discipline across departments, lack of training in complaints handling, psycho-emotional burden on specialists, insufficient authority of PS and IE, and an insufficient number of specialists (Table 2).

**Table 2.** Organizational Practices and Managerial Conditions of PS and IE Work

Indicator	n	%
<b>Share of appeals resolved at the PS and IE level (without commission/management)</b>		
40–60%	17	48.6
20–40%	13	37.1

10–20%	2	5.7
More than 60%	2	5.7
Less than 10%	1	2.9
<b>Frequency of Reporting on Complaints</b>		
Every quarter	28	80.0
Every month	5	14.3
Every year	1	2.9
Irregularly	1	2.9
<b>Decision–Making on Complaint Routing</b>		
Director (Head) of your organization	12	34.3
Head of PS and IE	10	28.6
Deputy Head	7	20.0
Specialist of PS and IE	6	17.1
<b>Recording of Root Cause of Complaints in the System</b>		
Yes, in free form	25	71.4
Partially	8	22.9
Yes, according to approved list	1	2.9
No	1	2.9
<b>Accounting for Repeated Complaints in the Report</b>		
Yes	23	65.7
No	7	20.0
Difficult to answer	5	14.3
<b>Completion of Training on Handling Complaints</b>		
No	29	82.9
Difficult to answer	5	14.3
Completed training on internal audit	1	2.9
<b>Main Perceived Limiting Factor in PS and IE Work</b>		
No discipline in departments regarding execution	13	37.1
Lack of training on complaints	8	22.9
Psycho–emotional load on specialists	7	20.0
Insufficient authority of PS and IE	4	11.4
Insufficient number of PS and IE specialists	3	8.6
<b>Are Improvement Measures Conducted Based on Report Results?</b>		
Difficult to give an answer	20	57.1
Yes	9	25.7
No	5	14.3
Assistance from higher authorities is needed	1	2.9

\* <sup>1</sup> Odds ratios were calculated from 2×2 contingency tables. Statistical significance was assessed using Fisher's exact test. Confidence intervals are reported at the 95% CI.

#### *Association of Managerial Practices*

The association between these two variables was analyzed to evaluate potential links between different stages of the complaint handling process.

To assess the consistency of managerial practices, an analysis of the relationship between recording the root cause of the complaint and accounting for repeated complaints in reporting was performed. A statistically significant association was identified: where the root cause is

recorded, repeated complaints tend to be noted in reports more frequently (Table 3). This pattern indicates that respondents who recorded root causes also more frequently reported accounting for repeated complaints.

The observed association should be interpreted cautiously given the wide confidence interval, reflecting uncertainty related to the exploratory sample size. Therefore, the observed relationship should be interpreted as a preliminary empirical indication rather than evidence of a stable organizational relationship.

**Table 3.** Association between Root Cause Recording and Accounting for Repeated Complaints (2×2)

	<b>Repeated Complaints: Yes</b>	<b>Repeated Complaints: No</b>
Root Cause Recorded: Yes	20	6
Root Cause Recorded: No/Unsure	3	6

\*<sup>2</sup> Fisher's exact test, OR=6.67, 95% CI 1.27–35.04, p=0.038.

**Discussion.** In daily work, PS and IE activity appears to rely largely on fast, familiar channels such as telephone calls and face-to-face visits (Figure 1). These findings indicate that, despite the availability of digital platforms, direct interaction remains the preferred mode of first contact in complaint routing.

However, this approach also has limitations. Although rapid responses are valuable, communication through unstructured channels increases the risk of incomplete records, which may complicate subsequent analysis.

The respondents' general feeling of 'inconvenience' when working across multiple information systems is consistent with evidence from international studies linking digital fragmentation to the administrative burden of multiple systems in healthcare organizations. Earlier qualitative studies also warn that fragmented platforms and duplicative systems may increase cognitive burden and reduce the time available for analysis and improvement activities. These findings suggest that working across multiple disconnected systems may create additional operational constraints for specialists responsible for complaint processing.

Studies using structured complaint taxonomies suggest that systematic use of complaint data depends not on the volume of complaints per se, but on whether information is coded and grouped rather than recorded in free-text form. This is relevant to the present findings: respondents mostly reported free-text documentation of cause, which may reflect the absence of standardized classification frameworks in the information systems used, rather than broader system-level differences in digital infrastructure. In this context, the limitation appears to lie not in the collection of complaints itself, but in the absence of structured approaches to categorizing and aggregating complaint data for reporting purposes [1, 10].

An interesting relationship was noted between recording the root cause of complaint and reporting on repeated complaints (Table 3). This pattern may reflect differences in documentation practices rather than a definitive indicator of broader organizational characteristics: where the root cause is fixed, monitoring of problem recurrence appears more often. This finding may be considered as exploratory support for the need to standardize approaches to causal analysis and minimally unify categories of root causes (even if allowing for a free-text field), though confirmation in larger studies is needed. Such approaches may improve the analytical usability of complaint data for internal reporting and monitoring.

The originality of this research lies in examining complaint management processes from the perspective of specialists who directly process patient appeals. Where earlier research

focused primarily on complaints in policy or administrative settings, this study offers empirical descriptions of everyday organizational and digital constraints in complaint–handling, allowing practical barriers to be understood that are arguably hidden from administrative reporting data.

The issue of staff training deserves separate attention. A significant proportion of respondents had not undergone specialized training in handling appeals and complaints (Table 2), while poor execution discipline across departments and psycho–emotional burden were also frequently reported as barriers in day–to–day work. Work with appeals requires not only knowledge of regulatory deadlines and procedures, but also communication skills and effective coordination with departments responsible for corrective actions. Although the present study did not assess whether training improves work outcomes, the high proportion of respondents without specialized training suggests that training needs in this area warrant further investigation.

From a practical and managerial perspective, the findings are consistent with broader approaches to healthcare quality management that emphasize structured complaint handling, standardized documentation, use of feedback for improvement, and system–level analytical capacity [20–24]. In this context, improving complaint handling may involve greater standardization of root–cause recording, better interoperability and data export functions in health information systems, and further attention to training needs among specialists responsible for complaint processing.

#### *Study limitations*

The study has several methodological limitations. First, the sample was collected through convenience recruitment in professional chats and cannot be considered representative of all regions or types of medical organizations. Second, data are based on self–reports and reflect individual perceptions that may vary across organizations. Third, the author–designed questionnaire underwent expert review for content clarity but was not subjected to formal psychometric validation or systematic pilot testing, which limits the assessment of instrument reliability. Fourth, the small sample size ( $n=35$ ) limits the statistical precision and generalizability of the findings. Nevertheless, the study provides a practical “map” of the key PS and IE difficulties and helps identify directions for improvement that can be examined in future studies: unification of root–cause recording, tracking recurrence, training needs, and digital solutions for data export and analytics. Given the exploratory design and context–specific organizational environment, the findings should be interpreted primarily as indicative of operational patterns rather than directly generalizable to all healthcare systems.

**Conclusion.** The findings of this exploratory survey suggest that PS and IE specialists perceive their work environment as characterized by digital fragmentation and high workload, with limited standardization in complaint analytics.

We found a statistically significant association between recording the root cause of a complaint and accounting for repeat appeals in reporting; given the cross–sectional design and our small sample size, we treat this as an association as opposed to evidence of causality. These results suggest that more systematic documentation of complaint causes may be relevant to the development of recurrence–monitoring practices, although this interpretation requires confirmation in larger studies.

From a managerial perspective, these results suggest the potential value of standardizing complaint classification and strengthening the analytical capabilities of information systems. Specialists also frequently cited lack of training as a limiting factor, which warrants attention in future organizational interventions, though the current study did not measure the effect of training on performance outcomes.

Improvements in these components may support the more structured use of patient feedback in internal monitoring and improvement activities.

Future studies with larger and more varied samples and across organizations are needed to assess how digital infrastructure and organizational practices affect the success of complaint management systems.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Authors' contribution.** Concept, I.G. and S.I.; methodology, S.I.; software, I.G.; validation, I.G. and S.I.; formal analysis S.I.; investigation, I.G. and S.I.; resources, I.G.; data management, S.I.; writing–preparation of the original manuscript, I.G.; writing – review and editing, S.I.; visualization, I.G.; supervision, S.I.; project administration, S.I. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. The authors declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

**Funding.** This study received no external funding.

**Data availability statement.** The data supporting the findings of this study are contained within the article. Additional data are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Acknowledgments.** The authors are thankful to the Department of Public Health and Management, NJSC «Astana Medical University» (Astana, Kazakhstan), for the administrative and technical support provided

### LIST OF REFERENCES

1. Reader TW, Gillespie A, Roberts J. Patient complaints in healthcare systems: a systematic review and coding taxonomy. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(8):678–689. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002437>
2. Axisa Eriksen A, Fegran L, Fredwall TE, Larsen IB. Patients' negative experiences with health care settings brought to light by formal complaints: A qualitative metasynthesis. *J Clin Nurs.* 2023;32(17–18):5816–5835. <https://doi.org/10.1111/jocn.16704>
3. Harrison R, Walton M, Healy J, Smith–Merry J, Hobbs C. Patient complaints about hospital services: applying a complaint taxonomy to analyse and respond to complaints. *Int J Qual Health Care.* 2016;28(2):240–245. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzw003>
4. Tibble HM, Broughton NS, Studdert DM, Spittal MJ, Hill N, Morris JM, et al. Why do surgeons receive more complaints than their physician peers? *ANZ J Surg.* 2018;88(4):269–273. <https://doi.org/10.1111/ans.14225>
5. van Dael J, Reader TW, Gillespie A, Neves AL, Darzi A, Mayer EK. Learning from complaints in healthcare: a realist review of academic literature, policy evidence and front–line insights. *BMJ Qual Saf.* 2020;29(8):684–95. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2019-009704>
6. Birkeland S, Bogh SB, Morsø L. From systematic complaint analysis to quality improvement in healthcare. *BMJ Open Qual.* 2024;13(2):e002637. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-002637>
7. Pichert JW, Hickson GB, Moore IN. Using patient complaints to promote patient safety. In: Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, et al., editors. *Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches (Vol. 2: Culture and Redesign)*. Rockville (MD): AHRQ; 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43703/>
8. Berger S, Saut AM, Berssaneti FT. Using patient feedback to drive quality improvement in hospitals: a qualitative study. *BMJ Open.* 2020;10:e037641. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037641>
9. Antonopoulou V, Meyer E, et al. Understanding healthcare professionals' responses to patient complaints in secondary and tertiary care in the UK: a systematic review and behavioural analysis using the Theoretical Domains Framework. *Health Res Policy Syst.* 2024;22:120. <https://doi.org/10.1186/s12961-024-01209-4>
10. Gillespie A, Reader TW, Roberts J. The Healthcare Complaints Analysis Tool: development and reliability testing of a method for service monitoring and organisational learning. *BMJ Qual Saf.* 2016;25(12):937–46. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2015-004596>

11. Gillespie A, Reader TW. Patient-Centered Insights: Using Health Care Complaints to Reveal Hot Spots and Blind Spots in Quality and Safety. *Milbank Q.* 2018;96(3):530–567. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12338>
12. Kendir C, Fujisawa R, Brito Fernandes O, de Bienassis K, Klazinga N. Patient engagement for patient safety: the why, what, and how of patient engagement for improving patient safety. *OECD Health Working Papers*, No. 159. Paris: OECD Publishing; 2023. Available from: <https://doi.org/10.1787/5fa8df20-en>
13. The Joint Commission. Report a patient safety concern or complaint [Internet]. Oakbrook Terrace (IL): The Joint Commission; 2024 [cited 2025 Dec 5]. Available from: <https://www.jointcommission.org/resources/patient-safety-topics/report-a-patient-safety-concern-or-complaint/>
14. NHS Education for Scotland. NHS Scotland Complaints Handling Procedure: public quick guide [Internet]. Edinburgh: NES; 2023 [cited 2025 Dec 5]. Available from: [https://nes.scot.nhs.uk/media/x1wkngwf/20231031\\_nhs\\_complaints\\_procedure\\_public\\_quick\\_guide.pdf](https://nes.scot.nhs.uk/media/x1wkngwf/20231031_nhs_complaints_procedure_public_quick_guide.pdf)
15. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [Internet]. Available from: <https://www.icmje.org/recommendations/>
16. Code of the Republic of Kazakhstan «On Public Health and Healthcare System» (07.07.2020 № 360-VI, current version) [Internet]. Astana: Information and Legal System «Adilet»; 2020 [cited 2025 Dec 5]. Available from: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>
17. Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan dated 3 December 2020 No. KR DSM–230/2020 «On Approval of the Rules for Organizing and Conducting Internal and External Expert Review of the Quality of Medical Services (Care)» [Internet]. Astana: Information and Legal System «Adilet»; 2020 [cited 2025 Dec 5]. Available from: <https://adilet.zan.kz/eng/docs/V2000021727>
18. Administrative Procedure and Process Code of the Republic of Kazakhstan (29.06.2020 № 350-VI, current version) [Internet]. Astana: Information and Legal System «Adilet»; 2020 [cited 2025 Dec 5]. Available from: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000350>
19. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
20. World Health Organization. Quality of care [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/health-topics/quality-of-care>
21. International Organization for Standardization. ISO 10002:2018 Quality management – Customer satisfaction – Guidelines for complaints handling in organizations [Internet]. Geneva: ISO; 2018 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.iso.org/standard/71580.html>
22. International Organization for Standardization. ISO 7101:2023 Healthcare organization management – Management systems for quality in healthcare organizations – Requirements [Internet]. Geneva: ISO; 2023 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.iso.org/standard/81647.html>
23. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222274/>
24. Figueras J, Cylus J, Klazinga N, et al., editors. Assessing Health System Performance: Proof of Concept for a HSPA Dashboard of Key Indicators. Paris: OECD Publishing;

Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: <https://doi.org/10.1787/4e6b28c0-en>

### Information about authors

@Gizatova Irina Vladimirovna, Master's student, Healthcare Management Program, NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan, [igizatova@list.ru](mailto:igizatova@list.ru), <https://orcid.org/0009-0007-7077-8642>.

Ibrayev Serik Eskendirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, NJSC «Astana Medical University», Astana, Kazakhstan, [serik\\_ibraev@mail.ru](mailto:serik_ibraev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7828-3042>.

### Авторлар туралы мәліметтер

@Гизатова Ирина Владимировна, «Денсаулық сақтауды басқару» білім беру бағдарламасының магистранты, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан, [igizatova@list.ru](mailto:igizatova@list.ru), <https://orcid.org/0009-0007-7077-8642>.

Ибраев Серік Ескендірұлы, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан, [serik\\_ibraev@mail.ru](mailto:serik_ibraev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7828-3042>.

### Сведения об авторах

@Гизатова Ирина Владимировна, магистрант образовательной программы «Менеджмент в здравоохранении», НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, [igizatova@list.ru](mailto:igizatova@list.ru), <https://orcid.org/0009-0007-7077-8642>.

Ибраев Серик Ескендірович, доктор медицинских наук, профессор, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан, [serik\\_ibraev@mail.ru](mailto:serik_ibraev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7828-3042>.

## ПАЦИЕНТТЕРДІ ҚОЛДАУ ЖӘНЕ ІШКІ САРАПТАМА ҚЫЗМЕТТЕРІНДЕГІ ҰЙЫМДАСТЫРУШЫЛЫҚ ЖӘНЕ ЦИФРЛЫҚ КЕДЕРГІЛЕР: ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ МЕДИЦИНА ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІ АРАСЫНДА ЖҮРГІЗІЛГЕН КӨЛДЕНЕҢ САУАЛНАМАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

И.В. ГИЗАТОВА, С.Е. ИБРАЕВ

«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан

### Түйіндеме

**Кіріспе.** Пациенттерді қолдау және ішкі сараптама қызметі пациенттердің өтініштерін басқарушылық шешімдерге айналдыруда маңызды рөл атқарады. Іс жүзінде жоғары жүктеме, өтініштерді қабылдаудың көптеген арналары және ақпараттық жүйелердің фрагменттілігі қызметтің күнделікті жұмысын қиындатуы мүмкін.

**Мақсаты.** Пациенттерді қолдау және ішкі сараптама қызметі мамандарының ұйымдастырушылық және цифрлық кедергілерді қалай қабылдайтынын бағалау, сондай-ақ шағымның бастапқы себебін тіркеу мен қайталама өтініштерді есепке алу арасындағы байланысты бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** 2025 жылғы 26 қараша мен 2026 жылғы 21 қаңтар аралығында онлайн-анкета (Google Forms) қолдану арқылы эмпирикалық сипаттамалы-аналитикалық көлденең зерттеу жүргізілді. 16 сұрақтан тұратын авторлық анкета пайдаланылды. Іріктемеге пациенттерді қолдау және ішкі сараптама қызметтерінің функцияларын орындайтын медициналық ұйымдардың 35 қызметкері енгізілді.

Сипаттамалық статистика жүргізілді, ассоциациялар Фишердің дәл критерийі арқылы бағаланды ( $p < 0,05$ ).

**Нәтижелер.** Байланыс арналарының ең кең таралған түрлері азаматтардың жеке келуі және телефон арқылы байланыс болды (37,1%). Жағдайлардың 97,1%-ында бірнеше жүйемен жұмыс істеу қолайсыз деп бағаланды. Ақпараттық жүйелермен жұмыс істеудегі негізгі қиындықтар есептілік үшін деректердің жеткіліксіздігі және міндеттердің бір маманға шоғырлануына байланысты шамадан тыс жүктеме болды. Бұл факторлар тиісінше 42,9% және 34,3% жағдайда бағаланды. Жүйеде шағымның бастапқы себебін тіркеу жауаптардың 97,1%-ында (негізінен еркін түрде) көрсетілді, есептілікте қайталама шағымдарды есепке алу – 65,7% жағдайда. Бастапқы себепті тіркеу мен қайталама шағымдарды есепке алу арасында ассоциация анықталды ( $OR=6,67$ ,  $p=0,038$ ). Зерттеудің көлденең дизайнын ескере отырып, алынған нәтижелер себеп–салдарлық байланыс ретінде емес, ассоциациялар ретінде түсіндірілуі тиіс.

**Қорытынды.** Цифрлық кедергілер, жоғары жүктеме және шағымдар аналитикасының шектеулі стандартизациясы пациенттерді қолдау және ішкі сараптама қызметі мамандарының жұмысындағы негізгі кедергілер ретінде анықталды. Түпкі себептерді тіркеуге және қайталанатын өтініштерді мониторингілеуге бірыңғай тәсіл, деректерді экспорттау мен талдау функцияларын жетілдірумен қатар, осы қызметтердің операциялық мүмкіндіктерін күшейтуі мүмкін, ал оқытуға деген қажеттілік те респонденттер тарапынан қосымша назар аударуды талап ететін бағыт ретінде аталды.

**Түйінді сөздер:** пациенттердің қанағаттануы, медициналық көмектің сапасы, денсаулық сақтау қызметтерін басқару, көлденең зерттеулер, денсаулық сақтау ақпараттық жүйелері, цифрлық денсаулық сақтау.

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ЦИФРОВЫЕ БАРЬЕРЫ В РАБОТЕ СЛУЖБ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ И ВНУТРЕННЕЙ ЭКСПЕРТИЗЫ: ПОПЕРЕЧНОЕ АНКЕТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В КАЗАХСТАНЕ

И.В. ГИЗАТОВА, С.Е. ИБРАЕВ

НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

### Аннотация

**Введение.** Служба поддержки пациентов и внутренней экспертизы играет ключевую роль в преобразовании обращений пациентов в управленческие решения. На практике существенными барьерами могут быть высокая нагрузка, множество каналов приема обращений и фрагментированность информационных систем.

**Цель.** Оценка организационных и цифровых барьеров, воспринимаемых сотрудниками служб поддержки пациентов и внутренней экспертизы, а также изучение связи между фиксацией первопричины жалобы и учетом повторных обращений.

**Материалы и методы.** В период с 26.11.2025 по 21.01.2026 года было проведено эмпирическое описательно–аналитическое поперечное исследование с использованием онлайн–анкеты (Google Forms) из 16 вопросов. В выборку включены 35 сотрудников медицинских организаций, выполняющих функции службы поддержки пациентов и внутренней экспертизы. Проведена описательная статистика, анализ ассоциаций выполнен с применением точного критерия Фишера ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Наиболее распространенными каналами поступления обращений были личные визиты граждан и телефонные звонки (37,1%). В 97,1% случаев – работа с

несколькими системами была оценена как неудобная. Основными трудностями были нехватка функций выгрузки данных для отчетности (42,9%) и перегрузка вследствие концентрации задач на одном специалисте (34,3%). Фиксация первопричины жалобы в системе отмечалась в 97,1% ответов (преимущественно в свободной форме), учет повторных жалоб в отчетности – в 65,7%. Выявлена ассоциация между фиксацией первопричины и учетом повторных жалоб (OR=6,67, p=0,038). С учетом поперечного дизайна исследования полученные результаты следует интерпретировать как выявленные ассоциации, а не как причинно–следственные связи.

**Заключение.** Цифровые барьеры, высокая нагрузка и ограниченная стандартизация аналитики жалоб определены как ключевые ограничения в работе специалистов службы. Единый подход к фиксации первопричин, мониторингу повторных обращений, наряду с улучшением функций выгрузки данных и аналитики, может усилить операционный потенциал этих служб, тогда как потребности в обучении также были обозначены респондентами как область, требующая внимания.

**Ключевые слова:** удовлетворенность пациентов, качество медицинской помощи, управление службами здравоохранения, поперечные исследования, информационные системы здравоохранения, цифровое здравоохранение.

UDC 614.2:005.6

IRSTI 76.75.75

DOI: [10.53065/kaznmu.2026.76.1.007](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2026.76.1.007)

Received: 19.01.2026

Accepted for publication: 06.03.2026

## EFFECTIVENESS OF PULMONARY AND MULTICOMPONENT REHABILITATION IN OCCUPATIONAL DUST-RELATED DISEASES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM

M.B. BAURZHAN<sup>1</sup>, A.E. GULYAYEV<sup>1,2,3</sup>, S.A. KAIRGELDINA<sup>1</sup>,  
K.S. ABSATTAROVA<sup>1</sup>, K.O. TEKEBAYEV<sup>1</sup>, K.B. ABZALIEV<sup>4</sup>, V.N. AVSIYEVICH<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> Laboratory of Drug Discovery and Development, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup> NCJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Kazakhstan

<sup>4</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>5</sup> Kazakh academy of sport and tourism, Almaty, Kazakhstan

### Abstract

**Background.** Occupational dust-related lung diseases are associated with reduced exercise tolerance, dyspnea, limitations in daily activities, and impaired quality of life. Evidence on the effectiveness of pulmonary and multicomponent rehabilitation in these patients remains limited and heterogeneous.

**Aim.** To systematize the evidence on the effectiveness of pulmonary and multicomponent rehabilitation in adult patients with occupational dust-related lung diseases, with a focus on exercise tolerance, dyspnea, pulmonary function, quality of life, and occupational outcomes.

**Materials and methods.** This systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020. The literature search was performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and the Cochrane Library from inception to November 30, 2025, with additional manual searching. A total of 348 records were identified; after duplicate removal and study selection, 12 primary studies were included in the qualitative synthesis. Studies involving adult patients with pneumoconiosis, silicosis, occupational COPD, and other chronic occupational dust-related lung diseases were eligible if they evaluated a rehabilitation intervention and reported at least one relevant outcome.

**Results.** The included studies generally indicate a beneficial effect of pulmonary and multicomponent rehabilitation on exercise tolerance and quality of life. Several studies also reported reductions in dyspnea and improvements in selected pulmonary function parameters, although these findings were less consistent. The most pronounced effects were observed in programs that included inspiratory muscle training. Occupational outcomes were rarely assessed in the available studies.

**Conclusions.** Pulmonary and multicomponent rehabilitation in patients with occupational dust-related lung diseases is primarily associated with improved exercise capacity and quality of life. The main limitations of the current evidence base are clinical and methodological heterogeneity, the small number of studies, and the lack of data on long-term occupational prognosis.

**Key words:** pulmonary rehabilitation, multicomponent rehabilitation, occupational dust-related lung diseases, occupational COPD, inspiratory muscle training, quality of life.

**Introduction.** Occupational dust-related lung diseases continue to impose a substantial clinical and social burden on workers employed in the mining, cement, textile, and agricultural

industries [1-6]. These conditions are characterized by persistent reductions in exercise tolerance, dyspnea, limitations in daily activity, and impaired quality of life [5-8]. At the same time, standard management is more often focused on pharmacological therapy, symptom control, and reduction of exposure, whereas rehabilitative interventions are described inconsistently and are rarely considered as an independent subject of evidence synthesis [9-12].

In contrast to the classical model of chronic obstructive pulmonary disease, occupational dust-related lung disorders often combine restrictive, obstructive, and fibrotic components [2, 3, 13]. This makes the transfer of results from general pulmonary rehabilitation to the occupational context not entirely straightforward [10, 12, 14]. In some studies, programs of classical respiratory and physical rehabilitation predominate, whereas in others narrower interventions are emphasized, such as inspiratory muscle training, behavioral modules aimed at maintaining physical activity, home-based and outpatient formats of pulmonary rehabilitation, as well as multicomponent programs for maintaining physical functioning [12, 15].

Available publications suggest probable improvements in exercise capacity and patients' subjective status; however, the structure of interventions, the composition of populations, and the set of outcomes vary considerably across studies [16]. In addition, even in studies directly related to occupational diseases, occupational prognosis is rarely analyzed, although it is precisely this outcome that is of greatest importance for real clinical and occupational practice [17].

In this regard, a systematic review was conducted to summarize and critically compare the available evidence on the effectiveness of pulmonary and multicomponent rehabilitation in adult patients with occupational dust-related diseases of the bronchopulmonary system, as well as to determine which effect domains are supported most consistently and which gaps remain in the current evidence base.

## **Materials and Methods.**

### *Review design*

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 recommendations [18] and was devoted to evaluating the effectiveness of pulmonary and multicomponent rehabilitation in adult patients with occupational dust-related diseases of the bronchopulmonary system. The research question was formulated according to the PICO framework. The population consisted of adult patients with pneumoconiosis, coal workers' pneumoconiosis, silicosis, occupational chronic obstructive pulmonary disease, and other chronic lung diseases associated with occupational dust exposure. The interventions of interest included pulmonary rehabilitation programs and other multicomponent restorative interventions, including physical training, breathing exercises, inspiratory muscle training, educational, and behavioral components. The comparison groups included standard treatment, usual care, no rehabilitation, or alternative lower-intensity programs. The main outcomes of interest were exercise tolerance, dyspnea severity, pulmonary function, quality of life, and occupational outcomes.

### *Search strategy and information sources*

A systematic literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, and Cochrane Library databases for the period from inception to November 30, 2025. Search strategies were adapted for each database according to its search capabilities. The search was based on two key concepts: occupational dust-related lung diseases and rehabilitation interventions. To increase search sensitivity, both controlled terms and free-text words were used, including synonyms for diseases and components of pulmonary rehabilitation. Detailed examples of the search queries are presented in Table 1. In addition, a manual search of the reference lists of included studies and relevant review publications was carried out, as well as direct citation tracking of key papers. An additional manual search of the

reference lists of included studies and relevant review publications was also performed to identify potentially missed sources.

**Table 1.** Examples of database-specific search strategies

Database	Search string
<b>PubMed/MEDLINE</b>	(("Pneumoconiosis"[Mesh] OR pneumoconiosis[tiab] OR silicosis[tiab] OR "coal workers' pneumoconiosis"[tiab] OR "coal worker* pneumoconiosis"[tiab] OR "coal mine dust lung disease"[tiab] OR "dust-related lung disease*" [tiab] OR "occupational lung disease*" [tiab] OR "occupational interstitial lung disease*" [tiab]) AND ("Rehabilitation"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "pulmonary rehabilitation"[tiab] OR "pulmonary rehab*" [tiab] OR "respiratory rehabilitation"[tiab] OR "lung rehabilitation"[tiab] OR "exercise therap*" [tiab] OR "exercise training"[tiab] OR "physical training"[tiab] OR "aerobic training"[tiab] OR "resistance training"[tiab] OR "respiratory muscle training"[tiab] OR "inspiratory muscle training"[tiab] OR IMT[tiab] OR "breathing exercise*" [tiab] OR "breathing retraining"[tiab] OR "diaphragmatic breathing"[tiab] OR "pursed-lip breathing"[tiab] OR "chest physiotherapy"[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
<b>Scopus</b>	TITLE-ABS-KEY((pneumoconiosis OR silicosis OR "coal workers' pneumoconiosis" OR "coal worker* pneumoconiosis" OR "coal mine dust lung disease" OR "dust-related lung disease*" OR "occupational lung disease*" OR "occupational interstitial lung disease*") AND ("pulmonary rehabilitation" OR "pulmonary rehab*" OR "respiratory rehabilitation" OR "lung rehabilitation" OR "exercise therap*" OR "exercise training" OR "physical training" OR "aerobic training" OR "resistance training" OR "respiratory muscle training" OR "inspiratory muscle training" OR IMT OR "breathing exercise*" OR "breathing retraining" OR "diaphragmatic breathing" OR "pursed-lip breathing" OR "chest physiotherapy"))
<b>Web of Science Core Collection</b>	TS=((pneumoconiosis OR silicosis OR "coal workers' pneumoconiosis" OR "coal worker* pneumoconiosis" OR "coal mine dust lung disease" OR "dust-related lung disease*" OR "occupational lung disease*" OR "occupational interstitial lung disease*") AND ("pulmonary rehabilitation" OR "pulmonary rehab*" OR "respiratory rehabilitation" OR "lung rehabilitation" OR "exercise therap*" OR "exercise training" OR "physical training" OR "aerobic training" OR "resistance training" OR "respiratory muscle training" OR "inspiratory muscle training" OR IMT OR "breathing exercise*" OR "breathing retraining" OR "diaphragmatic breathing" OR "pursed-lip breathing" OR "chest physiotherapy"))
<b>Cochrane Library</b>	((pneumoconiosis OR silicosis OR "coal workers' pneumoconiosis" OR "coal mine dust lung disease" OR "dust-

	related lung disease*" OR "occupational lung disease*") AND ("pulmonary rehabilitation" OR "exercise therapy" OR "exercise training" OR "respiratory rehabilitation" OR "respiratory muscle training" OR "inspiratory muscle training" OR IMT OR "breathing exercise*" OR "breathing retraining"))
<b>Manual search</b>	Screening of the reference lists of included studies and relevant review articles, as well as forward citation tracking of key eligible studies.

#### *Inclusion and exclusion criteria*

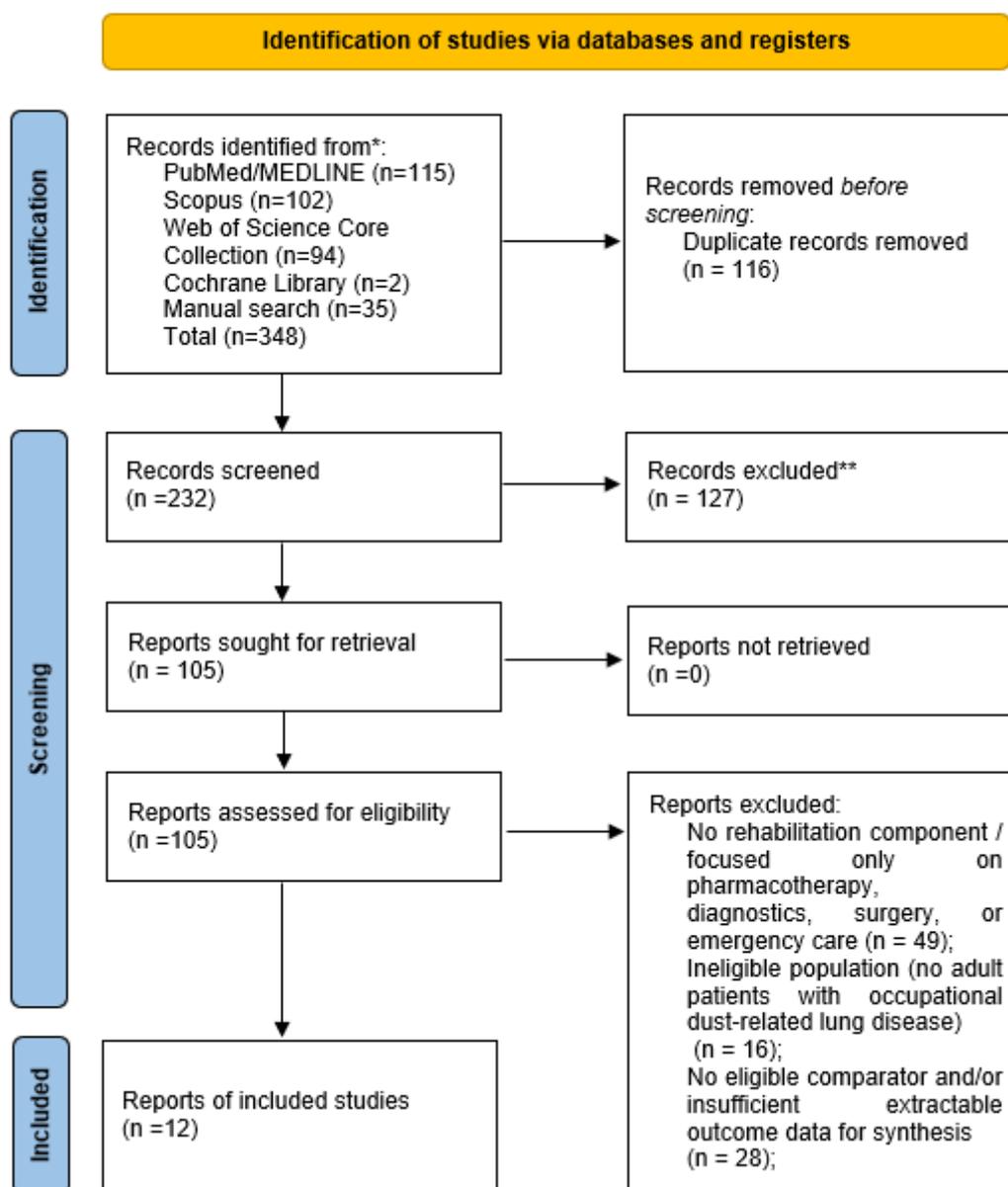
Primary studies were included in the review if they met the following criteria: adult patients aged 18 years and older; the presence of an occupational dust-related lung disease; evaluation of a rehabilitation intervention; the presence of a control or comparison group; and reporting of data on at least one of the pre-specified outcomes.

Randomized controlled trials, controlled clinical studies, and quasi-experimental studies were eligible for inclusion. Published systematic reviews and meta-analyses were not included in the main synthesis of results and were used only to verify the completeness of the search, compare conclusions, and provide contextual discussion. Publications focused exclusively on pharmacotherapy, surgical treatment, diagnostics, or emergency care without a rehabilitation component, as well as studies that did not contain data suitable for meaningful synthesis, were excluded.

#### *Study selection*

Study selection was carried out independently by two reviewers in two stages. At the first stage, the titles and abstracts of the identified publications were assessed; at the second stage, the full texts of potentially relevant articles were reviewed. All disagreements were resolved through discussion; in the absence of consensus, a third reviewer was involved. Duplicates were removed before the title and abstract screening stage.

The systematic search identified 348 records: 115 in PubMed/MEDLINE, 102 in Scopus, 94 in Web of Science Core Collection, 2 in the Cochrane Library, and 35 through manual searching. After removal of duplicates ( $n = 116$ ), 232 publications remained for screening. At the initial screening stage, 127 records were excluded, after which 105 full-text articles were assessed for eligibility. All selected full-text publications were available for analysis. After full-text assessment, 93 studies were excluded, including those due to the absence of a rehabilitation intervention or an exclusive focus on pharmacotherapy, diagnostics, surgical treatment, or emergency care ( $n = 49$ ), a population not meeting the review criteria ( $n = 16$ ), and the absence of an appropriate comparison group and/or data suitable for synthesis ( $n = 28$ ). Twelve primary studies were included in the qualitative synthesis. Published systematic reviews and meta-analyses were not included in the main synthesis as independent units of analysis and were used only for contextual discussion.



**Figure 1.** PRISMA 2020 flow diagram of study selection

#### *Data extraction*

Data extraction was performed using a standardized matrix. For each study, information was collected on population characteristics, study design, sample size, type and duration of the intervention, characteristics of the control group, format of rehabilitation delivery, and results for the predefined outcomes. In addition, specific features of program implementation were recorded, including the presence of inspiratory muscle training, behavioral components, and other constituent elements of the intervention. The extracted data were subjected to cross-checking and subsequent narrative verification.

#### *Variables and outcomes*

The key variables included disease category, sample size, type of rehabilitation program, duration of the intervention, format of implementation, and composition of the control group. Indicators of exercise tolerance and quality of life were considered primary outcomes.

Secondary outcomes included dyspnea severity, pulmonary function parameters, and occupational outcomes. If multiple follow-up time points were reported in a study, both immediate post-intervention results and delayed follow-up data, when available, were taken into account in the qualitative synthesis.

#### *Assessment of risk of bias*

The risk of bias was assessed separately for each included primary study, taking its design into account. For randomized studies, an approach based on the RoB 2 domains was used, including assessment of the randomization process, deviations from the intended intervention, missing outcome data, outcome measurement, and selective reporting of results. For non-randomized and quasi-experimental studies, an approach conceptually close to ROBINS-I was applied, with emphasis on group comparability, risk of confounding, appropriateness of intervention classification, completeness of follow-up, outcome measurement, and selective reporting. The assessment was performed in a descriptive format, since some publications were available only as brief reports or conference abstracts, which limited the possibility of a full domain-based analysis. In such cases, the risk of bias was assessed conservatively, based on the availability of information on group formation, randomization, blinding, completeness of outcome data, and detail of result reporting. Published systematic reviews and meta-analyses were not included in the main risk-of-bias assessment, as they were not units of the primary synthesis.

#### *Data synthesis*

Given the pronounced clinical and methodological heterogeneity of the included primary studies, conducting a de novo meta-analysis was not considered justified. Differences between studies concerned population characteristics, the structure of rehabilitation programs, duration of interventions, formats of implementation, composition of control groups, and the set of assessed outcomes. Therefore, narrative analysis was chosen as the main method of synthesis. The results were grouped into five predefined domains: exercise tolerance; dyspnea severity; pulmonary function; quality of life; and occupational outcomes. For each study, the direction of effect, the clinical interpretation of the result, and the key methodological limitations were assessed. If published systematic reviews or meta-analyses on the topic were available, their results were used only for comparison with the authors' own qualitative synthesis and for discussion of the consistency of the evidence base, but were not included in the synthesis as independent units of analysis.

### **Results.**

#### *General characteristics of the included studies*

Twelve sources with completed results were included in the main qualitative synthesis. Among them, randomized controlled trials predominated; however, the corpus also included controlled clinical studies, quasi-experimental studies, and propensity-matched case-control studies (Table 2).

**Table 2.** Characteristics of studies included in the main qualitative synthesis

Author, year	Design	Population	n	Intervention	Control	Duration
Chen et al., 2020 [19]	Controlled study	Pneumoconiosis stages I–III	76	Respiratory rehabilitation	Education + standard treatment	2 months
Kwan et al., 2019 [20]	Propensity-matched case-control	Pneumoconiosis	30	24 outpatient PR sessions	Matched group of COPD patients undergoing similar PR	24 sessions

Xiao et al., 2019 [21]	RCT	Coal workers' pneumoconiosis	80	Individualized PR	Not specified	Not specified
Basha et al., 2024 [22]	Quasi-experimental study	Silicosis in cement workers	160	Pranayama + nutrition education	Not specified	24 weeks
Ju et al., 2019 [23]	RCT	Occupational pneumoconiosis + exacerbation of COPD	120	Holistic nursing	Conventional nursing	Not specified
Choi & Park, 2019 [24]	Quasi-experimental study	Pneumoconiosis	40	Laughter + exercise	Exercise-only program	5 weeks
Khant et al., 2023 [25]	Single-blinded interventional study	Pneumoconiosis in cotton industry workers	100	IMT + aerobic exercise	Aerobic exercise alone	4 weeks + 1 year
Kim, 2016 [26]	RCT	Occupational COPD in dust-exposed workers	28 (25 completed)	Workplace/home PR	No rehabilitation	7 weeks
Mueller et al., 2016 [27]	RCT	Occupational lung diseases	121	Behavioral exercise + inpatient rehabilitation	Standard inpatient rehabilitation	12-month follow-up
Eleawa et al., 2023 [28]	Single-blinded RCT	Occupational COPD GOLD II–III in farmers	60	Threshold IMT	Diaphragmatic + pursed-lip breathing	3 months
Wang et al., 2018 [29]	RCT	Silicosis + stable COPD	60	Respiratory exercise nursing	Standard treatment	2 months
Zhang et al., 2025 [30]	Blinded placebo-controlled RCT (pilot)	Chronic occupational lung diseases	60	IHHE + standard rehabilitation	Placebo + standard rehabilitation	3 weeks

In terms of intervention structure, the body of evidence was markedly heterogeneous, ranging from classical pulmonary rehabilitation and respiratory rehabilitation to inspiratory muscle training, behaviorally oriented programs, holistic nursing, as well as intermittent hypoxic-hyperoxic exposure (Table 3).

**Table 3.** Structure of rehabilitation interventions in studies with completed results

Author, year	Program type	Key components	Format	Frequency / intensity	Duration
Chen et al., 2020 [19]	Respiratory rehabilitation	Lip contraction, diaphragmatic, vertical, lunge breathing	Outpatient/home-based	15–20 min, 3 times/day	2 months
Kwan et al., 2019 [20]	Outpatient PR	Supervised exercise-based PR	Outpatient	24 supervised sessions	24 sessions
Xiao et al., 2019 [21]	Individualized PR	Individualized exercise program	Not specified	Not detailed	Not specified

Basha et al., 2024 [22]	Pranayama + education	Pranayama + nutritional education	Group program	Assessments at 12, 18, and 24 weeks	24 weeks
Ju et al., 2019 [23]	Holistic nursing	Education + self-management + emotion management	Not specified	Not detailed	Not specified
Choi & Park, 2019 [24]	Laughter + exercise	Laughter therapy + exercise	Center-/group-based	50 min, 3 times/week	5 weeks
Khant et al., 2023 [25]	IMT + aerobic exercise	IMT + aerobic exercise	Outpatient	4 times/week	4 weeks + follow-up
Kim, 2016 [26]	Workplace/home PR	Exercise, breathing training, smoking cessation, nutrition, dust assessment	Home/workplace	Visits every 2 weeks	7 weeks
Mueller et al., 2016 [27]	Behavioral exercise + inpatient rehabilitation	Behavioral module to maintain activity	Inpatient + follow-up	Behavioral module + rehabilitation	12-month follow-up
Eleawa et al., 2023 [28]	Threshold IMT	Threshold IMT vs DB+PLB	Outpatient	2 times/day, 7 days/week	3 months
Wang et al., 2018 [29]	Respiratory exercise nursing	Respiratory function exercise	Not specified	Not detailed	2 months
Zhang et al., 2025 [30]	IHHE + standard rehabilitation	IHHE as an adjunct to standard rehabilitation	Rehabilitation center	12 sessions / 3 weeks	3 weeks

*Exercise tolerance*

The most consistent positive signal was observed for exercise tolerance (Table 4). For example, in the primary studies: an individualized rehabilitation program in patients with coal workers’ pneumoconiosis improved exercise capacity [21], in patients with silicosis and stable COPD, respiratory exercise nursing was associated with higher 6MWD values [29], and in farmers with occupational COPD, the advantage in 6MWT was more pronounced in the threshold IMT group [11]. In the pilot blinded placebo-controlled trial by Zhang et al. [30] the addition of IHHE was accompanied by an 11.9% increase in exercise tolerance from baseline. In addition, a behaviorally oriented intervention after inpatient rehabilitation contributed to maintaining a higher level of physical activity at 2, 6, and 12 months of follow-up [27].

**Table 4.** Main results of studies with completed data

Author, year	Exercise capacity / 6MWT	Dyspnea	Pulmonary function	Quality of life	Work-related outcomes	Key conclusion
Chen et al., 2020 [19]	Not reported as a primary outcome	Not reported separately	FEV1, FVC, and FEV1/FVC were significantly better after the intervention	GQOLI-74: improvement in several domains	Not assessed	Improvement in pulmonary function and several QoL domains
Kwan et al., 2019 [20]	Significant improvement in 6MWT	Not reported separately	Not a primary outcome	CRQ improved	Not assessed	PR improved functional status

Xiao et al., 2019 [21]	6MWD was higher than in the control group	Positive changes in the symptom domain of SGRQ	FVC, FEV1, and MEF improved	SF-36 ↑, SGRQ ↓	Not assessed	Comprehensive PR improved 6MWD, QoL, and some spirometric parameters
Basha et al., 2024 [22]	6MWT improved significantly	Not reported separately	Spirometric parameters and lung capacity improved	Described to a limited extent	Not assessed	A prolonged program improved endurance and pulmonary function
Ju et al., 2019 [23]	Not reported	Not reported	FEV1 and FEV1/FVC were higher in the intervention group	Not reported	Not assessed	Holistic nursing was associated with better spirometric parameters
Choi & Park, 2019 [24]	Between-group superiority was limited	Both groups improved; no between-group differences	No differences in FEV1/FVC; SpO2 ↑ in the experimental group	Quality of life improved more in the experimental group	Not assessed	The laughter component enhanced QoL, but not all physiological effects
Khant et al., 2023 [25]	Not a primary outcome	Not reported	FVC, FEV1, FEV1/FVC, and PEFR were better in the IMT group	SGRQ improved after the course; part of the effect weakened after 1 year	Not assessed	IMT enhanced the effect of aerobic rehabilitation
Kim, 2016 [26]	Shuttle walking test improved, but without significant superiority	Not reported	No significant improvement in PFTs	No significant improvement in SGRQ	Not assessed	Short workplace-based PR had a limited effect
Mueller et al., 2016 [27]	Physical activity was higher at 2, 6, and 12 months	Not reported	Not a primary outcome	Not a primary outcome	Not assessed	The behavioral intervention helped maintain physical activity
Eleawa et al., 2023 [28]	6MWT: marked advantage with IMT	mMRC and Borg were better with IMT	FEV1, FVC, and FEV1/FVC improved	Not a primary outcome	Not assessed	IMT produced the most pronounced effect
Wang et al., 2018 [29]	6MWD was higher in the intervention group	Not reported separately	FEV1, FVC, and PaO2 ↑; FEV1/FVC showed no significant differences	Not reported	Not assessed	Benefit in absolute lung volumes and PaO2, but not in FEV1/FVC
Zhang et al., 2025 [30]	6MWT +11.9% from baseline	Reduction in Borg severity score	Positive pilot changes	Not a primary outcome	Not assessed	IHHE appears promising, but requires confirmation

### *Dyspnea*

Data on dyspnea were less homogeneous; however, overall, they also indicated favorable dynamics with respiratory and multicomponent rehabilitation programs (Table 4). In the blinded pilot trial by Zhang et al. [30] a reduction in symptom severity according to the Borg scale was observed with IHHE. In the single-blinded RCT by Eleawa et al. [28] the IMT group

showed a more pronounced improvement in dyspnea outcomes compared with diaphragmatic plus pursed-lip breathing. In the quasi-experimental study by Choi and Park [24], dyspnea decreased in both groups; however, between-group differences were limited.

#### *Pulmonary function*

The results for pulmonary function were positive, but less consistent than those for exercise capacity (Table 4). In the controlled study by Chen et al. [19], two months of respiratory rehabilitation improved FEV1, FVC, and FEV1/FVC. In the RCT by Xiao et al. [21], FVC, FEV1, and MEF were higher after individualized pulmonary rehabilitation. In patients with silicosis and stable COPD in the study by Wang et al. [29], respiratory exercise nursing was associated with higher FEV1, FVC, and PaO<sub>2</sub>, but without significant differences in FEV1/FVC. In the study by Eleawa et al. [28], the threshold IMT group outperformed the control group in FEV1, FVC, and FEV1/FVC, and in the study by Khant et al. [25], IMT combined with aerobic exercise also enhanced the effect of rehabilitation on spirometric parameters.

#### *Quality of life*

Improvement in quality of life is among the most reproducible findings of the included body of evidence (Table 4). In the study by Chen et al. [19], several GQOLI-74 domains improved after two months of respiratory rehabilitation. In the study by Xiao et al. [21], positive changes were recorded in both SF-36 and the symptom domains of the SGRQ. In the quasi-experimental study by Choi and Park [24], the addition of a laughter component enhanced the effect on quality of life compared with the exercise-only program. In the single-blinded interventional study by Khant et al. [25], improvement in SGRQ was also observed after a course of IMT and aerobic exercise, although part of the effect weakened during longer follow-up.

#### *Occupational outcomes*

Despite the occupationally oriented profile of the included populations, formal work-related outcomes were scarcely represented in the studies as an independent domain (Table 4). The main focus of the publications was shifted toward 6MWT/6MWD, dyspnea, spirometry, blood gases, and quality of life. The outcome closest to occupational activity was the maintenance of a higher level of physical activity after inpatient rehabilitation in the study by Mueller et al. [27], however, return-to-work rates, work ability preservation, or absenteeism were not systematically analyzed.

#### *Methodological profile and risk of bias*

According to the risk of bias assessment, the methodologically strongest studies by design were the single-blinded RCT by Eleawa et al. [28] and the blinded placebo-controlled pilot RCT by Zhang et al. [30], although even these studies retained limitations related to sample size and the narrow clinical population (Table 5). A substantial proportion of the RCTs were characterized by incomplete reporting of randomization and blinding procedures, whereas the main limitations of quasi-experimental and non-randomized studies were the absence of randomization, small sample sizes, and limited detail regarding control conditions. Taken together, this means that the overall direction of effect in favor of pulmonary rehabilitation is traced quite consistently, but the exact magnitude of effect is only limitedly comparable across studies.

Overall, the included studies show that pulmonary rehabilitation programs in patients with pneumoconiosis, silicosis, and occupational COPD are most consistently associated with improved exercise capacity and quality of life, as well as with a probable reduction in dyspnea severity and improvement in selected pulmonary function parameters. The strongest overall support was obtained for the 6MWD/6MWT and quality of life domains, whereas data on

spirometry and symptom burden appear positive but more variable, and work-related outcomes remain insufficiently studied.

**Table 5.** Risk of bias in studies included in the synthesis of results

Author, year	Design	Randomization / comparability	Blinding	Key limitations	Overall risk
Chen et al., 2020 [19]	Controlled study	Coin-toss	No/unclear	Lack of blinding; limited methodological detail	Moderately high
Kwan et al., 2019 [20]	Propensity-matched case-control study	No randomization	No/unclear	Non-randomized design; small sample size	Moderately high
Xiao et al., 2019 [21]	RCT	Reported, but incompletely described	No/unclear	Insufficient data on blinding and follow-up duration	Moderate
Basha et al., 2024 [22]	Quasi-experimental study	No randomization	No/unclear	Non-randomized design and incomplete reporting of control procedures	High
Ju et al., 2019 [23]	RCT	Reported, details limited	No/unclear	Limited reporting of outcomes and follow-up periods	Moderate
Choi & Park, 2019 [24]	Quasi-experimental study	No randomization	No/unclear	No randomization; small sample size	High
Khant et al., 2023 [25]	Single-blinded interventional study	Computer-generated randomization	Partial	Men only; ongoing dust exposure	Moderate
Kim, 2016 [26]	RCT	Reported, but incompletely described	No/unclear	Small sample size; incomplete reporting	Moderately high
Mueller et al., 2016 [27]	RCT	Reported, details limited	No/unclear	Outcomes were predominantly behavioral rather than clinical-functional	Moderate
Eleawa et al., 2023 [28]	Single-blinded RCT	Reported	Partial	Small sample size; single clinical population	Low to moderate
Wang et al., 2018 [29]	RCT	Reported, details limited	No/unclear	Blinding not described; limited detail on control procedures	Moderate
Zhang et al., 2025 [30]	Blinded placebo-controlled RCT	Reported	Yes	Pilot nature and mixed population	Moderate

**Discussion.** The obtained results form a sufficiently consistent picture: the most stable positive effect of rehabilitation programs in patients with occupational dust-related lung diseases is observed in relation to exercise tolerance and quality of life, whereas the effect on dyspnea severity and pulmonary function parameters appears less homogeneous. This pattern of effect seems clinically plausible. Most of the included interventions were aimed primarily at correcting physical deconditioning, reduced exercise tolerance, disturbed breathing pattern, and limitations in daily activity, rather than at reversing irreversible fibrotic or mixed fibrotic-

obstructive changes in the lung tissue. It is for this reason that the most reproducible signals were obtained for physical performance tests and quality-of-life scales, which is consistent both with the meta-analytic data [9], and with the results of primary studies [20, 21, 25, 30].

Particular attention should be paid to the fact that the most pronounced effects in a number of studies were observed in programs that included inspiratory muscle training. It was specifically in studies using IMT that the most notable improvements were recorded in the 6MWT, dyspnea scales, and a number of spirometric parameters [25, 28]. This probably reflects an important feature of this population: functional impairment in occupational dust-related lung diseases is sustained not only by structural damage to the respiratory system, but also by secondary weakness of the respiratory musculature, reduced ventilatory reserve, and general deconditioning. From this perspective, IMT may be regarded not simply as an additional program component, but as a potentially clinically significant rehabilitation module, especially in patients with marked dyspnea and limited exercise tolerance.

No less indicative is the pattern of effects on pulmonary function. The body of included data suggests that rehabilitation interventions more often lead to improvement in absolute volume-based parameters such as FEV1 and FVC than to changes in the FEV1/FVC ratio. A similar tendency is seen both in the meta-analysis [9], and in a number of primary studies [19, 21, 28, 29]. This indirectly indicates that rehabilitation most likely improves the efficiency of respiratory mechanics, enhances tidal volume recruitment, and promotes the patient's functional adaptation, but does not have a substantial effect on the fixed morphological substrate of the disease. Therefore, expecting pulmonary rehabilitation to reverse pneumoconiosis or silicosis would be methodologically incorrect; its clinical value lies primarily in improving functioning rather than in the regression of structural damage.

An important observation is that, despite the occupationally oriented nature of the included populations, occupational outcomes were in fact not presented as an independent assessment domain. None of the included studies systematically analyzed return to work, job retention, work productivity, temporary disability, changes in working conditions, or the relationship between rehabilitation and occupational prognosis. Even in those studies in which physical activity was assessed during longer follow-up, there was no direct consideration of occupational endpoints [27]. For a review devoted to occupational pathology, this is a major gap, because without such data it is difficult to answer the main applied question: does improvement in functional status translate into a more favorable occupational and social prognosis?

No less important is the question of the durability of the achieved effect. Long-term data in the available body of evidence remain limited. In some studies, the effect was accompanied by maintenance of a higher level of activity during subsequent follow-up [27], whereas in others part of the achieved improvement weakened over time, especially in the presence of continued exposure to adverse occupational factors or in the absence of a maintenance training regimen [25]. This has important practical implications. For patients who continue to work under dusty conditions, rehabilitation apparently should not be regarded as a short isolated course, but rather as part of a longer-term management strategy combining training programs, exposure control, and measures aimed at modifying working conditions.

A strength of the present review is that it covers not only classical pulmonary rehabilitation programs, but also a broader range of multicomponent interventions, including respiratory rehabilitation, inspiratory muscle training, behavior-oriented approaches, comprehensive nursing support, and additional respiratory technologies [19, 23, 25, 27, 30]. This made it possible to identify not only an overall positive pattern, but also differences between types of programs. At the same time, the limitations of the review are also evident: the body of studies remains small and clinically heterogeneous; the design of the included studies

ranges from meta-analysis and RCTs to quasi-experimental studies; in a number of publications, the procedures of randomization, blinding, the composition of the control group, and details of the intervention are described incompletely; and the set of outcomes differs across studies, which limits the direct comparability of the results. Therefore, the presented conclusions should be interpreted as a careful qualitative synthesis rather than as a definitive quantitative assessment of effectiveness.

From a practical point of view, the obtained data support the feasibility of incorporating pulmonary and multicomponent rehabilitation into the comprehensive management of patients with pneumoconiosis, silicosis, and occupational COPD. Most likely, the greatest clinical benefit is provided by programs combining physical training, breathing techniques, education and self-management elements, and, in some cases, targeted inspiratory muscle training. However, the next stage in the development of the evidence base should involve not so much confirming the general fact of benefit as clarifying the structure of the optimal program. First and foremost, comparative studies are needed with standardized outcomes, stratification by disease entity and severity, sufficient follow-up duration, and mandatory inclusion of occupational endpoints. Without this, the evidence base will remain clinically useful, but incomplete.

**Conclusions.** Pulmonary and multicomponent rehabilitation in patients with occupational dust-related lung diseases is most consistently associated with improvements in exercise tolerance and quality of life. The effects of rehabilitation programs on dyspnea severity and pulmonary function parameters are also generally favorable, although they are less homogeneous overall; the most pronounced results were observed in studies that included inspiratory muscle training. At the same time, a major limitation of the current evidence base remains the lack of data on occupational outcomes, as well as the limited number of studies with long-term follow-up, standardized design, and comparable endpoints.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Authors' contribution.** Concept, AG and MB; methodology, MB; writing – preparation of the manuscript, AG, AK, MB, KA, VA; writing – review and editing, KS, AG, MB, KT; project administration, MB funding acquisition, MB. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. The authors declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

**Funding.** This research was funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR27199517).

**Data availability statement.** Not applicable.

## LIST OF REFERENCES

1. Beigoli S, Amin F, Kazemi Rad H, Rezaee R, Boskabady MH. Occupational respiratory disorders in Iran: a review of prevalence and inducers. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1310040. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1310040>
2. Spagnolo P, Ryerson CJ, Guler S, Feary J, Churg A, Fontenot AP, et al. Occupational interstitial lung diseases. *J Intern Med*. 2023;294(6):798–815. <https://doi.org/10.1111/joim.13707>
3. Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy*. 2020;75(11):2805–17. <https://doi.org/10.1111/all.14202>
4. Lu C, Dasgupta P, Cameron J, Fritschi L, Baade P. A systematic review and meta-analysis on international studies of prevalence, mortality and survival due to coal mine dust lung disease. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255617>
5. Go LHT, Cohen RA. Coal workers' pneumoconiosis and other mining-related lung disease: new manifestations of illness in an age-old occupation. *Clin Chest Med*. 2020;41(4):687–96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.08.002>

6. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD—the most under-recognized occupational lung disease? *Respirology*. 2022;27(6):399–410. <https://doi.org/10.1111/resp.14272>
7. Kawaji T, Hasegawa T, Uchiyama Y. Dyspnea and outcome expectations are associated with physical activity in persons with pneumoconiosis: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):335. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02128-2>
8. Feary J, Lindstrom I, Huntley CC, Suojalehto H, de la Hoz RE. Occupational lung disease: when should I think of it and why is it important? *Breathe (Sheff)*. 2023;19(2):230002. <https://doi.org/10.1183/20734735.0002-2023>
9. Zhao H, Xie Y, Wang J, Li X, Li J. Pulmonary rehabilitation can improve the functional capacity and quality of life for pneumoconiosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6174936. <https://doi.org/10.1155/2020/6174936>
10. Wytrychowski K, Hans-Wytrychowska A, Piesiak P, Majewska-Pulsakowska M, Rożek-Piechura K. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(2):257–64. <https://doi.org/10.17219/acem/115238>
11. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, et al. Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):e7–e26. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1066ST>
12. Menson KE, Dowman L. Pulmonary rehabilitation for diseases other than COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2024;44(6):425–31. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000915>
13. Poole JA, Zamora-Sifuentes JL, De Las Vecillas L, Quirce S. Respiratory diseases associated with organic dust exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(8):1960–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.02.022>
14. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD006322. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub4>
15. Tsang EW, Kwok H, Chan AKY, Choo KL, Chan KS, Lau KS, et al. Outcomes of community-based and home-based pulmonary rehabilitation for pneumoconiosis patients: a retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0692-7>
16. Guler SA, Hur SA, Stickland MK, Brun P, Bovet L, Holland AE, et al. Survival after inpatient or outpatient pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic interstitial lung disease: a multicentre retrospective cohort study. *Thorax*. 2022;77(6):589–95. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217361>
17. Finch L, Frankel D, Gallant B, Landa C, Snyder N, Wilson R, et al. Occupational therapy in pulmonary rehabilitation programs: a scoping review. *Respir Med*. 2022;199:106881. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106881>
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
19. Chen L, Xu W, Ma X, Yu G, Wang J, Zhang H. The effect of respiratory rehabilitation training on the life quality of pneumoconiosis patients. *J Clin Nurs Res*. 2020;4(4). <https://doi.org/10.26689/jcnr.v4i4.1328>
20. Kwan H, Lau C, Fong S, Ling S, Poon Y, Yau A, et al. Pulmonary rehabilitation in pneumoconiosis: a propensity-matched analysis. *Europ Resp J*. 2019 54(suppl 63): PA674. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA674>

21. Xiao K, Liu JH, Ding XP, Cui FT, Wang HB, Wang MM, et al. [Comprehensive rehabilitation of individualized exercise program for coal workers pneumoconiosis in Huaibei Coal Mine Group]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2019;37(5):357–61. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2019.05.008>
22. Basha M, G B, Rao KS, Vijayaraghavan R. Pulmonary rehabilitation effect on physiological and biochemical parameters occupationally exposed to silica workers: a quasi-experimental study. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis*. 2024;14:468–71. [https://doi.org/10.4103/ijnpnd.ijnpnd\\_123\\_24](https://doi.org/10.4103/ijnpnd.ijnpnd_123_24)
23. Ju F, Jiang H, Wang X, Ren WY. [The application of holistic nursing in the rehabilitation of occupational pneumoconiosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2019;37(12):893–5. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2019.12.003>
24. Choi S, Park H. Effects of Combined Program of Laughter and Exercise vs Exercise-Only Program in Pneumoconiosis Patients. *Int J Adv Nurs Educ Res*. 2019; 4(1):19-24. [doi:10.21742/ijaner.2019.4.1.0](https://doi.org/10.21742/ijaner.2019.4.1.0)
25. Khant A, Dave Y, Tare H, Udugade B, Udugade S, Choudante S, et al. Effectiveness of respiratory muscle training on pulmonary function and quality of life in cotton industry workers. *Int J Exp Res Rev*. 2023;32:160–65. <https://doi.org/10.52756/ijerr.2023.v32.013>
26. Kim SY. O05-3 Development of eligible pulmonary rehabilitation program in COPD workers exposed to dust. *Occup Environ Med*. 2016;73(Suppl 1):A10. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103951.25>
27. Mueller K, Kotschy-Lang N, Wagner P. Maintaining an active lifestyle of patients with occupational lung diseases: a randomized controlled study. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl 60):PA2055. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2055>
28. Eleawa M, Sherin M, Aziz A, Fathy M, Nahas N. Efficacy of threshold inspiratory muscle trainer versus diaphragmatic plus pursed lip breathing in occupational COPD. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2023;12:73. <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00409-1>
29. Wang X, Jiang H, Yu HT, Ju F. [Nursing intervention for respiratory function exercise in patients with silicosis complicated by stable chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2018;36(11):844–6. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.11.012>
30. Zhang X, Achkasov E, Dudnik E, Rumyantseva O, Glazachev O. Experience of hypoxic conditioning in rehabilitation programs for patients with chronic occupational lung diseases: a pilot study. *Bull Rehabil Med*. 2025;24(3):18–28. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-3-18-28>

#### Information about the authors

@Baurzhan Madina Baurzhankyzy, PhD, Head of the Research Department, Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, [madina\\_baurzhan@mail.ru](mailto:madina_baurzhan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1244-8673>.

Alexandr Gulyayev, Professor, Chief Researcher of the Research Department Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Laboratory of Drug Discovery and Development, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan, NCJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Kazakhstan, [akin@mail.ru](mailto:akin@mail.ru).

Kairgeldina Sayagul Aidarovna, Candidate of Biological Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, [s.kairgeldina@mail.ru](mailto:s.kairgeldina@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-0539-5820>.

Absattarova Karlygash Seitumarovna, Candidate of Medical Sciences, Project Manager of the Research Department, Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation,

Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, karlygash\_absatt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>.

Tekebaev Kanat Omerbaevich, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director of the Research Institute of Balneology and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0009-0001-0977-0701>.

Abzaliyev Kuat Bayandyevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Faculty of Public Health, Department of Health Policy and Organization, Al-Farabi Kazakh National University, [abzaliyev\\_kuat@mail.ru](mailto:abzaliyev_kuat@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2452-854X>.

Avsiyevich Vitaliy Nikolaevich – PhD, Associate Professor, Kazakh academy of sport and tourism, Almaty, Kazakhstan, e-mail: [qwer75tyu@mail.ru](mailto:qwer75tyu@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6790-726X>

#### **Авторлар туралы мәліметтер**

@Бауржан Мадина Бауржанқызы, PhD докторы, ҚР ДСМ Курортология және медициналық реабилитация ҒЗИ ғылыми-зерттеу басқармасының жетекшісі, [madina\\_baurzhan@mail.ru](mailto:madina_baurzhan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1244-8673>.

Александр Евгеньевич Гуляев, профессор, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Курортология және медициналық оңалту ғылыми-зерттеу институтының ғылыми-зерттеу бөлімінің бас ғылыми қызметкері, Назарбаев университеті, Астана, Қазақстан, «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан, [akin@mail.ru](mailto:akin@mail.ru).

Каиргельдина Саягуль Айдаровна, б.ғ.к., профессор, ҚР ДСМ Курортология және медициналық реабилитация ҒЗИ директоры, [s.kairgeldina@mail.ru](mailto:s.kairgeldina@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-0539-5820>.

Абсаттарова Карлыгаш Сейтумаровна, м.ғ.к., ҚР ДСМ Курортология және медициналық реабилитация ҒЗИ ғылыми-зерттеу басқармасының жобалық менеджері, [karlygash\\_absatt@mail.ru](mailto:karlygash_absatt@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>.

Текебаев Канат Омербаевич, м.ғ.к., ҚР ДСМ Курортология және медициналық реабилитация ҒЗИ директорының орынбасары, <https://orcid.org/0009-0001-0977-0701>.

Абзалиев Куат Баяндыевич, м.ғ.д., әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі, Денсаулық сақтау саясаты және ұйымдастыру кафедрасының доценті, [abzaliyev\\_kuat@mail.ru](mailto:abzaliyev_kuat@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2452-854X>.

Авсиевич Виталий Николаевич – PhD, қауымдастырылған профессор, Қазақ спорт және туризм академиясы, Алматы қ., Қазақстан e-mail: [qwer75tyu@mail.ru](mailto:qwer75tyu@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6790-726X>

#### **Сведения об авторах**

@Бауржан Мадина Бауржанқызы, доктор PhD, руководитель научно-исследовательского управления НИИ курортологии и медицинской реабилитации МЗ РК, [madina\\_baurzhan@mail.ru](mailto:madina_baurzhan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1244-8673>.

Александр Евгеньевич Гуляев, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела Научно-исследовательского института курортологии и медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Казахстан, [akin@mail.ru](mailto:akin@mail.ru)

Каиргельдина Саягуль Айдаровна, к.б.н., профессор, директор НИИ курортологии и медицинской реабилитации МЗ РК, [s.kairgeldina@mail.ru](mailto:s.kairgeldina@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-0539-5820>.

Абсаттарова Карлыгаш Сейтумаровна, к.м.н., проектный менеджер научноисследовательского управления НИИ курортологии и медицинской реабилитации МЗ РК, [karlygash\\_absatt@mail.ru](mailto:karlygash_absatt@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6351-6755>.

Текебаев Канат Омербаевич, к.м.н., заместитель директора НИИ курортологии и медицинской реабилитации МЗ РК, <https://orcid.org/0009-0001-0977-0701>.

Абзалиев Куат Баяндыевич, д.м.н., доцент факультета Высшей школа общественного здравоохранения кафедры политики и организации здравоохранения, КазНУ им Аль-Фараби, [abzaliev\\_kuat@mail.ru](mailto:abzaliev_kuat@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2452-854X>.

Авсиевич Виталий Николаевич - PhD, ассоциированный профессор, Казахская академия спорта и туризма г. Алматы, Казахстан, e-mail: [qwer75tyu@mail.ru](mailto:qwer75tyu@mail.ru) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6790-726X>

## БРОНХ-ӨКПЕ ЖҮЙЕСІНІҢ КӘСІБИ ШАНДЫ АУРУЛАРЫ КЕЗІНДЕ ӨКПЕЛІК ЖӘНЕ КӨПКOMPONENTTІ ОҢАЛТУДЫҢ ТИІМДІЛІГІ

М.Б. БАУРЖАН<sup>1</sup>, А.Е.ГУЛЯЕВ<sup>1,2,3</sup>, С.А.ҚАЙЫРГЕЛДИНА<sup>1</sup>, Қ.С. АБСАТТАРОВА<sup>1</sup>,  
Қ.О. ТЕКЕБАЕВ<sup>1</sup>, Қ.Б. АБЗАЛИЕВ<sup>4</sup>, В.Н. АВСІЕВИЧ<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Курортология және медициналық оңалту ғылыми-зерттеу институты, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> Дәрілік заттарды табу және дамыту зертханасы, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан

<sup>4</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>5</sup> Қазақ спорт және туризм академиясы, Алматы, Қазақстан

### Түйіндеме

**Кіріспе.** Өкпенің кәсіби шанды аурулары физикалық жүктемеге төзімділіктің төмендеуімен, енгігумен, күнделікті белсенділіктің шектелуімен және өмір сапасының нашарлауымен астасады. Мұндай пациенттерде өкпелік және көпкомпонентті оңалтудың тиімділігі туралы деректер шектеулі және біркелкі емес.

**Мақсаты.** Өкпенің кәсіби шанды аурулары бар ересек пациенттерде өкпелік және көпкомпонентті оңалтудың тиімділігі туралы деректерді физикалық жүктемеге төзімділікке, енгіуге, сыртқы тыныс алу функциясына, өмір сапасына және кәсіби-еңбек нәтижелеріне баса назар аудара отырып жүйелеу.

**Материалдар мен әдістер.** Жүйелі шолу PRISMA 2020 ұсынымдарына сәйкес орындалды. Іздеу PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection және Cochrane Library дерекқорларында олардың құрылған сәтінен бастап 2025 жылғы 30 қарашаға дейін қосымша қолмен іздеумен бірге жүргізілді. Барлығы 348 жазба анықталды; қайталанатын жазбаларды алып тастағаннан және іріктеу критерийлері бойынша сұрыптаудан кейін сапалық синтезге 12 бастапқы зерттеу енгізілді. Егер ересек пациенттердегі пневмокониоз, силикоз, кәсіптік ӨСОА және өкпенің басқа да созылмалы кәсіби шанды аурулары бар науқастар зерттеліп, оңалту араласуы бағаланса және кемінде бір релевантты нәтиже бойынша деректер ұсынылса, мұндай зерттеулер енгізілді.

**Нәтижелер.** Енгізілген зерттеулер тұтастай алғанда өкпелік және көпкомпонентті оңалтудың физикалық жүктемеге төзімділік пен өмір сапасына қолайлы әсерін көрсетеді. Бірқатар жұмыстарда енгігудің азаюы және сыртқы тыныс алу функциясының жекелеген көрсеткіштерінің жақсаруы да байқалды, алайда бұл нәтижелер біркелкі болмады. Ең айқын әсерлер инспираторлық бұлшықеттерді жаттықтыруды қамтитын бағдарламаларда байқалды. Қолда бар зерттеулерде кәсіби-еңбек нәтижелері іс жүзінде бағаланбаған.

**Қорытынды.** Өкпенің кәсіби шаңды аурулары бар пациенттерде өкпелік және көпкомпонентті оңалту негізінен физикалық жүктемеге төзімділіктің және өмір сапасының жақсаруымен астасады. Дәлелдемелік базаның негізгі шектеулері зерттеулердің клиникалық және әдіснамалық біркелкі еместігі, жұмыстар санының аздығы және ұзақ мерзімді еңбек болжамы туралы деректердің жеткіліксіздігі болып табылады.

**Түйінді сөздер:** өкпелік оңалту, көпкомпонентті оңалту, өкпенің кәсіби шаңды аурулары, кәсіптік ӨСОА, инспираторлық бұлшықеттерді жаттықтыру, өмір сапасы.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНОЙ И МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

М.Б. БАУРЖАН<sup>1</sup>, А.Е. ГУЛЯЕВ<sup>1,2,3</sup>, С.А. КАИРГЕЛЬДИНА<sup>1</sup>, К.С. АБСАТТАРОВА<sup>1</sup>,  
К.О. ТЕКЕБАЕВ<sup>1</sup>, К.Б. АБЗАЛИЕВ<sup>4</sup>, В.Н. АВСИЕВИЧ<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт курортологии и медицинской реабилитации, Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Лаборатория открытия и разработки лекарственных средств, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

<sup>3</sup> НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганды, Казахстан

<sup>4</sup> Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>5</sup> Казахская академия спорта и туризма, Алматы, Казахстан

### Аннотация

**Актуальность.** Профессиональные пылевые заболевания лёгких ассоциированы со снижением переносимости физической нагрузки, одышкой, ограничением повседневной активности и ухудшением качества жизни. Данные об эффективности лёгочной и многокомпонентной реабилитации у таких пациентов остаются ограниченными и неоднородными.

**Цель.** Систематизировать данные об эффективности лёгочной и многокомпонентной реабилитации у взрослых пациентов с профессиональными пылевыми заболеваниями лёгких с акцентом на переносимость физической нагрузки, одышку, функцию внешнего дыхания, качество жизни и профессионально-трудовые исходы.

**Материалы и методы.** Систематический обзор выполнен в соответствии с PRISMA 2020. Поиск проведён в PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection и Cochrane Library от inception до 30 ноября 2025 года с дополнительным ручным поиском. Выявлено 348 записей; после удаления дубликатов и отбора по критериям включения в качественный синтез вошли 12 первичных исследований. Включались исследования взрослых пациентов с пневмокониозом, силикозом, профессиональной ХОБЛ и другими хроническими пылевыми заболеваниями лёгких, если оценивалось реабилитационное вмешательство и представлялись данные хотя бы по одному релевантному исходу.

**Результаты.** Включённые исследования в целом указывают на благоприятное влияние лёгочной и многокомпонентной реабилитации на переносимость физической нагрузки и качество жизни. В ряде работ отмечалось также уменьшение выраженности одышки и улучшение отдельных показателей функции внешнего дыхания, однако эти результаты были менее однородными. Наиболее выраженные эффекты наблюдались в

программах, включавших тренировку инспираторных мышц. Профессионально-трудовые исходы в доступных исследованиях практически не оценивались.

**Выводы.** Лёгочная и многокомпонентная реабилитация у пациентов с профессиональными пылевыми заболеваниями лёгких ассоциирована преимущественно с улучшением переносимости физической нагрузки и качества жизни. Основными ограничениями доказательной базы остаются клиническая и методологическая неоднородность исследований, малое число работ и недостаток данных о долгосрочном трудовом прогнозе.

**Ключевые слова:** легочная реабилитация, многокомпонентная реабилитация, профессиональные пылевые заболевания легких, профессиональная ХОБЛ, тренировка инспираторных мышц, качество жизни.

## К 90–ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА Г.И. ЗАЛЬЦМАНА

Б.Б. ДЖАРБУСЫНОВА

В 2026 году исполняется 90 лет со дня основания первой в Республике Казахстан кафедры психиатрии и наркологии. История становления психиатрической помощи в городе Верном (ныне Алматы) и последующего развития психиатрического образования имеет глубокие исторические корни, восходящие к концу XIX века.

В 1890–е годы ординатор Верненского коежного лазарета Гуминский предложил проект строительства отдельного здания для душевнобольных на 5–10 коек. Несмотря на то, что здание больницы было передано приемной комиссии в 1894 году, фактическое начало ее работы относится к 1896 году.

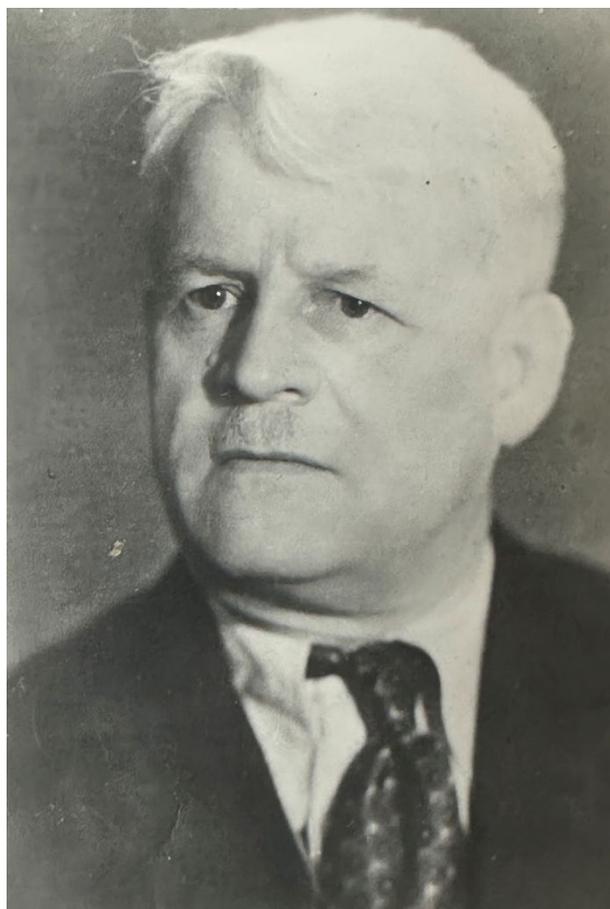
В течение первого года работы в больнице отсутствовал врач–психиатр, что было обусловлено как недостаточным финансированием, так и нежеланием специалистов, окончивших российские университеты, работать в отдаленных регионах, каким в тот период считался город Верный. Лишь в 1897 году заведующим больницей для душевнобольных был назначен врач–психиатр А.С. Кузьмицкий – выпускник Казанского Университета, с приходом которого началось фактическое оказание психиатрической помощи. В 1919 году больница преобразовалась в Семиреченскую областную больницу, а с 1922 года стала выполнять функции региональной психиатрической больницы. В 1935 году больница получила статус Алма–Атинской областной клинической психиатрической больницы (ныне Республиканский научно–практический центр психического здоровья, РНПЦПЗ) и одновременно стала клинической базой Казахского государственного медицинского института Наркомздрава Казахской АССР (КазГМИ) (ныне Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова). В последующие годы деятельность больницы осуществлялась в тесной связи с кафедрой.

Кафедра психиатрии и наркологии (ныне кафедра психиатрии и наркологии имени Г.И. Зальцмана) была образована в 1936 году. Первым заведующим кафедрой стал главный врач Алма–Атинской областной клинической психиатрической больницы **Д.Г. Каменецкий**.

В период с 1936 по 1947 годы кафедрой руководил доктор медицинских наук, профессор **Борис Николаевич Серафимов** (1886–1957). Б.Н.Серафимов окончил Императорский Новороссийский университет в Одессе в 1911 году, после чего получил специализацию врача–психиатра. В 1913–1914 гг. он работал младшим ординатором больницы «Всех Скорбящих» ведомства императрицы Марии (впоследствии – больница им. Фореля). После службы в армии в годы Первой мировой войны продолжил врачебную деятельность в Ленинградской больнице им. Фореля, а в 1926–1935 гг. выполнял обязанности районного психиатра, совмещая практическую и педагогическую деятельность.

В декабре 1934 года по конкурсу Б.Н. Серафимов был избран профессором кафедры психиатрии КазГМИ. 30 декабря 1935 года в Ленинградском государственном ордена Ленина институте усовершенствования врачей им. С.М. Кирова защитил докторскую диссертацию на тему «Проходимость гемато – ликворного барьера для солей йода», став первым в Казахстане доктором медицинских наук по специальности «психиатрия».

Он впоследствии поддерживал научные связи с ведущими научными центрами Ленинграда, в том числе с Научно-исследовательским институтом мозга им. В.М. Бехтерева и Институтом физиологии им. акад. И.П. Павлова. Его научные исследования были посвящены вопросам клинической и экспериментальной психиатрии, им опубликована 61 научная работа.



*Профессор Б.Н. Серафимов*

В военные годы научные интересы кафедры, как и у всех советских психиатров, были сосредоточены на изучении психических расстройств травматического генеза. Б.Н. Серафимов участвовал в комплексной работе КазГМИ, посвященной проблемам лечения каузалгии длительным сном. С 1947 года работал по совместительству старшим научным сотрудником Академии наук КазССР.

Новый этап развития кафедры связан с именем выдающегося ученого, д.м.н., профессора **Альфреда Петровича Штесса** (1899–1955), возглавлявшего кафедру с 1947 по 1955 год.

Профессор А.П. Штесс сыграл важную роль в развитии научных исследований и организацию учебного процесса. Им было разработано методическое руководство по общей психопатологии, которое широко использовалось при подготовке молодых преподавателей, клинических ординаторов, привлекавшихся к научным исследованиям. А.П. Штесс создал при кафедре различные лаборатории: биохимическую (С.И. Зайцева, М.М. Вольпе), клиническую (Г.С. Сейдалина), высшей нервной деятельности (Г.И. Зальцман). Под его руководством было выполнено 3 кандидатские диссертации – Н.Я.Буханцевой, Г.И. Зальцмана, Р.Г. Илешевой. Также впервые начали обучение в клинической ординатуре выпускники КазГМИ казахской национальности (М.М. Исагалиева, М.М. Мухаметшин).



*Профессор А.П.Штесс*

В послевоенные годы сотрудники кафедры активно участвовали в становлении системы судебно–психиатрической экспертизы в Казахстане. Первые заведующие кафедрой психиатрии Б.Н. Серафимов и А.П. Штесс были и первыми профессорами, участвовавшими в проведении судебно–психиатрических экспертиз. В связи с тем, что во многих регионах страны еще отсутствовали психиатрические больницы и не было кадров врачей–психиатров, Алма–Атинская областная клиническая психиатрическая больница стала неофициальным центром судебной психиатрии, а сведения об экспертной работе ежегодно направлялись директору института им. В.П. Сербского.

В 1947 году профессор А.П. Штесс был назначен главным внештатным психиатром Министерства здравоохранения Казахской Советской Социалистической Республики. Под его руководством в 1953 году было проведено в Кызыл–Орде первое Республиканское совещание психиатров.

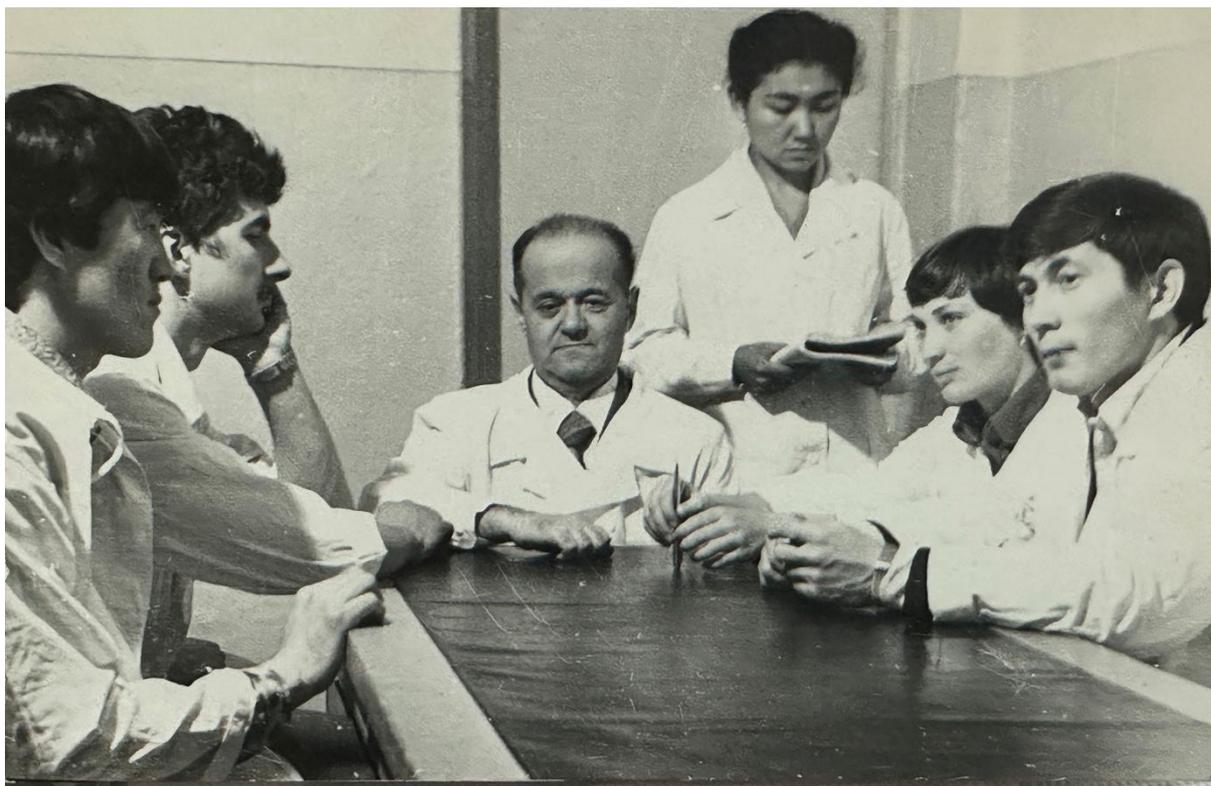
В 1956–1957 гг. кафедрой временно заведовал доцент, подполковник Ленинградской Военно–морской академии **Дмитрий Александрович Евстафьев**.

Значительный этап в истории кафедры связан с деятельностью д.м.н., профессора **Григория Ильича Зальцмана** (1926–2000), возглавлявшего кафедру в 1957–1991 гг. Его научная, педагогическая и организационная деятельность во многом определила формирование научной школы психиатрии в Казахстане.

Г.И. Зальцман окончил лечебный факультет КазГМИ, был Сталинским стипендиатом. В 1954 году под руководством профессора А.П. Штесса защитил кандидатскую диссертацию, а в 1969 году в Ташкенте под руководством академика А.В. Снежневского – докторскую диссертацию по теме «Острые бредовые синдромы».

При профессоре Г.И. Зальцмане кафедра значительно расширила научную и клиническую деятельность. Была налажена тесная связь с Алма–Атинской областной психиатрической больницей, которой в тот период руководил В.К. Вецнер. Регулярно проводились общепольничные и внутриотделенческие клинические конференции, обсуждались сложные диагностические и терапевтические случаи.

Особой популярностью у студентов пользовались лекции профессора Г.И. Зальцмана, отличавшиеся глубиной научного анализа и яркостью клинических примеров. Он активно внедрял в образовательный процесс клинические демонстрации пациентов, что способствовало формированию у будущих врачей клинического мышления.



*Г.И.Зальцман со студентами*

Научные исследования в те времена были сосредоточены на двух направлениях: модификация методик психофармакотерапии (Г.И. Зальцман, Р.Г. Илешева, Г.П. Ленский) и гашишная патология (Г.И. Зальцман, Г.П. Ленский, В.Е. Вецнер, Р.О. Смирнов).

Профессором Г.И. Зальцманом опубликовано более 100 научных работ, включая монографию «Тетурамовые психозы», ставшую уникальной в мировой психиатрической литературе. Он участвовал в разработке учебников по психиатрии и судебной психиатрии. Им также была предложена новая методика лечения больных шизофренией с так называемыми «нейролептическими зубцами», показавшая более высокую эффективность по сравнению с применявшимися в тот период методами терапии.

Под его руководством были защищены более 10-ти кандидатских и докторских диссертаций, включая научные работы сотрудников кафедры – Е.К. Медетова, Е.Б. Байтураева, Л.П. Поповой, Ю.Т. Джангильдина, М.Ш. Джамантаевой, Н.Т. Измаиловой, Л.Е. Базарбаевой. Результаты этих исследований получили высокую оценку специалистов ведущих научных центров СССР, в частности НИИ Судебной психиатрии им. В.П. Сербского и НИИ психиатрии МЗ РСФСР, что способствовало укреплению научного авторитета алма-атинской школы психиатрии.

Г. И. Зальцман активно участвовал в профессиональной и общественной деятельности. Он был постоянным участником всесоюзных «Диагностических семинаров», на которые приглашались только наиболее выдающиеся профессора-клиницисты, а также участвовал в IV–VIII Всесоюзных съездах невропатологов и психиатров и международных симпозиумах. Профессор являлся членом правления Ассоциации психиатров и наркологов Казахстана, членом Республиканской Центральной судебно-психиатрической экспертной комиссии МЗ РК и консультантом специализированной Республиканской психиатрической больницы для социально опасных больных (с. Актас). Он был награжден знаком «Отличник здравоохранения СССР».

Г.И. Зальцманом опубликованы методические рекомендации «Диагностика психических и поведенческих расстройств в соответствии с МКБ-10», направленные на облегчение перехода казахстанских психиатров на десятый пересмотр Международной классификации болезней, официально внедренный в практику здравоохранения в январе 1998 года.

Особое место в истории кафедры занимает деятельность профессора Разалии Галиевны Илешевой (1927–2005) – одного из ведущих специалистов в области психиатрии Казахстана. С 1951 года ее профессиональная деятельность была связана с кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, пройдя путь от ассистента до профессора (1971–2003 гг.) и проработав на кафедре 50 лет.

Докторская диссертация Р.Г. Илешевой была защищена в 1970 году в г. Москве, в НИИ психиатрии МЗ РСФСР. Научными консультантами работы выступили выдающиеся ученые – Э.Я. Штернберн (Москва) и Е.С. Авербух (Ленинград). Р.Г. Илешева стала первым в Казахстане и Центральной Азии женщиной-психиатром, защитившей докторскую диссертацию и получившей звание профессора.

Научная деятельность Р.Г. Илешевой охватывает широкий круг проблем – гериатрическую психиатрию, детскую психиатрию, вопросы профилактики и реабилитации психических расстройств, а также историю социальной и судебной психиатрии в Казахстане. Ею опубликовано более 200 научных работ, включая монографии и учебные пособия. Под ее руководством выполнялись и защищались научные работы по вопросам возрастной и судебной психиатрии, включая 6 кандидатских и 1 докторскую диссертацию, в том числе работы Ю.С. Беспалова, Н.К. Русаковой, А.С. Субханбердиной, К.З. Садуакасова.

В 1980–1990-е годы актуализировалась проблема алкоголизма, наркоманий, токсикомании, особенно «феминизация» и омоложение этих заболеваний, а также распространение токсикомании среди детей и подростков. В этой связи кандидатская

диссертация А.С. Субханбердиной, выполненная под руководством Р.Г. Илешевой, была посвящена проблеме алкоголизма у женщин. Докторская диссертация А.С. Субханбердиной была посвящена опийной зависимости в структуре психической патологии с акцентом на клинические, судебно–психиатрические аспекты.

Особый вклад в изучение психических расстройств у детей и подростков внесла д.м.н., профессор Корлан Зарлыкковна Садуакасова. Под руководством Р.Г. Илешевой в 1999 году она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Психические расстройства при ингаляционных токсикоманиях у детей и подростков», в 2008 году – докторскую диссертацию «Клинико–генетические особенности шизофрении детско–подросткового возраста в казахской популяции». За значительный вклад в развитие медицины и медицинского образования в Казахстане она награждена нагрудными знаками МЗ РК «Денсаулық сақтау ісіне қосқан үлесі үшін» и НМА Казахстан «Алтын Дәрігер», а также многочисленными благодарностями, грамотами и серебряной медалью КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Профессор Р.Г. Илешева сыграла ключевую роль в развитии преподавания психиатрии и медицинской психологии. Одним из важных направлений ее педагогической деятельности стало внедрение преподавания психиатрии на казахском языке. С 1990 г. на кафедре началось преподавание на казахском языке, чему способствовали первые лекции Р.Г. Илешевой. В 1994 г. вышли учебное пособие «Медицинская психология» (Р.Г. Илешева) и учебник «Психиатрия» (Г.М. Кудьярова), а в 1995 г. – учебник «Психиатрия» (Р.Г. Илешева) на казахском языке. Появление первых учебников на казахском языке стало важной вехой в развитии казахстанской психиатрии. Разработка терминологии была реализована впервые с участием других специалистов и редакторов, включая Т.У. Измаилова.

На кафедре постоянно действовал научный кружок, а студенты принимали участие в республиканских и всесоюзных конкурсах. В 1980 г. профессором Р.Г. Илешевой были изданы методические рекомендации «Организация научно–исследовательской работы студентов (НИРС) в медицинском институте».

С 1975–2002 гг. профессор Р.Г. Илешева занимала должность главного внештатного детского психиатра Министерства здравоохранения. В то время проводились семинары – совещания по детской психиатрии, научные конференции, а также циклы лекций по различным разделам детской психиатрии, значительная часть которых читалась профессором Р.Г. Илешевой. Проводилась планомерная работа по повышению квалификации детских психиатров. Особое внимание уделялось планомерному повышению квалификации детских психиатров, включая выездные циклы, организованные совместно с ведущими научными учреждениями СССР, такими как ЦОЛИУВ (г.Москва) и Ленинградский педиатрический институт. Кроме того, для чтения лекций по избранным вопросам детской и подростковой психиатрии приглашались московские профессора – В.А Гурьева, В.Я Гиндикин и др.

С 1990 по 2000 гг. кафедру психиатрии возглавляла профессор **Галия Махметовна Кудьярова**, которая начала трудовой путь на кафедре в 1966 году и оставалась верна ей на протяжении всей своей профессиональной деятельности.

Под руководством профессора Г.М. Кудьяровой значительное внимание уделялось совершенствованию образовательного процесса и обновлению методической базы преподавания психиатрии. Были подготовлены новые учебные программы, методические пособия и учебные таблицы.

В указанные годы кафедра играла активную роль в организационно–методической работе психиатрической службы республики. Сотрудники кафедры оказывали

консультативную помощь медицинским учреждениям различных регионов Казахстана, проводили выездные консультации и участвовали в обучении врачей–практиков.

В 1993 году профессор Г.М. Кудьярова приняла участие в международном конгрессе Всемирной Ассоциации психиатров в г. Рио–де–Жанейро, в рамках которого Ассоциация психиатров Казахстана была принята в состав данной организации. В период 1991–1996 гг., занимая должность главного психиатра Министерства здравоохранения Республики Казахстан, она активно участвовала в крупных всесоюзных и международных научных мероприятиях, включая конгрессы, симпозиумы, семинары и совещания.

С 1994 по 2000 гг. под научным руководством профессора Г.М. Кудьяровой было выпущено пять сборников по актуальным проблемам психиатрии, наркологии, психотерапии, психологии. Она является автором статей по разделам «Психиатрия» в Казахстанской Национальной энциклопедии (казахский язык, т.1, А–Э, 1998) и составителем казахско–русского медицинского словаря по разделу «Психиатрия» (1999). Ее докторская диссертация «Основные закономерности распространенности психических расстройств в Республике Казахстан», защищенная в 2000 году в Государственном научном центре социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского (Москва), представляет собой крупное клинико–эпидемиологическое исследование.



*Профессор Г.М. Кудьярова*

Будучи главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения, профессора Г.М. Кудьярова, Р.Г. Илешева и Г.И. Зальцман принимали участие в разработке нормативных документов, приказов, инструкций и методических рекомендаций. Особенно значимым стало их участие в подготовке Закона «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» (1997 г.).

При активном участии кафедры был разработан проект вновь открытого в декабре 2000 г. Научно–практического центра медико–социальных проблем наркомании в г. Павлодаре.

В 1999–2000 гг. кафедра принимала активное участие в разработке проекта Научно–практического центра по психиатрии и наркологии (открытие которого было запланировано в Алматы в 2001 г. на базе Республиканской клинической психиатрической больницы) и других документов, связанных с его созданием.

В связи с приобретением Республики Казахстан независимости и реформированием медицинского образования кафедра разработала новую «Программу по психиатрии для студентов всех факультетов медицинских вузов» а также «Программу по медицинской психологии для всех факультетов медицинских вузов», «Программа по подготовке клинических ординаторов по психиатрии» (составители – профессор Р.Г.Илешева и заведующая кафедрой, профессор Г.М. Кудьярова).

Существенно повлиял на развитие учебно–методической и педагогической деятельности кафедры внес кандидат медицинских наук, доцент Юрий Иванович Беспалов. Его профессиональная деятельность отличалась сочетанием клинической, организационной, научной и общественной работы. В 1974 году он был избран председателем обкома профсоюза медицинских работников, входил в состав коллегий городского и областного отделов здравоохранения г. Алма–Аты, за что неоднократно награждался почетными грамотами Министерства здравоохранения РК. Активную общественную деятельность он успешно совмещал с научной работой и консультативной практикой в крупных клинических учреждениях.

В 1986 году Ю.И. Беспалов был утвержден главным врачом Республиканской клинической психиатрической больницы и назначен главным внештатным психиатром республики. Наряду с этим он занимался преподаванием психиатрии и медицинской психологии, а в 1990 году окончательно связал свою профессиональную деятельность с кафедрой психиатрии КазГМИ, где прошел путь от ассистента до доцента. Имея значительный опыт практической и организационной работы в системе психиатрической службы, Ю.И. Беспалов на кафедре был активно вовлечен в разработку учебных программ по психиатрии, наркологии и медицинской психологии для медицинских вузов Республики Казахстан, подготовке лекционных курсов и методических материалов для студентов, интернов и резидентов. В 2000–2007 гг. он руководил интернатурой; в этот период интерны имели возможность посещать занятия формата «мастер–класс» в Школе психиатра, проводившейся в рамках научного руководства Р.Г. Илешевой. Являясь автором более 60 научных публикаций, Ю.И. Беспалов внес большой вклад в подготовку специалистов в области психиатрии и развитие образовательной деятельности кафедры.

С декабря 2000 г. по 2001 г. кафедрой заведовала д.м.н., профессор **Найля Тохтаровна Измаилова**, прошедшая путь от интерна до профессора кафедры психиатрии и наркологии Алматинского института усовершенствования врачей, а также профессора кафедры психиатрии КазНМУ. В 1998г. в г. Ташкент она защитила докторскую диссертацию на тему «Шизофрения, осложненная гашишной интоксикацией (клинико–психопатологическое исследование)». Под ее руководством выполнены несколько кандидатских диссертаций по клиническим вопросам психиатрии.

С 2002 по 2008 годы кафедрой руководила д.м.н., профессор **Сая Адильбековна Нурмагамбетова**, в период ее заведования были обновлены типовые учебные программы, внедрено преподавание психиатрии для интернов и предмет «Коммуникативные навыки» для студентов 1–2 курсов. С 2007–2008 года выделен отдельный предмет «Наркология».

По приказу Агентства по делам здравоохранения и по поручению ректората КазНМУ, в марте 2001г. кафедра приступила к разработке программы по специальному курсу: «О влиянии наркотиков на организм человека и уголовной ответственности за сбыт, незаконное распространение наркотиков, о стратегии борьбы с наркоманией и наркобизнесом» для предполагаемого включения в учебные планы медицинских вузов 2001–2002 учебного года специального курса по наркологии.

С 2008 по 2018 годы кафедру возглавлял д.м.н., профессор **Сагат Абылкаирович Алтынбеков**, автор более 100 научных публикаций и 5 монографий, под его руководством выполнены 4 кандидатских и 2 докторских диссертации. С.А. Алтынбеков организовал и возглавил первый в Казахстане научно–практический центр РКП «Республиканский научно – практический Центр медико–социальных проблем наркомании» в городе Павлодаре, который сыграл важную роль в развитии наркологической службы страны, а впоследствии руководил и РКП «Республиканский научно–практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии».

В 2012 году была образована кафедра интернатуры и резидентуры по психиатрии и наркологии, которую возглавила д.м.н., профессор **Б.Б. Джарбусынова**. В 2017 году путем объединения кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии и кафедры интернатуры и резидентуры по психиатрии и наркологии была сформирована единая кафедра психиатрии и наркологии с курсами бакалавриата, интернатуры и резидентуры.

С 2017 по 2021 годы кафедра находилась под руководством к.м.н., генерального директора РНПЦПЗ, Национального консультанта по психическому здоровью в Казахстане и странам Центральной Азии Странового офиса ВОЗ в Казахстане **Николая Анатольевича Негай**.

В период его работы в Казахстане была проведена масштабная реорганизация службы психического здоровья, в результате объединения ранее существовавших специализированных медицинских организаций на базе 47 учреждений, оказывавших стационарную помощь, было создано 17 организаций нового типа – центры психического здоровья. Данная модель была направлена на повышение эффективности оказания медицинской помощи, а также снижение стигматизации пациентов с психическими расстройствами. Для повышения доступности амбулаторной помощи были открыты первичные центры психического здоровья на уровне городских поликлиник и кабинеты психического здоровья на уровне районных больниц.

Н.А. Негай является автором более 40 научных публикаций, ряда методических рекомендаций, посвященных вопросам организации службы психического здоровья, экспертной деятельности, превенции суицидов и клиническим аспектам психиатрии.

Важным событием в 2021 году стало присвоение кафедре имени профессора Г.И.Зальцмана, что стало признанием его неоценимого вклада в развитие психиатрии в Казахстане.

В 2021–2023 гг. кафедрой руководил д.м.н. **Куаныш Сагатович Алтынбеков**, генеральный директор РНПЦПЗ. В 2017 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Оптимизация психиатрической помощи больным шизофренией в условиях стационара (клинико–терапевтические, организационные и фармакоэкономические аспекты)» в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт – Петербург). Автор более 40 научных работ, включая публикации в зарубежных изданиях, монографии и учебные пособия [2].

С 2023 по настоящее время кафедру психиатрии и наркологии им. проф. Г.И. Зальцмана возглавляет д.м.н., профессор **Ботагоз Бинешовна Джарбусынова**, член Ассоциации психиатров Казахстана и эксперт НААР/IS IAAR. В 1996 году под руководством проф. Г.И. Зальцмана защитила кандидатскую диссертацию «Психические

нарушения у больных с хронической почечной недостаточностью и их динамика в процессе лечения гемодиализом», а в 2007 году под научной консультацией д.м.н. профессора А.Л. Каткова докторскую диссертацию «Дифференциальная оценка психического здоровья населения Республики Казахстан».

Профессор Б.Б. Джарбусынова является автором восьми учебников и монографии по психиатрии и наркологии, более 140 научных публикаций. Результаты ее научных исследований доложены на престижных международных конференциях и конгрессах в Казахстане, России, Германии, Франции, Австрии, Испании, Египте, а также опубликованы в журналах с высоким импакт-фактором. Профессор Б. Б. Джарбусынова является обладателем международных научных стипендий и принимала участие во Всемирных конгрессах по психиатрии: X Всемирном конгрессе по психиатрии (Мадрид, Испания, 1996), XI Всемирном конгрессе по психиатрии (Гамбург, Германия, 1999) и XIII Всемирном конгрессе по психиатрии (Каир, Египет, 2005). Проходила международный образовательный семинар **Salzburg–Cornell Seminar in Psychiatry** (2002) и стажировку по общей психиатрии (2008). Под ее руководством кафедра продолжает подготовку высококвалифицированных специалистов, внедряет инновационные образовательные технологии, проводит научные исследования и поддерживает активное международное сотрудничество, укрепляя позиции кафедры как ведущего центра психиатрической науки и образования в Казахстане.

На протяжении всей истории кафедры ее основу составлял высококвалифицированный профессорско–преподавательский состав, обеспечивавший преемственность образовательных традиций, высокий уровень научной и клинической подготовки, участие в разработке методических материалов и международных проектах. Среди них – профессора Б.Н. Серафимов, А.П. Штесс, Г.И. Зальцман, Р.Г. Илешева, Г.М. Кудьярова, С.А. Алтынбеков, Б.Б. Джарбусынова, М.А. Асимов, К.Т. Сарсембаев, А.С. Субханбердина, К.З. Садуакасова, Б.А. Шахметов, Г.И. Алтынбекова, С.А. Нурмагамбетова, И.Г. Зальцман. Значительную роль в подготовке специалистов играли доценты Ю.И. Беспалов, Л.Ю. Беспалова, М.Ш. Джамантаева, Б.М. Искакова, Ж.Д. Калиева, Э.Т. Жусупова, А.М. Нашкенова, А.С. Ситаканова и ассистенты А.Е. Жексембина, В.С. Бойко, А.А. Сулейменова, А.А. Ашимов, В.С. Красникова, А.Б. Жантореева, И.Н. Ахметова, А.А. Ашимбаева, А.С. Хасетова, А.К. Акшالова, Ж.С. Ускенбаева, Л.В. Цой, Малих Ансар и др.



*Профессорско–преподавательский состав кафедры психиатрии и наркологии имени Г.И. Зальцмана*

В настоящее время кафедра входит в число ведущих образовательных и научных центров Казахстана в области психиатрии и наркологии. Кафедра активно занимается научными исследованиями и издательской деятельностью, публикуя учебники, монографии и методические материалы на русском, казахском и английском языках. Также поддерживается активное международное сотрудничество с ведущими университетами и научными центрами.

По результатам оценки ключевых показателей эффективности работы профессорско–преподавательского состава КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова кафедра психиатрии и наркологии имени профессора Г.И. Зальцмана вошла в ТОП–10 лучших кафедр университета в 2023 году, получив звание «Лидер КазНМУ 2023 года», в 2024 году – второе место. Эти достижения отражают многолетнюю работу коллектива по развитию науки, совершенствованию образовательного процесса и повышению качества психиатрической помощи населению.