

ISSN 1562-2940  
eISSN 2790-1203



ASTANA MEDICAL  
UNIVERSITY

# ASTANA MEDICAL JOURNAL

Volume 125, Number 4 (2025)

РЕДАКЦИЯ / РЕДАКЦИЯ / EDITORIAL

Бас редактор  
**Турмухамбетова Анар Акылбековна**  
Қауымдастырылған редактор  
**Шульгау Зарина Токтамысовна**  
Атқарушы редактор  
**Омарғали Азамат Еркінұлы**  
Техникалық редактор  
**Сыдықова Майра Егембердина**

Главный редактор  
**Турмухамбетова Анар Акылбековна**  
Ассоциированный редактор  
**Шульгау Зарина Токтамысовна**  
Исполнительный редактор  
**Омарғали Азамат Еркінұлы**  
Технический редактор  
**Сыдықова Майра Егембердина**

Editor-in-Chief  
**Anar Turmukhambetova**  
Associate editor  
**Zarina Shulgau**  
Executive Editor  
**Azamat Omargali**  
Technical editor  
**Maira Sydykova**

РЕДАКЦИЯЛЫҚ АЛҚА / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

**Ахметов Данияр Эбенгаппасұлы**  
**Айнабекова Баян Әлкенқызы**  
**Абдулдаева Айгүл Абдулдақызы**  
**Almantas Maleckas**  
**Батпеннова Гүлнар Рыскелдіқызы**  
**Dainius Pavalkis**  
**Дербисалина Гүлмира Аждадинқызы**  
**Гаипов Абдужаппар Еркинович**  
**Қонқаев Айдос Қабіболатұлы**  
**Жарқынбаева Назира Асанқызы**  
**Локшин Вячеслав Нотанович Морозов**  
**Сергей Павлович**  
**Ігісін Нұрбек Сағынбекұлы**  
**Қазымбет Полат Қазымбетұлы**  
**Harun Sansiz**  
**Оспанов Орал Базарбайұлы**

**Ахметов Данияр Эбенгаппасович**  
**Айнабекова Баян Алькеновна**  
**Абдулдаева Айгүль Абдулдаевна**  
**Almantas Maleckas**  
**Батпеннова Гульнар Рыскельдыевна**  
**Dainius Pavalkis**  
**Дербисалина Гульмира Аждадиновна**  
**Гаипов Абдужаппар Еркинович Қонқаев**  
**Айдос Қабіболатұлы Жарқинбекова**  
**Назира Асановна Локшин Вячеслав**  
**Нотанович Морозов Сергей Павлович**  
**Ігісін Нұрбек Сағынбекұлы**  
**Қазымбет Полат Қазымбетұлы**  
**Harun Sansiz**  
**Оспанов Орал Базарбаевич**

**Daniyar Akhmetov**  
**Bayan Ainabekova**  
**Aigul Abduldajeva**  
**Almantas Maleckas**  
**Gulnar Batpenova**  
**Dainius Pavalkis**  
**Gulmira Derbissalina**  
**Abduzhappar Gaipov**  
**Aidos Konkayev Nazira**  
**Zharkinbekova**  
**Vyacheslav Lokshin**  
**Sergey Morozov**  
**Nurbek Igissin**  
**Polat Kazymbet**  
**Harun Sansiz**  
**Oral Ospanov**

2025 жылғы 30 сәуірінде жариялануға қол қойылған.  
Журналдың меншік иесі – «Астана медицина университеті» КеАҚ.  
Басылым Қазақстан Республикасы Мәдениет және ақпарат министрлігінде тіркелген.  
Қайта тіркеуге тіркеу туралы куәлік 2012 жылғы 29 қазандағы No 13129 Ж.

Подписано к печати 30 апреля 2025 года.  
Собственником журнала является НАО "Медицинский университет Астана".  
Издание зарегистрировано в Министерстве культуры и информации Республики Казахстан.  
Свидетельство о постановке на переучет №13129 Ж от 29.10.2012 год.

Signed for publication on April 30, 2025.  
The owner of the journal is JSC "Astana Medical University".  
The publication is registered with the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan.  
Certificate of registration for re-registration No. 13129 Zh dated October 29, 2012.

**Редакцияның мекен-жайы:**  
Астана медициналық журналы  
Z10K8Y7  
Қазақстан, Астана қ.  
Бейбітшілік көшесі, 49А  
Тел.: +7 (7172) 53 94 47  
E-mail: [editor.asmedjournal@gmail.com](mailto:editor.asmedjournal@gmail.com)  
сайт: [www.medical-journal.kz](http://www.medical-journal.kz)

**Адрес редакции:**  
Астана медициналық журналы  
Z10K8Y7  
Казахстан, г. Астана  
улица Бейбитшилик, 49А  
Тел.: +7 (7172) 53 94 47  
E-mail: [editor.asmedjournal@gmail.com](mailto:editor.asmedjournal@gmail.com)  
Веб-сайт: [www.medical-journal.kz](http://www.medical-journal.kz)

**Editorial Office:**  
Astana medicinaly zhurnaly  
Z10K8Y7  
Kazakhstan, Astana city  
Beybitshilik Street 49A  
Tel.: +7 (7172) 53 94 47  
E-mail: [editor.asmedjournal@gmail.com](mailto:editor.asmedjournal@gmail.com) Веб-  
Website: [www.medical-journal.kz](http://www.medical-journal.kz)



ASTANA MEDICAL  
UNIVERSITY

**NCJSC «Astana Medical University»**

# **Astana Medical Journal**

**Scientific & Practical journal**

*Authors are responsible for reliability of information published in the journal. Reprinting of articles published in this journal and their use in any form, including e- media, without the consent of the publisher is prohibited*

---

**Astana, 2025**

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj001>

# Mutational Landscape of DNA Damage Response Pathways in Kazakhstani Children with Medulloblastoma

[Mirgul Bayanova](#)<sup>1</sup>, [Askhat Zhakupov](#)<sup>2</sup>, [Malika Sapargaliyeva](#)<sup>3</sup>, [Aizhan Abdikadirova](#)<sup>4</sup>,  
[Raigul Nussupova](#)<sup>5</sup>, [Bakytkali Ibrayimov](#)<sup>6</sup>, [Zhanat Zhalimbetova](#)<sup>7</sup>, [Gabit Ólenbay](#)<sup>8</sup>,  
[Berik Zhetpisbayev](#)<sup>9</sup>, [Syrdankyz Ibatova](#)<sup>10</sup>, [Aidos Bolatov](#)<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Head of the Unit of Clinical and Genetic Diagnostics, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup>Geneticist, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan

Received: 10.03.2025

Accepted: 12.05.2025

Published: 30.08.2025

\* Corresponding author:

Aidos Bolatov,

E-mail: [bolatovaidos@gmail.com](mailto:bolatovaidos@gmail.com)

<sup>3</sup>Specialist of molecular biology, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan

<sup>4</sup>Specialist of molecular biology, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan

<sup>5</sup>Pediatric oncologist-hematologist, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan

<sup>6</sup>Head of the Unit of Pathological Anatomy, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan

<sup>7</sup>Pathologist, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan

**Citation:** Astana Medical Journal, 2025, 125 (4), amj001.

This work is licensed under a Creative

Commons Attribution 4.0 International

License

<sup>8</sup>Head of the Pediatric Neurosurgery Department, National Center of Neurosurgery, Astana, Kazakhstan

<sup>9</sup>Head of the Pathological Anatomy Department, National Center of Neurosurgery, Astana, Kazakhstan

<sup>10</sup>Neurologist-epileptologist, National Center of Neurosurgery, Astana, Kazakhstan

<sup>11</sup>Researcher, "University Medical Center" Corporate fund, Astana, Kazakhstan; Shenzhen

University, Shenzhen, China



## Abstract

**Background.** Medulloblastoma (MB) is the most common malignant pediatric brain tumor, and alterations in DNA damage response (DDR) genes may influence tumorigenesis, treatment response, and prognosis. However, the landscape of DDR mutations in Central Asian pediatric populations remains unexplored.

**Methods.** We performed a retrospective analysis of 42 pediatric MB samples collected from the "University Medical Center" Corporate Fund (Kazakhstan) between 2015 and 2024. DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor tissues underwent whole-exome sequencing with targeted analysis of 52 DDR pathway genes. Variants were classified per ACMG guidelines, and correlations with clinical data were evaluated.

**Results.** Pathogenic or likely pathogenic DDR gene mutations were identified in 71.4% of cases, with a predominance of homologous recombination (HR) and mismatch repair (MMR) pathway alterations. Frameshift and nonsense mutations were the most frequent types. Commonly mutated genes included ERCC6, SLX4, FANCM, and PMS1. Functional sensitivity analysis suggested that HR and nucleotide excision repair (NER) pathway mutations may confer increased susceptibility to cisplatin and etoposide. No significant associations were found between DDR status and survival or tumor stage overall; however, the total number of DDR variants negatively correlated with tumor stage ( $r = -0.436$ ,  $p = 0.019$ ), and translesion synthesis (TLS) pathway variants correlated positively with metastasis ( $r = 0.346$ ,  $p = 0.045$ ).

**Conclusions.** This study demonstrates a high prevalence of DDR gene mutations among pediatric MB patients, highlighting the potential clinical relevance of DDR alterations for risk stratification and personalized therapeutic strategies. The findings support the integration of DDR profiling into future MB research and treatment planning.

**Keywords:** medulloblastoma, DNA damage response, pediatric brain tumor, mutations, precision medicine.

## 1. Introduction

Medulloblastoma (MB) is the most common malignant brain tumor in children [1]. Due to its embryonal origin and high aggressiveness, MB tends to progress rapidly and frequently metastasizes through the cerebrospinal fluid pathways [2]. It accounts for approximately 18-25% of all pediatric brain tumors, and the five-year survival rate varies widely (from 20% to over 90%), depending on multiple factors such as patient age, presence of metastases, molecular subgroup, and other cytogenetic abnormalities [3]. Effective treatment of MB requires a multidisciplinary approach, typically involving a combination of surgery, radiotherapy, and chemotherapy [4]. However, treatment-related long-term adverse effects, such as neurocognitive decline, endocrine dysfunction, and secondary malignancies remain a significant concern, especially for long-term survivors.

The term medulloblastoma was formally introduced in 1925 by neurosurgeons Cushing and Bailey, who, upon analyzing approximately 400 cases of gliomas, identified 29 tumors localized in the cerebellum, predominantly in children (aged 2 to 28 years, with a mean age of 8 years) [5]. These neoplasms exhibited

histological features distinct from those of gliomas and neuroblastomas, which prompted the authors to classify them as a separate entity and to propose the new term medulloblastoma.

The marked variability in clinical presentation and outcomes among patients with medulloblastoma, even in the context of histologically similar tumors, led to the hypothesis of underlying molecular heterogeneity in this disease. In 2010, a consensus conference held in Boston resulted in the classification of medulloblastoma into four molecular subgroups with distinct genetic characteristics: WNT (Wingless), SHH (Sonic Hedgehog), Group 3, and Group 4 [6,7]. These subgroups differ not only in their genetic profiles, but also in prognosis, treatment responsiveness, and relapse rates. In 2016, with a subsequent update in 2021, the World Health Organization (WHO) introduced a molecular classification of pediatric medulloblastoma that formally incorporated these four subgroups. They also show profound differences in biological behavior and clinical outcomes. WNT-subgroup tumors are associated with excellent prognosis (five-year survival >90%), while Group 3 tumors often exhibit MYC amplification, early

metastasis, and poor outcomes (five-year survival ~50%) [8]. The SHH subgroup has an intermediate prognosis, which worsens substantially in the presence of TP53 mutations. The 2021 WHO framework now recommends reporting both histological and molecular classifications to guide risk-adapted therapy [8,9].

Despite significant advances in molecular subgrouping of medulloblastoma (MB), the role of DNA damage response (DDR) pathways in MB pathogenesis and therapeutic resistance remains underexplored, particularly in pediatric cohorts. DDR mechanisms encompassing homologous recombination (HR), non-homologous end joining (NHEJ), mismatch repair (MMR), and base excision repair (BER) are critical for maintaining genomic stability and for the effectiveness of DNA-damaging therapies. Standard treatments for MB (surgery followed by craniospinal irradiation and multi-agent chemotherapy) exert their effects largely by inducing DNA damage (double-strand breaks from radiation, alkylation adducts from chemotherapy); tumor cells rely on DDR pathways such as HR/NHEJ for double-strand break repair and BER/NER (nucleotide excision repair) for adduct repair to survive these insults. Consequently, defects or alterations in key DDR genes can influence both tumor development and treatment response. Disruption of DDR genes such as TP53, ATM, ATR, BRCA1/2, and PARP1 contributes to oncogenesis and has been linked to radioresistance and chemoresistance in MB cells [10-12]. For example, TP53 (encoding the “guardian of the genome” p53) is mutated in a subset of MB and when inactivated leads to impaired DNA damage-induced apoptosis; TP53 mutations in MB (particularly the SHH subgroup) are associated with significantly worse outcomes due to defective p53-dependent cell death after therapy. Notably, in the SHH subgroup of MB, TP53 mutations are enriched in the SHH- $\alpha$  subtype and correlate with poor prognosis [4,12].

Alterations in other DDR components also have important therapeutic implications. Although loss-of-function mutations in homologous recombination (HR) repair genes such as BRCA2 or RAD51 are rare in medulloblastoma, they may render tumor cells particularly vulnerable to poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors through the principle of synthetic

lethality. In HR-deficient tumors, the inability to accurately repair double-strand DNA breaks shifts the burden of repair to alternative pathways such as PARP-mediated single-strand break repair, thereby creating a therapeutic opportunity. This concept, supported by findings in other cancer types, suggests that HR-deficient tumors are significantly more sensitive to PARP inhibition. Conversely, upregulation of DDR pathways can promote resistance to conventional therapies. For instance, overexpression of checkpoint kinases (e.g., ATR/Chk1) or enhanced non-homologous end joining (NHEJ) activity may facilitate the rapid repair of DNA lesions, diminishing the efficacy of DNA-damaging agents. Inhibition of such pathways has been shown to sensitize tumor cells to radiation and chemotherapy. PARP1, a key sensor and mediator of single-strand break repair, has emerged as a notable DDR-related protein in medulloblastoma. Elevated PARP1 expression has been reported in various pediatric brain tumors, including MB, and has been associated with more aggressive tumor biology and inferior survival outcomes.

These observations have led to increased interest in PARP1 both as a therapeutic target and as a potential biomarker for predicting response to DNA repair-targeted therapies. Preclinical studies have demonstrated that pharmacological inhibition of PARP1 – such as with Olaparib – can sensitize medulloblastoma cells to ionizing radiation, enhancing DNA damage accumulation and promoting tumor cell death when used in combination. Furthermore, high levels of PARP1 expression in tumor tissue have been proposed as a predictive marker of responsiveness to PARP inhibitors, based on the premise that tumors with elevated reliance on PARP-mediated repair are more susceptible to its inhibition.

Current early-phase clinical trials are evaluating PARP inhibitors in pediatric brain tumors, and there is growing rationale for combinatorial strategies that pair PARP inhibition with checkpoint kinase inhibitors or cytotoxic chemotherapy to overcome resistance mechanisms.

To date, the mutational landscape of DDR-related genes in pediatric medulloblastoma remains insufficiently characterized in many populations,

especially in low- and middle-income countries. Large-scale genomic studies of MB have predominantly focused on North American, European, and East Asian cohorts, leaving regions like Central Asia underrepresented in international cancer genomics consortia. For example, Kazakhstan has had only limited reporting of pediatric MB genetics in the literature, and comprehensive profiling of DDR pathways in this population is lacking. Elucidating DDR gene alterations in understudied groups is not only important for understanding tumor biology but also has practical implications for patient care. Identification of mutations in genes like TP53, ATM/ATR, or HR pathway members in a given patient's tumor could enhance risk stratification and refine prognostication (e.g. TP53-mutant SHH MB might be

Therefore, this study aimed to comprehensively characterize the mutational landscape of DNA damage response (DDR) pathway genes in pediatric medulloblastoma patients from Kazakhstan using whole-exome sequencing of tumor samples. We further sought to analyze the distribution and types of DDR gene alterations, assess their potential associations with

flagged as high-risk requiring intensified therapy or novel agents) [4,12]. Likewise, recognizing a DDR deficiency (such as a BRCA pathway defect or mismatch repair deficiency) could support the integration of precision oncology approaches, guiding use of targeted treatments like PARP inhibitors or DNA damage checkpoint inhibitors for those who are most likely to benefit. Overall, a better characterization of the spectrum of somatic (and potential germline) DDR gene mutations in Kazakhstani children with medulloblastoma will fill a critical knowledge gap and can inform future personalized therapy. This study aims to perform such molecular profiling using contemporary genomic technologies, with the goal of improving outcomes by tailoring treatments to the tumor's DDR profile.

clinical features, and explore their predicted impact on sensitivity to DNA-damaging chemotherapeutic agents. By elucidating the DDR mutation profile in this cohort, we aimed to provide insights that may inform future risk stratification and guide the development of personalized therapeutic approaches for medulloblastoma.

## 2. Materials and Methods

### Study Design and Patient Cohort

This was a retrospective cohort study including pediatric patients diagnosed with medulloblastoma who were hospitalized between 2015 and 2024 at the "University Medical Center" Corporate Fund, Kazakhstan. Diagnosis of medulloblastoma was histologically confirmed in all cases according to WHO classification criteria.

A total of 42 formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor samples were collected and analyzed for the mutational landscape of DNA damage response (DDR) pathway genes. Clinical and demographic data, including age at diagnosis, sex, tumor stage (T0–T4),

### Sample Collection and DNA Extraction

Archived FFPE tumor material was used for molecular genetic analysis. Sample selection was performed based on the preservation of morphological structure and the availability of sufficient tumor tissue.

metastasis status (M0–M3), and survival status (alive or deceased during the study period), were collected where available. Correlation analyses between identified genetic alterations and clinical parameters were performed in a subset of 34 patients due to incomplete clinical data for the remaining eight cases.

All procedures involving human participants were conducted in accordance with institutional ethical standards and the Declaration of Helsinki. Informed consent for genetic analysis and use of clinical data was obtained from the patients' legal guardians.

Inclusion in the study was based on a histologically verified diagnosis. Genomic DNA was extracted from FFPE samples using the ReliaPrep FFPE gDNA Miniprep System (Promega) following the manufacturer's instructions. The procedure included deparaffinization

using mineral oil (300-500  $\mu\text{L}$ , depending on section thickness), incubation at 80 °C for 1 minute with mixing, followed by lysis with proteinase K buffer (200  $\mu\text{L}$  buffer and 20  $\mu\text{L}$  enzyme) at 56 °C for 1 hour and subsequently at 80 °C for 4 hours to reverse formalin-induced cross-links. After cooling, RNA was removed by treatment with RNase A (10  $\mu\text{L}$ ) at room temperature for 5 minutes. DNA purification was performed using columns with final elution in 30-50  $\mu\text{L}$  of buffer.

The concentration and purity of the extracted DNA were assessed using a NanoDrop spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific), calculating the optical A260/A280 ratio. DNA integrity and fragmentation were further evaluated by gel electrophoresis (1.5% agarose gel, 1 $\times$ TAE buffer), with results documented using the I-BRIGHT GelDoc imaging system (Thermo Fisher Scientific). Fluorometric quantification was performed using the QuantiFluor dsDNA System (Promega) on a Victor Nivo Multimode Microplate Reader (PerkinElmer), and the DNA integrity number (DIN) was determined using the Agilent TapeStation 4200. The DNA concentration ranged from 2.2 to 331 ng/ $\mu\text{L}$ , with total yields between 0.05 and 8.5  $\mu\text{g}$ . The DIN values for most samples ranged from 1 to 3.2, which is typical for FFPE-derived DNA. All samples passed quality control and were approved for subsequent library preparation and sequencing.

#### **Whole-Exome Sequencing (WES)**

Library preparation and exome capture were performed using the Twist Human Core Exome 2.0 (FFPE) kit (Twist Bioscience), following the manufacturer's standard protocol. A total of 50 ng of genomic DNA was used for library construction. DNA was enzymatically fragmented to a peak fragment size of approximately 200 base pairs.

The resulting libraries were indexed using TruSeq-compatible adapters, amplified, and subjected to quality control assessment using the Agilent TapeStation system and quantitative PCR with the KAPA Library

Identified variants were classified following the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), and assigned into one of five categories: pathogenic, likely pathogenic, variant of uncertain significance (VUS), likely benign, or benign.

Quantification Kit. Hybridization and target region capture were performed according to the Twist Bioscience protocol. Sequencing was carried out on an Illumina platform using a paired-end mode with a read length of 2  $\times$  151 base pairs.

#### **Bioinformatics Analysis**

Primary data processing (basecalling) was performed using bclconvert software. Quality control of raw reads was assessed with FastQC. Sequence reads were aligned to the human reference genome GRCh38 (NCBI, February 2022 release) using BWA-MEM (version 0.7.17).

Duplicate reads were marked and removed using Picard (version 3.1.1). Base quality score recalibration and variant calling were performed using GATK (version 4.5.0.0). Variant annotation was conducted with SnpEff (version 5.2), utilizing reference databases including dbSNP v156, 1000 Genomes Phase 3, ClinVar (July 2024 release), and ESP6500.

#### **DNA Damage Response (DDR) Gene Panel Selection**

For targeted analysis of DNA damage response (DDR) alterations, a curated gene panel comprising key DDR pathway genes was utilized. The panel included 52 genes involved in various DNA repair mechanisms, selected based on their well-established roles in genomic stability and cancer susceptibility.

The genes were categorized into the following DDR pathways: homologous recombination (HR), non-homologous end joining (NHEJ), mismatch repair (MMR), base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER), and translesion synthesis (TLS). Notable genes included BRCA1, BRCA2 (FANCD1), RAD51, and FANCA (HR); XRCC6 (ku70), XRCC5 (ku80) (NHEJ); MLH1, MSH2, PMS2 (MMR); OGG1, MUTYH (BER); ERCC family genes (ERCC1-8) (NER); and POLH, POLK (TLS). The full list of genes and their corresponding DDR pathways is presented in Table 1.

#### **Variant Classification and Interpretation**

The classification integrated multiple criteria, including population allele frequency data, computational predictive tools, functional evidence (when available), and data from curated databases such as ClinVar, COSMIC, and gnomAD. For this study, only

variants classified as pathogenic or likely pathogenic were included in further analyses, including correlation with clinical and demographic parameters.

### Genotoxic Screens

To assess the potential impact of identified DDR gene alterations on chemotherapeutic sensitivity, we analyzed functional sensitivity scores based on data from The Durocher Lab Genotoxic Screens [15]. Genes were cross-referenced with published screens to evaluate predicted sensitivity to selected DNA-damaging agents.

Etoposide and cisplatin were chosen for this analysis because they are commonly used in medulloblastoma treatment regimens. Sensitivity profiles were visualized to highlight genes potentially

### Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Local Committee of Bioethics of the "University Medical Center" Corporate Fund, Kazakhstan (Protocol number: №8/2024/ПЭ, date: 03.09.2024). Written informed consent

contributing to altered responses to these agents in the context of DDR pathway deficiencies.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarize clinical and demographic characteristics, as well as the distribution of DNA damage response (DDR) pathway mutations. Continuous variables, such as age at diagnosis, were compared between groups using the t-test. Associations between DDR pathway mutations and categorical clinical variables (e.g., tumor stage, metastasis status, survival outcome) were assessed using the chi-square test. All statistical analyses were performed using standard software (Jamovi, version 2.6.17), and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

was obtained from all participants or their legal guardians prior to sample collection and data analysis. All procedures were conducted in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committees, and with the Helsinki Declaration.

## 3. Results

A total of 42 pediatric patients with medulloblastoma were included in the study. The cohort consisted of 29 males (69.0%) and 13 females (31.0%). The mean age at diagnosis was 8.11 years (SD = 4.13), with a

Detailed data on tumor stage and metastasis status were available for 34 patients. Among these, 2 patients (5.9%) had T1 tumors, 11 patients (32.5%) had T2, 5 patients (14.7%) had T3a, 12 patients (35.3%) had T3b, and 4 patients (11.8%) had T4 tumors. For metastasis status, 26 patients (76.5%) had no metastases (M0), 2 patients (5.9%) were classified as M2, and 6 patients (17.6%) as M3.

A total of 42 FFPE tumor samples were included in this retrospective analysis. On average, each sample yielded approximately 53 million reads (ranging from 41 to 58 million). After trimming, read lengths ranged from 100 to 135 base pairs. Most samples achieved a mean sequencing depth greater than 150x. The average percentage of target regions covered at  $\geq 10\times$  ranged from 95% to 99.8%. The average proportion of target regions

median age of 8 years. During the study period, 12 patients (28.6%) from this full cohort were reported deceased.

covered at  $\geq 30\times$  was approximately 70%, varying between 30% and 90% depending on the sample. The average GC content across samples was around 55-60%, and the proportion of Q30 bases (quality score  $\geq 30$ ) was approximately 95%, indicating high overall sequencing quality.

Regarding variant detection, each sample contained approximately 70,000 to 76,000 single nucleotide polymorphisms (SNPs), with an average transition/transversion (Ts/Tv) ratio of 2.4-2.8. The proportion of known variants (based on dbSNP v156) ranged from 85% to 97%. Additionally, each sample contained approximately 9,000 to 13,000 insertions and deletions (INDELs).

Among the 42 pediatric medulloblastoma samples analyzed, pathogenic or likely pathogenic

mutations in DNA damage response (DDR) genes were detected in 30 cases (71.4%), while 12 cases (28.6%) showed no DDR gene alterations (wild type, WT).

The most frequently altered DDR pathway was homologous recombination (HR), with mutations identified in 19 cases (45.2%). Mismatch repair (MMR) pathway mutations were observed in 12 cases (28.6%), followed by nucleotide excision repair (NER) in 10 cases (23.8%). Non-homologous end joining (NHEJ) and translesion synthesis (TLS) pathways were each altered in one case (2.4%) (Figure 1B).

At the individual gene level, the most frequently

mutated genes included ERCC6 (n = 7), SLX4, FANCM, and PMS1 (each n = 4), followed by PALB2, PMS2, and MSH6 (each n = 3). Mutations in other DDR genes, such as BRCA1, RAD50, FANCB, MSH2, and ERCC5, were less frequent, appearing in two cases each (Figure 1C).

Regarding mutation types, frameshift mutations were the most common, followed by nonsense and missense variants. Splicing mutations were less frequent (Figure 1A). Overall, these results highlight a substantial prevalence and diversity of DDR gene alterations, particularly in the HR and MMR pathways, among Kazakhstani children with medulloblastoma.



Figure 1 - Mutational landscape of DNA damage response (DDR) genes and genotoxic sensitivity profile in pediatric medulloblastoma samples

(A) Distribution and patterns of pathogenic and likely pathogenic DDR gene mutations across the cohort ( $n = 42$ ). Color coding indicates mutation types: frameshift (red), nonsense (blue), missense (green), and splicing (yellow). Genes are grouped by DDR pathway: HR (homologous recombination), MMR (mismatch repair), NER (nucleotide excision repair), NHEJ (non-homologous end joining), and TLS (translesion synthesis). (B) Pie chart showing the distribution of DDR pathway alterations among cases. WT: no DDR gene mutations detected; HR: homologous recombination; MMR: mismatch repair; NER: nucleotide excision repair; NHEJ: non-homologous end joining; TLS: translesion synthesis. (C) Frequency of mutated DDR genes across samples. Color coding corresponds to DDR pathway assignment. (D) Sensitivity score analysis based on The Durocher Lab Genotoxic Screens dataset. Selected agents included etoposide and cisplatin, which are used in medulloblastoma treatment protocols. Genes associated with increased drug sensitivity are indicated with red circles, and the dashed red line represents the threshold of relative sensitivity.

A total of 46 pathogenic and likely pathogenic variants were identified across 24 DDR genes in the analyzed medulloblastoma samples (Table 2). The majority of variants were frameshift mutations (27/46, 58.7%), followed by nonsense mutations (8/46, 17.4%), missense mutations (7/46, 15.2%), and splicing mutations (4/46, 8.7%).

**Table 1 - DNA Damage Response (DDR) Gene Panel**

Gene	DDR Pathway	Gene	DDR Pathway	Gene	DDR Pathway
BARD1	HR	FANCF	HR	PMS1	MMR
BRCA1	HR	FANCG/XRCC	HR	PMS2	MMR
BRCA2/FANCD1	HR	FANCI	HR	POLD1	TLS
BRIP1/FANCF	HR	FANCL/PHF9	HR	POLE	TLS
DDB1	NER	FANCM	HR	POLB	TLS
DDB2	NER	FANCN/PALB2	HR	POLH	TLS
ERCC1	NER	FANCP/SLX4	HR	POLK	TLS
ERCC2/XPD	NER	ku70/XRCC6	NHEJ	RAD50	HR
ERCC3/XPB	NER	ku80/XRCC5	NHEJ	RAD51	HR
ERCC4	NER	MLH1	MMR	RAD51C/FANCO	HR
ERCC5/BIVM	NER	MLH3	MMR	RAD51D	HR
ERCC6/CSB	NER	MRE11	HR	XPA	NER
ERCC8/CSA	NER	MSH2	MMR	XPC	NER
FANCA	HR	MSH3	MMR	XRCC2	NHEJ
FANCB	HR	MSH6	MMR	XRCC3	NHEJ
FANCC	HR	MUTYH	BER	XRCC4	NHEJ
FANCD2	HR	NBN	HR		
FANCE	HR	OGG1	BER		

HR – Homologous Recombination, NHEJ – Non-Homologous End Joining, MMR – Mismatch Repair, BER – Base Excision Repair, NER – Nucleotide Excision Repair, and TLS – Translesion Synthesis

**Table 2 - Pathogenic and likely pathogenic DDR gene mutations identified in pediatric medulloblastoma samples**

Gene	gDNA/cDNA	Amino Acid	Mutation
<i>BARD1</i>	c.2208T>G	p.Tyr736*	nonsense mutation
<i>BRCA1</i>	c.212+1G>A	-	splicing
<i>BRCA1</i>	c.5091T>G	p.Cys1697Trp	missense mutation
<i>BRCA2</i>	c.7826G>A	p.Gly2609Asp	missense mutation
<i>BRIP1</i>	c.585del	p.Asn196Thrfs*7	frameshift deletion
<i>ERCC2</i>	c.2150C>G	p.Ala717Gly	missense mutation
<i>ERCC5</i>	c.2751dup	p.Leu918Ilefs*12	frameshift duplication
<i>ERCC6</i>	c.1303G>T	p.Glu435*	nonsense mutation
<i>ERCC6</i>	c.2643del	p.Trp881*	nonsense mutation
<i>ERCC6</i>	c.2866_2867del	p.Leu956Valfs*15	frameshift deletion
<i>ERCC6</i>	c.3425del	p.Ser1142Leufs*10	frameshift deletion
<i>ERCC6</i>	c.3642del	p.Asp1214Glufs*13	frameshift deletion
<i>ERCC6</i>	c.3661C>T	p.Arg1221*	nonsense mutation
<i>ERCC6</i>	c.4062+1G>A	-	splicing
<i>FANCA</i>	c.2852G>A	p.Arg951Gln	missense mutation
<i>FANCB</i>	c.767_768del	p.Leu256Hisfs*18	frameshift deletion
<i>FANCB</i>	c.2178del	p.Met727Cysfs*14	frameshift deletion
<i>FANCE</i>	c.537_538insCC	p.Ser180Profs*117	frameshift insertion
<i>FANCM</i>	c.2201_2202dup	p.Glu735Leufs*26	frameshift duplication
<i>FANCM</i>	c.2663dup	p.Asn888Lysfs*10	frameshift duplication
<i>FANCM</i>	c.5180del	p.Leu1727*	nonsense mutation
<i>MLH3</i>	c.1755dup	p.Glu586Argfs*3	frameshift duplication
<i>MRE11</i>	c.324G>A	p.Trp108*	nonsense mutation
<i>MSH2</i>	c.2275G>A	p.Gly759Arg	missense mutation
<i>MSH2</i>	c.2377_2378del	p.Gln793Aspfs*5	frameshift deletion
<i>MSH6</i>	c.1530del	p.Arg511Glyfs*60	frameshift deletion
<i>MSH6</i>	c.1885del	p.Asp629Metfs*6	frameshift deletion
<i>MSH6</i>	c.3261del	p.Phe1088Serfs*2	frameshift deletion
<i>PALB2</i>	c.256del	p.Thr86Profs*91	frameshift deletion
<i>PALB2</i>	c.1868del	p.Lys623Serfs*5	frameshift deletion
<i>PALB2</i>	c.2092del	p.Leu698Phefs*11	frameshift deletion
<i>PMS1</i>	c.1258del	p.His420Ilefs*22	frameshift deletion
<i>PMS1</i>	c.1627G>T	p.Glu543*	nonsense mutation
<i>PMS1</i>	c.2654_2655del	p.Ser885*	frameshift deletion
<i>PMS2</i>	c.209A>G	p.Asp70Gly	missense mutation
<i>PMS2</i>	c.537+1G>A	-	splicing
<i>POLE</i>	c.4337_4338del	p.Val1446Glyfs*3	frameshift deletion
<i>RAD50</i>	c.2165del	p.Lys722Argfs*14	frameshift deletion
<i>RAD50</i>	c.2940_2943del	p.Asn981Lysfs*2	frameshift deletion

SLX4	c.1116_1117insT	p.Leu373Serfs*7	frameshift insertion
SLX4	c.1125del	p.Ala376Hisfs*21	frameshift deletion
SLX4	c.1621_1627del	p.Ala541Argfs*37	frameshift deletion
XRCC2	c.350dup	p.Leu117Phefs*6	frameshift duplication

Frameshift mutations were particularly prevalent in genes involved in homologous recombination (e.g., PALB2, FANCB, RAD50) and mismatch repair pathways (e.g., MSH6, PMS1), suggesting a potential impact on protein truncation and loss of function.

Overall, this mutation spectrum highlights the high degree of genetic heterogeneity within DDR pathways in pediatric medulloblastoma and underscores the prominent role of frameshift and nonsense variants in driving DDR deficiency in this cohort.

To explore potential functional implications of the identified DDR gene mutations on chemotherapeutic response, we analyzed genotoxic sensitivity scores based on The Durocher Lab Genotoxic Screens dataset. We specifically focused on etoposide and cisplatin, as these agents are commonly used in medulloblastoma treatment protocols.

Among the DDR genes harboring pathogenic or

likely pathogenic mutations, several were associated with increased predicted sensitivity to cisplatin and/or etoposide. Notably, mutations in FANCA, FANCB, FANCE, FANCM, BRIP1, ERCC5, ERCC6, and SLX4 showed markedly negative sensitivity scores, indicating enhanced susceptibility to these DNA-damaging agents (Figure 1D, genes circled in red).

The overall pattern suggested that tumors with disruptions in homologous recombination (HR) and nucleotide excision repair (NER) pathways may exhibit heightened sensitivity to platinum-based agents. These findings provide a potential rationale for considering DDR mutational profiles in future risk stratification and treatment tailoring for pediatric medulloblastoma patients.

We further examined the association between DDR pathway mutational status and clinical features, including survival outcome (death), tumor stage, and metastasis status (Table 3).

**Table 3 - Association between DDR pathway mutational status and clinical parameters in pediatric medulloblastoma cohort**

DDR pathway mutational status	Death		Tumor stage		Metastasis	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
HR	1.16	0.281	4.21	0.379	0.147	0.929
NER	0.01	0.909	3.44	0.487	5.35	0.069
MMR	1.41	0.235	3.69	0.449	1.26	0.532
Model 1	0.09	0.769	1.17	0.883	2.95	0.228

*HR – Homologous Recombination, MMR – Mismatch Repair, NER – Nucleotide Excision, Model 1 - having at least one mutation in FANCA, FANCB, FANCE, FANCM, BRIP1, ERCC5, ERCC6, or SLX4*

No statistically significant associations were found between mutations in homologous recombination (HR), nucleotide excision repair (NER), or mismatch repair (MMR) pathways and death (all  $p > 0.2$ ), tumor stage (all  $p > 0.3$ ), or metastasis status (all  $p > 0.05$ ).

We analyzed a combined subgroup (Model 1) defined as having at least one mutation in FANCA, FANCB, FANCE, FANCM, BRIP1, ERCC5, ERCC6, or SLX4, which were genes associated with increased predicted sensitivity to cisplatin and/or etoposide.

Similar to the individual pathway analyses, no significant associations were observed between Model 1 status and death ( $p = 0.769$ ), tumor stage ( $p = 0.883$ ), or metastasis status ( $p = 0.228$ ).

In addition to the categorical analyses, we also explored correlations between DDR variant burden and clinical parameters. We found that the total number of detected DDR variants was negatively correlated with

tumor stage ( $r = -0.436$ ,  $p = 0.019$ ), suggesting that higher mutational burden in DDR genes may be associated with lower tumor stage at diagnosis.

Furthermore, the presence of variants in the translesion synthesis (TLS) pathway was positively correlated with metastasis status ( $r = 0.346$ ,  $p = 0.045$ ), indicating a potential link between TLS alterations and metastatic behavior in pediatric medulloblastoma.

## 4. Discussion

In this study, we comprehensively analyzed the mutational landscape of DNA damage response (DDR) pathway genes in a cohort of Kazakhstani children with medulloblastoma. We observed a high prevalence of pathogenic and likely pathogenic DDR gene mutations, detected in 71.4% of cases, with the most frequently affected pathways being homologous recombination (HR) and mismatch repair (MMR).

Frameshift and nonsense variants dominated the mutation spectrum, suggesting a strong potential for loss-of-function effects and impaired DNA repair capacity. Among individual genes, ERCC6, SLX4, FANCM, and PMS1 emerged as the most frequently mutated, highlighting possible key contributors to genomic instability in this cohort.

Through genotoxic sensitivity analysis, we found that several mutated genes (e.g., FANCA, FANCB, FANCE, FANCM, BRIP1, ERCC5, ERCC6, SLX4) were associated with increased predicted sensitivity to cisplatin and etoposide – agents commonly used in medulloblastoma treatment.

Although no statistically significant associations were observed between DDR pathway mutations and clinical parameters such as survival, tumor stage, or metastasis overall, we did identify notable correlations: the total number of DDR variants was negatively correlated with tumor stage, and the presence of translesion synthesis (TLS) variants was positively correlated with metastasis.

Together, these findings underscore the complex and heterogeneous nature of DDR gene alterations in pediatric medulloblastoma and suggest potential

avenues for personalized therapeutic strategies in this patient population.

### DDR Gene Mutation Landscape in Pediatric Medulloblastoma

Our study revealed a notably high prevalence of pathogenic and likely pathogenic DDR gene mutations (71.4%) among Kazakhstani children with medulloblastoma, with a predominance of alterations in the homologous recombination (HR) and mismatch repair (MMR) pathways. This rate is substantially higher than reported in large international cohorts, where germline DDR mutations have been observed in only 5–11% of patients [16].

Specifically, germline BRCA2 mutations occur in approximately 1% of medulloblastoma cases, often as truncating variants, and are sometimes associated with Fanconi anemia when biallelic [16]. Germline PALB2 mutations are even rarer (<1%), and BRCA1 alterations are uncommon both somatically (<6% in small series) and as germline drivers [17]. In our cohort, we identified recurrent HR pathway mutations, including in BRCA1, BRCA2, PALB2, FANCB, and FANCM, with a predominance of frameshift and nonsense variants.

Interestingly, other studies have reported HR gene mutations (such as FANCA and FANCM) only as isolated events, each affecting around 1% of patients [18]. Our higher frequency of these alterations may reflect regional or ethnic-specific genomic profiles or could be related to differences in patient selection or sequencing approaches.

For the MMR pathway, prior studies have consistently shown that somatic and germline MMR

mutations are exceedingly rare in medulloblastomas, with only isolated cases linked to constitutional MMR deficiency syndrome (CMMRD) presenting with ultra-hypermutation [16,17]. In contrast, we observed MMR gene alterations, including in MSH2, MSH6, and PMS1, suggesting a potentially higher burden of mismatch repair disruption in our cohort.

Regarding the nucleotide excision repair (NER) pathway, our data also diverged from previous reports. For example, a targeted analysis identified only a single ERCC2 variant (~1%) in prior studies, and ERCC6 mutations have generally not been highlighted as prominent [17,18]. However, ERCC6 emerged as one of the most frequently mutated genes in our series, further emphasizing possible regional or cohort-specific differences.

Finally, while overall DDR gene mutations are generally not recurrent at high frequency (>5%) in medulloblastoma outside of TP53, our findings suggest a distinct mutational signature in Kazakhstani pediatric patients, characterized by high DDR mutation rates and predominance of loss-of-function alterations. These results highlight the importance of investigating DDR pathway alterations in diverse populations to better understand tumor biology and to identify potential therapeutic vulnerabilities.

### **Impact of DDR Gene Mutations on Prognosis and Therapy Response**

Alterations in DDR genes have significant implications for prognosis and therapy response in medulloblastoma patients. While no statistically significant associations between DDR mutations and survival, tumor stage, or metastasis were observed in our cohort overall, specific patterns suggest potential clinical relevance.

In other studies, TP53 mutations, particularly in the SHH subgroup, are strongly linked to poor outcomes and high chromosomal instability, defining a “very high-risk” group with 5-year survival as low as ~20% [17,18]. Similarly, biallelic BRCA2 (Fanconi anemia) mutations confer markedly poor prognosis due to complete homologous recombination deficiency and high treatment toxicity, whereas heterozygous BRCA2 or PALB2 mutations generally do not adversely impact

survival [16]. Our data demonstrated multiple HR pathway alterations, including BRCA1, BRCA2, and PALB2, largely as heterozygous truncating mutations, which may have less prognostic impact but could signal underlying repair deficiencies and guide genetic counseling.

Mismatch repair (MMR) mutations are rare but clinically important, as MMR-deficient tumors are hypermutated and respond poorly to standard therapies while being potentially sensitive to immunotherapy [19]. Although we observed MMR gene variants in our cohort, their exact functional consequences require further investigation.

Importantly, germline DDR mutations have been associated with increased treatment-related toxicity in pediatric brain tumors, highlighting the need for close monitoring and potential therapy modification [18].

Lastly, DDR defects have been linked to aggressive disease features, such as metastasis at diagnosis, as reported for ATM and BRCA1 mutations in Taiwanese and other cohorts [17,20]. In our study, the positive correlation between TLS pathway variants and metastasis supports this notion, suggesting that certain DDR alterations might contribute to a more invasive phenotype.

Together, these findings underscore the emerging importance of DDR gene profiling in medulloblastoma for refining risk stratification, guiding treatment choices, including potential use of PARP inhibitors or immunotherapy, and improving supportive care planning.

### **Study limitations**

This study has several important limitations. First, the retrospective design and single-institution setting may introduce selection bias and limit generalizability to broader pediatric populations. Second, although whole-exome sequencing was performed, the analysis focused specifically on a predefined DDR gene panel, potentially missing other relevant alterations or broader genomic context (such as copy number variations or structural rearrangements). Third, functional validation of identified variants was not conducted; therefore, the actual biological impact of some mutations, particularly missense and splicing variants,

remains uncertain. Additionally, incomplete clinical data for a subset of patients restricted some correlation analyses. Finally, while our cohort is relatively large for a

### Future Perspective

Moving forward, comprehensive genomic profiling, including integration of whole-genome sequencing and methylation data, could provide deeper insights into the molecular landscape and epigenetic regulation of medulloblastoma in different populations. Functional studies to clarify the pathogenicity of specific DDR variants, particularly rare or novel mutations, will be critical. Moreover, prospective trials incorporating

single-center pediatric study, larger multi-institutional studies are needed to confirm these findings and strengthen statistical power.

DDR mutation status into risk stratification and treatment planning are warranted. Investigating the potential role of targeted agents, such as PARP inhibitors for HR-deficient tumors or immune checkpoint inhibitors for hypermutated MMR-deficient cases, represents a promising area for future research. Finally, incorporating germline DDR mutation screening into routine clinical practice may help guide personalized therapy choices and inform family counseling.

## 5. Conclusion

In summary, our study provides the first comprehensive analysis of DNA damage response gene mutations in Kazakhstani children with medulloblastoma, revealing a high prevalence of DDR alterations, particularly in homologous recombination and mismatch repair pathways. The predominance of truncating mutations underscores the potential role of DDR deficiency in tumorigenesis and therapy response. While no significant associations with clinical outcomes were found overall, specific correlations, such as the link between TLS variants and metastasis, suggest a possible contribution to tumor aggressiveness. These findings highlight the importance of integrating DDR profiling into medulloblastoma research and clinical care, paving the way for future precision medicine approaches aimed at improving outcomes in this vulnerable population.

**Conflicts of Interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Acknowledgments.** We sincerely thank all the participants and their legal guardians for their invaluable

contribution to this study.

**Funding.** This research has been funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (grant title: Study of molecular genetic features and monitoring of the effectiveness of medulloblastoma therapy in children: a step towards personalized therapy, grant No. AP23490016).

**Author Contributions.** Conceptualization, M.B., A.Z., R.N., and A.B.; methodology, M.B., A.Z., R.N., and A.B.; validation, M.S., A.A., B.I., Z.Z., and B.Z.; formal analysis, A.B.; investigation, A.Z., M.S., A.A., R.N., B.I., Z.Z., O.G., B.Z., and S.I.; resources, M.B., B.I., and B.Z.; data curation, A.Z., M.S., A.A., R.N., B.I., Z.Z., O.G., B.Z., and S.I.; writing – original draft preparation, A.Z., M.S., A.A., and A.B.; writing – review and editing, M.B., R.N., B.I., Z.Z., O.G., B.Z., and S.I.; visualization, A.B.; supervision, M.B.; project administration, M.B., R.N., B.I., and O.G.; funding acquisition, M.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## References

1. Mani, S., Chatterjee, A., Dasgupta, A., Shirsat, N., Epari, S., Chinnaswamy, G., Gupta, T. (2023). WNT-pathway medulloblastoma: what constitutes low-risk and how low can one go?. *Oncotarget*, 14, 105. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28360>
2. Zafari, P., & Azarhomayoun, A. (2024). Medulloblastoma Diagnosis and Treatment. In *Medulloblastoma-Therapeutic Outcomes and Future Clinical Trials*. IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1005443>

3. Bouffet, E. (2021). Management of high-risk medulloblastoma. *Neurochirurgie*, 67(1), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.05.007>
4. Ramaswamy, V., Remke, M., Bouffet, E., Bailey, S., Clifford, S. C., Doz, F., Pomeroy, S. L. (2016). Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta neuropathologica*, 131(6), 821-831. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1569-6>
5. Bailey, P., Cushing, H. (1925). Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 14(2), 192-224. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1925.02200140055002>
6. Coluccia, D., Figueredo, C., Isik, S., Smith, C., Rutka, J. T. (2016). Medulloblastoma: tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm. *Current neurology and neuroscience reports*, 16(5), 43. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0644-7>
7. Taylor, M. D., Northcott, P. A., Korshunov, A., Remke, M., Cho, Y. J., Clifford, S. C., Pfister, S. M. (2012). Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta neuropathologica*, 123(4), 465-472. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
8. Gajjar, A. J., Robinson, G. W. (2014). Medulloblastoma—translating discoveries from the bench to the bedside. *Nature reviews Clinical oncology*, 11(12), 714-722.
9. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6), 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
10. McSwain, L. F., Parwani, K. K., Shahab, S. W., Hambardzumyan, D., MacDonald, T. J., Spangle, J. M., & Kenney, A. M. (2022). Medulloblastoma and the DNA damage response. *Frontiers in Oncology*, 12, 903830. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.903830>
11. Northcott, P. A., Robinson, G. W., Kratz, C. P., Mabbott, D. J., Pomeroy, S. L., Clifford, S. C., Pfister, S. M. (2019). Medulloblastoma. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0063-6>
12. Cavalli, F. M., Remke, M., Rampasek, L., Peacock, J., Shih, D. J., Luu, B., Taylor, M. D. (2017). Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer cell*, 31(6), 737-754. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.005>
13. Hill, R. M., Kuijper, S., Lindsey, J. C., Petrie, K., Schwalbe, E. C., Barker, K., Clifford, S. C. (2015). Combined MYC and P53 defects emerge at medulloblastoma relapse and define rapidly progressive, therapeutically targetable disease. *Cancer cell*, 27(1), 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.002>
14. van Vuurden, D. G., Hulleman, E., Meijer, O. L., Wedekind, L. E., Kool, M., Witt, H., Cloos, J. (2011). PARP inhibition sensitizes childhood high grade glioma, medulloblastoma and ependymoma to radiation. *Oncotarget*, 2(12), 984. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.362>
15. Olivieri, M., Cho, T., Álvarez-Quilón, A., Li, K., Schellenberg, M. J., Zimmermann, M., Durocher, D. (2020). A genetic map of the response to DNA damage in human cells. *Cell*, 182(2), 481-496. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.040>
16. Hassall, T., Cohn, R., McCowage, G., Morrissy, A. S., Chan, J. A., Ramaswamy, V., Gilbertson, R. J. (2018). Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *The Lancet Oncology*, 19(6), 785-798.
17. Wu, K. S., Ho, D. M. T., Jou, S. T., Yu, A. L., Tran, H. M., Liang, M. L., Wong, T. T. (2020). Molecular-clinical correlation in pediatric medulloblastoma: A cohort series study of 52 cases in Taiwan. *Cancers*, 12(3), 653. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/653#>
18. Trubicka, J., Žemojtel, T., Hecht, J., Falana, K., Piekutowska-Abramczuk, D., Płoski, R., Łastowska, M. (2017). The germline variants in DNA repair genes in pediatric medulloblastoma: a challenge for current therapeutic strategies. *BMC cancer*, 17(1), 239. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-017-3211-y#citeas>

19. Das, A., Sudhaman, S., Morgenstern, D., Coblenz, A., Chung, J., Stone, S. C., Tabori, U. (2022). Genomic predictors of response to PD-1 inhibition in children with germline DNA replication repair deficiency. *Nature medicine*, 28(1), 125-135. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01581-6>

20. Luo, Z., Xin, D., Liao, Y., Berry, K., Ogurek, S., Zhang, F., Lu, Q. R. (2023). Loss of phosphatase CTDNEP1 potentiates aggressive medulloblastoma by triggering MYC amplification and genomic instability. *Nature communications*, 14(1), 762. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36400-8>

## Қазақстандық медуллобластомасы бар балалардағы ДНҚ зақымдануына жауап беру жолдарының мутациялық ландшафты

[Баянова М.Ф.](#)<sup>1</sup>, [Жакупов А.К.](#)<sup>2</sup>, [Сапарғалиева М.Е.](#)<sup>3</sup>, [Әбдіқадірова А.Б.](#)<sup>4</sup>, [Нусупова Р.Р.](#)<sup>5</sup>,  
[Ибраимов Б.А.](#)<sup>6</sup>, [Жалимбетова Ж.Ш.](#)<sup>7</sup>, [Өленбай Ғ.Ә.](#)<sup>8</sup>, [Жетписбаев Б.Б.](#)<sup>9</sup>,  
[Ибатова С.С.](#)<sup>10</sup>, [Болатов А.К.](#)<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Клиникалық және генетикалық диагностика бөлімінің меңгерушісі, “University Medical Center”

Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup>Дәрігер-генетик, “University Medical Center” Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup>Молекулалық биология маманы, “University Medical Center” Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

<sup>4</sup>Молекулалық биология маманы, “University Medical Center” Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

<sup>5</sup>Балалар онколог-гематологы, “University Medical Center” Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

<sup>6</sup>Патологиялық анатомия бөлімінің меңгерушісі, “University Medical Center” Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

<sup>7</sup>Патолог, “University Medical Center” Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

<sup>8</sup>Балалар нейрохирургиясы бөлімінің меңгерушісі, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>9</sup>Патологиялық анатомия бөлімінің меңгерушісі, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>10</sup>Невролог-эпилептолог, Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>11</sup>Зерттеуші, University Medical Center Корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан; Шэньчжэнь Университеті, Шэньчжэнь, Қытай

### Түйіндеме

**Кіріспе.** Медуллобластома (МВ) – балалардағы ең жиі кездесетін қатерлі ми ісігі, және ДНҚ зақымына жауап беру (DDR) гендеріндегі өзгерістер ісіктің дамуына, емге жауапқа және болжамға әсер етуі мүмкін. Алайда, Орталық Азиядағы педиатриялық популяцияда DDR мутацияларының ландшафты әлі зерттелмеген.

**Әдістері.** 2015–2024 жылдар аралығында Қазақстандағы «University Medical Center» Корпоративтік Қорынан алынған 42 балалар МВ үлгісіне ретроспективті талдау жүргізілді. Формалинмен бекітілген, парафинделген тіндерден (FFPE) бөлінген ДНҚ-ға толық экзомды секвенирлеу жасалып, DDR жолдарының 52 гені мақсатты түрде талданды. Варианттар ACMG нұсқауларына сәйкес классификацияланды және клиникалық деректермен байланысы бағаланды.

**Нәтижесі.** 71,4% жағдайларда патогенді немесе ықтимал патогенді DDR ген мутациялары анықталды, көбінесе гомологтық рекомбинация (HR) және қате сәйкестікті түзету (MMR) жолдарының өзгерістері басым болды. Ең жиі кездесетін мутациялар – фреймшифт және нонсенс түрлері. Жиі мутацияланған гендерге ERCC6, SLX4, FANCM және PMS1 кірді. Функционалдық сезімталдық талдауы HR және нуклеотид эксцизиялық репарация (NER) жолдарының мутациялары цисплатин мен эпопозидке жоғары сезімталдық беруі мүмкін екенін көрсетті. Жалпы алғанда, DDR статусы мен тірі қалу немесе ісіктің сатысы арасында айтарлықтай

байланыс табылмады; алайда, DDR варианттарының жалпы саны ісік сатысымен кері корреляция көрсетті ( $r = -0,436$ ,  $p = 0,019$ ), ал транслезиялық синтез (TLS) жолының варианттары метастазбен оң корреляция көрсетті ( $r = 0,346$ ,  $p = 0,045$ ).

**Қорытынды.** Бұл зерттеу балалар МБ науқастарында DDR ген мутацияларының жоғары жиілігін көрсетіп, DDR өзгерістерінің қауіп стратификациясы мен жекелендірілген емдік стратегиялардағы ықтимал клиникалық маңыздылығын атап өтті. Нәтижелер DDR профилин болашақ МБ зерттеулеріне және емдеу жоспарлауға енгізуді қолдайды.

**Түйін сөздер:** медуллобластома, ДНК зақымына жауап беру, балалардың ми ісігі, мутациялар, дербестендірілген медицина.

## Мутационный ландшафт путей ответа на повреждение ДНК у казахстанских детей с медуллобластомой

[Баянова М.Ф.](#)<sup>1</sup>, [Жақупов А.К.](#)<sup>2</sup>, [Сапарғалиева М.Е.](#)<sup>3</sup>, [Әбдіқадірова А.Б.](#)<sup>4</sup>, [Нусупова Р.Р.](#)<sup>5</sup>,  
[Ибраимов Б.А.](#)<sup>6</sup>, [Жалимбетова Ж.Ш.](#)<sup>7</sup>, [Өленбай Ғ.Ә.](#)<sup>8</sup>, [Жетписбаев Б.Б.](#)<sup>9</sup>,  
[Ибатова С.С.](#)<sup>10</sup>, [Болатов А.К.](#)<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Заведующая отделом клиническо-генетической диагностики, Корпоративный фонд

“University Medical Center”, Астана, Казахстан

<sup>2</sup>Врач-генетик, Корпоративный фонд “University Medical Center”, Астана, Казахстан

<sup>3</sup>Специалист молекулярной биологии, Корпоративный фонд “University Medical Center”, Астана, Казахстан

<sup>4</sup>Специалист молекулярной биологии, Корпоративный фонд “University Medical Center”, Астана, Казахстан

<sup>5</sup>Детский онколог-гематолог, Корпоративный фонд “University Medical Center”, Астана, Казахстан

<sup>6</sup>Заведующий отделом патологической анатомии, Корпоративный фонд “University Medical Center”, Астана, Казахстан

<sup>7</sup>Патолог, Корпоративный фонд “University Medical Center”, Астана, Казахстан

<sup>8</sup>Заведующий отделением детской нейрохирургии, Национальный Центр Нейрохирургии, Астана, Казахстан

<sup>9</sup>Заведующий отделением патологической анатомии, Национальный Центр Нейрохирургии, Астана, Казахстан

<sup>10</sup>Невролог-эпилептолог, Национальный Центр Нейрохирургии, Астана, Казахстан

<sup>11</sup>Исследователь, Корпоративный фонд “University Medical Center”, Астана, Казахстан; Шэньчжэньский Университет,

Шэньчжэнь, Китай

### Резюме

**Введение.** Медуллобластома (МБ) является наиболее распространённой злокачественной опухолью головного мозга у детей, и изменения в генах ответа на повреждение ДНК (DDR) могут влиять на опухолевый процесс, чувствительность к лечению и прогноз. Однако ландшафт мутаций DDR у детей Центральной Азии до сих пор не был изучен.

**Методы.** Мы провели ретроспективный анализ 42 образцов МБ у детей, собранных в Корпоративном Фонде «University Medical Center» (Казахстан) в период с 2015 по 2024 год. ДНК, выделенная из опухолевых тканей, фиксированных в формалине и залитых в парафин (FFPE), была подвергнута полноэкзомному секвенированию с целевым анализом 52 генов пути DDR. Варианты классифицировались в соответствии с руководствами ACMG, и проводилась оценка их корреляции с клиническими данными.

**Результаты.** Патогенные или вероятно патогенные мутации генов DDR были выявлены в 71,4% случаев, при этом преобладали изменения в путях гомологичной рекомбинации (HR) и исправления ошибочной

репарации (MMR). Наиболее частыми типами мутаций были сдвиг рамки считывания (frameshift) и нонсенс-мутации. Чаще всего мутации наблюдались в генах ERCC6, SLX4, FANCM и PMS1. Функциональный анализ чувствительности показал, что мутации путей HR и эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) могут способствовать повышенной чувствительности к цисплатину и этопозиду. Общих значимых ассоциаций между статусом DDR и выживаемостью или стадией опухоли выявлено не было; однако общее количество вариантов DDR отрицательно коррелировало со стадией опухоли ( $r = -0,436$ ,  $p = 0,019$ ), а варианты пути транслезионного синтеза (TLS) положительно коррелировали с наличием метастазов ( $r = 0,346$ ,  $p = 0,045$ ).

**Выводы.** Данное исследование демонстрирует высокую распространённость мутаций генов DDR среди детей с МБ, подчёркивая потенциальную клиническую значимость этих изменений для стратификации риска и разработки персонализированных терапевтических стратегий. Полученные данные поддерживают необходимость интеграции профилирования DDR в будущие исследования и планирование лечения МБ.

**Ключевые слова:** медуллобластома, ответ на повреждение ДНК, опухоль головного мозга у детей, мутации, прецизионная медицина.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj002>

# Real-World Experience of Perioperative Chemotherapy for Gastric Cancer in Kazakhstan: Clinical Outcomes and Economic Considerations

Received: 24.04.2025

Accepted: 17.06.2025

Published: 30.08.2025

\* Corresponding author:

Zhuldyz Kuanysh,

E-mail: [Kuan.j@cancercenter.kz](mailto:Kuan.j@cancercenter.kz)

**Citation:** Astana Medical Journal, 2025, 125 (4), amj002.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



[Tomiris Sarina](#)<sup>1</sup>, [Temirlan Kainazarov](#)<sup>2</sup>, [Dina Kovalchuk](#)<sup>3</sup>, [Zhandos Burkitbayev](#)<sup>4</sup>,

[Almira Manatova](#)<sup>5</sup>, [Zhuldyz Kuanysh](#)<sup>6</sup>, [Dinara Zharlyganova](#)<sup>7</sup>, [Sanzhar Shalekenov](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Multidisciplinary surgery center, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> Department of specialized medical treatment, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup> Department of specialized medical treatment, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

<sup>4</sup> Chairman of the Board, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

<sup>5</sup> Department of Scientific management, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

<sup>6</sup> Department of Scientific management, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

<sup>7</sup> Department of Scientific management, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

<sup>8</sup> Vice-chairman of the Board, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

## Abstract

**Introduction.** Gastric cancer remains a major public health burden in Kazakhstan. Perioperative FLOT is the standard for locally advanced, resectable disease, yet real-world evidence from Central Asia - particularly on treatment exposure, pathological response, toxicity, and costs has been limited.

**Objective.** This study aimed to evaluate real-world outcomes and economic aspects of perioperative FLOT chemotherapy in resectable gastric cancer in Kazakhstan.

**Methods.** We conducted a retrospective single-center cohort study of patients with resectable gastric adenocarcinoma treated with perioperative chemotherapy at the National Research Oncology Center (Astana) between 2020 and 2024. Clinical data (baseline characteristics, chemotherapy delivery, adverse events), surgical outcomes, histopathologic tumor regression, and regimen-level costs were extracted from medical records and national tariff documents.

**Results.** Seventy-four patients (mean age 57.4 years; 71.6% male) were analyzed. Neoadjuvant FLOT was completed in 86.5% (four cycles in 81.1%); total gastrectomy was performed in 74.3%, and R0 margins were achieved in 82.4%. Histopathologic

regression was observed in a substantial proportion, although complete responses were uncommon and residual locally advanced and/or node-positive disease remained frequent. Most patients-initiated adjuvant chemotherapy. During neoadjuvant therapy, toxicities were recorded in 62.1%, with grade 3-4 neutropenia in 18.9% and hospitalizations in 12.2%. Economic analysis showed XELOX had the lowest direct costs; versus XELOX, FOLFOX and FLOT were approximately 13% and 31% higher, respectively, with the widest variability for FLOT amid national tariff volatility.

**Conclusions.** Perioperative FLOT is feasible in routine practice, yielding frequent R0 resection and meaningful regression, though complete responses are uncommon. Given higher direct costs and tariff volatility, priorities include aligning reimbursement with real-world expenditures and evaluating biomarker-guided, supportive-care-optimized approaches in prospective multicenter studies.

**Keywords:** gastric cancer, perioperative chemotherapy, FLOT, pathological response, real-world evidence, health economics, Kazakhstan.

## 1. Introduction

Gastric cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide and poses a major public health burden in Kazakhstan. According to GLOBOCAN 2022, it is the second most common malignancy among men and the fifth among women in the country, accounting for 3,085 new cases annually and 8.5% of the total cancer burden [1]. These figures highlight the persistent relevance of gastric cancer in the region, particularly amid limited screening programs and late-stage diagnoses.

While global incidence and mortality rates of gastric cancer have generally declined over recent decades, recent projections using CI5 and WHO mortality data suggest that the absolute number of deaths is expected to rise due to population aging and growth, particularly in individuals under 45 years of age [2]. This trend underscores the continued need for optimized treatment strategies.

Historically, a variety of chemotherapy regimens have been explored for resectable gastric cancer, including epirubicin-based combinations such as ECF (epirubicin, cisplatin, and fluorouracil), DCF (docetaxel, cisplatin, and fluorouracil), and S-1-based regimens used predominantly in East Asia. However, many of these protocols were associated with modest survival benefits

and considerable toxicity. The introduction of the FLOT regimen (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel) marked a significant shift in perioperative management. The pivotal FLOT4-AIO trial demonstrated a clear survival advantage of FLOT over ECF/ECX, with a median overall survival of 50 months versus 35 months [3], leading to its adoption as the new standard in many countries.

Despite these advances, most real-world data on perioperative chemotherapy originate from high-income countries. There remains a significant evidence gap in low- and middle-income regions, including Central Asia. Kazakhstan, in particular, lacks published data on treatment exposure, adverse event profiles, and pathological responses in everyday clinical settings. This gap limits the applicability of international findings to the local context and hampers evidence-based decision-making for clinicians and policymakers.

In addition to clinical outcomes, the financial implications of cancer treatment are increasingly relevant. The global economic burden of oncology care continues to grow due to increasing incidence, expanded diagnostic capabilities, and the introduction of costly therapies [4]. Perioperative chemotherapy imposes a substantial burden on healthcare systems, encompassing

drug acquisition, hospitalization, and supportive care [5]. However, no published studies have evaluated the economic impact or cost-effectiveness of perioperative chemotherapy for gastric cancer in Kazakhstan.

## 2. Materials and Methods

### Design and Population

This retrospective, single-center cohort study included patients with histologically confirmed gastric adenocarcinoma treated with curative intent at the National Research Oncology Center in Astana, Kazakhstan, from 2020 to 2024. Eligible patients were adults ( $\geq 18$  years) who received perioperative chemotherapy followed by radical gastrectomy. Patients with distant metastases or non-adenocarcinoma histology were excluded.

Data were extracted from electronic medical records. Collected variables including demographic characteristics (age, sex), clinical and pathological staging according to the 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification [6], chemotherapy regimens, surgical procedures performed, and histopathological findings including tumor regression grading according to Miller & Payne Tumor Regression Grading system [7].

Data collection and analysis were approved by the Local Bioethical Commission of National Research Oncology Center, and patient confidentiality was maintained according to local regulations.

### Treatment Protocol

All patients received neoadjuvant chemotherapy with the FLOT regimen (5-fluorouracil 2600mg/m<sup>2</sup>, leucovorin (200mg/m<sup>2</sup>), oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>, and docetaxel 50mg/m<sup>2</sup>) administered every two weeks. The standard plan included four cycles before and four cycles after surgery. Adjuvant chemotherapy regimens varied based on patient performance, response to neoadjuvant therapy, and physician discretion.

### Economic considerations

The economic analysis assessed the costs of

This study aimed to evaluate real-world treatment exposure, toxicity profile, pathological response, and the economic implications of perioperative chemotherapy with the FLOT regimen in patients with resectable gastric cancer in Kazakhstan.

perioperative chemotherapy for gastric cancer using three regimens: FOLFOX, FLOT, and XELOX. Actual costs per treated case were calculated based on four standard courses of chemotherapy and included the following categories: (1) antitumor drugs, (2) medical services, (3) hospital stay (calculated as number of bed-days  $\times$  tariff), and (4) indirect costs.

For comparison with state reimbursement mechanisms, we used the Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2020, № RK MoH-170/2020 "On approval of tariffs for medical services provided within the framework of the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance" [8]. This order remains the legislative basis for tariff-setting and is periodically updated with new prices. Archived versions of the order were analyzed for the following periods: March 18, 2022; January 1, 2023; January 1, 2024; and August 9, 2025. These values were used to assess the dynamics of tariffs in the category G01C ("Malignant neoplasms of the digestive organs with chemotherapy") for inpatient and inpatient-replacing conditions [8].

### Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using R (version 2025.05.1+513) [9]. Descriptive statistics were applied to summarize patient characteristics, treatment exposures, and pathological responses. Categorical variables were reported as frequencies and percentages. Continuous variables, including treatment costs, were summarized using means, medians, standard deviations (SD), minimums, and maximums. Cost analyses included per-regimen statistical summaries, relative cost comparisons, and evaluation of tariff trends over time.

### 3. Results and discussion

#### Patient Characteristics

A total of 74 patients were included in the analysis. The mean age was 57.4 years (SD 8.8), with a predominance of male patients (71.6%). Regarding tumor localization, nearly half of the cases were situated in the upper third of the stomach (47.3%), followed by the middle third (33.8%) and the lower third (18.9%). The majority of patients presented with locally advanced disease at diagnosis. Specifically, 79.7% were classified as cT3 tumors, while smaller proportions were staged as cT2 (4.1%) or cT4 (16.2%). Nodal involvement was frequent, with 78.4% of patients being clinically node-positive (cN+), compared with 14.9% node-negative (cN0). According to the AJCC 8th edition staging system [10], most patients (79.7%) were categorized as stage III at baseline, with only 20.3% at stage II.

#### Clinical Outcomes

The majority of patients were able to complete the planned perioperative treatment. Neoadjuvant chemotherapy was successfully completed in 86.5% of the cohort, with 81.1% receiving all four cycles of FLOT as intended. A smaller proportion (12.2%) discontinued therapy before completing four cycles, while treatment details were unavailable for 6.8%. Surgical resection was

predominantly performed as total gastrectomy (74.3%). Curative-intent surgery was achieved in most patients, with an R0 resection rate of 82.4%, whereas 17.6% had microscopically or macroscopically positive margins (R1–R2). Adjuvant chemotherapy was administered to 79.7% of patients, reflecting good overall compliance with postoperative systemic therapy. Nearly half of these patients (47.3%) received adjuvant FLOT, while the remainder were treated with alternative or unspecified regimens (52.7%) (table 1).

Tumor regression grading showed that 37.9% achieved TRG 3–5. Complete pathological response (TRG 5) was observed in 4.1% and subtotal regression (TRG 4) in 4.1%. Most patients had residual ypT3 (44.6%) or ypT4 (21.6%) tumors, and only 33.8% had nodal clearance (ypN0).

Treatment-related toxicity was reported in 62.1% of patients during neoadjuvant therapy. The most frequent grade 3–4 adverse event was neutropenia (18.9%), followed by mucositis (10.8%) and diarrhea (8.1%). In addition, 12.2% of patients required hospitalization due to chemotherapy-related complications.

**Table 1 - Treatment Exposure and Pathological Outcomes of the Study Cohort**

Variable	n	%
<b>Neoadjuvant Chemotherapy</b>		
<i>FLOT cycles – 4</i>	60	81.1
<i>FLOT cycles – &lt;4</i>	9	12.2
<i>Other / Unknown</i>	5	6.8
<i>Completion – Complete</i>	64	86.5
<i>Completion – Incomplete</i>	9	12.2
<b>Adjuvant Chemotherapy</b>		
<i>Received adjuvant CTx – Yes</i>	59	79.7
<i>Received adjuvant CTx – No / Unknown</i>	15	20.3
<i>Regimen – FLOT</i>	35	47.3
<i>Regimen – Other / Unknown</i>	39	52.7

Pathological Findings		
Resection margin – R0	61	82.4
Resection margin – R1–R2	13	17.6

\* CTx = chemotherapy; R0 = microscopically margin-negative resection; R1–R2 = microscopically or macroscopically margin-positive resection

### Economic Evaluation

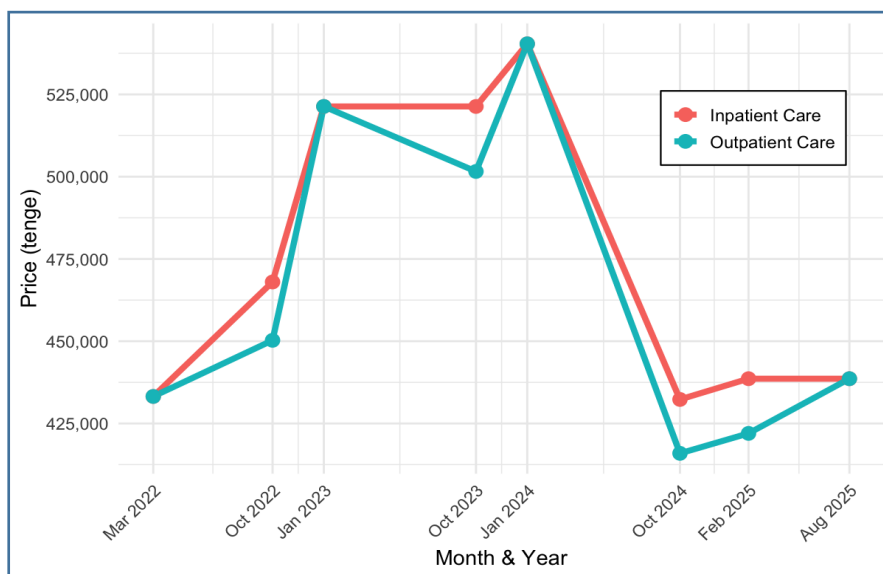
Financing of oncological care in Kazakhstan is carried out within the framework of the guaranteed volume of free medical care (GVFMC) and the compulsory social health insurance system [11]. According to the Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2020 № RK MoH-170/2020, tariffs are determined on the basis of clinical cost groups, taking into account the complexity of the treated case [8]. For the category “Malignant neoplasms of the digestive organs with chemotherapy (G01C),” a single tariff is applied, with differentiation by care setting: inpatient conditions, which include the costs of round-the-clock stay and the full range of medical services, and inpatient-replacing conditions (outpatient chemotherapy), where costs are lower due to reduced length of stay. Although the tariff is formally fixed, in practice the real expenditures of the healthcare system per patient are influenced by clinical and organizational factors such as hospitalization duration, composition of supportive therapy, and the nosological subtype of digestive malignancies.

Analysis of archived updates of Order № RK MoH-170/2020 demonstrates notable fluctuations in tariff levels between 2022 and 2025 [8]. In March 2022, tariffs amounted to 433,215 tenge for both inpatient and

outpatient (inpatient-replacing) care. By October 2022, tariffs had increased to 468,008 tenge for inpatient care and 450,273 tenge for outpatient care. A sharp rise occurred in January 2023, with both tariffs reaching 521,348 tenge—approximately a 20% increase from March 2022. The upward trend continued through January 2024, where tariffs peaked at 540,383 tenge for both categories.

However, this peak was followed by a significant decline: in October 2024, tariffs dropped to 432,305 tenge for inpatient and 415,924 tenge for outpatient care, reflecting a decrease of approximately 20% from the January 2024 high. In February 2025, a slight correction raised tariffs to 438,611 tenge (inpatient) and 421,990 tenge (outpatient). Most recently, the August 2025 update equalized them at 438,611 tenge for both care types.

Thus, while the period from 2022 to early 2024 was characterized by steady indexation reflecting rising costs of medicines and services, the reductions observed in late 2024 and maintained into 2025—amounting to around a 19% decline from peak levels—create a potential gap between standard reimbursement rates and the actual expenditures of medical organizations, especially when modern, resource-intensive regimens such as FLOT are used.



**Figure 1 - Inpatient and outpatient care tariffs in Kazakhstan (2022-2025 years)**

The analysis of actual costs by regimen revealed substantial differences in the financial burden of chemotherapy. Each patient received four courses of treatment, and the mean per-patient costs were 245.6 thousand tenge for FLOT, 211.8 thousand tenge for FOLFOX, and 187.5 thousand tenge for XELOX. Median values were similar to the means (219.5, 214.8, and 187.5 thousand tenge, respectively). FLOT was associated with the widest cost range (138.2–405.3 thousand tenge), reflecting variability in hospitalization and supportive care, whereas FOLFOX demonstrated the most stable distribution (198.4–219.2 thousand tenge). XELOX was consistently the least expensive regimen, with moderate variability (150.6–224.3 thousand tenge). In relative terms, taking XELOX as the reference (1.0), the costs of FOLFOX were 13% higher and those of FLOT 31% higher (table 2).

**Table 2 - Costs for each chemotherapy regimen**

Regimen	mean	median	min	max	SD
FLOT	245 642	219 519	138 219	405 309	113 193
FOLFOX	211 784	214 763	198 394	219 215	9 291
XELOX	187 494	187 543	150 639	224 251	35 474

Overall, these findings indicate that the choice of chemotherapy regimen substantially influences the economic burden on the healthcare system. XELOX appears to be the most cost-saving option in terms of direct medical expenses, while FLOT is associated with higher costs and greater variability but remains the internationally recommended standard for resectable gastric cancer. This discrepancy between clinical efficacy and economic burden highlights the importance of aligning tariff-setting mechanisms with real-world treatment expenditures. A comprehensive assessment of economic feasibility in the Kazakhstani context will require further pharmacoeconomic analyses, including cost per life-year gained and comparative effectiveness of regimens.

## 4. Discussion

This study represents the first detailed real-world analysis of perioperative chemotherapy for gastric cancer in Kazakhstan. Our results confirm the feasibility and tolerability of the FLOT regimen in clinical practice, demonstrated by high rates of neoadjuvant treatment completion (86.5%). Curative-intent surgery was achieved in most patients, with an R0 rate of 82.4%, comparable to several Western real-world reports (R0 ~78–85%) and somewhat lower than some Japanese experiences that combine FLOT with standardized D2 surgery (>95%) [12-14]. Differences likely reflect patient mix, surgical practice, and baseline stage.

Adjuvant therapy was administered in 79.7% of patients higher than many real-world reports where the proportion starting adjuvant cycles after gastrectomy is frequently ~50–60%, and the proportion completing all planned adjuvant cycles is even lower. This likely reflects careful selection, centralized postoperative care, and multidisciplinary follow-up in our center [15, 16]

Our observed grade 3-4 neutropenia during neoadjuvant FLOT (18.9%) appears lower than in the phase II/III FLOT4 program, where grade 3-4 neutropenia approached ~50% in the neoadjuvant phase. Under-capture is possible in retrospective series; alternatively, local practice patterns such as prophylactic G-CSF - can reduce severe neutropenia, as reported in an Asian real-world cohort [17, 18].

Clinically, the persistence of ypT3-4 and/or ypN+ disease in many patients despite neoadjuvant FLOT underscores the need for treatment optimization. Several strategies are being explored: (1) Maintaining dose intensity and proactive supportive care (including primary G-CSF where appropriate) to maximize pathologic response; (2) Total neoadjuvant approaches that may deepen regression in selected patients; and (3) Chemo-immunotherapy in the perioperative setting. Notably, the phase III MATTERHORN trial reported improved event-free survival with durvalumab added to perioperative FLOT, while KEYNOTE-585 increased pCR rates with pembrolizumab but showed mixed or modest effects on EFS/OS across analyses-highlighting that

biomarker-guided selection will likely be essential as evidence evolves [19-21].

These clinical patterns carry clear resource implications: perioperative FLOT and high rates of curative surgery require reliable access to drugs, perioperative support, and inpatient capacity, while residual advanced disease often entails adjuvant therapy and closer follow-up. Accordingly, our outcomes should be interpreted alongside the evolving reimbursement environment in Kazakhstan, where recent tariff shifts may affect the affordability and sustainability of modern perioperative care.

The observed decline in tariffs for oncological care in late 2024 and 2025 requires interpretation within the broader context of health policy reforms in Kazakhstan. Recent regulatory changes have introduced new mechanisms for medicine and medical device pricing. Specifically, Order № 110 (December 2024) revised the rules on price regulation by narrowing the definition of the registered price to include only the manufacturer's maximum price, while excluding costs such as marketing, customs clearance, and transportation. In parallel, the list of reference countries for external price benchmarking was modified, and documentation requirements for pricing approvals were simplified. These changes may have resulted in overall cost reductions reflected in the updated tariffs [22, 23]

Moreover, Kazakhstan is implementing a multi-stage deregulation of pharmaceutical pricing between 2022 and 2026. The phased withdrawal of state control beginning with over-the-counter medicines, followed by prescription drugs and antibiotics is intended to stimulate market competition. While primarily focused on pharmaceuticals, this broader shift in pricing policy likely influenced tariff calculations for clinical cost groups, contributing to the downward adjustments observed in oncology service reimbursement [24].

Although tariff reductions align with governmental efforts to optimize health expenditures, their practical implications for oncology care are complex. The ~19% decline in inpatient and outpatient

tariffs from peak levels in January 2024 risks creating a mismatch between reimbursement rates and the actual cost of delivering modern, resource-intensive regimens such as FLOT [8]. These regimens not only require high-cost cytotoxic agents but also extensive supportive care, imaging, and prolonged inpatient stays. If tariffs do not adequately reflect these expenditures, medical organizations may face financial strain, leading to cross-subsidization from other service areas or potential limitations in access to advanced treatment protocols.

At the health system level, sustained underfunding relative to actual costs could undermine quality of care, discourage adoption of innovative therapies, and exacerbate regional disparities in access to cancer treatment. Conversely, proponents of tariff reduction argue that aligning reimbursement with simplified pricing structures can improve efficiency and curb excessive spending. Balancing these perspectives remains a critical challenge for policymakers in ensuring equitable and sustainable oncology care financing.

Our data reveal ongoing challenges in achieving nodal clearance and tumor downstaging despite modern perioperative chemotherapy. This may reflect inherent tumor biology, patient comorbidities, or treatment delays. Incorporation of molecular and predictive biomarkers could refine patient selection, enabling a more personalized approach to perioperative treatment.

This study provides the first comprehensive, real-world dataset on perioperative FLOT chemotherapy in Central Asia, addressing a critical knowledge gap in an underrepresented region. By incorporating economic considerations, it offers valuable insights into the financial impact and resource allocation challenges

associated with advanced gastric cancer treatment in Kazakhstan. Furthermore, the detailed reporting of treatment exposure, pathological response, and toxicity contributes to a deeper understanding of the real-world feasibility and safety of perioperative chemotherapy beyond the confines of controlled clinical trial settings.

*Limitations.* Being a single-center retrospective analysis, it is prone to inherent selection and information biases, which may restrict the broader applicability of the results. The absence of long-term survival data restricts the ability to draw conclusions regarding ultimate clinical benefit and comparative effectiveness of the perioperative chemotherapy regimen. Additionally, limited molecular and biomarker analyses prevented exploration of personalized treatment strategies. Finally, treatment-related toxicity was not systematically assessed, as such data were inconsistently captured in medical records, and the lack of patient-reported outcomes may have led to underestimation of the true treatment burden.

Prospective multicenter studies with longer follow-up are needed to validate these findings and assess survival outcomes. Further research should focus on optimizing perioperative regimens, integrating predictive biomarkers, and enhancing supportive care measures tailored to resource-limited healthcare settings like Kazakhstan. Future prospective studies should incorporate comprehensive toxicity evaluation to better inform supportive care strategies and optimize treatment outcomes. Economic evaluations embedded within such studies will be critical to inform sustainable policy decisions.

## 5. Conclusion

In this first real-world evaluation from Kazakhstan, perioperative FLOT proved feasible and deliverable in routine practice, yielding frequent curative resections and meaningful tumor regression, although complete pathologic response was uncommon and residual locally advanced disease remained frequent. Regimen choice substantially affected direct costs, and

recent tariff volatility suggests a mismatch between reimbursement and actual expenditures for modern perioperative care. These findings support continued use of FLOT as the clinical standard while underscoring the need to align tariffs with real-world costs, strengthen supportive care to maintain dose intensity, and expand biomarker-guided strategies. Prospective, multi-center

studies capturing survival, toxicity, patient-reported outcomes, and formal cost-effectiveness are needed to inform policy and optimize outcomes in the Kazakhstani context.

**Conflict of Interest.** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Funding.** This research was funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan grant number BR24992950 (“Creation and Implementation of Innovative Treatment Methods for Oncological

Diseases”) and the APC was funded by the same grant.

**Author Contributions.** TS, ZK: Data curation, Formal analysis, Investigation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. TK, DK: Formal analysis, Investigation, Software, Writing – review & editing. AM: Methodology, Project administration, Resources, Writing – original draft, Writing – review & editing. ZB: Conceptualization, Funding acquisition, Resources, Supervision, Writing – review & editing.

**Data Availability Statement.** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## References

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Website. [Cited 14 Aug 2025]. Available from URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Lin, J. L., Lin, J. X., Lin, G. T., Huang, C. M., Zheng, C. H., Xie, J. W., Li, P. (2024). Global incidence and mortality trends of gastric cancer and predicted mortality of gastric cancer by 2035. *BMC Public Health*, 24(1), 1763. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19104-6>
3. Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., Kasper, S., Hofheinz, R. D. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393(10184), 1948-1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
4. Haier, J., & Schaefer, J. (2022). Economic perspective of cancer care and its consequences for vulnerable groups. *Cancers*, 14(13), 3158. <https://doi.org/10.3390/cancers14133158>
5. You, C., Zhang, J., Lei, J., Fu, W., Liu, M., Cai, H., Li, N. (2025). Cost-effectiveness of perioperative durvalumab plus neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer in the United States. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 17, 17588359251357519. <https://doi.org/10.1177/17588359251357519>
6. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C. (2017). TNM. *Classification des tumeurs malignes. 8e éd. Cassini*. [https://rus.logobook.kz/af/2256187/320/9785986570631\\_1\\_TNM.pdf](https://rus.logobook.kz/af/2256187/320/9785986570631_1_TNM.pdf)
7. Ogston, K. N., Miller, I. D., Payne, S., Hutcheon, A. W., Sarkar, T. K., Smith, I., ... & Heys, S. D. (2003). A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*, 12(5), 320-327. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(03)00106-1)
8. Об утверждении Правил закупки услуг у организаций здравоохранения по оказанию медицинской помощи в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2020 года № ДСМ-242/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 10 декабря 2020 года под № 21744. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021744>

Ob utverzhdenii Pravil zakupki uslug u organizacij zdravooxraneniya po okazaniyu medicinskoj pomoshhi v ramkax garantirovannogo ob`ema besplatnoj medicinskoj pomoshhi i (ili) v sisteme obyazatel`nogo social`nogo medicinskogo straxovaniya (On approval of the Rules for the procurement of services from healthcare organizations for the provision of medical care within the framework of the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social health insurance) [in Russian]. Prikaz Ministra zdravooxraneniya Respubliki Kazaxstan ot 8 dekabrya 2020 goda № DSM-242/2020. Zaregistrovan v Ministerstve yusticii Respubliki Kazaxstan 10 dekabrya 2020 goda pod № 21744. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021744>

9. Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 октября 2020 года № 21550. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021550>

Ob utverzhdenii tarifov na medicinskie uslugi, predostavlyayemy`e v ramkax garantirovannogo ob`ema besplatnoj medicinskoj pomoshhi i v sisteme obyazatel`nogo social`nogo medicinskogo straxovaniya (On approval of tariffs for medical services provided within the framework of the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance) [in Russian]. Prikaz i.o. Ministra zdravooxraneniya Respubliki Kazaxstan ot 30 oktyabrya 2020 goda № ҚР ДСМ-170/2020. Zaregistrovan v Ministerstve yusticii Respubliki Kazaxstan 30 oktyabrya 2020 goda № 21550. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021550>

10. Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Meyer, L. R. (2017). *AJCC cancer staging manual* (Vol. 1024). M. B. Amin, S. B. Edge, & F. L. Greene (Eds.). New York: Springer. <https://link.springer.com/book/9783319406176?>

11. Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и признании утратившими силу некоторых решений Правительства Республики Казахстан. Постановление Правительства Республики Казахстан от 16 октября 2020 года № 672. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2000000672>

12. Ob utverzhdenii perechnya garantirovannogo ob`ema besplatnoj medicinskoj pomoshhi i priznaniu utrativshimi silu nekotory`x reshenij Pravitel`stva Respubliki Kazaxstan (On approval of the list of guaranteed volume of relevant medical care and recognition of certain decisions of the Government of the Republic of Kazakhstan as invalid) [in Russian]. Postanovlenie Pravitel`stva Respubliki Kazaxstan ot 16 oktyabrya 2020 goda № 672. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2000000672>

13. Yıldız, İ., Özer, L., Taşçı, E. Ş., Bayoglu, I. V., Aytac, E. (2023). Current trends in perioperative treatment of resectable gastric cancer. *World journal of gastrointestinal surgery*, 15(3), 323. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i3.323>

14. Egebjerg, K., Andersen, T. S., Bæksgaard, L., Garbyal, R., Siemsen, M., Achiam, M., & Mau-Sørensen, M. (2024). Implementation of perioperative FLOT compared to ECX/EOX chemotherapy regimens in resectable esophagogastric adenocarcinomas: an analysis of real-world data. *Acta Oncologica*, 63, 35431. <https://doi.org/10.2340/1651-226X.2024.35431>

15. Takei, S., Kawazoe, A., Jubashi, A., Komatsu, M., Sato, K., Mishima, S., Shitara, K. (2024). Safety and efficacy of perioperative FLOT regimen in Japanese patients with gastric, esophagogastric junction, or esophageal adenocarcinoma: A single-institution experience. *ESMO Gastrointestinal Oncology*, 4, 100050. <https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2024.100050>

16. Moehring, C., Mańczak, A., Timotheou, A., Sadeghlar, F., Zhou, T., Mahn, R., Gonzalez-Carmona, M. A. (2023). Perioperative therapy with FLOT4 significantly increases survival in patients with gastroesophageal and gastric cancer in a large real-world cohort. *International Journal of Cancer*, 153(3), 609-622. <https://doi.org/10.1002/ijc.34511>

17. Ozden, E., Isik, U., Cakmak, Y., Uslu, H., Tosun, M., Sahin, E., Uygun, K. (2020). P-6 Perioperative FLOT: Tolerability, pathological response rates, and the role of adjuvant phase. *Annals of Oncology*, 31, S90-S91. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.088>

18. Al-Batran, S. E., Hofheinz, R. D., Pauligk, C., Kopp, H. G., Haag, G. M., Luley, K. B., Tannapfel, A. (2016). Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The lancet oncology*, 17(12), 1697-1708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9)

19. Kee, W., Ng, K. Y. Y., Liong, S. Z., Zhou, S., Chee, S. K., Lim, C. W., Ng, M. C. H. (2024). Real-world outcomes for localised gastro-oesophageal adenocarcinoma cancer treated with perioperative FLOT and prophylactic GCSF support in a single asian centre. *Cancers*, 16(21), 3697. <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/21/3697#>

20. Rencuzogullari, A., Karahan, S. N., Selcukbiricik, F., Lacin, S., Taskin, O. C., Saka, B., Balik, E. (2025). The New Era of Total Neoadjuvant FLOT Therapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer: A Propensity-Matched Comparison With Standard Perioperative Therapy. *Journal of Surgical Oncology*, 131(3), 417-426. <https://doi.org/10.1002/jso.27934>

21. Janjigian, Y. Y., Al-Batran, S. E., Wainberg, Z. A., Muro, K., Molena, D., Van Cutsem, E., Taberero, J. (2025). Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503701>

22. Shitara, K., Rha, S. Y., Wyrwicz, L., Oshima, T., Karaseva, N., Osipov, M., KEYNOTE-585 Investigators. (2025). Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as Perioperative Therapy in Locally Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Final Analysis of the Randomized, Phase III KEYNOTE-585 Study. *Journal of Clinical Oncology*, JCO-25. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00486>

23. О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-247/2020 "Об утверждении правил регулирования, формирования предельных цен и наценки на лекарственные средства, а также медицинские изделия в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования". Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2024 года № 110. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 25 декабря 2024 года № 35521. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2400035521/history>

О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-247/2020 Об утверждении правил регулирования, формирования предельных цен и наценки на лекарственные средства, а также медицинские изделия в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования (On approval of the rules for regulation, formation of maximum prices and markups for medicines, as well as medical devices within the framework of the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social health insurance) [in Russian]. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2024 года № 110. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 25 декабря 2024 года № 35521. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2400035521/history>

24. Zhumekenova A., Baitimova A. Government regulation of prices for medicines and medical devices in the Republic of Kazakhstan. GRATA International. 2024 Jun 19. Website. [Cited 10 Jul 2025] Available from URL: <https://gratanet.com/publications/government-regulation-of-prices-for-medicines-and-medical-devices-in-the-republic-of-kazakhstan>

## Қазақстандағы асқазан обырына отадан кейінгі химиотерапияның нақты өмірлік тәжірибесі: Клиникалық нәтижелер және экономикалық аспектілер

[Сарина Т.](#)<sup>1</sup>, [Қайназаров Т.](#)<sup>2</sup>, [Ковальчук Д.](#)<sup>3</sup>, [Бүркітбаев Ж.](#)<sup>4</sup>, [Манатова А.](#)<sup>5</sup>,  
[Қуаныш Ж.](#)<sup>6</sup>, [Жарлыганова Д.](#)<sup>7</sup>, [Шалекенов С.](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Көпсалалы хирургиялық орталық, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup>Мамандандырылған дәрілік терапия бөлімі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup>Мамандандырылған дәрілік терапия бөлімі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>4</sup>Басқарма төрағасы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>5</sup>Ғылыми менеджмент бөлімі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>6</sup>Ғылыми менеджмент бөлімі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>7</sup>Ғылыми менеджмент бөлімі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>8</sup>Басқарма төрағасының бірінші орынбасары, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан

### Түйіндемe

**Кіріспе.** Қазақстанда асқазан обыры қоғамдық денсаулық сақтау үшін маңызды мәселе болып отыр. Жергілікті таралған, резектабельді ісіктерде отаға дейінгі FLOT стандарт болып саналады, алайда Орталық Азиядан нақты клиникалық деректер емнің ұзақтығы, патологиялық жауап, уыттылық және шығындар бойынша шектеулі.

**Зерттеудің мақсаты.** Қазақстандағы резектабельді асқазан обыры бар науқастарда отаға дейінгі FLOT химиотерапиясының нақты клиникалық нәтижелерін және экономикалық қырларын бағалау.

**Әдістері.** 2020–2024 жылдары Астана қаласындағы Ұлттық ғылыми онкология орталығында резектабельді асқазан аденокарциномасы бар науқастарға жүргізілген отаға дейінгі химиотерапияға ретроспективті бір-орталықты когорттық зерттеу жүргізілді. Медициналық құжаттар мен ұлттық тарифтік деректерден бастапқы клиникалық сипаттамалар, химиотерапия курстары, жанама әсерлер, хирургиялық нәтижелер, ісік регрессі және емдеу схемаларының шығындары алынды.

**Нәтижесі.** 74 науқас (орташа жас - 57,4 жас; 71,6% ер адамдар) талданды. Неоадьювантты FLOT курсы 86,5% аяқтады (төрт цикл - 81,1%); 74,3%-ына тотальды гастрэктомиа жасалды, ал R0 резекциясына 82,4%-ында қол жеткізілді. Гистопатологиялық регресс науқастардың едәуір бөлігінде байқалды, бірақ толық жауаптар сирек кездесіп, жиі жергілікті таралған және/немесе лимфа түйіндері зақымдалған ауру сақталды. Көпшілік науқастар адьювантты химиотерапияны бастады. Неоадьювантты ем кезінде уыттылық 62,1%-ында тіркелді, оның ішінде 3-4 дәрежелі нейтропения - 18,9%, ауруханаға жатқызу - 12,2%. Экономикалық талдау бойынша XELOX ең төмен тікелей шығынды көрсетті; XELOX-пен салыстырғанда, FOLFOX пен FLOT шығындары сәйкесінше шамамен 13% және 31% жоғары болды, ал FLOT үшін тарифтік тұрақсыздық аясында ең үлкен өзгергіштік байқалды.

**Қорытынды.** Отаға дейінгі FLOT күнделікті тәжірибеде қолдануға қолайлы, ол жиі R0 резекциясына және ісіктің айтарлықтай регрессіне қол жеткізеді, бірақ толық жауаптар сирек. Жоғары тікелей шығындар мен тарифтік тұрақсыздықты ескере отырып, басымдықтар шығындарды өтеуді нақты шығындармен сәйкестендіру және биомаркерге негізделген, қолдау терапиясы оңтайландырылған тәсілдерді көп-орталықты проспективті зерттеулерде бағалау.

**Түйін сөздер:** асқазан обыры, отаға дейінгі химиотерапия, FLOT, патологиялық жауап, нақты деректер, денсаулық сақтау экономикасы, Қазақстан.

## Опыт применения периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике в Казахстане: Клинические исходы и экономические аспекты

[Сарина Т.](#)<sup>1</sup>, [Кайназаров Т.](#)<sup>2</sup>, [Ковальчук Д.](#)<sup>3</sup>, [Бүркітбаев Ж.](#)<sup>4</sup>, [Манатова А.](#)<sup>5</sup>,  
[Куаныш Ж.](#)<sup>6</sup>, [Жарлыганова Д.](#)<sup>7</sup>, [Шалекенов С.](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный хирургический центр, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Отделение специализированной лекарственной терапии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

<sup>3</sup> Отделение специализированной лекарственной терапии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

<sup>4</sup> Председатель Правления, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

<sup>5</sup> Отдел научного менеджмента, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

<sup>6</sup> Отдел научного менеджмента, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

<sup>7</sup> Отдел научного менеджмента, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

<sup>8</sup> Первый заместитель Председателя Правления, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

### Резюме

**Введение.** Рак желудка остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в Казахстане. Периоперационная схема FLOT является стандартом при местно-распространенном резектабельном заболевании, однако реальные данные из Центральной Азии - особенно по вопросам интенсивности лечения, патологического ответа, токсичности и затрат - ограничены.

**Цель исследования.** Оценить реальные клинические результаты и экономические аспекты применения периоперационной химиотерапии по схеме FLOT у пациентов с резектабельным раком желудка в Казахстане.

**Методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка, получавших периоперационную химиотерапию в Национальном научном онкологическом центре (Астана) в 2020–2024 гг. Из медицинских записей и национальных тарифных документов были собраны данные о клинических характеристиках, проведении химиотерапии, нежелательных явлениях, хирургических исходах, гистопатологическом регрессе опухоли и прямых затратах на схемы лечения.

**Результаты.** В анализ включены 74 пациента (средний возраст 57,4 года; 71,6% мужчины). Неоадьювантный FLOT завершили 86,5% (четыре цикла - 81,1%); тотальная гастрэктомия выполнена у 74,3%, резекция R0 достигнута в 82,4%. Гистопатологический регресс отмечен у значительной части пациентов, хотя полные ответы встречались редко, и часто сохранялось местно-распространенное и/или узловое поражение. Большинство пациентов начали адьювантную химиотерапию. Во время неоадьювантного лечения токсичность зарегистрирована у 62,1%, включая нейтропению 3–4 степени у 18,9% и госпитализации у 12,2%. Экономический анализ показал, что схема XELOX имела наименьшие прямые затраты; по сравнению с XELOX, расходы для FOLFOX и FLOT были выше примерно на 13% и 31% соответственно, при наибольшей вариабельности для FLOT на фоне колебаний национальных тарифов.

**Выводы.** Периоперационный FLOT осуществим в рутинной практике, обеспечивая высокую частоту резекций R0 и значимый регресс опухоли, хотя полные ответы остаются редкостью. С учетом более высоких прямых затрат и тарифной нестабильности приоритетами являются согласование возмещения расходов с реальными затратами и проведение проспективных многоцентровых исследований с оценкой биомаркеров и оптимизированной поддерживающей терапии.

**Ключевые слова:** рак желудка, периоперационная химиотерапия, FLOT, патологический ответ, реальные данные, фармакоэкономика, Казахстан.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj003>

# Assessment of treatment adherence in patients with arterial hypertension

[Akbayan Markabayeva](#)<sup>1</sup>, [Aiman Kerimkulova](#)<sup>2</sup>, [Sultan Kuat](#)<sup>3</sup>, [Yerkezhan Zekenova](#)<sup>4</sup>,  
[Ayagyozy Umbetzhanova](#)<sup>5</sup>, [Zhazira Kydyrbayeva](#)<sup>6</sup>

Received: 17.04.2025

Accepted: 5.05.2025

Published: 30.08.2025

\* Corresponding author:

Akbayan Markabayeva,

E-mail: [Akbayan-rk@mail.ru](mailto:Akbayan-rk@mail.ru)

Citation: Astana Medical Journal,  
2025, 125 (4), amj003.

This work is licensed under a Creative  
Commons Attribution 4.0 International  
License

<sup>1</sup> PhD, Associate Professor-Researcher of the Department of Family Medicine №2, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> Candidate of medical sciences, professor, head of the Department of Family Medicine №2, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup> Intern, Specialty General Medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>4</sup> Assistant of the Department of Family Medicine №2, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>5</sup> PhD, Associate Professor-Researcher of the Department of General practice with the course of evidence based medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>6</sup> Assistant professor of Family medicine, Astana medical university, Astana, Kazakhstan



## Abstract

According to the World Health Organization, approximately 1.28 billion individuals aged 30 to 79 years suffer from arterial hypertension. A critical factor in disease management and reducing the risk of complications is patient adherence to therapy; however, up to 66% of patients do not comply with the prescribed treatment regimen. The aim of this review is to identify the primary factors influencing non-adherence to treatment among patients with arterial hypertension.

A literature search was conducted using the PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, and The Lancet databases. Studies and reviews published in the last 10 years in both Russian and English were included.

The analysis revealed that adherence to hypertension treatment is a multifactorial process influenced by sex, age, the number of antihypertensive medications taken, presence of comorbid conditions, lifestyle, income level, place of residence, and social support. Women demonstrate higher adherence levels compared to men, and elderly patients more frequently comply with the prescribed therapeutic regimen. In low-income countries, socioeconomic factors play a significant role, including low awareness of the disease and its complications, as well as insufficient adherence to therapy. Patients in rural areas often face limited access to qualified medical care, which negatively impacts blood pressure control. Simplification of therapy

regimens—particularly through the use of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs in a single tablet—was identified as one of the most effective methods to improve adherence. Lifestyle modifications, including dietary compliance, regular physical activity, and stress management, also contribute to improved treatment adherence and blood pressure control.

Thus, improving patient adherence to hypertension treatment requires a comprehensive approach encompassing individualized treatment regimens and patient-centered strategies such as educational programs, social support, and reduction of economic barriers. Future research should focus on developing effective interventions aimed at enhancing hypertension control and reducing the socioeconomic burden of this disease on healthcare systems worldwide.

**Keywords:** medication adherence, arterial hypertension, treatment adherence.

## 1. Introduction

Arterial hypertension is defined as a condition characterized by a sustained increase in systolic blood pressure (SBP)  $\geq 140$  mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mmHg (1,2). According to the World Health Organization (WHO) (3), approximately 1.28 billion individuals aged 30–79 years are affected by arterial hypertension. Nearly half (46%) of those diagnosed with hypertension are unaware of their condition (3–6). Currently, a significant proportion of hypertensive patients—about 67%—are detected in low- and middle-income countries, placing an additional burden on healthcare systems that must simultaneously address both communicable and non-communicable diseases (7–11).

Poor adherence to pharmacological treatment remains a critical issue in contemporary cardiology (12–16). According to the clinical guidelines of the European Society of Cardiology, therapeutic inertia—the failure of healthcare providers to intensify treatment in response to uncontrolled blood pressure—is a significant contributor to poor patient adherence (17).

Overall, 43% to 66% of patients with arterial hypertension fail to follow prescribed treatment regimens and monitoring protocols (18–23). These findings are supported by data obtained using the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) (24), a validated instrument used to assess patient adherence to antihypertensive therapy (18,25,26). This scale also enables patients to independently identify barriers to medication adherence with greater accuracy (27–32). Approximately 40% of patients discontinue antihypertensive medications within the first year of treatment (33), and about 10% do not take their medications daily (34). Furthermore, nearly 50% of patients do not adhere to the prescribed medication regimen (35–42). Multiple studies have shown that men are generally less adherent to treatment compared to women (16,43–49).

### Objective

To identify the key factors contributing to non-adherence to therapy among patients with arterial hypertension.

## 2. Materials and Methods

This literature review employed a systematic approach to the search and analysis of scientific and clinical studies focused on treatment adherence among patients of different sexes, ages, and ethnic backgrounds.

Relevant publications were retrieved from established databases and journals, including PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, and *The Lancet*. The primary aim of the search was to identify studies that

describe the main causes of non-adherence to therapy and explore differences among various population groups. Priority was given to articles providing clinically and statistically significant findings, as well as comprehensive evaluations of the research topic.

The key search terms included: “medication adherence,” “arterial hypertension,” and “treatment adherence.” Articles were selected based on the following inclusion criteria: publications in English or Russian, and availability of full-text access.

During the initial search stage, approximately 150 publications were identified. After removing duplicates and screening titles and abstracts, 120 studies were retained for in-depth analysis. Based on full-text evaluation and adherence to inclusion criteria, a total of 92 articles were ultimately included in the review. These studies provided the most reliable and relevant data pertaining to the stated research objective.

### 3. Results

#### 1. Sex and Age Differences in Adherence to Hypertension Therapy

In a study by Mathilde Lefort et al. (43), women demonstrated higher adherence to antihypertensive

therapy compared to men (69% vs. 58%, respectively). A similar trend was observed across various age groups (Table 1).

**Table 1 - Characteristics of Antihypertensive Treatment Adherence Among Women and Men According to Lefort et al., % (43)**

Category	Women (%)	Men (%)	P-value
Overall adherence	69.0	58.0	0,0001
Age group			
55-65 years	62.4	47.9	0.001
65-80 years	71.2	60.3	0.020
80+ years	69.7	62.9	0.001

Elderly patients with arterial hypertension tend to demonstrate higher levels of treatment adherence. For instance, the study by Gavrilova et al. showed that, on

#### 2. The Impact of Socioeconomic Factors on Adherence to Hypertension Therapy

One of the largest studies in this field, the PURE study (51), which included 142,042 patients from 17 countries, investigated the role of awareness, income level, and education in treatment adherence. The study demonstrated that in low-income countries (e.g., Bangladesh, India), only 31.7% of patients with hypertension were taking antihypertensive medications—nearly 15% lower than in high-income countries (46.7%; e.g., Canada, Sweden).

average, patients older than 67 years were more likely to follow their prescribed treatment regimen compared to those aged 60 years and younger (50).

In countries where patients had middle or low income levels, blood pressure control was poorer compared to high-income countries, despite the use of antihypertensive medications. The findings of this study were further supported by other scientific investigations (52–54).

A correlation was also identified between place of residence, income level, and treatment adherence (Table 2) (51,55). In lower-middle- and low-income countries, low adherence rates were observed among rural residents—28.4% and 19.9%, respectively. These

countries also reported poor blood pressure control despite ongoing therapy.

**Table 2 - Characteristics of Patients with Hypertension by Income Level and Treatment Adherence According to Place of Residence, Based on PURE Study Data, % (51)**

Category	Treatment Adherence		Blood Pressure Control	
	Urban Residents	Rural Residents	Urban Residents	Rural Residents
High income	45,6	44,2 (p=0,35)	17,6	16,1 (p=0,14)
Upper-middle income	46,1	46,9 (p=0,29)	15,8	14,7 (p=0,08)
Lower-middle income	41,5	28,4 (p<0,001)	12,4	5,4 (p<0,001)
Low income	36,1	19,9 (p<0,001)	12,8	6,9 (p<0,001)

Patients residing in rural areas were significantly less likely to use antihypertensive medications, which may be attributed to lower levels of education, financial income, and limited access to healthcare services (56). Adherence to therapy and blood pressure control are

### 3. Influence of Family and Social Environment on Adherence to Hypertension Therapy

The study by Jankowska-Polańska (25) aimed to investigate patient adherence to therapy using the widely employed eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). This scale is a structured questionnaire designed for self-assessment of medication-taking behavior (59). The MMAS-8 categorizes patients into three adherence levels: high (score of 8), moderate (6–7), and low (<6) adherence (24). Alongside the MMAS-8, patients were also classified according to the Acceptance of Illness Scale (AIS), which groups patients similarly to MMAS-8. It was found that higher illness acceptance (AIS) correlates with greater adherence to therapy (25). The study included 620 patients, with a mean MMAS-8 score of 7, indicating a substantial proportion of patients with moderate adherence. Patients in relationships demonstrated higher adherence compared to those living alone (high adherence category: 123 vs. 70 individuals).

In the study by Uchmanowicz et al. (5), key factors affecting therapy adherence in elderly patients with arterial hypertension were analyzed. The study utilized the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale (CHBPTS), a 14-item questionnaire assessing adherence across three subscales:

closely linked to patients' knowledge about arterial hypertension and its complications (57). Nevertheless, other studies have found no association between place of residence and adherence, leaving this issue open for further debate (2, 4).

antihypertensive medication intake, reduction of dietary sodium, and appointment keeping (60). The mean overall score was 20.19 (SD  $\pm$  4.05), indicating suboptimal adherence among the elderly cohort (5). The sample consisted of 150 patients (84 women and 66 men) with a mean age of 72.1 years. According to the scale, men scored on average 1.34 points higher than women, confirming lower adherence among male patients, consistent with other studies (61,62). Patients with secondary or higher education exhibited a 1.75-point reduction in the total score, while family social support was associated with a 1.91-point decrease.

The role of social relationships between patients and their family members, friends, and others in influencing adherence to hypertension treatment was explored in the study by Magrin M. E. (63). Marital status (married or cohabitating) did not have a significant impact on disease control (Cohen's  $d = 0.06$ ,  $p > 0.05$ ) (64–67). Social support notably affected patients, manifested for example in family members assisting with monitoring remaining pills, dietary habits, and nutrition ( $p < 0.05$ ) (32,63,68–72). However, among ethnic minority groups,

the effect of moral support was significantly weaker ( $p < 0.05$ ) (73–75).

#### **4. Adherence to Non-Pharmacological Therapy (DASH Diet)**

One of the evidence-based approaches for controlling and reducing blood pressure in patients is the DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (76,77). This diet emphasizes a high intake of vegetables, fruits, whole grains, lean meats, fish, poultry, dairy products, nuts, seeds, and legumes.

It restricts consumption of sodium, saturated fats, trans fats, sugars, sugary beverages, and red meat. The pathophysiological mechanisms underlying blood pressure reduction are supported by several factors (78). First, high potassium intake reduces the tone of vascular smooth muscle, decreases insulin resistance and oxidative stress, and increases renal sodium excretion. Since high sodium intake leads to fluid retention, increased circulating blood volume, cardiac output, and arterial stiffness—contributing to hypertension—the DASH diet helps prevent and manage this condition.

High dietary fiber intake improves cellular insulin sensitivity, reduces inflammatory and oxidative processes, and promotes weight loss. It has been shown that adherence to the DASH diet reduces the risk of hypertension-related complications by 19–25% (79). Potassium, magnesium, and fiber intake play significant roles in the antihypertensive effect (80). On average, systolic blood pressure decreases by 6–11 mmHg and diastolic blood pressure by 3–6 mmHg (77).

In the study by Filippou et al. (81), various patient groups with hypertension were assessed to evaluate the impact of the DASH diet on blood pressure reduction. Among patients with baseline hypertension, systolic blood pressure decreased by an average of 11

mmHg, and diastolic by 6 mmHg. In the subgroup consuming a high sodium diet (>2400 mg/day), blood pressure reduction ranged from 7 to 10 mmHg. Among patients under 50 years old, systolic blood pressure decreased by 9 mmHg and diastolic by 5 mmHg.

Despite the proven efficacy of the DASH diet in blood pressure control, several factors reduce patient adherence. First, socioeconomic barriers such as low education levels, low income, and rural residence contribute to insufficient awareness of the diet's benefits (82,83). Second, established dietary habits and taste preferences—including high sodium intake and insufficient fiber consumption—impede adherence (79). Finally, psycho-emotional barriers such as lack of motivation, insufficient social support, and stress also play a role (79). These factors collectively reduce adherence by approximately 20–30% (79,82,83).

#### **5. Complexity of Therapy Regimens and the Impact of Comorbidities on Adherence to Hypertension Treatment**

According to the data presented in Table 3, an increase in the number of medications in patients' regimens is associated with decreased adherence. When taking a single pill, adherence rates between women and men showed no significant differences (70.3% and 65.2%, respectively). However, adherence among men sharply declined to 45% when taking two pills. For patients taking three or more antihypertensive medications, adherence decreased markedly in both sexes, with rates of 47.1% in women and 37.4% in men. Similar trends have been reported in other studies (84–86). It has also been noted that elderly patients are more likely to adhere to medication regimens when dosing schedules are simple rather than complex (87,88).

**Table 3 - Adherence to Therapy According to the Number of Antihypertensive Medications Taken by Women and Men, Based on Lefort et al., % (43)**

Category	Women (%)	Men (%)	P-value
# of AHDs			
1 drug	70.3	65.2	0,0001
2 drugs	68.5	45.0	0,0001
3+ drugs	47.1	37.4	0,0001

AHDs – antihypertensive drugs

The presence of two or more comorbid conditions was associated with reduced patient adherence to medication compared to those without comorbidities (16,89,90). For example, patients with hypertension and ischemic heart disease (IHD) demonstrated poorer adherence to medication use, salt intake reduction, and regular follow-up visits (91). Conversely, patients with a longer duration of illness

showed a higher tendency to adhere to treatment ( $P = 0.009$ ; OR = 0.909; 95% CI: 0.846–0.976), which can be explained by increased awareness of hypertension-related risks (34,44,92). These patients were more likely to engage in preventive measures, such as reducing salt consumption, maintaining regular physical activity, controlling body weight, managing stress, and monitoring blood pressure.

## 4. Discussion

Importantly, our analysis highlights the multifactorial nature of adherence to antihypertensive treatment. Sociodemographic variables—including sex, age, marital status, and the broader social environment—exert measurable influence on patient compliance. For instance, older patients and women were more likely to adhere to treatment recommendations, possibly due to higher health-seeking behavior and perception of risk. In contrast, patients in rural areas and those of lower socioeconomic status demonstrated poorer adherence, likely due to limited access to healthcare services, lower health literacy, and financial constraints.

The complexity of these factors necessitates a patient-centered approach to hypertension management. Tailoring interventions to individual patient profiles—including comorbidities, lifestyle, and psychosocial context—may improve engagement and therapeutic

outcomes. Moreover, simplification of treatment regimens through the use of fixed-dose combinations can reduce pill burden and improve adherence.

To address systemic barriers, effective strategies should integrate patient education programs, community-based outreach, and digital health tools aimed at reinforcing long-term engagement with treatment. These approaches are particularly critical in resource-limited settings, where healthcare access and continuity remain suboptimal.

Taken together, our findings advocate for a multidimensional intervention model that incorporates pharmacologic, behavioral, and system-level components to enhance treatment adherence and achieve sustained blood pressure control in diverse patient populations.

## 5. Conclusion

A crucial factor influencing disease control and the reduction of complications related to arterial

hypertension is patient adherence to therapy. Our literature analysis demonstrated that adherence is a

multifactorial process involving sex, age, number of antihypertensive medications taken, presence or absence of comorbid conditions, lifestyle, income level, place of residence, and social support.

It was found that, overall, female patients exhibit higher adherence levels compared to male patients, and elderly patients are more likely to follow the prescribed therapeutic regimen. Moreover, an increase in the number of antihypertensive medications is associated with a negative trend in adherence, particularly among men.

In low-income countries, socioeconomic factors play a significant role, with lower awareness of the disease itself, its complications in the absence of control, and insufficient adherence to therapy. Patients residing in rural areas more frequently face limited access to qualified healthcare, adversely affecting blood pressure control.

Thus, improving adherence to hypertension treatment requires a multifaceted and comprehensive approach, including individualized treatment regimens, patient-centered strategies such as educational interventions, social support, and the reduction of economic barriers. We conclude that future research should focus on developing and implementing effective interventions that enhance blood pressure control and reduce the socioeconomic burden of hypertension on healthcare systems worldwide.

Simplification of therapy regimens, including the prescription of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs in a single pill, was identified as one of the most effective methods to improve adherence. Patient knowledge about their illness and its complications also has a considerable impact, underscoring the importance of implementing educational programs and preventive measures at the outpatient level.

Lifestyle modification, such as adherence to the DASH diet combined with regular physical activity and stress management, positively influences treatment adherence and improves blood pressure control. However, adherence to these recommendations may be hindered by factors such as low income, education level, and social barriers.

#### **Conflict of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Author Contributions**

All authors contributed to the revisions of this manuscript, approved the final version, and agreed to be accountable for the content provided.

#### **Funding Source**

This work was supported by the Young Scientists Grant No. 0123RK01098 under the project "Jas Galym." The project supervisor is A.M. Markabayeva.

## **References**

1. McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., Touyz, R. M. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European heart journal*, 45(38), 3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
2. World Health Organization. (2022). *Noncommunicable disease facility-based monitoring guidance: framework, indicators and application*. World Health Organization. <https://books.google.kz/>
3. Jordan, J., Kurschat, C., Reuter, H. (2018). Arterielle Hypertonie. *Dtsch Arztebl*, 115(33/34), 557-67. <https://api.aerzteblatt.de/pdf/115/33/m557.pdf>
4. Burnier, M., Egan, B. M. (2019). Adherence in hypertension: a review of prevalence, risk factors, impact, and management. *Circulation research*, 124(7), 1124-1140. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>

5. Uchmanowicz, B., Chudiak, A., Uchmanowicz, I., Rosińczuk, J., Froelicher, E. S. (2018). Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension. *Clinical interventions in aging*, 2425-2441. <https://doi.org/10.2147/CIA.S182881>
6. Choudhry, N. K., Kronish, I. M., Vongpatanasin, W., Ferdinand, K. C., Pavlik, V. N., Egan, B. M., American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. (2022). Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 79(1), e1-e14. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000203>
7. Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., Toplak, H. (2015). European guidelines for obesity management in adults. *Obesity facts*, 8(6), 402-424. <https://doi.org/10.1159/000442721>
8. World Health Organization. (2023). *Global report on hypertension: the race against a silent killer*. World Health Organization. <https://books.google.kz/>
9. Villafuerte, F. U., Cànaves, J. L., Montalvo, P. L., Sancho, M. L. M., Oliver, B. O., Flores, P. B., Carratalà, F. R. (2020). Effectiveness of a multifactorial intervention, consisting of self-management of antihypertensive medication, self-measurement of blood pressure, hypocaloric and low sodium diet, and physical exercise, in patients with uncontrolled hypertension taking 2 or more antihypertensive drugs: The MEDICHY study. *Medicine*, 99(17), e19769. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019769>
10. Lima dos Santos, L., Codogno, J. S., Camilo Turi-Lynch, B., Araujo, M. Y. C., Fernandes, R. A., de Oliveira Gomes, G. A., Anokye, N. (2023). Interrelationship between arterial hypertension, health service costs, therapeutic treatment and physical activity. *BMC Primary Care*, 24(1), 164. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12875-023-02120-7#citeas>
11. Feriato, K. T., Gusmão, J. L. D., Silva, A., Santos, C. A. D., Pereira, R. S. F., Amendola, F. (2018). Antihypertensive treatment adherence in workers of a General Hospital. *Revista brasileira de enfermagem*, 71(4), 1875-1882. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0469>
12. Payne, K. A., Esmonde-White, S. (2000). Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence?. *Current hypertension reports*, 2(6), 515-524. <https://doi.org/10.1007/s11906-996-0035-6>
13. Uludag, A., Sahin, E. M., Agaoglu, H., Gungor, S., Ertekin, Y. H., Tekin, M. (2016). Are blood pressure values compatible with medication adherence in hypertensive patients?. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 19(4), 460-464. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.180060>
14. Sudharsanan, N., Ali, M. K., McConnell, M. (2021). Hypertension knowledge and treatment initiation, adherence, and discontinuation among adults in Chennai, India: a cross-sectional study. *BMJ open*, 11(1), e040252. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040252>
15. Caceres, C., Lora, A. J., Villabona, S. J., Rocha, M. C., Camachoi, P. A. (2023). Adherence to pharmacological treatment in non-communicable chronic diseases in the Colombian population: Systematic review and meta-analysis. *Biomédica*, 43, 51-65. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7077>
16. Georges CMG, Ritscher S, Pappaccogli M, Petit G, Lopez-Sublet M, Bapolisi A, et al. Psychological determinants of drug adherence and severity of hypertension in patients with apparently treatment-resistant vs. controlled hypertension. *Blood Press*. 2022;31(1):169–77. <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2099346>
17. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/33/3021/5079119>

18. Abegaz, T. M., Shehab, A., Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., Elnour, A. A. (2017). Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(4), e5641. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005641>
19. Akkara, A., Rdissi, A., Amamou, K. (2019). Predictors of Poor Adherence to Hypertension Treatment. *La Tunisie medicale*, 97(4), 564-571. <https://europepmc.org/article/med/31729707>
20. Peña-Valenzuela, A. N., Ruiz-Cervantes, W., Barrios-Olán, C., Chávez-Aguilasocho, A. I. (2023). Doctor-patient relationship and therapeutic adherence in patients with arterial hypertension. *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 61(1), 55-60. <https://europepmc.org/article/med/36542507>
21. Fongwa, M. N., Nandy, K., Yang, Q., Hays, R. D. (2015). The facilitators of and barriers to adherence to hypertension treatment scale. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 30(6), 484-490. <https://doi.org/10.1097/JCN.000000000000206>
22. Lane, D., Lawson, A., Burns, A., Azizi, M., Burnier, M., Jones, D. J., Endorsed by the European Society of Hypertension (ESH) Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence. (2022). Nonadherence in hypertension: how to develop and implement chemical adherence testing. *Hypertension*, 79(1), 12-23. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17596>
23. Vancini-Campanharo, C. R., Oliveira, G. N., Andrade, T. F. L., Okuno, M. F. P., Lopes, M. C. B. T., Batista, R. E. A. (2015). Systemic Arterial Hypertension in the Emergency Service: medication adherence and understanding of this disease. *Revista latino-americana de enfermagem*, 23(6), 1149-1156. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0513.2660>
24. Moon, S. J., Lee, W. Y., Hwang, J. S., Hong, Y. P., Morisky, D. E. (2017). Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS one*, 12(11), e0187139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187139>
25. Jankowska-Polańska, B., Chudiak, A., Uchmanowicz, I., Dudek, K., Mazur, G. (2017). Selected factors affecting adherence in the pharmacological treatment of arterial hypertension. *Patient preference and adherence*, 363-371. <https://doi.org/10.2147/PPA.S127407>
26. Lee, G. K., Wang, H. H., Liu, K. Q., Cheung, Y., Morisky, D. E., Wong, M. C. (2013). Determinants of medication adherence to antihypertensive medications among a Chinese population using Morisky Medication Adherence Scale. *PLoS one*, 8(4), e62775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062775>
27. Esquivel Garzón, N., Díaz Heredia, L. P. (2019). Validity and reliability of the treatment adherence questionnaire for patients with hypertension. *Investigacion y educacion en enfermeria*, 37(3). [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-53072019000300009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-53072019000300009&script=sci_arttext)
28. Iranpour, A., Sarmadi, V., Alian Mofrad, A., Mousavinezhad, S. A., Mousavinezhad, S. M., Mohammad Alizadeh, F., Neshat, S. (2022). The Persian version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8): can we trust it?. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(1), 835-840. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01047-7>
29. Martinez-Perez, P., Orozco-Beltrán, D., Pomares-Gomez, F., Hernández-Rizo, J. L., Borrás-Gallen, A., Gil-Guillen, V. F., Carratala-Munuera, C. (2021). Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Atención Primaria*, 53(2), 101942. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.09.007>
30. Al Abboud, S. A., Ahmad, S., Bidin, M. B. L., Ismail, N. E. (2016). Validation of Malaysian versions of perceived diabetes self-management scale (PDSMS), medication understanding and use self-efficacy scale (MUSE) and 8-morisky medication adherence scale (MMAS-8) using partial credit rasch model. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(11), LC01. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15079.8845>

## Артериялық гипертензиясы бар науқастардың емге бейімділігін бағалау

[Маркабаева А.М.](#)<sup>1</sup>, [Керимкулова А.С.](#)<sup>2</sup>, [Қуат С.](#)<sup>3</sup>, [Зекенова Е.М.](#)<sup>4</sup>, [Умбетжанова А.Т.](#)<sup>5</sup>,  
[Қыдырбаева Ж.Ж.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> PhD, №2 отбасылық медицина кафедрасының зерттеуші-доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> Профессор, №2 отбасылық медицина кафедрасының меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> Интерн, Жалпы медицина мамандығы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>4</sup> №2 отбасылық медицина кафедрасының ассистенті, Астана медицина университеті. Астана, Қазақстан

<sup>5</sup> PhD, Жалпы дәрігерлік практика және дәлелді медицина курсы кафедрасының зерттеуші-доценті,

Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>6</sup> Отбасылық медицина бөлімінің ассистенті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

### Түйіндеме

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректеріне сәйкес, 30 бен 79 жас аралығындағы шамамен 1,28 миллиард адам артериялық гипертониядан зардап шегеді. Ауруды бақылауда ұстау және асқынулардың алдын алу үшін пациенттердің емге бейімділігі (яғни, ем-домды дұрыс және тұрақты қабылдауы) аса маңызды фактор болып табылады. Алайда, гипертониямен ауыратын науқастардың 66%-ға дейінгісі тағайындалған ем режимін сақтамайды. Осы шолудың мақсаты — артериялық гипертониямен ауыратын науқастардың емге бейімділігінің төмен болуына әсер ететін негізгі факторларды анықтау.

Әдебиеттерді іздеу PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science және The Lancet дерекқорларында жүргізілді. Соңғы 10 жылда орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған зерттеулер мен шолулар қамтылды.

Талдау нәтижелері көрсеткендей, гипертонияны емдеу кезіндегі бейімділік — бұл көп факторлы үдеріс. Ол жынысқа, жасқа, қабылданатын антигипертензивтік препараттардың санына, қосалқы аурулардың болуына, өмір салтына, табыс деңгейіне, тұрғылықты жеріне және әлеуметтік қолдауға байланысты. Әйелдер ерлерге қарағанда емге анағұрлым бейімді келеді, ал егде жастағы науқастар ем тағайындамаларын жиірек орындайды. Табысы төмен елдерде әлеуметтік-экономикалық факторлар елеулі рөл атқарады: ауру және оның асқынулары туралы хабардарлықтың төмендігі, емге бейімділіктің жеткіліксіздігі байқалады. Ауылдық жерлерде тұратын науқастар білікті медициналық көмекке қол жеткізудің шектеулі болуына жиі ұшырайды, бұл артериялық қысымды бақылауға теріс әсер етеді. Емдеу режимін оңайлату, атап айтқанда бірнеше гипотензивтік препараттарды бір таблеткада біріктіріп қабылдау – бейімділікті арттырудың ең тиімді тәсілдерінің бірі болып табылады. Өмір салтын өзгерту, диетаны сақтау, тұрақты физикалық белсенділік және күйзелісті басқару да емге бейімділік пен артериялық қысымды бақылауға оң әсерін тигізеді.

Осылайша, гипертонияны емдеуге бейімділікті арттыру үшін кешенді көзқарас қажет. Бұл емдеу тәсілін дараландыруды, науқасқа бағытталған стратегияларды, соның ішінде білім беру бағдарламаларын, әлеуметтік қолдауды және экономикалық кедергілерді азайтуды қамтуы тиіс. Болашақ зерттеулер артериялық гипертонияны тиімді бақылауға және бұл аурудың әртүрлі елдердің денсаулық сақтау жүйесіне түсіретін әлеуметтік-экономикалық жүгін азайтуға бағытталған тиімді шараларды әзірлеуге негізделуі тиіс.

**Түйін сөздер:** дәрілік препараттарды ұстану, артериялық гипертензия, емдеуді ұстану.

## Оценка приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией

[Маркабаева А.М.](#)<sup>1</sup>, [Керимкулова А.С.](#)<sup>2</sup>, [Куат С.](#)<sup>3</sup>, [Зекенова Е.М.](#)<sup>4</sup>, [Умбетжанова А.Т.](#)<sup>5</sup>,  
[Кыдырбаева Ж.Ж.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> PhD, Доцент-исследователь кафедры семейной медицины №2, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Профессор, Заведующая кафедрой семейной медицины №2, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>3</sup> Интерн, Специальность общая медицина, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>4</sup> Ассистент кафедры семейной медицины №2, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>5</sup> PhD, доцент-исследователь кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины,  
Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>6</sup> Ассистент кафедры семейной медицины №2, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

### Резюме

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 1,28 миллиарда человек в возрасте 30–79 лет страдают артериальной гипертензией. Важным фактором контроля заболевания и снижения риска осложнений является приверженность пациентов к терапии, однако до 66% больных не соблюдают назначенный режим лечения. Цель данного обзора — определение основных факторов, влияющих на отсутствие приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science и the Lancet. Включены исследования и обзоры, опубликованные за последние 10 лет на русском и английском языках.

Анализ показал, что приверженность к лечению гипертонии — это многофакторный процесс, который зависит от пола, возраста, количества принимаемых антигипертензивных препаратов, наличия коморбидных состояний, образа жизни, уровня дохода, места проживания и социальной поддержки. Женщины демонстрируют более высокий уровень приверженности по сравнению с мужчинами, а пациенты пожилого возраста чаще следуют назначенному режиму терапии. В странах с низким уровнем дохода значительную роль играют социально-экономические факторы: низкая осведомленность о заболевании и его осложнениях, недостаточная приверженность к терапии. Пациенты из сельской местности чаще сталкиваются с ограниченным доступом к квалифицированной медицинской помощи, что негативно влияет на контроль артериального давления. Выявлено, что упрощение режима терапии, в частности использование фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов в одной таблетке, является одним из наиболее эффективных методов повышения приверженности. Модификация образа жизни, соблюдение диеты, регулярная физическая активность и контроль уровня стресса, способствует улучшению приверженности к лечению и контролю артериального давления.

Таким образом, улучшение приверженности пациентов к лечению гипертонии требует комплексного подхода, включающего индивидуализированные схемы лечения, пациенториентированные стратегии, такие как образовательные программы, социальную поддержку и снижение экономических барьеров. Будущие исследования должны быть направлены на разработку эффективных вмешательств, способствующих повышению контроля артериальной гипертензии и снижению социально-экономического бремени этого заболевания для систем здравоохранения различных стран мира.

**Ключевые слова:** приверженность приему лекарств, артериальная гипертония, приверженность лечению.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj004>

# Анализ и оценка результатов показателей углеводного обмена и липидного спектра крови при одноанастомозном гастрощунтировании с модифицированной фундопликацией в сравнении со стандартной техникой

Received: 09.04.2025

Accepted: 28.05.2025

Published: 30.08.2025

[Оспанов О.](#)<sup>1</sup>, [Елембаев Б.](#)<sup>2</sup>, [Дуйсенов Г.](#)<sup>3</sup>, [Боранкулова А.](#)<sup>4</sup>

**\* Corresponding author:**

Bakhtiyar Yeimbayev,

E-mail: [elembaevbaha@gmail.com](mailto:elembaevbaha@gmail.com)

**Citation:** Astana Medical Journal, 2025, 125 (4), amj004.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<sup>1</sup> Профессор-исследователь кафедры хирургических болезней бариатрической хирургии и нейрохирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Резидент кафедры хирургических болезней бариатрической хирургии и нейрохирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>3</sup> Докторант кафедры хирургических болезней бариатрической хирургии и нейрохирургии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>4</sup> Студент программы Доктор Медицины ШМНУ, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан



## Резюме

**Введение.** Одноанастомозное гастрощунтирование (ОАГШ) признано эффективным методом лечения морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа, однако сопровождается риском развития билиарного рефлюкса и возможной дилатации желудочного пауча. Для минимизации этих осложнений предложена модификация с одномоментной фундопликацией отключенной частью желудка - методика ФундоРинг, обеспечивающая антирефлюксный эффект и усиление рестриктивного компонента. Несмотря на доказанный антирефлюксный потенциал, до настоящего времени отсутствовали данные о долгосрочных метаболических результатах данной техники. Это исследование направлено на сравнительную оценку динамики показателей гликемического контроля и липидного обмена у пациентов, перенёвших ОАГШ с модификацией ФундоРинг и стандартной техникой.

**Цель исследования.** Сравнить динамику уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и липидного профиля у пациентов после одноанастомозного

гастрошунтирования с модификацией ФундоРинг и стандартной техникой ОАГШ в течение 3 лет.

**Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование включило 717 пациентов с нарушениями углеводного обмена, рандомизированных на две группы: ФундоРинг (n=366) и ОАГШ (n=351). Первичной конечной точкой была динамика HbA1c на 12, 24 и 36 месяцах. Вторичной - показатели липидного обмена на 3 году.

**Результаты.** На исходном уровне HbA1c не различался между группами (6.10% vs 5.96%; p=0.24). Через 3 года наблюдений HbA1c был достоверно ниже в группе ФундоРинг (5.36% vs 5.49%; p=0.014), с межгрупповой разницей -0.13%. Многоуровневый регрессионный анализ показал статистически значимое взаимодействие «техника × время» ( $\beta=0.097$ ; p<0.001), подтверждающее прогрессивное улучшение гликемического контроля в группе ФундоРинг. Также зафиксированы более низкие значения ЛПНП (2.83 vs 2.90 ммоль/л; p=0.049) и триглицеридов (1.28 vs 1.42 ммоль/л; p=0.03).

**Выводы.** Модификация ФундоРинг обеспечивает более выраженное и стабильное улучшение показателей углеводного обмена и липидного профиля в долгосрочной перспективе по сравнению со стандартной техникой ОАГШ. Это делает её перспективным вариантом хирургического лечения пациентов с метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** бариатрическая хирургия, одноанастомозное гастрошунтирование (ОАГШ), фундоРинг, HbA1c, липидный профиль, метаболические исходы, фундопликация, сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль.

## 1. Введение

Лапароскопические одноанастомозное гастрошунтирование (ОАГШ) в современном мире является эффективным методом лечения морбидного ожирения и коморбидных заболеваний в том числе нарушения углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа (СД2) [1,2,3]. Данный метод хирургического лечения входит в тройку наиболее выполняемых операции в бариатрической и метаболической хирургии (БМХ) [4]. По данным многочисленных исследований и метаанализов ОАГШ превосходит рукавную резекцию желудка и классическое гастрошунтирование по Ру в бариатрическом и метаболическом эффекте [5,6,7,8]. Но несмотря на все преимущества ОАГШ единственной «ахиллесовой пятой» можно считать билиарный

рефлюкс. Частота возникновения пост- ОАГШ рефрактерного билиарного гастроэзофагеального рефлюкса составляет 0,6–10%, что нередко требует повторных хирургических вмешательств [9]. Помимо этого, сохраняется вероятность повторного набора веса за счет расширения пауча в длительном периоде, что свойственно всем видам операций в БМХ. Возврат веса является актуальной проблемой в БМХ, т.к. помимо повторного набора веса это сопровождается возвратом коморбидной патологии [10,11,12].

Для решения недостатков ОАГШ Оспановым О. был предложен метод ОАГШ с одномоментной первичной модифицированной фундопликацией отключенной частью желудка - ФундоРинг [13]. Данный метод предполагает выполнение

стандартного ОАГШ и дополнительно симультанное формирование модифицированной фундопликации из отключенной части желудка, что позволяет профилактировать возникновение билиарного рефлюкса [14]. Werapitiya, S.B. и соавт. в своей публикации описали применение фундопликации по Ниссену при ОАГШ, но в качестве ревизионной повторной операции у пациентов с некупируемым билиарным рефлюксом после ОАГШ, как альтернатива гастрошунтированию по Ру [15]. Sorpani A. и соавт. выполняли ОАГШ симультанно с фундопликацией по Ниссену только при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [16]. Метод ФундоРинг предполагает выполнение фундопликации первично и во всех случаях независимо от наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или ГПОД. По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) метод ФундоРинг показал высокую эффективность в лечении и профилактике ГЭРБ и билиарного рефлюкса в сравнении со стандартным

методом ОАГШ [17]. Помимо этого, за счет массивной фундопликации на пауче и форме «кольца», создается эффект бандажирования желудочного пауча, т.е. усиление рестриктивного компонента операции, что гипотетически может улучшить бариатрические и метаболические результаты у пациентов в длительном периоде [18]. Несмотря на доказанно лучший антирефлюксный эффект модификации ФундоРинг, до этого времени в БМЖ еще не было опубликовано метаболических результатов лечения у пациентов, после методики ФундоРинг, в частности, показатели углеводного обмена и липидного спектра крови.

**Целью данного исследования** является анализ и оценка результатов показателей углеводного обмена и липидного спектра крови при одноанастомозном гастрошунтировании с модифицированной фундопликацией в сравнении со стандартной техникой через 1, 2 и 3 года после операции.

## 2. Материалы и методы

**Дизайн исследования:** проспективное когортное исследование, проведенное в клинике Медицинского университета Астаны в период с января 2021 года по декабрь 2024 года.

В исследование были отобраны 763 пациентов из 1000 пациентов, участвовавших в основном рандомизированном контролируемом исследовании «The FundoRingOAGB Versus Non-wrapping (Non-banded) Standard Method of Laparoscopic One Anastomosis Gastric Bypass (FundoRingMGB)» (протокол № NCT04834635, <https://clinicaltrials.gov>), с января 2021 года по декабрь 2024 года, соответствующие критериям включения в настоящее исследование.

### **Критерии включения:**

- наличие нарушений углеводного обмена таких как Предиабет (Инсулинорезистентность, Нарушение толерантности к глюкозе) и Сахарный диабет 2 типа.

- участие в основном РКИ (протокол NCT04834635);

- выполнение одного из двух типов оперативного вмешательства (ФундоРинг или ОАГШ);

- отсутствие повторных ревизионных бариатрических операций в течение всего периода наблюдения.

- письменное добровольное согласие на участие в дополнительном исследовании и последующее наблюдение.

### **Критерии исключения:**

- отказ пациента от участия на любом этапе;
- повторные ревизионные бариатрические операции.

### **Отбор пациентов**

В исследование были отобраны 763 пациента и распределены на две группы в зависимости от типа выполненного хирургического вмешательства: группа 1 - «ФундоРинг» (n=391) - лапароскопическое

одноанастомозное гастрошунтирование с одномоментной фундопликацией отключенной частью желудка; группа 2 «ОАГШ» (n=372) - лапароскопическое одноанастомозное гастрошунтирование без фундопликации.

Для финального анализа в проспективном когортном исследовании были доступны данные 366 пациентов из группы «ФундоРинг», 25 пациентов выбыли из исследования по причине потери контакта. Данные 351 пациента были доступны для анализа из группы «ОАГШ». 18 пациентов выбыли по причине потери контакта и 3 пациента выбыли по причине повторной бариатрической операции.

### Процедура

Согласно основному РКИ (протокол NCT04834635) пациентам в группе «ФундоРинг» проводилось лапароскопическое одноанастомозное желудочное шунтирование в модификации ФундоРинг с формированием фундопликационной манжетки описанная в статье Оспанова О. [19]. Пациентам в группе «ОАГШ» проводилось лапароскопическое одноанастомозное желудочное шунтирование по стандартной методике [20].

В двух группах этапы одноанастомозного желудочного шунтирования выполнялись идентично:

1. Формирование желудочного пауча происходило на желудочном зонду 32 Fr, с использованием линейного степлерного шва, длиной 12-13см. Линии степлерного шва пауча всегда укреплялись непрерывным обшиванием рассасывающейся нитью.

2. Длина билиопанкреатической петли составляла 2 метра от связки Трейтца. Большой сальник не рассекался.

3. Гастроэнтероанастомоз формировался по задней стенке желудочного пауча длиной 4 см с использованием линейного степлерного шва и закрытием технологического отверстия рассасывающейся нитью.

4. Формировалась подвесная петля приводящего отдела тонкого кишечника длиной 3-4 см для укрепления анастомоза.

Для группы «ФундоРинг» дополнительно формировалась модифицированная фундопликационная манжетка:

- Желудочно-селезеночная связка всегда пересекалась для обеспечения полноценной мобилизации дна желудка.

- Передняя и задняя части мобилизованного дна соединялись в положении «2-3 часа» (по условному циферблату). Формировалась циркулярная манжета шириной до 5-6 см.

- Следующим этапом после циркулярной фундопликации было создание широкой парциальной манжеты: непрерывный нерассасывающийся шов накладывался между передней частью дна желудка и линией степлерного шва желудочного пауча. Парциальная манжета служила дополнительной профилактикой смещения фундопликации и усилением антирефлюксного механизма.

- ФундоРинг окончательно формировался в положении «5-6 часов» после двойной калибровки.

- Линия шва полностью укрывалась оставшейся частью желудка для предотвращения кровотечения и утечки из желудочного мешка.

Все пациенты получали лечение по стандартному протоколу Fast Track Surgery / ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Профилактика антибиотиками проводилась внутривенно за 30 минут до кожного разреза в соответствии с рекомендациями клиники. Кроме того, всем пациентам вводились профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (например, эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в сутки), начиная за 12 часов до операции и вплоть до выписки из стационара, для предупреждения тромбоемболии.

### Конечные точки исследования

#### Первичная конечная точка:

1. Оценка динамики уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) через 12, 24 и 36 месяцев после операции.

#### Вторичная конечная точка:

2. Оценка липидограммы через 36 месяцев после операции, включая следующие параметры (ммоль/л): Общий холестерин, Холестерин

липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), Холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), Триглицериды (ТГ), Индекс атерогенности плазмы (ИАП)

#### Протокол наблюдения

Отобраным пациентам проводился контрольный осмотр и забор необходимых анализов через 1, 2 и 3 года после операции. Все визиты проходили в амбулаторных условиях по заранее утверждённому графику с полной документацией каждой первичной и вторичной конечной точки. Для минимизации потерь при наблюдении пациенты, пропустившие визиты, отслеживались посредством повторных телефонных звонков и напоминаний по электронной почте.

**Анализ данных.** Статистический анализ проводился с использованием программы StatPlus:Mac © 2010 Analystsoft Inc. Категориальные переменные анализировали с помощью  $\chi^2$ -критерия, непрерывные - t-критерием Стьюдента. Многоуровневый регрессионный анализ с повторными измерениями выполнен с применением линейной смешанной модели (linear mixed-effects model). Статистическую значимость устанавливали при  $p < 0.05$ . Вся информация о пациентах была сохранена и размещена на сайте Казахстанского национального бариатрического регистра

(Kazakhstan Metabolic Surgery Registry - LIVE Database <https://kzkhbsr.e-dendrite.com>) на защищенном сервере Dendrite Clinical Systems Ltd.

#### Характеристика популяции

**Демографические и антропометрические показатели** на момент включения представлены в Таблице 1.

В исследование включены 717 пациентов, распределённых в группу ФундоРинг ( $n=366$ ) и группу ОАГШ ( $n=351$ ). Гендерный анализ показал преобладание женщин в обеих группах: 83.9% ( $n=307$ ) в группе ФундоРинг против 79.8% ( $n=280$ ) в группе ОАГШ, без статистически значимых различий ( $\chi^2=2.07$ ;  $p=0.15$ ). Средний возраст пациентов был сопоставим:  $40.1 \pm 9.2$  лет в группе ФундоРинг и  $39.7 \pm 8.8$  лет в группе ОАГШ ( $t=0.68$ ;  $p>0.5$ ). Антропометрические показатели также не выявили значимых различий: масса тела составила  $109.6 \pm 17.3$  кг vs  $111.7 \pm 19.6$  кг ( $p=0.13$ ), а индекс массы тела –  $39.7 \pm 5.3$  кг/м<sup>2</sup> vs  $40.1 \pm 5.2$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0.31$ ).

Отсутствие статистически значимых различий ( $p>0.05$ ) по демографическим, возрастным и антропометрическим параметрам подтверждает корректность рандомизации и сопоставимость групп на исходном уровне. Это позволяет исключить влияние указанных факторов на последующие различия в хирургических исходах.

Таблица 1 - Базовые характеристики пациентов

Параметр	Группа ФундоРинг (n=366)	Группа ОАГШ (n=351)	P-value
Женщины, n (%)	307 (83.9%)	280 (79.8%)	0.15
Мужчины, n (%)	59 (16.1%)	71 (20.2%)	
Возраст (лет)	$40.1 \pm 9.2$	$39.7 \pm 8.8$	>0.5
Масса тела (кг)	$109.6 \pm 17.3$	$111.7 \pm 19.6$	0.13
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	$39.7 \pm 5.3$	$40.1 \pm 5.2$	0.31

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение или количество (процент). P-value рассчитано с использованием t-теста (непрерывные переменные) и  $\chi^2$ -теста (категориальные переменные).

### 3. Результаты и обсуждение

#### Первичные исходы

Первичной конечной точкой исследования была динамика HbA1c через 3 года после операции. Анализ показателей HbA1c выявил значимые межгрупповые различия в долгосрочной перспективе (Таблица 2). Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий на исходном уровне (6.10% vs 5.96%;  $p=0.24$ ), к 36 месяцам наблюдения группа ФундоРинг продемонстрировала достоверно более низкие значения HbA1c по сравнению с группой ОАГШ (5.36% vs 5.49%;  $p=0.014$ ). Межгрупповая разница ( $\Delta$ ) составила -0.13% в пользу техники ФундоРинг.

На первом году после операции наблюдалась тенденция к превосходству ФундоРинг (4.90% vs 5.00%;  $p=0.08$ ), тогда на втором году различия нивелировались ( $p=0.49$ ). Примечательно, что в группе ФундоРинг зафиксировано более выраженное снижение HbA1c на первом году (-1.20% от исходного уровня против -0.96% в группе ОАГШ) с последующей стабилизацией показателей.

Полученные данные свидетельствуют о значительном долгосрочном преимуществе модифицированной техники ФундоРинг в поддержании гликемического контроля. Ключевые особенности:

1. Более выраженное начальное снижение HbA1c (-1.20% за первый год)
2. Стабильность метаболического эффекта в течение 3 лет
3. Статистически значимое преимущество к 36 месяцам ( $p=0.014$ )
4. Абсолютная разница -0.13% соответствует снижению риска диабетических осложнений на 5-7%

Многоуровневый регрессионный анализ динамики HbA1c

Для комплексной оценки различий в траекториях изменения гликемического контроля между группами был применён многоуровневый регрессионный анализ с повторными измерениями (linear mixed-effects model) (Рисунок 1). Модель включала:

- Фиксированные эффекты: хирургическая техника (ФундоРинг vs ОАГШ), время наблюдения (0, 1, 2, 3 года) и их взаимодействие
- Случайные эффекты: индивидуальные отклонения пациентов (intercept)

Ключевые результаты модели:

1. Выявлено статистически значимое взаимодействие "техника × время" ( $\beta = -0.097$ ; 95% ДИ: -0.151 – -0.043;  $p < 0.001$ )
2. В группе ФундоРинг каждый дополнительный год наблюдения ассоциировался со значимым снижением HbA1c на 0.097% ( $p < 0.001$ )
3. В группе ОАГШ не обнаружено значимой временной динамики ( $\beta = 0.081$ ; 95% ДИ: -0.026 – 0.188;  $p = 0.138$ )
4. Кумулятивный эффект к 3-му году в группе ФундоРинг составил -0.291% от исходного уровня

Эти данные подтверждают, что:

- Траектории изменения HbA1c существенно различаются между группами ( $F = 12.53$ ;  $p < 0.001$ )
- Техника ФундоРинг обеспечивает прогрессивное улучшение гликемического контроля
- Эффект ОАГШ характеризуется нестабильностью без выраженной долгосрочной динамики.

Таблица 2 - Динамика показателей HbA1c (%) в группах ФундоРинг и ОАГШ после операции

Параметр / Группа	Базовый уровень	1 год	2 года	3 года
ФундоРинг (n=366)	6.10 ± 2.07	4.90 ± 0.81	5.18 ± 0.64	5.36 ± 0.63

Параметр / Группа	Базовый уровень	1 год	2 года	3 года
ОАГШ (n=351)	5.96 ± 0.95	5.00 ± 0.75	5.21 ± 0.53	5.49 ± 0.78
Межгрупповая разница (Δ)	+0.14	-0.10	-0.03	-0.13
P-value (межгрупповое)	0.24	0.08	0.49	0.014

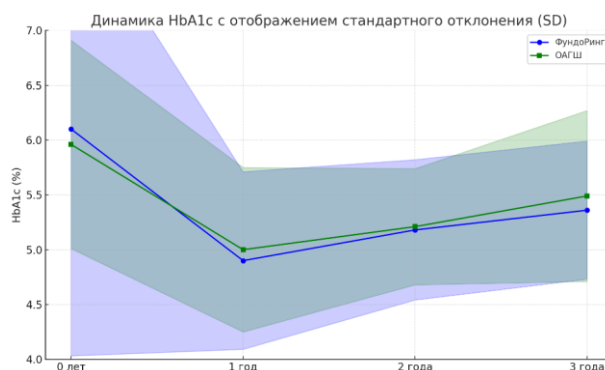


Рисунок 1 - Регрессионный анализ динамики HbA1c по годам

Более выраженное первоначальное снижение HbA1c в группе ФундоРинг может отражать сочетание механических и гормональных эффектов при формировании желудочного пауча с фундопликацией, что усиливает инкретиновый ответ и чувствительность к инсулину.

Стабилизация гликемического контроля после второго года указывает на достижение «метаболической точки равновесия», когда дальнейшие изменения уровня HbA1c зависят уже не столько от хирургического вмешательства, сколько от образа жизни и медикаментозной терапии.

Абсолютная разница в  $-0,13$  % хотя и небольшая, с клинической точки зрения соответствует снижению риска микро- и макрососудистых осложнений на 5–7 %, что подтверждает значимость модификации техники для долгосрочного исхода пациентов.

Многоуровневый регрессионный анализ показал значимое взаимодействие «техника × время», что иллюстрирует, что именно сочетание методики ФундоРинг обеспечивает прогрессивное улучшение гликемического контроля, тогда как эффект ОАГШ остаётся менее стабильным.

## Вторичные исходы

### Липидный профиль через 3 года наблюдения

Сравнительный анализ липидных показателей между группой ФундоРинг (n=366) и стандартной ОАГШ (n=351) выявил следующие статистически значимые различия через 3 года после операции (Таблица 3):

1. ЛПНП-холестерин: В группе ФундоРинг зарегистрированы достоверно более низкие уровни ( $2.83 \pm 0.51$  ммоль/л против  $2.90 \pm 0.44$  ммоль/л;  $p = 0.049$ )

2. Триглицериды: Отмечено более выраженное снижение в группе ФундоРинг ( $1.28 \pm 0.94$  ммоль/л против  $1.42 \pm 0.77$  ммоль/л;  $p = 0.03$ )

3. Атерогенный индекс: Наблюдалась тенденция к преимущественному снижению в группе ФундоРинг ( $\Delta -0.60$  против  $\Delta -0.83$ ;  $p = 0.085$ )

Межгрупповые различия по другим параметрам не достигли статистической значимости:

- Общий холестерин ( $p = 0.22$ )
- ЛПВП-холестерин ( $p = 0.28$ )

Исходные показатели липидного профиля между группами до операции не имели значимых различий (все  $p > 0.05$ ).

Таблица 3 - Липидный профиль групп ФундоРинг и стандартной ОАГШ через 3 года

Параметр	Исходный уровень (ФундоРинг vs ОАГШ)	Р	3 года (ФундоРинг vs ОАГШ)	Р
Общий холестерин, ммоль/л	4,98 ± 0,93 vs 5,11 ± 1,35	0,46	4,65 ± 0,87 vs 4,72 ± 0,66	0,22
ЛПНП, ммоль/л	3,14 ± 0,71 vs 3,18 ± 1,02	0,54	2,83 ± 0,51 vs 2,90 ± 0,44	0,049
ЛПВП, ммоль/л	1,28 ± 0,26 vs 1,32 ± 0,55	0,20	1,43 ± 0,35 vs 1,39 ± 0,61	0,28
Триглицериды, ммоль/л	1,70 ± 0,94 vs 1,78 ± 1,32	0,35	1,28 ± 0,94 vs 1,42 ± 0,77	0,03
Атерогенный индекс (АИ), ед.	3,02 ± 1,08 vs 3,34 ± 1,59	0,14	2,42 ± 0,84 vs 2,51 ± 0,53	0,085

Более выраженное снижение ЛПНП и триглицеридов у пациентов с ФундоРинг согласуется с данными о лучшем метаболическом ответе при удержании небольшого объема желудка.

Тенденция к снижению атерогенного индекса, несмотря на статистическую незначимость, может указывать на дополнительную пользу техники ФундоРинг в аспекте сердечно-сосудистого риска, однако для подтверждения этого эффекта потребуются более крупные выборки и длительное наблюдение.

Отсутствие различий по общему холестерину и ЛПВП подчёркивает, что ключевыми маркерами эффективности вмешательства остаются именно «вредные» липиды и соотношение фракций, а не абсолютные значения всех компонентов профиля.

В БМХ до этого времени не было проведено исследований сравнивающих метаболические результаты методики ОАГШ в модификации ФундоРинг и ОАГШ в стандартной технике. К наиболее похожим исследованиям можно отнести публикации, где сравнивались бандажированное гастрошунтирование и гастрошунтирование без бандажа т.к. бандажирование предполагает усиленный рестриктивный эффект операции и меньшую дилатацию желудочного пауча, что гипотетически присутствует в методике ФундоРинг. Marc Bessler и соавт. сравнивали бандажированное

гастрошунтирование по Ру с гастрошунтированием по Ру без бандажа, в котором различий в разрешении коморбидной патологии не было обнаружено в течение 3-х лет, но отмечалась тенденция лучшей потери веса в течение трех лет и процент потери лишнего веса был выше в группе с бандажированием [21]. Ricardo Arceo-Olaiz и соавт также сравнили в РКИ бандажированное гастрошунтирование по Ру с гастрошунтированием по Ру без бандажа и в течение 2-х лет значимых различий в результатах не было обнаружено [22]. Хотя для 2-х летнего периода значимых различий не было обнаружено, основные различия могут возникать в длительном периоде наблюдения 3-5 лет, что было отмечено в исследовании Marc Bessler и соавт. Everton Cazzo и соавт провели сравнение бандажированного ОАГШ с небандажированным ОАГШ в котором в течение 1 года наблюдений не отметили значительной разницы в результатах [23]. В нашем исследовании также 1 и 2 год не привел к значительным различиям в показателях HbA1c, при сохранной тенденции. Лишь в 3 году наблюдений отмечалось значимое превосходство методики ФундоРинг со стандартным ОАГШ. В целом исследования с бандажированными гастрошунтированиями поисковых научных базах встречаются редко и как правило в коротком периоде наблюдения значимых различий в результатах не отмечается, что логично. Учитывая, что снижения

веса после стандартных методик гастрошунтирования может длиться до 2-х лет.

Основные отличия следует ожидать в периоде 3-5 лет наблюдений.

## 4. Заключение

В долгосрочной перспективе модифицированная техника ФундоРинг обеспечивала более устойчивый контроль уровня HbA1c по сравнению со стандартной ОАГШ. Пациенты, оперированные с применением ФундоРинг, демонстрировали более выраженное первоначальное снижение показателя гликемического контроля и сохраняли стабильные результаты в последующие годы.

Липидный профиль после применения ФундоРинг характеризовался благоприятными изменениями «вредных» фракций холестерина и триглицеридов, в то время как общие показатели холестерина и «защитных» липопротеинов оставались сопоставимыми между группами.

Полученные данные подтверждают, что модифицированная методика ФундоРинг сочетает в себе эффективность гликемического контроля и положительные сдвиги в липидном обмене, что делает её перспективным вариантом при выборе

### Вклад авторов

Концептуализация - О.О.; методология - Б.Е.; проверка - Г.Д.; проведение исследования - О.О., Б.Е., Г.Д., А.Б, формальный анализ - Б.Е., Г.Д., и А.Б.; написание (оригинальная черновая подготовка) - Б.Е.; написание (обзор и редактирование) - О.О., Б.Е., Руководство - О.О.

хирургического подхода для пациентов с сочетанными метаболическими нарушениями.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Этическое заявление

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 года и ее более поздним поправкам или сопоставимым этическим стандартам.

Работа выполнена в рамках выполнения Научного Гранта АР23490186 "Разработка и внедрение желудочного шунтирования по методу «FundoRing» для лечения пациентов с метаболическим синдромом» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан на период с 2024 по 2026 годы.

Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

## Литература

1. Singh, B., Saikaustubh, Y., Singla, V., Kumar, A., Ahuja, V., Gupta, Y., Aggarwal, S. (2023). One anastomosis gastric bypass (OAGB) vs Roux en Y gastric bypass (RYGB) for remission of T2DM in patients with morbid obesity: a randomized controlled trial. *Obesity surgery*, 33(4), 1218-1227. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06515-4>
2. Ali, M., Wang, Y., Ji, J., Wang, W., Wang, D. (2023). One anastomosis gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obesity: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 27(10), 2226-2244. <https://doi.org/10.1007/s11605-023-05782-x>
3. Onzi, T. R., SALGADO, W., BASTOS, E. L. D. S., Dantas, A. C. B., Silva, L. B., OLIVEIRA, A. A. D., Chavez, M. P. (2024). Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass in surgical treatment of obesity: systematic review

and meta-analysis of randomized controlled trials. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 37, e1814. <https://doi.org/10.1590/0102-6720202400021e1814>

4. Brown, W. A., Liem, R., Al-Sabah, S., Anvari, M., Boza, C., Cohen, R. V., Shikora, S. (2024). Metabolic bariatric surgery across the IFSO chapters: key insights on the baseline patient demographics, procedure types, and mortality from the eighth IFSO global registry report. *Obesity surgery*, 34(5), 1764-1777. <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07196-3>

5. Magouliotis, D. E., Tasiopoulou, V. S., Tzouvaras, G. (2019). One anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: an updated meta-analysis. *Obesity Surgery*, 29(9), 2721-2730. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04005-0>

6. Ding, Z., Jin, L., Song, Y., Feng, C., Shen, P., Li, H. (2023). Comparison of single-anastomosis gastric bypass and sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus remission for obese patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Journal of Surgery*, 46(10), 4152-4160. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.03.062>

7. Kermansaravi, M., Chiappetta, S., Kassir, R., Bosco, A., Giudicelli, X., Lainas, P., Safieddine, M. (2024). Efficacy of one anastomosis gastric bypass versus sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity Surgery*, 34(12), 4555-4562. <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07564-z>

8. Jia, D., Tan, H., Faramand, A., Fang, F. (2020). One anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity surgery*, 30(4), 1211-1218. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04288-3>

9. Parmar, C. D., Mahawar, K. K. (2018). One anastomosis (mini) gastric bypass is now an established bariatric procedure: a systematic review of 12,807 patients. *Obesity surgery*, 28(9), 2956-2967. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3382-x>

10. Franken, R. J., Franken, J., Sluiter, N. R., de Vries, R., Euser, S., Gerdes, V. E., de Brauw, M. (2023). Efficacy and safety of revisional treatments for weight regain or insufficient weight loss after Roux-en-Y gastric bypass: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 24(10), e13607. <https://doi.org/10.1111/obr.13607>

11. Franken, R. J., Sluiter, N. R., Franken, J., de Vries, R., Souverein, D., Gerdes, V. E., de Brauw, M. (2022). Treatment options for weight regain or insufficient weight loss after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*, 32(6), 2035-2046. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06020-0>

12. Velotti, N., Vitiello, A., Berardi, G., Di Lauro, K., Musella, M. (2021). Roux-en-Y gastric bypass versus one anastomosis-mini gastric bypass as a rescue procedure following failed restrictive bariatric surgery. A systematic review of literature with metanalysis. *Updates in surgery*, 73(2), 639-647. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00938-9>

13. Ospanov, O. (2023). The surgical technique of primary modified fundoplication using the excluded stomach with simultaneous gastric bypass. *Obesity surgery*, 33(4), 1311-1313. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06505-6>

14. Ospanov, O., Yeleuov, G., Buchwald, J. N., Zharov, N., Yelembayev, B., Sultanov, K. (2023). A randomized controlled trial of acid and bile reflux esophagitis prevention by modified fundoplication of the excluded stomach in one-anastomosis gastric bypass: 1-year results of the fundoring trial. *Obesity Surgery*, 33(7), 1974-1983. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06618-y>

15. Werapitiya, S. B., Ruwanpura, S. P., Coulson, T. R. (2022). Laparoscopic fundoplication using the excluded stomach as a novel management option for refractory bile reflux following one anastomosis gastric bypass (OAGB). *Obesity surgery*, 32(2), 561-566. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05804-0>

16. Soprani, A., Boullenois, H., Zulian, V., Nedelcu, A., Carandina, S. (2022). One-anastomosis gastric bypass and hiatal hernia: nissen fundoplication with the excluded stomach to decrease the risk of postoperative gastroesophageal reflux. *Journal of Clinical Medicine*, 11(21), 6441. <https://doi.org/10.3390/jcm11216441>

17. Ospanov, O., Zharov, N., Yelembayev, B., Duysenov, G., Volchkova, I., Sultanov, K., Mustafin, A. (2024). A three-arm randomized controlled trial of primary one-anastomosis gastric bypass: with FundoRing or Nissen funduplications vs. without fundoplication for the treatment of obesity and gastroesophageal reflux disease. *Medicina*, 60(3), 405. <https://doi.org/10.3390/medicina60030405>
18. Ospanov, O., Nadirov, K., Koikov, V., Zharov, N. (2022). One anastomosis gastric bypass with fundoplication of remnant stomach for weight regain prevention: case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 97, 107431. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107431>
19. Ospanov, O. (2023). The surgical technique of primary modified fundoplication using the excluded stomach with simultaneous gastric bypass. *Obesity surgery*, 33(4), 1311-1313. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06505-6>
20. Bhandari, M., Fobi, M. A. L., Buchwald, J. N. (2019). Standardization of bariatric metabolic procedures: world consensus meeting statement. *Obesity Surgery*, 29(Suppl 4), 309-345. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04032-x>
21. Bessler, M., Daud, A., Kim, T., DiGiorgi, M. (2007). Prospective randomized trial of banded versus nonbanded gastric bypass for the super obese: early results. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 3(4), 480-484. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.01.010>
22. Arceo-Olaiz, R., España-Gómez, M. N., Montalvo-Hernández, J., Velázquez-Fernández, D., Pantoja, J. P., & Herrera, M. F. (2008). Maximal weight loss after banded and unbanded laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 4(4), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.11.006>
23. Cazzo, E., Jimenez, L. S., Valerini, F. G., de Freitas Diniz, T. B., Ramos, A. C., Chaim, E. A. (2020). Weight loss and vomiting 1 year after banded versus non-banded one anastomosis gastric bypass: a prospective randomized trial. *Obesity surgery*, 30(5), 1719-1725. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04393-8>

## Стандартты әдістемемен салыстырғанда модификацияланған фундопликациямен бір анастомозды асқазан шунттауында көмірсулар алмасуының көрсеткіштері мен қанның липидті спектрінің нәтижелерін талдау және бағалау

[Оспанов О.](#)<sup>1</sup>, [Елембаев Б.](#)<sup>2</sup>, [Дуйсенов Г.](#)<sup>3</sup>, [Боранкулова А.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Хирургиялық аурулар, бариатриялық хирургия және нейрохирургия кафедрасының профессор-зерттеушісі,

Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> Хирургиялық аурулар, бариатриялық хирургия және нейрохирургия кафедрасының резиденті,

Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> Хирургиялық аурулар, бариатриялық хирургия және нейрохирургия кафедрасының докторанты,

Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>4</sup> СМУУ медицина ғылымдарының докторы бағдарламасының студенті, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан

### Түйіндеме

**Кіріспе.** Бір анастомозды асқазанды айналып өту (SAG) сырқаттанған семіздік пен 2 типті қант диабетін емдеудің тиімді әдісі ретінде танылған, бірақ өт рефлюксі және асқазан сөмкесінің мүмкін кеңею қаупімен бірге жүреді. Бұл асқынуларды азайту үшін асқазанның ажыратылған бөлігімен бір сатылы фундопликациямен модификация ұсынылды - антирефлюкс әсерін қамтамасыз ететін және шектеуші компонентті күшейтегін FundoRing техникасы. Дәлелденген антирефлюкс потенциалына қарамастан, осы әдістеменің ұзақ мерзімді метаболикалық нәтижелері туралы бүгінгі күнге дейін деректер жоқ. Бұл зерттеу FundoRing модификациясы

және стандартты әдістемесі бар SAG жүргізілген пациенттердегі гликемиялық бақылау және липидтер алмасуының динамикасын салыстырмалы бағалауға бағытталған.

**Зерттеудің мақсаты.** 3 жыл ішінде FundoRing модификациясымен және стандартты OAGSh әдісімен бір анастомозды асқазан шунттауынан кейін пациенттердегі гликирленген гемоглобин (HbA1c) деңгейінің динамикасын және липидті профильді салыстыру.

**Материалдар мен тәсілдер.** Перспективті когорттық зерттеуге көмірсулар алмасуы бұзылған 717 пациент қосылды, олар екі топқа рандомизацияланған: FundoRing (n=366) және OAGSh (n=351). Негізгі соңғы нүкте 12, 24 және 36 айлардағы HbA1c динамикасы болды. Екінші соңғы нүкте 3 жылдағы липидтер алмасуының параметрлері болды.

**Нәтижелер.** Бастапқыда HbA1c топтар арасында ерекшеленбеді (6,10% қарсы 5,96%;  $p=0,24$ ). 3 жылдық бақылаудан кейін HbA1c FundoRing тобында айтарлықтай төмен болды (5,36% қарсы 5,49%;  $p=0,014$ ), топаралық айырмашылық  $-0,13\%$  болды. Көпдеңгейлі регрессиялық талдау FundoRing тобындағы гликемиялық бақылаудың прогрессивті жақсаруын растай отырып, техника  $\times$  уақыт ( $\beta=-0,097$ ;  $p<0,001$ ) арасындағы статистикалық маңызды өзара әрекеттесуді көрсетті. LDL (2,83 қарсы 2,90 ммоль/л;  $p=0,049$ ) және триглицеридтердің (1,28 қарсы 1,42 ммоль/л;  $p=0,03$ ) төмен мәндері де тіркелді.

**Қорытынды.** FundoRing модификациясы OAGSh стандартты техникасымен салыстырғанда ұзақ мерзімді перспективада көмірсулар алмасуы мен липидтер профилінің айқын және тұрақты жақсаруын қамтамасыз етеді. Бұл оны метаболикалық бұзылыстары бар науқастарды хирургиялық емдеудің перспективалы нұсқасына айналдырады.

**Түйінді сөздер:** бариатриялық хирургия, бір анастомозды асқазанды айналып өту (SAGSh), FundoRing, HbA1c, липидті профиль, метаболикалық нәтижелер, фундопликация, 2 типті қант диабеті, гликемиялық бақылау.

## Analysis and assessment of carbohydrate metabolism parameters and blood lipid profile in one-anastomosis gastric bypass with modified fundoplication versus the standard technique

[Oral Ospanov](#)<sup>1</sup>, [Bakhtiyar Yelembayev](#)<sup>2</sup>, [Galymjan Duysenov](#)<sup>3</sup>, [Aruzhan Borankulova](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Research Professor, Department of Surgical Diseases, Bariatric Surgery and Neurosurgery, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> Resident, Department of Surgical Diseases, Bariatric Surgery and Neurosurgery, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>3</sup> Doctoral student of the Department of Surgical Diseases, Bariatric Surgery and Neurosurgery, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

<sup>4</sup> Student of the Doctor of Medicine program of SMNU, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

### Abstract

**Background.** One-anastomosis gastric bypass (OAGB) is recognized as an effective method for treating morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. However, it is associated with risks such as bile reflux and pouch dilation over time, which may compromise long-term outcomes. To address these limitations, a modified technique was developed, involving a simultaneous fundoplication using the excluded stomach. This approach enhances the anti-reflux barrier and adds a restrictive component by reinforcing the gastric pouch. While its anti-reflux effectiveness has been demonstrated, the long-term metabolic outcomes, particularly regarding carbohydrate and lipid metabolism, have not been fully evaluated. This study aims to compare glycemic and lipid control outcomes following standard OAGB and the OAGB with modified technique of fundoplication over a 3-year period.

**Objective.** To compare the dynamics of glycated hemoglobin (HbA1c) and lipid profile in patients undergoing one-anastomosis gastric bypass (OAGB) with the modified fundoplication versus the standard OAGB technique over a 3-year follow-up period.

**Materials and Methods.** A prospective cohort study included 717 patients with carbohydrate metabolism disorders, randomized into two groups: first one - OAGB with the modified fundoplication (n=366) and standard OAGB (n=351). The primary endpoint was the change in HbA1c at 12, 24, and 36 months postoperatively. The secondary endpoint was lipid profile assessment at 36 months. A linear mixed-effects model was used to analyze the interaction between surgical technique and time.

**Results.** Baseline HbA1c values were comparable between the groups (6.10% vs. 5.96%; p=0.24). At 36 months, the HbA1c level was significantly lower in the group OAGB with the modified fundoplication (5.36% vs. 5.49%; p=0.014), with a between-group difference of -0.13%. The regression model revealed a significant "technique × time" interaction ( $\beta = -0.097$ ;  $p < 0.001$ ), confirming a progressive improvement in glycemic control in the OAGB with the modified fundoplication group. Additionally, significantly lower LDL cholesterol (2.83 vs. 2.90 mmol/L; p=0.049) and triglycerides (1.28 vs. 1.42 mmol/L; p=0.03) were observed in the OAGB with the modified fundoplication group.

**Conclusions.** The OAGB with the modified fundoplication technique provides more pronounced and stable improvements in glycemic control and lipid metabolism compared to the standard OAGB in the long term. This modification appears to be a promising surgical option for patients with metabolic disorders.

**Keywords:** bariatric surgery, one-anastomosis gastric bypass (OAGB), HbA1c, lipid profile, metabolic outcomes, fundoplication, type 2 diabetes mellitus, glycemic control.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj005>

# Көмірсулар алмасуының бұзылысы бар адамдарда бауыр трансминазаларының ферритин деңгейімен байланысы

[Қалдархан Д.](#)<sup>1</sup>, [Садькова Қ.](#)<sup>2</sup>, [Нускабаева Г.](#)<sup>3</sup>, [Татыкаева У.](#)<sup>4</sup>, [Рустемова С.](#)<sup>5</sup>,  
[Қырыкбаева С.](#)<sup>6</sup>, [Ошпабаева А.](#)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Медицина ғылымдарының магистрі, Медицина факультетінің докторанты, Қожа Ахмет Ясауи атындағы

Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

Received: 12.02.2025

Accepted: 20.06.2025

Published: 30.08.2025

\* Corresponding author:

Karlygash Sadykova,

E-mail: [karlygash.sadykova@ayu.edu.kz](mailto:karlygash.sadykova@ayu.edu.kz)

<sup>2</sup> PhD, Қауымдастырылған профессор, Арнайы клиникалық пәндер кафедрасының меңгерушісі,

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>3</sup> Қауымдастырылған профессор, Медицина факультетінің деканы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы

Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>4</sup> Іргелі медицина ғылымдары кафедрасының аға оқытушысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы

Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

Citation: Astana Medical Journal,

2025, 125 (4), amj005.

This work is licensed under a Creative

Commons Attribution 4.0 International

License

<sup>5</sup> Арнайы клиникалық пәндер кафедрасының аға оқытушысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы

Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>6</sup> PhD, Стратегиялық даму, рейтинг және сапа орталығының басшысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы

Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>7</sup> Қауымдастырылған профессор, Ғылым және стратегиялық даму вице-ректоры,

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан



## Түйіндеме

Көмірсу алмасуының бұзылыстары метаболикалық синдромның негізгі компоненті болып табылады және әртүрлі метаболикалық бұзылыстармен қатар жүруі мүмкін. Бұл бағыттағы жеткіліксіз зерттелген аспектілердің бірі — көмірсу алмасуы бұзылыстарының темір алмасу көрсеткіштерімен және бауыр маркерлерімен өзара байланысын зерттеу.

**Зерттеудің мақсаты.** Көмірсу алмасуы бұзылысы бар адамдарда темір алмасуы көрсеткіштері мен бауырлық көрсеткіштердің (жалпы және тікелей билирубин, АЛТ, АСТ) байланысын анықтау.

**Әдістері.** Түркістан қаласында тұратын, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Қазақ-Түрік университетінің ҚДО - ға тіркелген контингент арасынан 175 пациент зерттеуге қатыстырылды. Ақпараттандырылған келісімнен кейін қатысушылар жалпы клиникалық тексеруден өтті. Антропометриялық өлшемдер: бой, салмақ, бел және жамбас өлшемдері алынды. Қан биохимиялық талдауында

ферритин, АЛТ, АСТ, билирубин, ашқарындық глюкоза, постпрандильды глюкоза, инсулин көрсеткіштері анықталды.

**Нәтижесі.** Ферритин және АЛТ арасында ( $r=0,197$ ;  $p=0,009$ ); ферритин және АСТ арасында ( $r=0,167$ ;  $p=0,027$ ) және ферритин және тікелей билирубин арасында статистикалық маңызды, тікелей корреляциялық байланыс анықталды ( $r=0,209$ ;  $p=0,006$ ). Сонымен қатар, ферритин және ашқарындық глюкоза арасында тікелей корреляциялық байланыс көрсетті ( $r=0,166$ ;  $p=0,028$ ); инсулин деңгейімен теріс байланыс анықталды ( $r=-0,242$ ;  $p=0,001$ ).

**Қорытынды.** Ферритин көмірсу алмасуы бұзылыстары мен метаболикалық синдромның дамуын болжайтын предиктор рөлін атқаруы мүмкін. Ашқарындық гипергликемия жағдайында АЛТ, АСТ, билирубин фракциялары сияқты рутинді бауыр маркерлерінің деңгейін зерттеу метаболикалық синдром аясында бауыр зақымдануын ерте диагностикалау үшін маңызды рөл ойнауы мүмкін.

**Түйін сөздер:** ферритин, бауырлық көрсеткіштер, глюкоза, темір алмасуы, көмірсу алмасуы, ашқарындық гипергликемия.

## 1. Кіріспе

Метаболикалық синдром (МС) - қант диабеті, жүрек-қан тамырлары аурулары және жалпы өлім қаупімен байланысты гипертония, семіздік, дислипидемия және қандағы глюкозаның алмасуының бұзылысымен сипатталатын метаболикалық бұзылыстар тобы.

МС негізгі компоненттерінің бірі - көмірсу алмасуы бұзылысы, инсулинге резистенттілік (ИР), гипергликемия және екінші типті қант диабетінің (ҚД) дамуына алып келеді. Гипергликемия өз кезегінде микроваскулярлық (мысалы, диабеттік ретинопатия, нефропатия және нейропатия) аурулардың және макроваскулярлық (жүрек-қан тамырлары, цереброваскулярлық) аурулардың дамуына алып келеді. Екінші типті диабет МС басқа да компоненттерімен қатар жүреді, мысалы артық салмақ/семіздік және дислипидемия [1].

МС қоғамдық денсаулық сақтаудың ХХІ ғ. кеңінен таралған негізгі дерттерінің бірі. Жүрек-қан тамырлары ауруларының (ЖҚА) қаупін арттырумен қатар, МС және оның қауіп факторлары, соның ішінде семіздік пен қант диабеті (ҚД) бауыр ауруларымен байланысты [2]. Бауыр глюкоза мен май

қышқылдары алмасуында маңызды рөл атқарады. Бауырдағы глюкозаның алмасуы инсулинге сезімталдыққа әсер етеді, ал перифериялық инсулинге төзімділік пен липолиз бауырда майдың жиналуына ықпал етеді (бауыр стеатозы) [3].

Метаболикалық ассоцирленген стеатозды бауыр ауруы (МАСБА) МС-ның бауырлық көрінісі болып табылады. МАСБА метаболикалық синдромның 2-ден жоғары компоненттерімен (бел шеңберінің ұлғаюы, артериялық гипертензия, дислипидемия, инсулинге төзімділік және жүйелі қабыну жағдайлары арасында) байланысы бар бауырлық патология [1].

Темір гомеостазының бұзылысы немесе дұрыс таралмауы бауыр дисфункциясымен тікелей байланысты және бауырдың функциональды жағдайы бұзылысының потенциалды биомаркері болуы мүмкін. Ферритин темірді сақтауға арналған негізгі ақуыз болып табылады және қан сарысуындағы ферритинді өлшеу ағзадағы темірдің қорын анықтауға мүмкіндік береді [4]. Ферритин деңгейі жоғары адамдарда ҚД даму қаупі жоғары екені анықталды [5].

Зерттеудің мақсаты – көмірсу алмасуы бұзылысы бар адамдарда темір алмасуы көрсеткіштері мен бауырлық көрсеткіштердің

(жалпы және тікелей билирубин, АЛТ, АСТ) байланысын анықтау.

## 2. Зерттеу әдісі мен құралдары

Бұл көлденең обсервациялық зерттеу болды (cross-sectional study). Түркістан қаласында тұратын, Қожа Ахмет Яссауи атындағы Қазақ-Түрік университетінің ҚДО-ға тіркелген контингент арасынан 175 пациент пилотты көлденең зерттеуге қатыстырылды.

Этика комитеті бекітілгеннен кейін қатысушылар зерттеу мақсаттары, әдіснамасы, ықтимал тәуекелдері және күтілетін пайдасы туралы мұқият хабардар болды. Қатысушылардың зерттеудің барлық аспектілерін, соның ішінде процедураларды, олардың рөлдерін және кез келген байланысты міндеттемелерді толық түсінуін қамтамасыз ету үшін егжей-тегжейлі түсініктемелер берілді. Осы кешенді брифингтен кейін барлық қатысушылардың қатысуға ерікті келісімін растайтын ақпараттандырылған келісімі алынды.

Ақпараттандырылған келісімнен кейін қатысушылар жалпы клиникалық тексеруден өтті. Антропометриялық өлшемдер: бой, салмақ, бел және жамбас өлшемдері алынды.

Қан биохимиялық талдауында келесі көрсеткіштер зерттелді: ферритин, АЛТ, АСТ, жалпы және тікелей билирубин, ашқарындық глюкоза, постпрандильды глюкоза (ППГ), инсулин.

Аш қарынға қан плазмасындағы инсулин деңгейі Roche-Hitachi (Германия-Жапония) фирмасының Elecsys аппаратында адамның қан сарысуындағы және қан плазмасындағы инсулинді анықтауға арналған жинақтарды пайдалана отырып, флуоресцентті әдіспен анықталды. Ферритин деңгейін (FERR, нг/мл), трансферринді (TSFR, г/л), еритін трансферрин рецепторын (sTFR, мг/л) анықтау

биохимиялық анализаторда иммунотурбидиметриялық әдіспен жүргізілді. Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) Cobas integra-400 биохимиялық анализаторында стандартты энзиматикалық әдістермен жүргізілді.

Аш қарындық және постпрандильды глюкоза капиллярлы қанды экспресс-әдіспен Abbott Diabetes Care Ltd. (Ұлыбритания) компаниясының Optium Xceed венозды қан плазмасына калибрленген глюкометрмен анықталды. ППГ стандартталған таңғы ас қабылдағаннан 2 сағаттан кейін венозды қан плазмасына калибрленген глюкометрмен алынды. Нәтижелер ммоль/л-мен бағаланды.

Статистикалық әдістер. Номиналды мәндер Пирсонның хи-квадрат критерийімен салыстырылды. Таралудың қалыптылығын тексеру сипаттамалық статистика, кванттық диаграммалар, гистограммалар және Колмогоров-Смирнов, Шапиро-Уилк критерийлері арқылы жүргізілді. Зерттелетін үлгілердің қалыпты таралуы жағдайында деректер орташа мәндер (M) және стандартты ауытқу (SD) түрінде ұсынылды. Егер салыстырылған топтардың деректері қалыпты таралудан өзгеше болса, медиана (Me), 25 және 75 процентильдер көрсетілді (Q1, Q3), екі тәуелсіз топты салыстыру үшін Манн-Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды. Екі тәуелсіз топтың сандық деректерін талдау қалыпты таралмауына және дисперсияларының теңдігі болмауына байланысты тәуелсіз үлгілер үшін Краскел – Уоллис арқылы жүргізілді. Критикалық маңыздылық деңгейі (p) статистикалық гипотезаларды тексеру кезінде 0,05 деп қабылданды.

### 3. Нәтижелері

Пилотты көлденең зерттеуімізге 175 пациент қатысты. Зерттеушілердің орташа жасы және стандартты ауытқу 48,32 (SD-10,60) көрсетті. Жынысы бойынша 30 ер және 140 әйел адам қатысты.

Кесте 1 - Зерттелетін таңдаманың жалпы сипаттамасы

Көрсеткіштер	Ер (n=30)	Әйел (n=140)	p
Орташа жасы (M, SD)	52,39 (9,54 )	47,52 (10,64)	0.052
Глюкоза (Me, Q1-Q3)	5,85 (5,25; 7,52)	5,80 (5,30; 6,20)	0.386
Постпрандталды глюкоза (Me, Q1-Q3)	5,40 (5,02;7,20)	5,40(4,97;5,80)	0.441
Инсулин (Me, Q1-Q3)	6,42 (3,31; 9,65)	6,54 (4,40; 9,36)	0.759
АЛТ(Me, Q1-Q3)	15,90 (14,42; 22,45)	18,15 (13,60; 20,55)	0.179
АСТ, Me (Q1-Q3)	23,74 (19,23; 27,747 )	19,89 (17,70; 26,49)	0.176
Жалпы билирубин (Me, Q1-Q3)	16,07 (14,32; 18,08 )	15,50 (13,05;18,01)	0.270
Тікелей билирубин (Me, Q1-Q3)	2,55 (2,04; 3,25 )	2,30 (2,03;3,01)	0.109
FERR, Me (Q1-Q3)	105,70 (72,85;140,2)	58,50 (35,6;78,40)	0.001
TRSF (Me, Q1-Q3)	2,88 (2,56; 3,12)	3,07 (2,65; 3,71 )	0.055
НАРТ (Me, Q1-Q3)	1,620 (1,28; 1,87)	1,47 ( 1,05;1,97)	0.551
STFR (Me, Q1-Q3)	6,99 ( 3,70; 8,76)	7,02 ( 4,03;10,27)	0.716

Алдын ала зерттеу нәтижесі бойынша әйелдер мен ерлер арасында ферритин сарысулық деңгейі бойынша статистикалық маңызды айырмашылық көрсетті, қалған көрсеткіштер бойынша айырмашылық анықталмады (Кесте 1).

Темір алмасуы, көмірсу алмасуы және бауырлық көрсеткіштер арасындағы

байланыстардың бағытын және күшін зерттеу үшін корреляциялық талдау жүргізілді. Зерттелетін сандық айнымалылардың қалыпты таралу заңдылығына бағынбауына байланысты, корреляциялық байланыс Спирмен корреляциялық коэффициенті арқылы жүргізілді (Кесте 2).

Кесте 2 - Темір алмасуы көрсеткіштерімен бауырлық және көмірсу алмасуы параметрлері арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижелері

	Аш қарындық глюкоза	Инсулин	Постпран-диалды глюкоза	АЛТ	АСТ	Жалпы билирубин	Тікелей билирубин
<b>FERR</b>	r=0,166* p=0.028	r=-0,242** p=0.001	r=0,019 p=0.807	r=0,197** p=0.009	r=0,167* p=0.027	r=0,137 p=0.071	r=0,209** p=0,006
<b>TRSF</b>	r=0,040 p=0.600	r=-0,050 p=0.511	r=-0,021 p=0.779	r=-0,126 p=0.096	r=-0,098 p=0.197	r=-0,191 p=0.011	r=-0,171 p=0.024
<b>НАРТ</b>	r=0,037 p=0.628	r=-0,052 P=0.498	r=-0,225** p=0.003	r=0,017 p=0.822	r=-0,013 p=0.867	r=-0,031 p=0.689	r=-0,122 p=0.108
<b>STFR</b>	r=0,080 p=0.294	r=-0,013 p=0.868	r=0,024 p=0.756	r=-0,105 p=0.168	r=-0,043 p=0.573	r=-0,143 p=0.059	r=-0,167* p=0.027

Темір алмасуы биохимиялық көрсеткіштері (ферритин, TRSF, НАРТ, STFR) және бауыр алмасуы параметрлері (АЛТ, АСТ, жалпы билирубин, тікелей билирубин) арасындағы корреляциялық анализ нәтижелері: ферритин және АЛТ арасында ( $r=0,197$ ;  $p=0.009$ ); ферритин және АСТ арасында ( $r=0,167^*$ ;  $p=0.027$ ), сонымен қатар, ферритин және тікелей билирубин арасында статистикалық маңызды, тікелей, әлсіз корреляциялық байланыс анықталды ( $r=0,209$ ;  $p=0.006$ ).

Темір алмасуының биохимиялық көрсеткіштері (ферритин, TRSF, НАРТ, STFR) және көмірсу алмасуы параметрлері (глюкоза, инсулин, ППГ) арасындағы корреляциялық талдау келесі нәтижелерді көрсетті: ферритин және ашқарыңдық глюкоза арасында статистикалық маңызды, тікелей, әлсіз корреляциялық байланыс көрсетті ( $r=0,166$ ;  $p=0.028$ ); инсулин деңгейімен статистикалық маңызды, теріс байланыс анықталды ( $r=-0,242$ ;  $p=0.001$ ).

Кесте 3 - Көмірсу алмасуы параметрлері және бауыр маркерлары арасындағы корреляциялық талдаудың нәтижелері

	Аш қарыңдық глюкоза	Постпрандиалды глюкоза	Инсулин (аш қарыңдық)
АЛТ	$r=0,048$ $p=0.531$	$r=0,019$ $p=0.807$	$r=-0,196^*$ $p=0.014$
АСТ	$r=0,014$ $p=0.850$	$r=0,065$ $p=0.393$	$r=-0,216^{**}$ $p=0.004$
Жалпы билирубин	$r=0,084$ $p=0.268$	$r=0,156^*$ $p=0.040$	$r=-0,047$ $p=0.535$
Тікелей билирубин	$r=0,094$ $p=0.216$	$r=0,093$ $p=0.221$	$r=0,048$ $p=0.532$

Көмірсу алмасуы көрсеткіштері мен бауыр маркерлері арасындағы Спирмен бойынша жүргізілген корреляциялық талдау нәтижесінде (3-кесте) аш қарыңдық инсулин деңгейі мен АЛТ ( $r=-0,196$ ;  $p=0.014$ ), сондай-а АСТ ( $r=-0,216$ ;  $p=0.004$ ) арасында статистикалық тұрғыда маңызды теріс байланыстар анықталды. Сонымен қатар, жалпы

билирубин деңгейі мен ППГ арасында статистикалық тұрғыда маңызды оң байланыс анықталды ( $r=0,156$ ;  $p=0.040$ ).

Пилотты зерттеудің жалпы таңдамада 65 (37,14%) пациентте көмірсу алмасуы бұзылысы анықталмады, қалған 110 (62,86%) пациентте ашқарыңға гипергликемия анықталды.

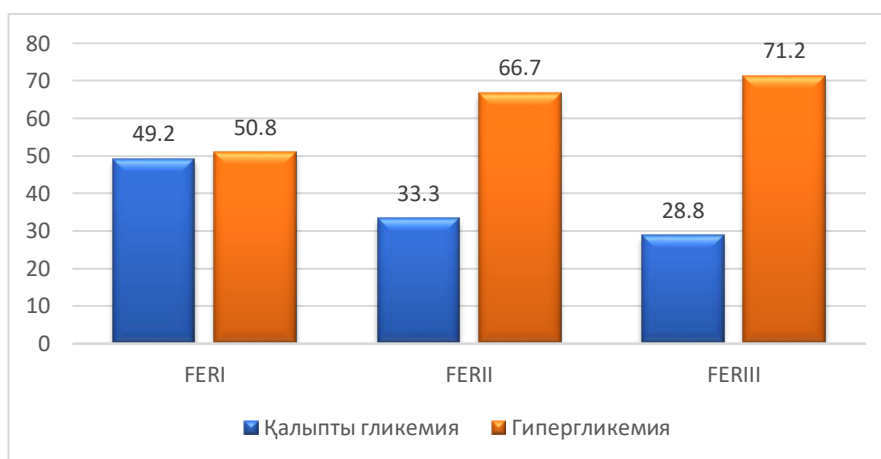
Кесте 4 - Аш қарыңға гипергликемиясы бар пациенттерде ферритин және трансаминазалар деңгейінің талдауы

Көрсеткіштер	Аш қарыңдық гипергликемиясы жоқ (n=65)		Аш қарыңдық гипергликемиясы бар (n=110)		p
	абс	%	абс	%	
<b>Ферритин (терциль топтары)</b>					
FERR_T1	29	49,2%	30	50,8 %	$\chi=5,72$ $p=0.023$
FERR_TII	19	33,3 %	38	66,7 %	
FERR_TIII	17	28,8 %	42	71,2 %	
<b>АЛТ (терциль топтары)</b>					

ALT_T1	25	43,1%	33	56,9%	$\chi=5,73$ p=0.042
ALT_TII	15	25,0 %	45	75,0%	
ALT_TIII	25	43,9 %	32	56,1%	
<b>AST (терциль топтары)</b>					
AST_T1	25	43,1%	33	56,9 %	$\chi=8,85$ p=0.012
AST_TII	13	22,0 %	46	78,0 %	
AST_TIII	27	46,6 %	31	53,4%	

Темір алмасуы көрсеткіштері арасынан ферритин айнымалысымен корреляциялық байланыс анықталуына байланысты терциль топтарына бөлінді (FERR-TI-59 адам, FERR\_TII-57 адам, FERR\_TIII-59 адам). Әр топта ашқарынға глюкозаның сарысулық деңгейінің қалыпты және гипергликемия ( $\geq 5,6$  ммоль/л) көрсеткіштерінің таралу жиілігі анықталды.

Ашқарынға гипергликемия анықталған пациенттердің ферритин және трансаминазалар деңгейінің талдау нәтижесі бойынша, гипергликемия жоғары ферритин деңгейі бар топта жиі кездескен. Трансаминазалардың деңгейі, сонымен қатар, гипергликемиясы бар адамдарда сарысулық деңгейінің жоғарылауына бейімділік көрсетті.



Сурет 1 - Ферритин деңгейіне байланысты аш қарындық гипергликемияның таралу жиілігі

FERR\_I тобында гипергликемияның таралуы 50,8% құрады; FERII 66,7% және FERIII тобында гипергликемия преваленттілігі 71,2% көрсетті. Сурет 1 мәліметтеріне сүйенсек ферритиннің

сарысулық деңгейінің жоғарылауы және глюкозаның жоғарылауы арасында нақты корреляциялық байланыстың дәлелі ретінде көруге болады.

#### 4. Талқылау

Біздің көлденең зерттеуіміз Түркістан қаласы, ҚДО тіркелген 175 пациенттің көмірсу алмасу бұзылысының көрсеткіштерінің темір алмасу параметрлері және бауыр трансаминазаларымен байланысын анықтадық. Келесі негізгі нәтижелерге қол жеткіздік. Біріншіден, ферритин деңгейі глюкоза

сарысулық деңгейімен статистикалық маңызды корреляциялық байланыс көрсетті. Екіншіден, АЛТ және тікелей билирубиннің деңгейі ферритин деңгейімен статистикалық маңызды корреляциялық байланыс көрсетті. Үшіншіден, ППГ деңгейі және тікелей билирубин арасында статистикалық

маңызды байланыс анықталды. Біздің зерттеу нәтижесінде көптеген анықталған корреляциялар әлсіз байланысқа ие болды ( $r < 0.3$ ), бұл олардың клиникалық интерпретация мүмкіндіктерін шектейді.

Темір – адам организміндегі маңызды металлды элемент [6]. Ферритин - жасушалық гомеостаз үшін қажет және темірді байланысқан күйінде сақтайтын ақуыз. Ферритин жасуша ішілік артық темірді байланыстырып тотығу – тотықсыздану қалпында сақтайды [7]. Организмдегі темір қорынан басқа, иммунологиялық және кабынулық үрдістердің көрсеткіші ретінде рөл ойнайды [4].

Форт пен Коксвел Америка Құрама Штаттарынан (АҚШ) 9 486 ересек адамда ферритин концентрациясы мен глюкозаға төзімділік жағдайы, глюкоза концентрациясы, инсулин және гликирленген гемоглобин арасындағы байланысты зерттеді. Олар қан сарысуындағы ферритин деңгейінің жоғарылауы, ЕТҚД қаупінің жоғарылауы және гликемиялық бақылаудың бұзылуы арасындағы айтарлықтай корреляция туралы хабарлады [9]. Зерттеулердегі аталған қарама-қайшы нәтижелер таңдамадағы науқастардың саны, жынысы және жасының біркелкі болмауына байланысты болуы мүмкін [10].

Бауыр адам организмііндегі маңызды орган және тағамдық, дәрілік заттардың метаболизмінде маңызды рөл атқарады. Қоршаған орта және генетикалық факторлардың әсерінен МС дамып өз кезегінде бауырдың зақымдалуына әкелуі мүмкін, бұл адам денсаулығына айтарлықтай қауіп төндіреді. Сондықтан бауырдың зақымдалуын ерте диагностикалау аса маңызды [11]. Қазіргі уақытта бауырдың зақымдалуын бағалау үшін сарысулық бауыр трансаминазаларының - аланинаминотрансфераза (АЛТ) және

**Зерттеудің шектеулері.** Бұл зерттеудің шектеулері шағын іріктеу, әйелдер үлесінің басымдығы, тек Түркістан қаласындағы контингенттің қамтылуы және көлденең сипаттағы дизайн болып табылады. Біз ұсынған мәліметтер пилоттық көлденең зерттеудің алдын ала нәтижелері

Рим Аль Арған зерттеуінде ферритин деңгейі мен көмірсу алмасуының параметрлері арасында статистикалық маңызды байланыс көрсетпеді, бірақ тікелей билирубин медианасы ҚД бар пациенттер тобында бауылау тобына қарағанда жоғары болды. Тікелей билирубин көрсеткіші преддиабеттің предикторы ретінде анықтауға болатын зерттеулерді қажет етеді [1]. Сонымен қатар Моджиминий және т.б. зерттеуінде ферритиннің сарысулық деңгейі төмен науқастарда гликемиялық гликемиялық көрсеткіштердің жақсарғанын хабарлады [8].

аспартатаминотрансфераза (АСТ) көрсеткіштерінің жоғарылауы қолданылады. Дегенмен, жоғарыда айтылған көрсеткіштер МАСБА диагностикалау үшін әлі де қанағаттанарлық емес, сондықтан диагностиканың сенімділігін арттыру мақсатында бірнеше көрсеткіштерді біріктіру үшін көбірек биомаркерлерді анықтау қажет [12].

Ли Кён Им және т.б зерттеулерінде ҚД бар 77 науқаста билирубин деңгейі әйелдердегі глюкоза өзгешелігінің орташа амплитудасының тәуелсіз детерминанты болды [13]. Біздің зерттеуімізде жалпы билирубин және глюкоза сарысулық деңгейі арасындағы байланыс статистикалық маңыздылық көрсетпеді, ал тікелей билирубин арасында маңыздылыққа ие болды.

Амедео Лонардо зерттеуінде АЛТ жоғары мәндері, нормалық диапазонда болса да ҚД инцидентін болжайтынын мәлімдеді [16].

Алдыңғы зерттеулерге сүйенсек қан сарысуындағы ферритин деңгейі бауыр функциясына байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді [14], бірақ дәлелдігі жоғары зерттеулер саны қазіргі таңда шектеулі.

болып табылады, сондықтан темір алмасу көрсеткіштері, бауыр зақымдану маркерлері, көмірсу алмасуының бұзылыстары және жалпы метаболикалық синдром арасындағы себеп-салдарлық байланыстарды анықтау үшін қосымша лонгитудиналды зерттеулер қажет.

## 5. Қорытынды

Зерттеу нәтижесін қорытындылай келе, темір алмасуы көрсеткіштері және көмірсу алмасуы параметрлері, бауырлық көрсеткіштер арасында байланыс анықталды. Темір алмасуы параметрлерінен ферритин деңгейі, көмірсу алмасуы көрсеткіштерінен глюкоза және бауырлық көрсеткіштерден АЛТ, АСТ және тікелей билирубин сарысулық деңгейлері арасында статистикалық маңызды оң мәнді байланыстарға ие болды. Ферритин көмірсу алмасуы бұзылыстары мен метаболикалық синдромның дамуын болжайтын предиктор рөлін атқаруы мүмкін. Аш қарындық гипергликемия жағдайында АЛТ, АСТ, билирубин фракциялары сияқты рутинді бауыр маркерлерінің деңгейін зерттеу МС аясында бауыр зақымдануын ерте диагностикалау үшін маңызды рөл ойнауы мүмкін. Сонымен қатар, ферритин деңгейі көмірсу алмасуының бұзылыстары бар науқастарда және метаболикалық синдромның қауіп факторлары бар жағдайда қосымша биомаркер ретінде қарастырылуы мүмкін.

**Қаржыландыру.** Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитетімен (Грант № BR24992814) және Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің «Үздік университет оқытушысы – 2024» конкурсы аясындағы грант арқылы қаржыландырылды.

**Мүдделер қақтығысы.** Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдейді.

**Зерттеудің ашықтығы.** Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

**Авторлардың қосқан үлесі.** Концептуализация- Қалдархан Д.Қ. және Садыкова К.Ж., әдістеме – Нускабаева Г.О.; тексеру – Кырыкбаева С.С.; ресми талдау-Ошибаева А.Е.; жазу (түпнұсқа жоба) – Татыкаева У.Б.; жазу (шолу және редакциялау) – Рустемова С.А.

Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен келісіп, авторлық құқықты беру формасына қол қойды.

## Әдебиет

1. Lu, X., Xie, Q., Pan, X., Zhang, R., Zhang, X., Peng, G., Tong, N. (2024). Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
2. Padwal, M. K., Murshid, M., Nirmale, P., Melinkeri, R. R. (2015). Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(9), BC11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13480.6564>
3. Raya-Cano, E., Molina-Luque, R., Vaquero-Abellán, M., Molina-Recio, G., Jiménez-Mérida, R., Romero-Saldaña, M. (2023). Metabolic syndrome and transaminases: systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 15(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01200-z>
4. Lonardo, A. (2024). Alanine aminotransferase predicts incident steatotic liver disease of metabolic etiology: Long life to the old biomarker!. *World Journal of Gastroenterology*, 30(24), 3016. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i24.3016>

5. Forman, D. T., Parker, S. L. (1980). The measurement and interpretation of serum ferritin. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 10(4), 345-350. <https://www.annclinlabsci.org/content/10/4/345.short>
6. Pan, J., Liao, Y., Huang, Q., Ji, G., Dai, R., Lin, D. (2023). Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: a large cross-sectional study. *Nutricion Hospitalaria*, 40(5). <https://dx.doi.org/10.20960/nh.04653>
7. Suárez-Ortegón, M. F., Enseldo-Carrasco, E., Shi, T., McLachlan, S., Fernández-Real, J. M., Wild, S. H. (2018). Ferritin, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 275, 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.043>
8. Mojiminiyi, O. A., Marouf, R., Abdella, N. A. (2008). Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(8), 559-566. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.07.007>
9. Ford, E. S., & Cogswell, M. E. (1999). Diabetes and serum ferritin concentration among US adults. *Diabetes care*, 22(12), 1978-1983. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.12.1978>
10. Adediran, A., Uche, E., Akinbami, A., Dada, A., Wakama, T., Damulak, D., Okwegbuna, O. (2015). Hemoglobin and ferritin concentrations in subjects with metabolic syndrome. *Nutrition and Metabolic Insights*, 8, NMI-S23302. <https://doi.org/10.4137/NMI.S23302>
11. Cullis, J. O., Fitzsimons, E. J., Griffiths, W. J., Tsochatzis, E., Thomas, D. W., British Society for Haematology. (2018). Investigation and management of a raised serum ferritin. *British journal of haematology*, 181(3), 331-340. <https://doi.org/10.1111/bjh.15166>
12. Başar Gökçen, B., Akdevelioğlu, Y., Canan, S., Bozkurt, N. (2021). Evaluation of the relationship between serum ferritin and insulin resistance and visceral adiposity index (VAI) in women with polycystic ovary syndrome. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(5), 1581-1593. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00980-x>
13. Kim, L. K., Roh, E., Kim, M. J., Kim, M. K., Park, K. S., Kwak, S. H., Jung, H. S. (2016). Serum bilirubin levels are positively associated with glycemic variability in women with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(6), 874-880. <https://doi.org/10.1111/jdi.12529>
14. Srivastav, S. K., Mir, I. A., Bansal, N., Singh, P. K., Kumari, R., Deshmukh, A. (2022). Serum ferritin in metabolic syndrome—Mechanisms and clinical applications. *Pathophysiology*, 29(2), 319-325. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29020023>

## Связь уровня ферритина с уровнем трансаминаз печени у лиц с нарушениями углеводного обмена

[Калдархан Д.](#)<sup>1</sup>, [Садыкова К.](#)<sup>2</sup>, [Нускабаева Г.](#)<sup>3</sup>, [Татыкаева У.](#)<sup>4</sup>, [Рустемова С.](#)<sup>5</sup>,  
[Кырыкбаева С.](#)<sup>6</sup>, [Ошибаева А.](#)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Магистр медицинских наук, докторант медицинского факультета, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>2</sup> PhD, заведующая кафедрой «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>3</sup> Ассоциированный профессор, Декан медицинского факультета, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>4</sup> Старший преподаватель кафедры фундаментальных медицинских наук, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>5</sup> Старший преподаватель кафедры «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>6</sup> PhD, руководитель Центра стратегического развития, рейтинга и качества, Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>7</sup> Ассоциированный профессор, Вице-ректор по науке и стратегическому развитию, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

## Резюме

Нарушения углеводного обмена являются ключевым компонентом метаболического синдрома и могут сопровождаться различными метаболическими нарушениями. Одним из недостаточно изученных аспектов в данной области является исследование связи нарушений углеводного обмена с показателями обмена железа во взаимосвязи с печеночными маркерами.

**Цель исследования.** Изучить связь между показателями обмена железа и печеночными маркерами (общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ) у лиц с нарушением углеводного обмена.

**Методы.** В исследовании приняли участие 175 пациентов из числа контингента, проживающего в городе Туркестан, зарегистрированного в Клинико-диагностическом центре Казахско-Турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясауи. После информированного согласия участники прошли общеклиническое обследование. Антропометрия включала измерения роста, веса, талии и бедер. Лабораторные исследования включали определение ферритина, АЛТ, АСТ, общей и прямой фракции билирубина, глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы, инсулина натощак.

**Результаты.** Была обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между ферритином и АЛТ ( $r = 0,197$ ;  $p = 0,009$ ); ферритином и АСТ ( $r = 0,167^*$ ;  $p = 0,027$ ); ферритином и прямым билирубином ( $r = 0,209$ ;  $p = 0,006$ ).

Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между ферритином и уровнем глюкозы натощак ( $r = 0,166$ ;  $p = 0,028$ ), а также отрицательная связь с уровнем инсулина ( $r = -0,242$ ;  $p = 0,001$ ).

**Выводы.** Ферритин может играть роль предиктора развития нарушений углеводного обмена, метаболического синдрома. Исследование уровней таких рутинных печеночных маркеров, как АЛТ, АСТ и фракции билирубина при гипергликемии натощак могут иметь большое значение для ранней диагностики повреждения печени при метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** ферритин, печеночные показатели, глюкоза, обмен железа, гипергликемия натощак.

## The relationship between ferritin levels and liver transaminases in individuals with impaired carbohydrate metabolism

[Dana Kaldarkhan](#)<sup>1</sup>, [Karlygash Sadykova](#)<sup>2</sup>, [Gulnaz Nuskabaeva](#)<sup>3</sup>, [Ugizhan Tatykayeva](#)<sup>4</sup>,  
[Sandugash Rustemova](#)<sup>5</sup>, [Saltanat Kyrykbayeva](#)<sup>6</sup>, [Ainash Oshibayeva](#)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Master of Medical Sciences, doctoral student of the Medical Faculty, International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, Turkestan, Kazakhstan

<sup>2</sup> PhD, Head of the Department of "Special Clinical Disciplines", International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan

<sup>3</sup> Associate Professor, Dean of the Faculty of Medicine, International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan

<sup>4</sup> Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Department of Fundamental Medical Sciences, International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan

<sup>5</sup> Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Department of "Special Clinical Disciplines", International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan

<sup>6</sup> PhD, Head of the Center for Strategic Development, Ranking and Quality, International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan

<sup>7</sup> PhD, Associate Professor, Vice Rector for Science and Strategic Development, International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassawi, Turkestan, Kazakhstan

## Abstract

Carbohydrate metabolism disorders are a key component of metabolic syndrome and may be accompanied by various other metabolic disturbances. One of the insufficiently studied aspects in this area is the investigation of the relationship between carbohydrate metabolism disorders and iron metabolism parameters in conjunction with liver markers.

The aim of the study was to identify the relationship between iron metabolism and liver parameters (total and direct bilirubin, ALT, AST) in people with impaired carbohydrate metabolism.

**Methods.** 175 patients from among the contingent living in the city of Turkestan, registered in the Clinical and diagnostic center of the Khoja Ahmed Yasawi Kazakh-Turkish University, was participated in the study. After informed consent, the participants underwent a general clinical examination. Anthropometric measurements include measurements of height, weight, waist and hips were obtained. In a biochemical blood test, indications of ferritin, ALT, AST, bilirubin, fasting glucose, postprandial glucose, and insulin were obtained.

**Results.** A statistically significant direct correlation was found between ferritin and ALT ( $r = 0.197$ ;  $p = 0.009$ ); ferritin and AST ( $r = 0.167^*$ ;  $p = 0.027$ ); ferritin and direct bilirubin ( $r = 0.209$ ;  $p = 0.006$ ). Moreover, a direct correlation was established between ferritin levels and fasting blood glucose ( $r = 0.166$ ;  $p = 0.028$ ), as well as an inverse correlation with insulin levels ( $r = -0.242$ ;  $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** Ferritin may serve as a predictor of the development of carbohydrate metabolism disorders and metabolic syndrome. The assessment of routine liver markers, such as ALT, AST, and bilirubin fractions, in cases of fasting hyperglycemia may be of significant importance for the early diagnosis of liver damage associated with metabolic syndrome.

**Key words:** ferritin, liver parameters, glucose, iron metabolism, carbohydrate metabolism, fasting hyperglycemia.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj006>

# Сравнительное исследование уровня сывороточного кальция, кальция в суточной моче и индекса массы тела у пациентов с мочекаменной болезнью и их ближайших родственников

[Каримбаев К.К.](#)<sup>1</sup>, [Аширбаева Ж.М.](#)<sup>2</sup>, [Накипова Ж.Ж.](#)<sup>3</sup>, [Тудежанов Е.Н.](#)<sup>4</sup>, [Жаналиева М.К.](#)<sup>5</sup>,  
[Алчинбаев М.К.](#)<sup>6</sup>, [Накысбеков Н.О.](#)<sup>7</sup>, [Устемиров Д.Н.](#)<sup>8</sup>

Received: 12.03.2025

Accepted: 16.07.2025

Published: 30.08.2025

**\* Corresponding author:**

Marina Zhanaliyeva,

E-mail: zhanaliyeva.m@amu.kz

**Citation:** Astana Medical Journal, 2025, 125 (4), amj006.

This work is licensed under a Creative

Commons Attribution 4.0 International

License



<sup>1</sup> Профессор, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>2</sup> Преподаватель, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>3</sup> Докторант, преподаватель, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>4</sup> Руководитель симуляционного центра, магистр, старший преподаватель, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

<sup>5</sup> Профессор, Кафедра анатомия человека имени А.Б. Аубакирова, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

<sup>6</sup> Профессор, Лауреат Государственной премии Республики Казахстан, Академик Национальной академии наук Республики Казахстан, Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

<sup>7</sup> Научный консультант, ТОО «Даму Менеджмент», Алматы, Казахстан

<sup>8</sup> Директор, бакалавр, микробиолог, биоинформатик и обработчик данных, ТОО «Даму Менеджмент», Алматы, Казахстан

## Резюме

Мочекаменная болезнь (МКБ) - одно из наиболее распространённых заболеваний мочевыводящей системы, характеризующееся образованием камней в различных отделах мочевыделительной системы. В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост заболеваемости МКБ, как во всём мире, так и в Казахстане. МКБ входит в десятку наиболее частых причин госпитализации в урологических стационарах. Причины заболевания

многофакторны: нарушенный обмен кальция и оксалатов, генетические особенности, образ жизни, климат, диета и другие.

Особый интерес представляет биохимический скрининг ближайших родственников пациентов с МКБ, поскольку у них часто обнаруживаются латентные метаболические нарушения, предшествующие формированию камней. Анализ уровня кальция в крови и моче, а также индекса массы тела (ИМТ) может быть полезным для выявления лиц с повышенным риском развития МКБ ещё до появления клинических проявлений.

**Цель.** Оценить диагностическую значимость гиперкальциемии, гиперкальциурии и ИМТ у больных МКБ и их сибсов в качестве потенциальных предикторов развития заболевания.

**Материал и методы.** Проведен анализ историй болезни 180 пациентов, проходивших лечение в урологических отделениях стационаров с верифицированным диагнозом «мочекаменная болезнь». Химико-лабораторный анализ крови и мочи проводился всем 180 пациентам и их 315 ближайшим родственникам (сибсам). Диагноз подтверждён радиологическими методами у пациентов, наблюдавшихся в Клинико-диагностическом центре имени Ходжи Ахмеда Ясави (г.Туркестан) и Центральной городской больнице (г. Кентау) с 2013 по 2025 годы, в Центральной городской больнице (г. Туркестан) и Клинике Талгат (г. Туркестан) с 2023 по 2025 годы. Диагностическое подтверждение осуществлялось с использованием ультразвукового исследования мочевыводящих путей, обзорной и экскреторной урографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также хирургического удаления конкрементов.

**Результаты.** Из 180 пациентов с подтверждённым диагнозом МКБ у 82 (45,6%) уровень кальция превышал референтные значения ( $>2,50$  ммоль/л), у 98 (54,4%) показатель находился в пределах нормы (2,15–2,50 ммоль/л), а у 17 (9,4%) выявлена гипокальциемия. Среди 315 сибсов у 32,7% выявлен повышенный уровень кальция в крови. Среднее значение кальция в этой группе составило 2,45 ммоль/л и находилось в пределах нормы. У 78 пациентов выявлена гиперкальциурия ( $>7,5$  ммоль/24 ч). У 80% пациентов выявлена избыточная масса тела.

**Заключение.** Повышенные значения кальция в сыворотке крови и суточной моче у пациентов с мочекаменной болезнью подтверждают их значимость как потенциальных маркеров метаболического литогенеза. Выявление одновременной гиперкальциемии и гиперкальциурии у 64,5% ближайших родственников 49 больных указывает на высокий риск формирования конкрементов в данной группе. Дополнительно, установленная высокая распространённость избыточной массы тела среди пациентов свидетельствует о роли алиментарно-метаболических факторов в развитии МКБ и необходимости включения оценки ИМТ в комплекс профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** верхние мочевые пути, мочекаменная болезнь, кальций сыворотки, кальций 24-х часовой мочи, индекс массы тела.

## 1. Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) остаётся одной из наиболее распространённых урологических патологий, с глобальной распространённостью, достигающей 1–20% в зависимости от региона и популяции [1]. По данным исследования Global Burden of Disease, в 2019 году было зарегистрировано более 115 миллионов новых случаев МКБ по всему миру [2]. В Казахстане наблюдается тенденция к росту заболеваемости: если в 2014 году первичная заболеваемость составляла 75,1 на 100 000 населения, то в 2023 году этот показатель увеличился до 83,1 [3].

Формирование почечных камней - сложный многоэтапный процесс, включающий перенасыщение мочи солями, нуклеацию, рост, агрегацию и задержку кристаллов в почечных канальцах [4,5]. Этиологические факторы МКБ разнообразны и включают алиментарные, климато-географические, метаболические и наследственные компоненты [6,7]. Среди метаболических нарушений особое внимание уделяется гиперкальциурии и гиперкальциемии, которые считаются основными факторами риска образования кальциевых камней [8,9]. Гиперкальциурия выявляется примерно у 40–50% пациентов с рецидивирующим нефролитиазом [10], а гиперкальциемия может быть связана с первичным гиперпаратиреозом и другими эндокринными нарушениями [11]. Вместе с тем, встречаются сообщения о длительно нераспознанной гиперкальциемии, проявляющейся именно нефролитиазом [12].

Патофизиологически, гиперкальциурия может быть обусловлена как усиленным всасыванием кальция в желудочно-кишечном тракте (абсорбционная форма), так и утечкой кальция через почечные каналы, либо нарушением фосфатного обмена с последующей гиперактивностью витамина D [13-15].

В свою очередь, гиперкальциемия и гиперкальциурия не всегда сопровождаются высоким риском камнеобразования, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к оценке риска [16,17].

Гистопатологически у пациентов с кальциевыми камнями часто обнаруживаются бляшки Рэндалла - отложения фосфата кальция в интерстиции почечных сосочков, которые служат ядром для образования камней [18,19]. Рецидивы МКБ наблюдаются у 50% пациентов в течение первых пяти лет после первого эпизода заболевания [20], что подчёркивает необходимость разработки эффективных методов профилактики и ранней диагностики. В этом контексте исследуются современные биомаркеры риска, в том числе метаболические параметры, состав конкрементов и генетические мутации [21-23].

С учётом вышесказанного, особый интерес представляет оценка уровня кальция в сыворотке крови, суточной моче, а также индекса массы тела как доступных и воспроизводимых показателей, потенциально применимых для скрининга и раннего выявления лиц, предрасположенных к МКБ [24].

**Цель настоящего исследования** - оценить диагностическую значимость гиперкальциемии, гиперкальциурии и ИМТ у больных МКБ и их сибсов в качестве потенциальных предикторов развития заболевания.

## 2. Методы

В исследование включены 180 пациентов с подтверждённым диагнозом мочекаменной болезни, находившиеся на лечении в урологических отделениях гг. Туркестан и Кентау в период с 2013 по 2025 год. Контрольную группу составили 315 ближайших родственников (сисбсов) этих пациентов. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза МКБ на основании клинико-инструментальных данных, согласие пациента и его родственников на участие в исследовании.

У всех больных и сисбсов проводилось измерение массы тела, роста с последующим расчётом индекса массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ . Категории ИМТ: норма (18.5–24.9), предожирение (25–29.9), ожирение I–II степени (30+). Забор крови и мочи производился в стандартных условиях. Для определения кальция в крови и моче применялись биохимические автоматические анализаторы.

Для выявления корреляции уровня общего кальция крови, кальция суточной мочи больные и их

сисбсы были разделены на 4 группы. Первая группа - 57 больных мужского пола с нормокальциемией с их 108 сисбсами; вторая группа - 32 больных женского пола с нормокальциемией и 71 сисбсами; третья группа - 50 больных мужского пола с гиперкальциемией с их 76 сисбсами; четвертая группа - 32 больных женского пола с гиперкальциемией с их 61 сисбсами.

В каждой из 4-х групп определялся уровень Са крови и Са 24-часовой мочи больных и их сисбсов, а также индекс массы тела (ИМТ).

Гиперкальциемией считали уровень общего кальция в сыворотке крови  $>2.65$  ммоль/л. Гиперкальциурия определялась по суточному выделению кальция:  $>7.5$  ммоль/сут у мужчин и  $>6.5$  ммоль/сут у женщин. Статистическая обработка проводилась с использованием Microsoft Excel. Рассчитывались частоты, проценты, средние значения, доверительные интервалы. Уровень значимости -  $p < 0.05$ .

## 3. Результаты

Возраст больных варьировал от 8 до 79 лет. Средний возраст больных - 44,76. Мужчин - 110 (61,11%); женщин - 70 (38,89%) (Таблица 1).

Уролитиаз был диагностирован впервые - у 165 больных (91,67%), рецидив имел место у 15 (8,33%) больных. Локализация камней: односторонние одиночные камни чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) - 23 (справа 16; слева 7); односторонние камни обеих почек - 6; коралловидные и множественные камни ЧЛС - 19 (справа 12; слева 7); камни мочеточника - 132 (справа 64; слева 68) (Диаграмма 1).

Среди 315 сисбсов - 150 мужчин и 165 женщины. Возраст варьировал от 12 до 66 лет. Наиболее представлены возрастные группы 18-35 лет (127 человек, 40,3%) и 36-55 лет (72 человека, 22,8%) (Таблица 2).

**Лечение.** Самостоятельного отхождения камней удалось добиться у 17 (9,44%) больных. Чрескожная нефролитотрипсия выполнена у 41 больного; пиелолитотомия - у 3х пациентов. Нефрэктомия произведена у 4х больных. У 115 больных камни удалены трансуретральным доступом (эндоскопическая уретеролитоэкстракция или уретеролитотрипсия).

Таблица 1 - Половозрастной состав больных

Возрастная группа	Мужчины	Женщины
1-17	2	4
18-35	31	16
36-55	51	28
56+	26	22

Таблица 2 - Половозрастной состав сибсов

Возрастная группа	Мужчины	Женщины
0-17	36	48
18-35	65	64
36-55	37	35
56+	12	18

Большинство пациентов с МКБ имели избыточную массу тела: предожирение выявлено у 82 мужчин и 52 женщин. Ожирение I-II степени зафиксировано у 6 мужчин и 4 женщин (Таблица 3).

Таблица 4 демонстрирует, что у большинства сибсов (88,0%) наблюдается нормальный ИМТ. Лишь у 6,5% отмечен недовес, а у 5,5% - ожирение I степени.

Диаграмма 1 - Распределение ИМТ среди больных

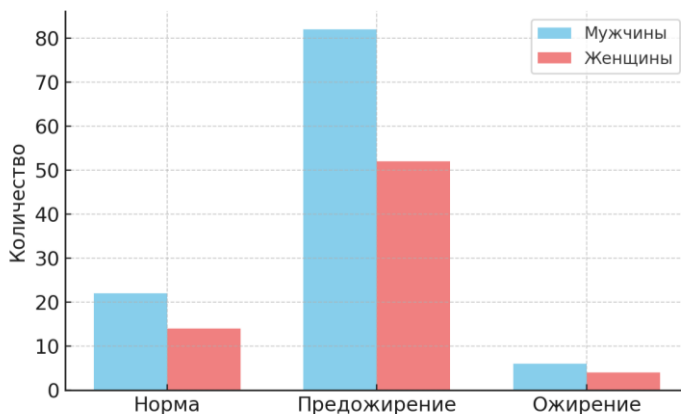


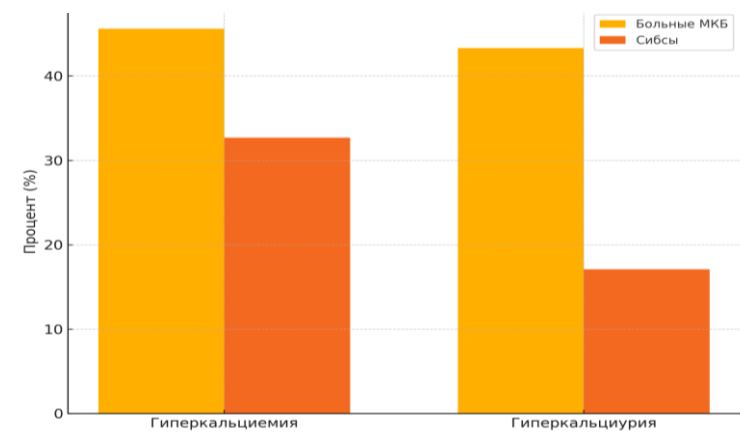
Диаграмма 2 - Распределение ИМТ среди сибсов



Диаграмма 3 показывает, что среди больных МКБ гиперкальциемия выявлена у 45,6%, а гиперкальциурия - у 43,3%.

У сибсов эти показатели были ниже: 32,7% и 17,1% соответственно, что подтверждает более высокую частоту нарушений кальциевого обмена у пациентов.

Диаграмма 3 - Гиперкальциемия и гиперкальциурия у больных и их сибсов



**Сравнительные показатели Са мочи 57 больных мужского пола с показателями Са крови не выше пределов референтного интервала (2,5 ммоль/л), а также Са крови и мочи их 108 сибсов.**

1. У 57 больных мужчин с нормальными показателями Са крови, Са мочи повышен у 21 (11,67%) больного;

2. Из 57 больных мужчин с нормальными показателями Са крови, у 28 сибсов (13,89%) из 108 – Са крови оказался повышенным (мужчин - 15 (4,76%); женщин - 13 (4,12%);

3. Из 57 больных мужчин с нормальными показателями Са крови, у 15 сибсов (25,92%) из 108 - Са мочи оказался повышенным (мужчин - 9 (2,86%); женщин - 6 (1,91%).

**Сравнительные показатели Са мочи 41 больных женского пола с показателями Са крови, не выше референтного интервала (2,5 ммоль/л) а также Са крови и Са мочи среди их 70 сибсов.**

1. У 41 больных женского пола с нормальными показателями Са крови, Са мочи повышен у 7 (17%) больных.

2. Из 41 больных женского пола с нормальными показателями Са крови, у 20 сибсов из

70 – Са крови повышен (мужчин - 9 (12,8%); женщин - 11 (15,7%))

3. Из 41 больных женского пола с нормальными показателями Са крови, у 12 сибсов () из 70 - Са мочи оказался повышенным (мужчин - 6 (8,57%); женщин - 6 (8,57%).

**Сравнительные данные Са крови и Са мочи у 50 больных мужского пола с гиперкальциемией - с такими же показателями их 76 сибсов (т.е. 4х показателей)**

– Из 50 больных мужского пола с гиперкальциемией - у 32 (64%) одновременно выявлена гиперкальциурия, что позволяет говорить о

– У 7 больных и 17 сибсов выявлены одновременное повышение всех 4х значений референтного интервала кальция крови и мочи;

– У 14 больных и 22 сибса выявлены одновременное повышение 3х значений референтного интервала (кальция крови и кальция мочи у больного 14; а у сибсов: кальция крови – 9, кальция мочи – 13);

– У 4х больных и 5 сибсов выявлено одновременное повышение 2х значений референтного интервала (кальция крови - 3 больных; и кальция мочи - у 1 больного; а у 5 сибсов - кальция крови);

– Таким образом, у 49 из 76 сибсов 50 больных мужского пола с гиперкальциемией обнаружены значения кальция крови и кальция мочи превышающие референтный интервал.

**Сравнительные данные Са крови и Са мочи у 32 больных женского пола с гиперкальциемией - с такими же показателями среди 61 сибса (т.е. 4х показателей)**

– Из 32 больных женского пола с гиперкальциемией – гиперкальциурия выявлена у 17 (53,12%);

– У 3 больных и их 8-и сибсов выявлены одновременное повышение всех 4х значений референтного интервала кальция крови и мочи ( у 3

больных - кальция мочи; у 4х сибсов кальция крови; у 4 сибсов - кальция мочи);

– У 9 больных и их 11 сибсов выявлены одновременное повышение 3х значений референтного интервала (у 5 больных кальция мочи; у 8 сибсов - кальция крови, у 4 сибсов - кальция мочи);

– У 11 больного и их 18 сибсов выявлено одновременное повышение 2х значений референтного интервала (у 14 сибса кальция крови, у 2 сибсов кальция мочи);

– У 36 из 61 сибса 32 больных женского пола с гиперкальциемией обнаружены значения кальция крови [26] и кальция мочи [10] превышающие референтный интервал.

**Таблица 6 - Результаты сравнения групп 180 больных и 315 сибсов по изучаемым параметрам**

Больные с нормокальциемией	Больной		Сибс			
	нормокальциурия	гиперкальциурия	нормокальциурия	гиперкальциурия	нормокальциурия	гиперкальциурия
Мужчины 57	36	21	80	28	93	15
Женщины 41	33	8	50	20	61	9
Больные с гиперкальциемией	Больной		Сибс количество			
	нормокальциурия	гиперкальциурия	нормокальциурия	гиперкальциурия	нормокальциурия	гиперкальциурия
Мужчины 50	18	32	47	29	56	20
Женщины 32	15	17	35	26	51	10
<b>Всего больных 180</b>	Больных с нормокальциурией - 102 (56.67%)	Больных с гиперкальциурией - 78 (43.33%)	Общее количество сибсов - 315	Количество сибсов с нормокальциемией - 212 (67.30%)	Количество сибсов с гиперкальциемией - 103 (32.70%)	Количество сибсов с нормокальциурией - 261 (82.86%)

- Нормокальциемия выявлена у 98 (54.44%) больных: мужчины 57 (31.67%); женщины 31 (22.78%). Среди них гиперкальциурия обнаружена – у 29 (16.11%): мужчины 21 (11.67%); женщины 8 (4.44%). Среди 178 сибсов этой группы больных, гиперкальциемия имела у 48 (15.24%) сибсов: мужчины 28 (8.89%); женщины 20 (6.35%). Гиперкальциурия выявлена у 24 сибсов (7.62%): мужчины 15 (4.76%); женщины 9 (2.86%).

- Гиперкальциемия выявлена у 82 больных (45.56%) больных: мужчины 50 (27.78%); женщины 32 (17.78%). Среди них гиперкальциурия выявлена у 49 (27.22%): мужчины 32 (17.78%); женщины 17 (9.44%). Среди 137 сибсов этой группы гиперкальциурия обнаружена у 30 (9.52%): мужчины 20 (6.35%); женщины 10 (3.17%).

Из Таблицы 6 видно, что почти у половины больных с МКБ имеется гиперкальциемия, а

гиперкальциурия - выявлена у 78 (43.33%). А из 315 сибсов этих больных - у 103 (32.70%) имеется

гиперкальциемия, а у 54 (17.14%) - гиперкальциурия. Это указывает на связь данных изменений с МКБ.

#### 4. Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают диагностическую значимость таких показателей, как гиперкальциемия, гиперкальциурия и индекс массы тела (ИМТ), в оценке риска развития мочекаменной болезни (МКБ). Частота выявления гиперкальциемии среди больных составила 45,6%, гиперкальциурии - 43,3%, что соответствует литературным данным, где эти показатели варьируют в пределах 40–50%. Среди сибсов, не имеющих установленного диагноза МКБ, частота гиперкальциемии составила 32,7%, а гиперкальциурии - 17,1%. Это позволяет предположить наличие латентных метаболических нарушений кальциевого обмена у генетически предрасположенных лиц.

Среди больных мужчин с нормокальциемией, у 39,81% сибсов не имеющих уролитиаз, наблюдается повышение кальция крови и кальция суточной мочи. Это является основанием для предположения, что у 39,81% сибсов 57 больных мужчин с нормокальциемией – имеется повышение вероятности развития МКБ.

Выявление гиперкальциемии и гиперкальциурии у 49 из 76 сибсов 50 больных с гиперкальциемией МКБ женского пола, дает основание указать на повышение вероятности развития МКБ у этих 49 (64,47%) сибсов.

Обнаружение одновременного повышения референтного интервала кальция крови и мочи у 36 (59%) из 61 сибса 32 больных женщин с гиперкальциемией, может свидетельствовать о том, что у этих сибсов имеется повышенная вероятность развития МКБ

Повышенный ИМТ, зарегистрированный у 80% больных, также может рассматриваться как независимый фактор риска формирования камней. Известно, что ожирение и метаболический синдром могут сопровождаться снижением рН мочи, гиперурикозурией и изменениями в экскреции кальция, магния и цитратов, что в совокупности повышает литогенный потенциал мочи. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведённых в Европе и Северной Америке.

Обнаруженная высокая частота гиперкальциемии у сибсов больных, особенно при наличии аналогичных нарушений у родственника с подтверждённой МКБ, может служить обоснованием для проведения биохимического скрининга в рамках программ раннего выявления и профилактики. Кроме того, сочетание гиперкальциемии и гиперкальциурии достоверно чаще встречается у пациентов, перенёвших рецидив заболевания, что подчёркивает их прогностическую ценность.

#### 5. Выводы

1. Гиперкальциемия и гиперкальциурия являются частыми биохимическими нарушениями у пациентов с МКБ и могут служить предикторами рецидива заболевания.

2. Среди сибсов пациентов выявляется значительное число лиц с нарушениями кальциевого обмена, что указывает на роль наследственного фактора.

3. Повышенный индекс массы тела оказывает влияние на кальциевый гомеостаз и может рассматриваться как дополнительный фактор риска МКБ.

4. Проведение лабораторного скрининга ближайших родственников больных МКБ может способствовать выявлению лиц из группы риска и

своевременному проведению профилактических мероприятий.

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

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках Грантового проекта № АР 19678584 «Выявление спектра и процентного соотношения метаболитов характерных для мочекаменной болезни с целью ее ранней диагностики».

**Вклад авторов.** Концептуализация - А.М., К.К., сбор данных - К.К., Н.Ж., Т.Е., А.Ж., обработка и

анализ данных - У.Д., Н.Н.К.К., написание черновой версии - К.К., Н.Ж. Ж.М, редактирование финальной версии - К.К., Н.Ж.

Все авторы ознакомились с окончательной версией рукописи и подписали форму о передаче авторских прав.

## Литература

1. Sui, W., Hancock, J., Asplin, J. R., Gould, E. R., Hsi, R. S. (2020). Nephrolithiasis and elevated urinary ammonium: A matched comparative study. *Urology*, 144, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.05.063>
2. Zhang, L., Zhang, X., Pu, Y., Zhang, Y., Fan, J. (2022). Global, regional, and national burden of urolithiasis from 1990 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Clinical Epidemiology*, 971-983. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S370591>
3. Manzoor, M. A., Agrawal, A. K., Singh, B., Mujeeburahiman, M., Rekha, P. D. (2019). Morphological characteristics and microstructure of kidney stones using synchrotron radiation  $\mu$ CT reveal the mechanism of crystal growth and aggregation in mixed stones. *PLoS One*, 14(3), e0214003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214003>
4. Shastri, S., Patel, J., Sambandam, K. K., Lederer, E. D. (2023). Kidney stone pathophysiology, evaluation and management: core curriculum 2023. *American journal of kidney diseases*, 82(5), 617-634. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.03.017>
5. Wang, D., Tan, J., Geng, E., Wan, C., Xu, J., Yang, B., Liu, J. (2023). Impact of body mass index on size and composition of urinary stones: a systematic review and meta-analysis. *International braz j urol*, 49(3), 281-298. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0587>
6. Рогозин, Д. С., Сергийко, С. В., Рогозина, А. А. (2015). Скрининг первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом. *Вестник хирургии имени ИИ Грекова*, 174(4), 56-58. <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-pervichnogo-giperparatireoza-u-bolnyh-s-urolitiazom>
- Rogozin, D. S., Sergijko, S. V., Rogozina, A. A. (2015). Screening pervichnogo giperparatireoza u bolny`x s urolitiazom (Screening for primary hyperparathyroidism in patients with urolithiasis) [in Russian]. *Vestnik xirurgii imeni I Grekova*, 174(4), 56-58. <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-pervichnogo-giperparatireoza-u-bolnyh-s-urolitiazom>
7. Рунова, Г. Е., Пешева, Е. Д., Вастистова, А. А., Рожинская, Л. Я., Полубояринова, И. В., Василевская, М. П., Фадеев, В. В. (2024). Гиперкальциемия с развитием хронической болезни почек, нефролитиаза после введения масляных растворов в мышцы. *Остеопороз и остеопатии*, 26(3), 33-39. <https://doi.org/10.14341/osteo13141>
- Runova, G. E., Pesheva, E. D., Vastistova, A. A., Rozhinskaya, L. Ya., Poluboyarinova, I. V., Vasilevskaya, M. P., Fadeev, V. V. (2024). Giperkal'ciemiya s razvitiem xronicheskoy bolezni pochek, nefrolitiazaz posle vvedeniya maslyany`x rastvorov v my`shcy (Hypercalcemia with the development of chronic kidney disease, nephrolithiasis after the introduction of oil solutions into the muscles) [in Russian]. *Osteoporoz i osteopatii*, 26(3), 33-39. <https://doi.org/10.14341/osteo13141>

8. PA, F. (2000). Renal calcium metabolism. *The kidney: physiology and pathophysiology*, 3, 1749-1789. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573387449662527104>
9. Malihi, Z., Wu, Z., Stewart, A. W., Lawes, C. M., Scragg, R. (2016). Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 104(4), 1039-1051. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134981>
10. Coe, F. L., Worcester, E. M., Evan, A. P. (2016). Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nature Reviews Nephrology*, 12(9), 519-533. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.101>
11. Downie, M. L., Alexander, R. T. (2022). Molecular mechanisms altering tubular calcium reabsorption. *Pediatric Nephrology*, 37(4), 707-718. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05049-0>
12. Worcester, E. M., Coe, F. L. (2010). Calcium kidney stones. *New England Journal of Medicine*, 363(10), 954-963. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001011>
13. Ryan, L. E., Ing, S. W. (2018). Idiopathic hypercalciuria: Can we prevent stones and protect bones. *Cleve Clin J Med*, 85(1), 47-54. [https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/December-2017/ryan\\_hypercalciuriaandbone.pdf](https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/December-2017/ryan_hypercalciuriaandbone.pdf)
14. Pak, C. Y., Sakhaee, K., Moe, O. W., Poindexter, J., Adams-Huet, B. (2011). Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney international*, 80(7), 777-782. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.227>
15. Worcester, E. M., Coe, F. L. (2008). Nephrolithiasis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 35(2), 369-391. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.005>
16. Khan, S. R., Canales, B. K., Dominguez-Gutierrez, P. R. (2021). Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nature Reviews Nephrology*, 17(6), 417-433. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00392-1>
17. Singh, P., Harris, P. C., Sas, D. J., Lieske, J. C. (2022). The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis. *Nature Reviews Nephrology*, 18(4), 224-240. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00513-4>
18. Trinchieri, A. (2008). Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, 5(2), 101. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2781200/>
19. Scales Jr, C. D., Smith, A. C., Hanley, J. M., Saigal, C. S., Urologic Diseases in America Project. (2012). Prevalence of kidney stones in the United States. *European urology*, 62(1), 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>
20. Curhan, G. C. (2007). Epidemiology of stone disease. *Urologic Clinics of North America*, 34(3), 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.04.003>
21. Sakhaee, K. (2009). Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney international*, 75(6), 585-595. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.626>
22. Verkoelen, C. F. (2006). Crystal retention in renal stone disease: a crucial role for the glycosaminoglycan hyaluronan?. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(6), 1673-1687. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006010088>
23. Evan, A. P. (2010). Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatric nephrology*, 25(5), 831-841. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1116-y>

## Несептас ауруы бар пациенттерде, сондай-ақ олардың жақын туыстарында сарысу кальцийінің, 24 сағаттық зәрдегі кальцийдің және дене салмағының индексінің рөлін салыстырмалы зерттеу

[Каримбаев Қ.К.](#)<sup>1</sup>, [Аширбаева Ж.М.](#)<sup>2</sup>, [Накипова Ж.Ж.](#)<sup>3</sup>, [Тудежанов Е.Н.](#)<sup>4</sup>, [Жаналиева М.К.](#)<sup>5</sup>,  
[Алшынбаев М.К.](#)<sup>6</sup>, [Накысбеков Н.О.](#)<sup>7</sup>, [Устемиров Д.Н.](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Профессор, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>2</sup> Оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>3</sup> Докторант, оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>4</sup> Симуляциялық орталықтың басшысы, магистр, аға оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

<sup>5</sup> Профессор, А.Б. Аубакиров атындағы адам анатомиясы кафедрасы, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

<sup>6</sup> Профессор, Қазақстан Республикасы Мемлекеттік сыйлығының лауреаты, Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясы академигі, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>7</sup> Ғылыми кеңесші, «Даму Менеджмент» ЖШС, Алматы, Қазақстан

<sup>8</sup> Директор, Бакалавр, микробиолог, биоинформатик және деректерді өңдеуші, «Даму Менеджмент» ЖШС, Алматы, Қазақстан

### Түйіндеме

Уролитиаз (несеп тас ауруы) - зәр шығару жүйесінің әртүрлі бөліктерінде тастардың пайда болуымен сипатталатын зәр шығару жүйесінің ең көп таралған бұзылыстарының бірі. Соңғы онжылдықтарда бүкіл әлемде және Қазақстанда оның аурушандығының тұрақты өсуі байқалып, оны урологиялық бөлімшелерге госпитализациялаудың алғашқы он себептерінің қатарына жатқызады. Уролития этиологиясы көп факторлы: кальций мен оксалат алмасуының бұзылуы, генетикалық бейімділік, өмір салты факторлары, климат және тамақтану әдеттері.

Несеп тас ауруымен ауыратын науқастардың жақын туыстарының биохимиялық скринингі ерекше қызығушылық тудырады, өйткені бұл топта тас түзілуден бұрын жасырын метаболикалық бұзылулар жиі анықталады. Қандағы және зәрдегі кальций деңгейін дене салмағы индексімен (BMI) бағалау клиникалық симптомдар пайда болғанға дейін уролитиазды дамыту қаупі жоғары тұлғаларды анықтауға құнды тәсілді қамтамасыз етуі мүмкін.

**Зерттеудің мақсаты.** Гиперкальциемияның, гиперкальциурия мен дене салмағы индексінің уролитиазбен ауыратын науқастарда және олардың бауырларында аурудың дамуының әлеуетті болжаушылары ретінде диагностикалық маңыздылығын бағалау.

**Әдістері.** Несеп тас ауруы диагнозы қойылған және урологиялық бөлімшелерде емделіп жатқан 180 науқастың медициналық картасына ретроспективті талдау жасалды. Барлық 180 науқасқа және олардың 315 бірінші дәрежелі туыстарына (ағалары) қан мен зәрді зертханалық зерттеу жүргізілді. 2013-2025 жылдар аралығында Қожа Ахмет Ясауи атындағы клиникалық диагностикалық орталықта (Түркістан), Кентау қалалық орталық ауруханасында, Түркістан орталық қалалық ауруханасында және Талғат клиникасында емделген науқастардың арасында уролития диагнозы рентгенологиялық түрде расталды (2023–2025). Диагностикалық процедураларға зәр шығару жолдарының ультрадыбыстық зерттеуі, қарапайым және экскреторлық урография, компьютерлік томография (КТ), магнитті-резонанстық томография (МРТ) және тасты хирургиялық алып тастау кіреді.

**Нәтижесі.** Несеп тас ауруымен ауыратын 180 расталған жағдайдың ішінде 82 пациентте (45,6%) қан сарысуындағы кальций деңгейі жоғарылаған ( $>2,50$  ммоль/л), 98 пациентте (54,4%) кальций деңгейі қалыпты анықтамалық диапазонда (2,15–2,50 ммоль/л) және 17 пациентте (9,4%) гипокальцие болған. Қандағы кальций деңгейінің жоғарылауы 315 бауырластың 32,7% -ында анықталды, қан сарысуындағы кальцийдің орташа деңгейі 2,45 ммоль/л болды, ол қалыпты диапазонда қалды. Гиперкальциурия ( $>7,5$  ммоль/24 сағ) 78 науқаста анықталды. Сонымен қатар, пациенттердің 80% -ында артық салмақ немесе семіздік анықталды.

**Қорытынды.** Несеп тас ауруымен ауыратын науқастарда қан сарысуындағы және несептегі кальций деңгейінің жоғарылауы олардың метаболикалық литогенездің әлеуетті маркерлері ретіндегі рөлін көрсетеді. Бір мезгілде гиперкальциемен мен гиперкальциурияны анықтау 49 науқастың бауырларының 64,5% -ында бұл топта тас түзілу қаупі жоғары екенін көрсетеді. Сонымен қатар, пациенттер арасында артық дене салмағының таралуы диеталық және метаболикалық факторлардың уролитиаз дамуына қосқан үлесін көрсетеді және профилактикалық стратегияларға дене салмағы индексі бағалауын қосуды қолдайды.

**Кілт сөздер:** жоғарғы зәр шығару жолдары, уролитиаз, сарысу кальцийі, 24 сағаттық зәрдегі кальций, дене салмағы индексі.

## Comparative study of the role of serum calcium, 24-hour urine calcium, and body mass index in patients with urolithiasis, as well as their immediate relatives

[Kidirali Karimbaev](#)<sup>1</sup>, [Zhanar Ashirbayeva](#)<sup>2</sup>, [Zhanat Nakipova](#)<sup>3</sup>, [Yerbol Tulezhanov](#)<sup>4</sup>,  
[Marina Zhanaliyeva](#)<sup>5</sup>, [Mirzakarim Alchinbayev](#)<sup>6</sup>, [Narymzhan Nakisbekov](#)<sup>7</sup>, [Daniyar Ustymirov](#)<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Professor of the The International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi. Turkestan, Kazakhstan

<sup>2</sup> Lecturer, The International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi. Turkestan, Kazakhstan

<sup>3</sup> Doctoral student, Lecturer, The International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi. Turkestan, Kazakhstan

<sup>4</sup> Head of the simulation center, Master's degree, senior lecturer, The International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi. Turkestan, Kazakhstan

<sup>5</sup> Professor, A.B. Aubakirov Department of Human Anatomy, Medical University Astana, Astana, Kazakhstan

<sup>6</sup> Professor, laureate of the State Prize of the Republic of Kazakhstan, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

<sup>7</sup> Scientific consultant of Damu Management LLP, Almaty, Kazakhstan

<sup>8</sup> Director, Bachelor's degree, Microbiologist, Bioinformatics and Data Processing, «Damu Management» LLP, Almaty, Kazakhstan

### Abstract

Urolithiasis (kidney stone disease) is one of the most common disorders of the urinary system, marked by the formation of calculi in various parts of the urinary tract. In recent decades, a steady increase in its incidence has been observed globally and in Kazakhstan, placing it among the top ten causes of hospitalization in urological departments. The etiology of urolithiasis is multifactorial, involving calcium and oxalate metabolism disturbances, genetic predisposition, lifestyle factors, climate, and dietary habits.

Particular interest is the biochemical screening of close relatives of patients with urolithiasis, as latent metabolic abnormalities that precede stone formation are frequently detected in this group. Assessing blood and urinary calcium levels, along with body mass index (BMI), may provide a valuable approach to identifying individuals at elevated risk of developing urolithiasis before clinical symptoms emerge.

**Objective.** To evaluate the diagnostic significance of hypercalcemia, hypercalciuria, and BMI in patients with urolithiasis and their siblings as potential predictors of disease development.

**Methods.** A retrospective analysis was conducted on the medical records of 180 patients diagnosed with urolithiasis and treated in urological departments. Laboratory testing of blood and urine was performed for all 180 patients and their 315 first-degree relatives (siblings). Diagnosis of urolithiasis was radiologically confirmed among patients treated between 2013 and 2025 at the Clinical Diagnostic Center named after Khoja Ahmed Yasawi (Turkestan), Kentau Central City Hospital, Turkestan Central City Hospital, and the Talgat Clinic (2023–2025). Diagnostic procedures included ultrasound of the urinary tract, plain and excretory urography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and surgical stone removal.

**Results.** Among the 180 confirmed cases of urolithiasis, 82 patients (45.6%) had elevated serum calcium levels ( $>2.50$  mmol/L), 98 patients (54.4%) had calcium levels within the normal reference range (2.15–2.50 mmol/L), and 17 patients (9.4%) had hypocalcemia. Elevated blood calcium levels were detected in 32.7% of the 315 siblings, with a mean serum calcium level of 2.45 mmol/L, which remained within the normal range. Hypercalciuria ( $>7.5$  mmol/24 h) was found in 78 patients. Additionally, 80% of the patients were found to be overweight or obese.

**Conclusion.** Elevated levels of serum and urinary calcium in patients with urolithiasis underscore their role as potential markers of metabolic lithogenesis. The detection of simultaneous hypercalcemia and hypercalciuria in 64.5% of the siblings of 49 affected patients indicates a high risk of stone formation in this group. Furthermore, the high prevalence of excess body weight among patients highlights the contribution of dietary and metabolic factors to urolithiasis development and supports the inclusion of BMI assessment in preventive strategies.

**Keywords:** upper urinary tract, urolithiasis, serum calcium, 24-hour urinary calcium, body mass index.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj007>

## Kv7 тұқымдас калий каналдары – нейродегенеративті бұзылыстарды емдеудің жаңа нысаны

Received: 02.05.2025

Accepted: 15.06.2025

Published: 30.08.2025

\* Corresponding author:

Perizat Manasbayeva,

E-mail: [pikopulpy02@mail.ru](mailto:pikopulpy02@mail.ru)

Citation: Astana Medical Journal,

2025, 125 (4), amj 007.

This work is licensed under a Creative

Commons Attribution 4.0 International

License



[Тұлеуханов С.Т.](#)<sup>1</sup>, [Зинченко В.П.](#)<sup>2</sup>, [Тусупбекова Г.А.](#)<sup>3</sup>, [Қайрат Б.К.](#)<sup>4</sup>,

[Малибаева А.Е.](#)<sup>5</sup>, [Оразова С.Б.](#)<sup>6</sup>, [Рахимжанова Ж.А.](#)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ҚР ҰҒА академигі, Биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының профессоры, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> Профессор, Клеткаішілік сигнализация зертханасының меңгерушісі, Ресей Ғылым Академиясы Клетка биофизикасы институты, Пушкино, Мәскеу облысы, Ресей

<sup>3</sup> Биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының доценті, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup> Биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының аға оқытушысы, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>5</sup> Докторант, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>6</sup> Биотехнология кафедрасының аға оқытушысы, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>7</sup> Қалыпты физиология кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

### Түйіндеме

Калий каналдары басқа каналдармен қатар эпилепсиядағы нейронның қозғыштығын қалыптастыруға қатысады, бірақ олардың рөлі іс жүзінде зерттелмеген. Жүйке жүйесінде тежегіш калий каналдарының рөлі жиі бағаланбайды, себебі оларға қарапайым, интуитивті функцияны орындау қиынға соғады. Олардың деполяризациялайтын каналдардан айырмашылығы әрекет потенциалының пайда болуымен, одан әрі бұлшық етке электр сигналының берілуімен және оның жиырылуымен сипатталады. Дегенмен, қазірдің өзінде калий каналдары ми және әрбір нейрондардың қызметінің қатысатыны анық және олардың үлестері эпилепсия сияқты төтенше жағдайларды зерттеу кезінде ерекше байқалады. Потенциалға сезімтал Kv7.2/3 каналдары нейронның тыныштық потенциалын реттейтін белсендірілмейтін калий М-тоғын қамтамасыз етеді. Бұл дегеніміз, Kv7.2/3 каналдарының өзі

аксонда белсенденіп орналасқан. Олар аксоннан электр разрядтарын өткізуіне әсер етеді, сонымен қатар, бұл каналдардың белсенділігі әрекет потенциалдарының санын басқарады.

K<sup>+</sup> каналдарының арасында Kv7 каналдары ерекше, себебі бес каналдар тип тармағының ішіндегі төртеуі адам ауруының дамуында жақсы құжатталған рөл атқарады. Олар жүрек пен жүйке жүйесінде әртүрлі физиологиялық функцияларды орындауы, оларды потенциалды басқару қасиеттерімен түсіндіруге болады. Kv7 каналдары фармакологиялық модуляцияға да жауап береді, ал нейрондық қозғыштықты реттейтін синтетикалық канал активаторлар мен блокаторлары, клондау көмегімен Kv7 каналдары ашылмай тұрып пайда болған. Осы шолуда біз соңғы жылдардағы Kv7 каналдардың жалпы сипаттамасын, ашылу тарихын, Kv7 суббірліктерінің құрылымын, қалыпты және патология жағдайындағы физиологиясын талқылаймыз.

**Түйін сөздер:** эпилепсия, калий каналдары, аксон, деполяризация, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат, кальмодулин, синапс, ретигабин.

## 1. Кіріспе

Потенциалды басқарылатын калий каналдары Kv7 эпилептогенді төмен шекті потенциалға тәуелді, негізінен гиппокамптың қоздырғыш пирамидалық нейрондарының аксонының бастапқы сегментінде орналасқан калий каналдары болып табылады. Олардың активтенуі кезінде, нейронның тыныштық потенциалын 8 мВ жоғарылайды. Каналдар шамамен 100 мс уақыт аралығында баяу іске қосылады және өшіріледі. Осылайша, Kv7 нейрондардың қозғыштығын тежейді және нейрондардың қозған күйге ауысуын бақылайды. Каналдар 1-5 (KCNQ 1-5) нейрондардағы, бұлшықеттердегі және сенсорлық клеткадағы қозғыштықтың маңызды реттеушілері болып табылатын Kv7.1–Kv7.5 каналдарын кодтайды. Барлық Kv7 суббірліктерінде алты трансмембраналық сегмент бар. S1-S4 кернеуге сезімтал доменді құрайды, ал S4 негізгі кернеу сенсоры болып табылады. K<sup>+</sup> иондарының селективтілігі үшін маңызды циклі S5-S6-дан тұрады.

Қақпа төрт S6 сегментінің қиылысуынан пайда болады. Деполяризация кезінде S4 негізгі қалдықтарындағы электр өрісі оның трансляциялық айналуына және сыртқа жылжуына ықпал етеді, бұл қақпаның ашылуына алып келеді. Барлық Kv7 каналдарына плазмалық мембранадағы каналды ашу үшін фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатты (PIP 2) қажет етеді және PIP 2 кернеуге сезімтал доменді Kv7.1 доменімен байланыстырады деп болжанады [1-3]. Әрбір Kv7 суббірлігінде қысқа клеткаішілік N-терминал домені және төрт спиральдан тұратын ұзын клеткаішілік C-терминал құйрығынан тұрады. А және В спиральдары кальмодулинмен (CaM) байланысады, ал C–D спиральдары суббірліктердің жиналуына әсер етеді[4].

*Мақсаты:* Kv7 каналдардың жалпы сипаттамасын, ашылу тарихын, Kv7 суббірліктерінің құрылымын, қалыпты және патология жағдайындағы физиологиясын талқылау.

## 2. Материалдар мен әдістер

Әдебиеттерді жүйелі түрде іздеу жұмыстары Kv7 калий каналдарының (KCNQ) молекулалық, функционалдық және клиникалық аспектілерін,

олардың нейрондық қозғыштығы және эпилепсиядағы рөлін қамтитын ең өзекті және беделді дереккөздерді анықтау мақсатында

жүргізілді. Іздеу жұмыстары PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science (Core Collection) және Google Scholar сияқты әлемдік жетекші ғылыми деректер базаларында жүзеге асырылды.

Kv7-каналдарының механизмдеріне, олардың модуляциясына және когнитивті функциялармен байланысына қатысты деректердің өзектілігін қамтамасыз ету үшін негізгі назар соңғы 10 жылда

(2015-2025 жж.) жарияланған жариялымдарға назар аударылды.

Іріктелген дереккөздер Kv7 каналдарының локализациясы (аксонның бастапқы сегменті, Ранвье түйіндері), модуляция механизмдері (PIP<sub>2</sub>, мускаринді рецепторлар), каналопатиялар (BFNE, EE) және каналдардың нейрондық белсенділіктің гомеостазындағы және синапстық пластикадағы рөлі туралы деректерді алу үшін сыни талдаудан өткізілді.

### *Kv7 калий каналдары: нейрондық қозғыштықты реттеудің молекулалық механизмдері және олардың эпилепсиядағы рөлі*

Нейрондарда Kv7 каналдары шамамен -60 мВ шекті потенциалдарда ашылады және әрекет потенциалдарының (ӘП) қайталама импульстарын тежейтін, K<sup>+</sup> сыртқы токтарын шығарады. Олардың нейрондық қозғыштықты тежеудегі функционалдық маңыздылығы олардың суббірліктеріндегі мутациялар эпилепсияны тудырады, ал Kv7 агонисті ретигабин активаторы кеміргіштер мен адамдардағы эпилепсиялық ұстамаларды тежейтіндігімен ерекшеленеді. Kv7 каналдарының активаторлары, атап айтқанда ретигабин, ұстамаларға қарсы препарат ретінде медицинада қолданыла бастады. Эпилепсияның кейбір типтерін Kv7 каналының дисфункциясына жатқызуға болады, бірақ ретигабин екі себеп бойынша шығу тегі әртүрлі эпилептиформды разрядтарды азайта алады [5-8]. Біріншіден, Kv7 каналының кернеуін белсендіру, клетканың тыныштық потенциалында көптеген каналдарының ашылғанын білдіреді және бұл бір уақытта тыныштық мембранасының өткізгіштігін арттырады және нейрондарды гиперполяризациялайды, осылайша қозғыштықты төмендейді. Екіншіден, деполяризация кезінде немесе әрекет потенциалынан кейін каналдардың ашылуы, қайта белсендіруді басуда, Kv7 токтарының табиғи тиімділігін арттырады [9].

Пирамидалық нейрондарда дигидрохлорид 10,10-бис(4-пиридинилметил)-9 (10H)-антраценон (XE991) ингибиторы Kv7 каналдарының каналдарын блоктау кезінде ӘП жиынын тудырады. Kv7 каналдары фосфатидилинозитол-4,5-

бисфосфат (PIP<sub>2</sub>) белсендіру қабілетімен ерекшеленеді. Сондықтан PIP<sub>2</sub> деңгейінің активаторлары мен ингибиторлары мидағы гиперқозу процестерін реттейтін потенциалды фармакологиялық қосылыстар болуы мүмкін. Жалпы, PIP<sub>2</sub> деңгейі фосфолипаза C (PLC) және фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) активтілігіне және гамма-фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-1 типті киназа (PI5K1C) ферментіне байланысты. Маңыздысы, пайда болған жаңа дәлелдер Kv7 каналдары белсенділікке тәуелді нейрондық ішкі қозғыштық пен синапстық күштің тұрақты өзгеруіне ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді, бұл оқыту мен есте сақтаудың негізі болып саналады [10-12].

Kv7 нейрондық каналдары инактивацияланбайтын калий тогының негізінде M-ток деп аталатын кернеуге тәуелді. Ерекше сипаттамаларына байланысты Kv7 каналдары нейрондардың қозғыштығын басқарады. Kv7 каналдары әрекет потенциалының таралуын бақылайды [13]. Kv7 каналдары оларды басқа кернеуі бар калий каналдарынан ажырататын сипаттамалары бар сыртқы калий тогын шығарады. Kv7 нейрондық суббірліктері орталық және перифериялық жүйке жүйесінде кеңінен экспрессияланады, мұнда олардың тұрақты сыртқы түзеткіш тогы нейрондар үшін "тежегіш" қызметін атқарады. M-токтың біршама ерекше сипаттамасы ол анықталған жағдайлардан туындайды. Атап айтқанда, екеуі де Gq-мен байланысқан рецепторлар - мускариндік ацетилхолин рецепторлары, (M1 және

M3) белсендірілген кезде, M-токтың күшті тежелуі орын алады, бұл қозғыштықтың уақытша жоғарылауына әкеледі. M-токтың тежелуі ӘП шегін төмендететіні, постдеполяризацияны жоғарылататыны және аксондық тыныштық потенциалын деполяризациялайтыны көрсетілген. Соңғы бірнеше жылда Gq/11-мен байланысты көптеген рецепторлардың белсендірілуі каналды тежейтіні анықталды [14-17].

M-токты экспрессиялайтын нейрондар типін және каналдар медиаторын идентификациясында, бақаның симпатикалық ганглияларында M-токтың алғашқы ашылуы себеп болды. Алайда молекулалық сәйкестікті анықтау үшін жиырма жылға жуық уақыт

қажет болды. Kv7 каналын M-ток суббірліктері ретінде анықтауға арналған уақыт аралығы, клондалған каналдарды жергілікті M-токпен байланыстыруға қабілетті, қолжетімді құралдардың болмауымен байланысты болды. Осы жаңалықтан кейін Kv7 каналдар кешенін модуляциялауға қатысатын көптеген аспектілер табылды. Алайда, өзінің бүкіл мидағы айқын экспрессиялық қасиеті есебінен M-ток нейропластикалық шешуші рөлі және оның нейротрансмиттерлер арқылы айқын басылуы туралы ақпараттар белгілі болатын, алайда жақында ғана Kv7 каналының динамикалық функциясы мидың жоғары функцияларына әсері зерттеле бастады [18].

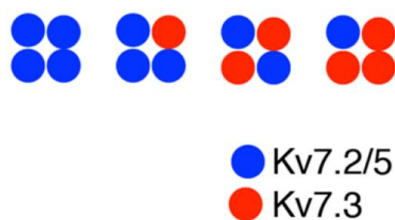
### *Kv7 тұқымдас калий каналдары мен белоктарының сипаттамалары*

Берілген 1-3 суреттерде Kv7 каналдар тобының және оларды байланыстыратын белоктардың қысқаша мазмұны бейнеленген. Ал, 1 кестеде Kv7 каналдар тобының подтиптері және олардың өрнек үлгісі берілген. 1 суреттегі Kv7.2 суббөліктері құрамының қысқаша мазмұны бойынша нейрондарда кеңінен байқалатын 7.3 және 7.5 суббірліктерден тұрады. Ал 2 суретте Kv7.2 суббірлігіне байланған сигналдық белоктардың

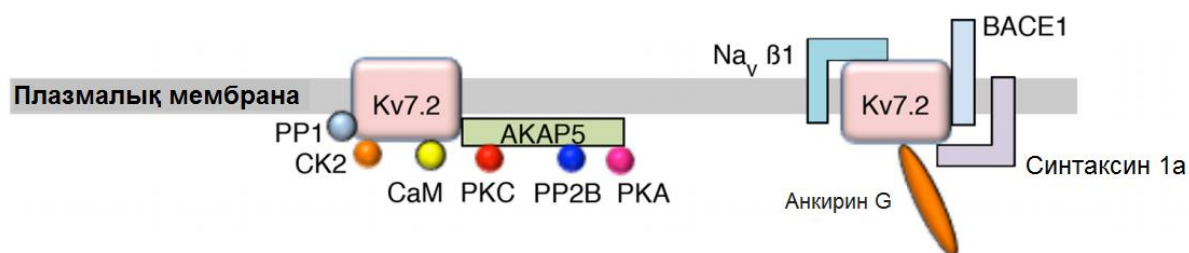
схемасы бойынша анкирин G белогымен Ранвье буынындарында орналасқан. Kv7.2 суббірлігінің Navβ1 β натрий каналының бірінші суббірлігі, VАСЕ1 амилоидты белоктың прекурсорының ыдырау ферменті көрсетілген. 3 суретте Kv7.2 каналының трафигі үшін анықталған реттеуші белоктардың схемалық қысқаша мазмұны сипатталған. CRMP2 белок-медиатор және СаМ тұрады [19,51].

**Кесте 1 - Kv7 тұқымдас калий каналдары мен белоктарының сипаттамалары**

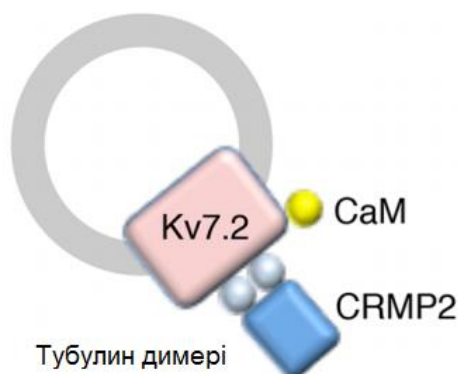
Kv7 тұқымдас калий каналдары	Локализациясы			
	Жүрек	Нейрон	Есту жолы	Бірыңғай салалы бұлшықеттер
Kv7.1	+		ішкі құлақ	+/-
Kv7.2		+		
Kv7.3		+		
Kv7.4			ішкі құлақ нерв жүйесі	+
Kv7.5		+	Нерв жүйесі	+



Сурет 1 - Kv7.2/3/5 суббірліктері әдетте гетеромерлі каналдарды құрайды



Сурет 2 - Kv7.2-байланысқан сигналдық молекулалар және Kv7.2 қосалқы белоктар



Сурет 3 - Kv7.2 айналымды реттейтін белоктар

Орталық жүйке жүйесіндегі (ОЖЖ)-дегі көптеген нейрондар, сондай-ақ перифериялық нейрондар, нейрондық М тогын тудырады деп есептелетін Kv7.2, 7.3 және 7.5 суббірліктерін экспрессиялайды. Гетеромерлі Kv7.2/3 немесе Kv7.3/5 каналдары суббірліктердің доминантты құрамы болып табылады деген пікір кең таралған, оны 1 суреттен көруге болады. Себебі Kv7.3 басқа Kv7 суббірліктерінің, әсіресе *Xenopus* бақасының ооциттерінде беттік экспрессиясын жеңілдететіні

көрсетілген және иммуногистохимиялық зерттеулер көптеген аймақтарда осы суббірліктердің колокализациясын көрсетеді. Алайда, KCNQ2 немесе 3 гендері өшірілуі тышқандарды қолданып жүргізілген зерттеу Kv7.2 тапшылығы бар нейрондарда М-токтың жоқтығын көрсетті, алайда Kv7.3 тапшылығы бар нейрондарда М-ток қалыпты болды, бұл гомомерлі Kv7.2 каналдары ОЖЖ нейрондарда Kv7.3 суббірлігінің толық функционалды болуы мүмкін екенін көрсетеді [20-21].

М-токтың молекулалық сәйкестігінің ашылуымен Kv7 канал кешенінің көптеген аспектілері анықталды. Мысалы 3 суретте көрсетілген белок-белок және белок-липидтік өзара әрекеттесу, сондай-ақ каналдың фосфорлануы. Kv7 канал кешенінің құрамдас бөліктері туралы түсінік каналдың базальды функциясына, оның модуляциясына, сондай-ақ нейротрансмиттерден туындаған М-токты басуға қатысатын жолдарға қойылатын талаптарды түсіну үшін қажет. Kv7 каналының кофакторы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) болып табылады [22, 51].

Қазіргі уақытта пароксизмальды деполяризациялық ығысу (ПДЫ) кластерлерінің төмен жиілікті ырғағын анықтайтын және оны реттейтін иондық канал белгісіз. Бұл құбылыстың табиғатын анықтау өте маңызды, себебі бұл эпилепсия, ишемия және де басқа нейродегенеративті аурулар жағдайында ПДЫ кластерлерінің жиілігі мен ұзақтығының артуы нейрондардың өліміне алып келеді. Kv7 каналдары ПДЫ кластерінің ұзақтығын реттеуде жетекші рөл атқара алады, себебі Kv7 каналдары төмен шекті

болғандықтан, кеш пайда болған әрекет потенциалдарын басып, спайктар жиынтығының ұзақтығын қысқартуы мүмкін. Бұл тақырыптағы гипотезалардың бірі - ПДЫ кластерлерінің ырғағын кальций тербеліс жүйесі арқылы басқарылады. Классикалық кальций тербеліс жүйесі субстраты фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) болып табылатын PLC және PI3K конъюгацияланған метаболитты рецепторлардың белсенділігімен байланысты екені белгілі. Сонымен қатар, PIP2 нейрондардың қозғыштығын бақылайтын калий каналының Kv7 агонисті болып табылады. Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) плазмалық мембрананың клеткаішілік қабатында кездесетін анионды фосфолипид. PIP2 көптеген иондық каналдар мен тасымалдаушыларға арналған кофактор, соның ішінде Kv7, ол канал функциясын өзгертеді және көбінесе активтендіру үшін қажет. PIP2-нің Kv7-мен өзара әрекеттесуі канал функциясы үшін міндетті екені белгілі болғанымен, жақында PIP2-де әртүрлі әсерлері бар учаскелері бар екендігі көрсетілді [23-28].

### *Kv7 каналдарының нейрондық қозғыштықты тежеудегі рөлі*

Браун мен Адамс алғаш рет 1980 жылы бұқа бақасының симпатикалық ганглияларында мускариндік ацетилхолин рецепторын ынталандыру кезіндегі ІМ ингибирлеуі, әрекет потенциалын (ӨП) қайта белсендірілуіне әкелетінін хабарлады. Гиппокампының пирамидалық нейрондарында Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5 экспрессиясы жоғары болатыны анықталды. Kv7 ХЕ991 және линопирдин антагонистері мембраналық тыныштық потенциалын (ТП) деполяризациялайды және гиппокампының аймағындағы CA1 пирамидалық нейрондарының ӨП шегін төмендетеді, нәтижесінде ӨП өздігінен белсендіріледі. Сонымен қатар Kv7 антагонистері ішкі қозғыштықты арттырады, гиперполяризациядан кейінгі орташа және баяу токқа ықпал етеді, спайктар жиілігінің бейімделуін төмендетеді және, ӨП жиілігінің жоғарылауына алып

келеді. Фармакологиялық ингибирлеуге сәйкес, G279S доминантты-негативті саңылауы мутацияға ұшыраған Kv7.2 шамадан тыс экспрессиясы арқылы, Kv7 тогының тежелуі ішкі қозғыштықты арттырады және Ca1 нейрондарындағы спайктар жиілігі мен mANP бейімделуін төмендетеді [29-31]. Осылайша, Kv7 каналдары нейрондық қозғыштықтың маңызды "тежегіштері" ретінде қызмет атқарады. Kv7 токтарының нейрондық қозғыштыққа тежегіш әсері негізінен Kv7 аксондық каналдарына жатады. Kv7.2/Kv7.3 каналдары гиппокампылық нейрондардағы соматодендритті плазмалық мембранамен салыстырғанда, бастапқы аксондық сегменттерде көп болады. Kv7 аксондық каналдарының функциясымен салыстырғанда, Kv7 дендритті каналдарының рөлі әлі де талқылануда. Ca1 нейрондарының дистальды апикальды

дендриттерінде мускариндік агонистке сезімтал инактивацияланбайтын Kv7 тоғы анықталды [32-34]. Kv7 дендритті ток кальций ( $Ca^{2+}$ ) спайктерінің басталу шегін жоғарылатуы мүмкін және осы дендриттердегі  $Ca^{2+}$  электрогенезіне ықпал ететін жоғары қозғыштық жағдайында ғана спайктар тудыруы мүмкін. Алайда, XE991 және линопирдин CA1 дендриттерінің кедергісіне әсер етпейді, ал дендритті ІМ фокальды тежелуі қоздырғыш постсинапстық потенциалдың қосындысына және CA1 нейронының қозғыштығына әсер етпейді, бұл Kv7 дендритті токтың өте төмен деңгейін көрсетеді. Белсенділікке тәуелді Kv7 каналының модуляциясы және олардың тұрақты ішкі қозғыштық өзгерістеріне қосқан үлесі туралы дәлелдер жинақталуда. Уақытша эпилепсияның пилокарпиндік моделінде Kv7 функциясы мен экспрессиясының төмендеуі мускаринге тәуелді иктогенезге ықпал етуі мүмкін. Алайда, ұстамалардың жедел индукциясы нейрондық гиперқозғыштықты басу үшін гиппокамптағы KCNQ2 және KCNQ3

транскриптерін гомеостатикалық жауап ретінде арттырады, бұл реттеу кернеуі бар  $Ca^{2+}$  L - типті каналдарды белсендіруді қажет етеді [35].

XE991 көмегімен Kv7 тежеу арқылы нейрондық белсенділіктің жоғарылауы, 48 сағат ішінде импульс жиілігінің гомеостатикалық тежелуіне әкеледі. Нейрондық белсенділіктің немесе N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторларының ұзақ блокадасы KCNQ3 транскрипті және гиппокампалық нейрондардағы Kv7 тоғын төмендетеді. Бұл зерттеулер Kv7 каналдарының глутаматергиялық және ГАМКергиялық синапстарына пресинапстық әсері бар екені көрсетеді. Жиіліктің жоғарылауы нейротрансмиттердің бөліну ықтималдығын арттыруы мүмкін екенін ескере отырып, Kv7 тежелуі аксондық қозғыштықтың жоғарылауына байланысты нейротрансмиттердің бөлінуін арттыруы мүмкін. Сонымен қатар, пресинапттағы Kv7 каналдары нейротрансмиттерді босату үшін қажетті пресинапстық мембрананың деполяризациясына тікелей қарсы тұра алады [36].

### *Kv7 суббірліктері: орналасқан жері, каналдары, қызметі және каналопатиясы*

Kv7 каналдарының постсинапстық рөлі анық емес. Жақында электронды микроскоп арқылы жүргізілген зерттеу жұмыстары көрсеткендей, Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5 приматтардың префронтальды кортекстің ІІІ қабатының пирамидалық нейрондарындағы дендритті тікенектердегі мускаринді ацетилхолиндік рецепторлармен байланысқан. CA1-CA3 синапстарында mEPSC амплитудасы, Kv7 каналдарының агонистерімен де, антагонистерімен де өзгермейді, бұл олардың осы синаптағы постсинапстық глутамат рецепторының қызметін реттеудегі шамалы рөлін көрсетеді [37].

Дегенмен, жинақталған деректер Kv7 каналдары гиппокамптың синапстық пластикасын реттейтінін көрсетеді. Синапстарда CA1-CA3 XE991 тета-импульс шекті ынталандыру арқылы ұзақ мерзімді күшейтуді (ҰМК) индукциялайды. XE991 жүйесін енгізу сонымен қатар *in vivo* CA1 гиппокамп аймағындағы қоздырушы постсинапстық потенциал (ҚПСП) өрісінің амплитудасына әсер етпей отырып,

ҰМК индукция шегін төмендетеді. CA1 нейрондарындағы қоздырғыш синапстық берілістің гомеостатикалық жоғарылауы KCNQ2 және KCNQ3-ті ГАМКергиялық интернейрондардан шартты түрде алып тастағанда байқалды, бұл Kv7 каналдарының синапстық масштабтауға үлесін болжайды. Нейробиологияда синапстық масштабтау (немесе гомеостатикалық масштабтау) гомеостатикалық пластиканың бір түрі болып табылады, онда ми нейрондық тізбектегі белсенділіктің созылмалы жоғарылауына теріс кері байланыс арқылы жауап береді, бұл жеке нейрондарға әрекет потенциалының жалпы белсендіру жылдамдығын төмендетуге мүмкіндік береді. Хеббтің икемділік механизмдері нейрондық синапстық байланыстарды таңдамалы түрде өзгерткен кезде, синапстық масштабтау барлық нейрондық синапстық байланыстарды қалыпқа келтіреді, осылайша әр синапстың салыстырмалы синапстық салмағы сақталады [38].

Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5-Kv7 негізгі нейрондық суббірліктері 2-кестеде көрсетілген. Kv7.2 және Kv7.3 ми қыртысында, гиппокампта, бадамша без, базальды ганглияда және гипоталамуста күшті экспрессияны көрсетеді. Kv7.5 ми бағанасында және аз дәрежеде ми қыртысында, гиппокампта, шүйде,

маңдай және самай бөліктерінде экспрессияланады. Kv7.1 және Kv7.4 негізінен жүрек пен ұлулардың талшықты клеткаларында кездесетініне қарамастан, олар мидың көптеген аймақтарында да төмен деңгейде кездеседі (3-кесте) [39].

**Кесте 2 - Kv7 суббірліктері: орналасқан жері, каналдары, қызметі және каналопатиясы**

Суббірліктер	Орналасқан орны	Канал	Қызметі	Ауру түрі
Kv7.1	жүрек	Баяу қозғалатын түзеткіш $I_{K_s}$	ӨП реполиризациялайды	ұзақ мерзімді интервалды qt синдромы туа біткен саңырау
Kv7.2	ми ганглиясы	M-ток $I_{K(M)}$	қозғыштықты бақылайды	эпилепсия
Kv7.3	ми ганглиясы	M-ток $I_{K(M)}$	қозғыштықты бақылайды	эпилепсия
Kv7.4	кохлеарлы, вестибулярлы талшықты клеткалар	ОНС $K^+$ ток $I_{K,c}$	калий тасымалдау	саңырау
Kv7.5	ми ганглиясы	M-ток (?)	қозғыштықты бақылайды (?)	-

**Кесте 3 - Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5-Kv7 негізгі нейрондық суббірліктері**

Ген	Суббірліктер	Негізгі орналасу жүйесі	Ми аймақтары бойынша таралуы	Ілеспе аурулар
KCNQ1	Kv7.1	Жүрек	CTX, HPF, MB, CB, BS	Long QT syndrome 1, JLNS, жүрекшелер фибрилляциясы бар отбасылық эпилепсия, SUDEP, ASD, дамудың бұзылуы
KCNQ2	Kv7.2	Нерв жүйесі	CTX, HPF, A, HY, TH, AO MD, SN, P. MY. CB	BFNE, EE, ASD, ақыл-ойдың артта қалуы, дамудың бұзылуы, баланың спазмалық синдромы
KCNQ3	Kv7.3	Нерв жүйесі	CTX, HPF, A, HY, TH, AO MD, SN, P. MY. CB	BFNE, EE, ASD, ақыл-ой кемістігі, дамудың бұзылуы,
KCNQ4	Kv7.4	Ішкі есту мүшесі	BS, OA, MD, RN, NA, MY, VTA, P	DFNA 2, ASD
KCNQ5	Kv7.5	Нерв жүйесі	CTX, HPF, BS, SB	EE, ASD, ақыл-ой кемістігі, шизофрения

Ми аймақтары: CTX - ми қыртысы; OA - иіс сезу аймақтары; HPF – гиппокамп өсіндісі; A – бадамша без; NA – ми ядросы; BS – ми бағаны; TH - таламус; HY - гипоталамус; MB- ортанғы ми; RN – тігісті ядро; SN -

қара субстанция; VTA - вентральды тегментальды аймақ; PAL – мидың сұр заты; HB – артқы ми; SB-мишық, MY – сопақша ми, BFNE - қатерсіз отбасылық неонатальды эпилепсия; EE - эпилепсиялық

энцефалопатия; ASD - аутизмдік спектрлік бұзылулар; DFNA 2 - 2 типті синдромдық емес сенсорлық саңырау [40].

Нейронның ішкі қозғыштығы мен синапстық күшінің белсенділікке тәуелді тұрақты өзгерістері оқу мен есте сақтаудың негізі болып табылады деген пікір кең таралған. KCNQ/Kv7 кернеуі бар калий каналдары олардың антагонистерінің танымға пайдалы әсеріне байланысты есте сақтау қабілетінің бұзылуының ықтимал нысандары ретінде үлкен қызығушылық тудырады. Маңыздысы, *de novo* олардың KCNQ2 /Kv7.2 және KCNQ3 /Kv7.3 нейрондық суббірліктеріндегі басым мутациялар эпилепсиямен және дамудың кешеуілдеуімен және ақыл-ой кемістігімен сипатталатын нейродамудың бұзылуымен байланысты. Нейрондық қозғыштық пен эпилепсиядағы Kv7 каналдарының ролі кеңінен зерттелді. Дегенмен, олардың нейрондық пластикадағы, оқудағы және есте сақтаудағы функционалдық маңызы негізінен белгісіз болып қалады. Мұнда біз Kv7 каналдарының ішкі және синапстық пластикадағы ролін, сондай-ақ олардың таным мен мінез-құлыққа қосқан үлесін растайтын соңғы зерттеулерді қарастырамыз [41].

Kv7 нейрондық каналдардың ролін анықтайтын негізгі сипаттама олардың клеткаішілік локализациясы болып табылады. Kv7 каналдары аксонның бастапқы сегменттері (АБС) және анкирин G белогымен Ранвье буыныңдарында орналасқан. АБС қоздырғыш пресинапстық потенциалдар әрекет потенциалдарын аксон бойымен тасымалдайтын, ӘП инициациясын бақылаушы қызметін атқарады [42].

Сонымен қатар анкирин G Kv7.2 каналдарын және аз дәрежеде Kv7.3 каналдарын Ранвье буындары деп аталатын миелинсіз аксондық аймақтарда оқшаулауландыру қызметін атқарады. Бұл түйіндерде Kv7 (7.2/7.3) каналдары RMP тұрақтандыру арқылы калийдің баяу сыртқы тоғының негізінде бола отырып, кернеуге тәуелді натрий каналдарымен бірге кластерленеді Оның аксондық локализациясына сәйкес, Kv7 аксондық каналының таңдаулы басылуы, әрекет потенциалының басталуына ықпал ете отырып, спайкалық постдеполяризацияны арттырады. Зертеу

жұмыстарында аксон миелинделуі жойылған уақытта, Kv7 каналдары аксон бойымен тарады, бұл жүйке қозғыштығын арттуына әсер етті. Бұл бүкіл аксон бойынша RMP тұрақтандыру арқылы жүзеге асады деп болжанды [43].

Сондай-ақ, Kv7 каналдары АБС-тен тыс персоматикалық аймақта экспрессияланады. М-токтың соматикалық функциясы қоздырғыш синапстық потенциалды біріктірумен сипатталады. Кезінде көрсетілген соматикалық Kv7 каналы, соматикалық ҰМК амплитудасы мен формасын өзгертеді. Сондай-ақ, Kv7 каналдары апикальды дендриттерде экспрессияланады. Kv7 каналы дендриттерде салыстырмалы түрде сирек кездесетіндіктен, дендриттердің ішіндегі Kv7 каналдарының қызметі әлі де белгісіз, дегенмен олар тұрақты дендриттік гиперқозу деп аталатын жағдайларға ықпал етеді деген болжам бар. Соңында, Kv7.2 пресинапстың ұшында орналасқаны көрсетілді. Бұл жерде Kv7 каналдарының ұлғаюы нейротрансмиттердің бөлінуін әлсіретеді, ал Gq активтенуімен Kv7 тоғының тежелуі кернеуге тәуелді кальций каналдарының белсендірілуін арттырады, бұл алмасудың жоғарылауына әкеледі [44].

М-токтың кернеуге тәуелді сипаттамалары оған мидағы қозғыштықты бақылауға мүмкіндік береді. Kv7 каналдары шекті потенциалдар шамамен -60 мВ. шегінде іске қосылады. Сонымен қатар, потенциалға тәуелді калий каналдарымен салыстырғанда, Kv7 инактивацияланбайды, сондықтан да мембрана деполяризацияланған күйінде Kv7 тоғы сақталады. Нәтижесінде нейрондар шекті қоздырғыш кірістерді алған кезде мембраналық потенциалдың тиімді тұрақтануы байқалады.

Салыстырмалы түрде активацияның баяу кинетикасы Kv7 каналдары әрекет потенциалының амплитудасын немесе ұзақтығын айтарлықтай өзгертпейді, керісінше, М-токтың функционалдық салдары әрекет потенциалының қайта белсендірілуіне жол бермейтін, теріс потенциалдардағы мембрананың қысылу ретінде көрініс береді [45].

Kv7.2 және Kv7.3 кодтайтын гендерде эпилепсия мен энцефалопатияны тудыратын көптеген мутациялар бар екендігі көрсетілген. Бұл патологиялардың ең көп таралған түрі ретінде қатерсіз неонатальды ұстамалар (BANS) белгілі. Ол аутосомды-доминантты идиопатиялық эпилепсиялық синдромның бір түрі. Осы мутациялардан туындаған ұстамалар туылғаннан кейінгі алғашқы күндерде пайда болады және алғашқы 2 айда өздігінен жойылу ықтималдығы жоғары. Эпилепсиялық белсенділікке әкелетін мутациялар негізінен аутосомды-доминантты болып табылады, бұл канал функциясының жоғалуына алып келеді. Мысалы, миссенс – ол дегеніміз плазмалық мембранадағы Kv7 функционалды каналын төмендетеді. Бұл мутациялардың көпшілігі базальды М-токтың төмендеуіне және одан кейінгі гиперқозуға алып келеді. Бұл ерте басталатын эпилепсиялық энцефалопатия жағдайларына да қатысты. Әзірге энцефалопатиялар тек KCNQ гендеріндегі миссенс мутацияларына байланысты анықталды. Аминқышқылдардың мутациясы тек Kv7 каналдарының функционалды экспрессиясының төмендеуіне ғана емес, сонымен қатар АБС-тегі Kv7 каналдарының локализациясының жоғалуына байланысты екені анықталды. М-токтың белсенділігінің жоғарлауы ұстамалардың басталуына маңызды кедергі болып табылады. Алайда, эпилепсиялық энцефалопатиямен ауыратын науқастарда Kv7 каналдарының функциясының өзгерістері күшейеді. Осындай мутациялардың бірі кернеуге сезімтал доменде, Kv7.2 және Kv7.3

суббірліктерінде табылды. Бір қызығы, бұл мутациялар экспрессияланған нейрондардағы ішкі қозғыштықты төмендетсе де, гиппокамптың CA1-де желілік қозғыштықтың айтарлықтай жоғарылауы байқалады. Бұл Kv7 каналының әрекет потенциалының таралуын бақылауда маңыздылығын көрсетеді [46-48].

Kv7 каналдарының спецификалық сипаттамалары олардың үздіксіз нейрондық белсенділікке қарсы күшті тежегіштер ретінде жұмыс істеуіне мүмкіндік береді. Мысал ретінде ретигабинмен индукцияланған М-токтың жоғарылауы эпилепсияға қарсы терапия ретінде үлкен жетістікке жетті. Керісінше, Kv7.2 каналын алып тастаған жағдайда, ұстамаға деген сезімталдықты артады және гиппокампқа тәуелді кеңістіктік есті, сондай-ақ тышқандардағы қорқыныш сезімі төмендейді. Дегенмен, Kv7 каналдарын экспрессиялайтын нейрондардағы гиперактивтілікті үздіксіз басу, ес сияқты когнитивті функциялардың бұзылуына алып келуі мүмкін. Нейротрансмиттер ацетилхолин тудырған М-токтың тежелуімен және мидың жоғары функцияларымен тығыз байланысты. Ол нейрондық қозғыштықты модуляциялаудың алғашқы мысалдарының бірі болды. Холинергиялық ынталандыру кезінде байқалатын Kv7 каналдарының белсенділігін тежеу, нейрондық қозғыштықтың кеңістіктік және уақыттық пластикасын қамтамасыз етеді. Дегенмен, мидың жоғары функцияларындағы М-токты басу жұмыстарының астары әлі де жалғасуда [49,50].

## 5. Қорытынды

Kv7 каналдары, сондай-ақ М типті каналдар немесе KCNQ каналдары ретінде белгілі, олар төмен шекті кернеуге тәуелді  $K^+$  каналдары болып табылады. Kv7 каналдарының шамадан тыс тежелуі немесе дисфункциясы көбінесе ұстамаларға немесе басқа эпилепсиялық синдромдарға әкеледі, бұл М каналының "тежегіш" қызметі ретінде әрекет етеді,

жинақталған М ток активтенуі арқылы артық гиперқозудың алдын алады деген идеяға әкеледі. М-токтың фармакологиялық әсері эпилепсия кезіндегі емдік нұсқасы ретінде кеңінен зерттелді. Берілген шолуда айтылған неврологиялық ауруларға, Kv7 каналдарының қалай қатысатыны туралы әлі көп

нәрсе белгісіз. Олардың көпшілігі үшін әлі де базалық клиникалық сынақтар өткізілуі қажет.

Берілген шолуда талқыланған зерттеулер Kv7 каналдары нейронның пластикалық қасиетіне, есте сақтауға және мінез-құлыққа ықпал етеді деген жаңа тұжырымдаманы қолдайды. Дегенмен, негізгі молекулалық және клеткалық механизмдерді түсінуімізде айтарлықтай білім алшақтығы бар. Болашақ зерттеулер Kv7 каналдарының құрылымдық қызметтерін, олардың қызметі мен трафигінің нақты модуляторларын жасау үшін механикалық идеяларды қамтамасыз етеді. Бұл тақырып ұлпалардағы Kv7 каналдарының маңызды физиологиялық рөлдері, медициналық және фармакологиялық маңыздылығы көрсетеді.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығы туралы мәлімдемейді.

**Қаржыландыру:** Зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым Комитетінің қаржылық қолдауымен орындалды (грант AP19680470 Эпилепсиялық белсенділік моделіндегі гиперқозудың реттелуіне фосфоинозитолдифосфаттың (PIP2) және калий каналдарының Kv7 қатысуы).

**Авторлардың қосқан үлесі:** Концептуализация - Т.С.Т., З.В.П., Т.Г.А; мәтін жазу - Т.С.Т., З.В.П; мәтін жазу және түзету – М.А.Е., Қ.Б.Қ; материалды жинау және оңдеу - М.А.Е., Қ.Б.Қ., О.С.Б.

## Әдебиет

1. Gaidin, S. G., Zinchenko, V. P., Teplov, I. Y., Tuleukhanov, S. T., & Kosenkov, A. M. (2019). Epileptiform activity promotes decreasing of Ca<sup>2+</sup> conductivity of NMDARs, AMPARs, KARs, and voltage-gated calcium channels in Mg<sup>2+</sup>-free model. *Epilepsy research*, 158, 106224. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.106224>
2. Dolgacheva, L. P., Tuleukhanov, S. T., & Zinchenko, V. P. (2020). Participation of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 14(3), 194-204. <https://doi.org/10.1134/S1990747820030046>
3. Maiorov, S. A., Kairat, B. K., Berezhnov, A. V., Zinchenko, V. P., Gaidin, S. G., & Kosenkov, A. M. (2024). Peculiarities of ion homeostasis in neurons containing calcium-permeable AMPA receptors. *Archives of biochemistry and biophysics*, 754, 109951. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109951>
4. Archer, C. R., Enslow, B. T., Taylor, A. B., De la Rosa, V., Bhattacharya, A., & Shapiro, M. S. (2019). A mutually induced conformational fit underlies Ca<sup>2+</sup>-directed interactions between calmodulin and the proximal C terminus of KCNQ4 K<sup>+</sup> channels. *Journal of Biological Chemistry*, 294(15), 6094-6112. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006857>
5. Armand, V., Rundfeldt, C., & Heinemann, U. (1999). Effects of retigabine (D-23129) on different patterns of epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in rat entorhinal cortex hippocampal slices. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 359(1), 33-39. <https://doi.org/10.1007/PL00005320>
6. Barrese, V., Tagliatela, M., Greenwood, I. A., & Davidson, C. (2015). Protective role of Kv7 channels in oxygen and glucose deprivation-induced damage in rat caudate brain slices. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(10), 1593-1600. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.83>
7. Beacher, N. G., Brodie, M. J., & Goodall, C. (2015). A case report: retigabine induced oral mucosal dyspigmentation of the hard palate. *BMC Oral Health*, 15(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0102-y>
8. Beez, T., Steiger, H. J., & Etminan, N. (2017). Pharmacological targeting of secondary brain damage following ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and bacterial meningitis-a systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 17(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0994-z>

9. Bierbower, S. M., Choveau, F. S., Lechleiter, J. D., & Shapiro, M. S. (2015). Augmentation of M-type (KCNQ) potassium channels as a novel strategy to reduce stroke-induced brain injury. *Journal of Neuroscience*, 35(5), 2101-2111. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3805-14.2015>
10. Biervert, C., Schroeder, B. C., Kubisch, C., Berkovic, S. F., Propping, P., Jentsch, T. J., & Steinlein, O. K. (1998). A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*, 279(5349), 403-406. <https://doi.org/10.1126/science.279.5349.403>
11. Blackburn-Munro, G., & Jensen, B. S. (2003). The anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviours in rat models of persistent and neuropathic pain. *European journal of pharmacology*, 460(2-3), 109-116. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02924-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02924-2)
12. Borsotto, M., Cavarec, L., Bouillot, M., Romey, G., Macciardi, F., Delaye, A., ... & Chumakov, I. (2007). PP2A- $\gamma$  subunit and KCNQ2 K<sup>+</sup> channels in bipolar disorder. *The pharmacogenomics journal*, 7(2), 123-132. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500400>
13. Boscia, F., Annunziato, L., & Taglialatela, M. (2006). Retigabine and flupirtine exert neuroprotective actions in organotypic hippocampal cultures. *Neuropharmacology*, 51(2), 283-294. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.03.024>
14. Brodie, M. J., Lerche, H., Gil-Nagel, A., Elger, C., Hall, S., Shin, P., ... & RESTORE 2 Study Group. (2010). Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*, 75(20), 1817-1824. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd6170>
15. Brown, D. A., & Adams, P. R. (1980). Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K<sup>+</sup> current in a vertebrate neurone. *Nature*, 283(5748), 673-676. <https://doi.org/10.1038/283673a0>
16. Brown, D. A., Buckley, N. J., Caulfield, M. P., Duffy, S. M., Jones, S., Lamas, J. A., ... & Selyanko, A. A. (1995). Coupling of muscarinic acetylcholine receptors to neural ion channels: closure of K<sup>+</sup> channels. *Molecular mechanisms of muscarinic acetylcholine receptor function*, 165-182.
17. Busserolles, J., Tsantoulas, C., Eschalier, A., & García, J. A. L. (2016). Potassium channels in neuropathic pain: advances, challenges, and emerging ideas. *Pain*, 157, S7-S14. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000368>
18. Carver, C. M., Hastings, S. D., Cook, M. E., & Shapiro, M. S. (2020). Functional responses of the hippocampus to hyperexcitability depend on directed, neuron-specific KCNQ2 K<sup>+</sup> channel plasticity. *Hippocampus*, 30(5), 435-455. <https://doi.org/10.1002/hipo.23163>
19. Chang, A., Abderemane-Ali, F., Hura, G. L., Rossen, N. D., Gate, R. E., & Minor, D. L. (2018). A calmodulin C-lobe Ca<sup>2+</sup>-dependent switch governs Kv7 channel function. *Neuron*, 97(4), 836-852. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.035>
20. Choveau, F. S., La Rosa, V. D., Bierbower, S. M., Hernandez, C. C., & Shapiro, M. S. (2018). Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) regulates KCNQ3 K<sup>+</sup> channels through multiple sites of action. *bioRxiv*, 380287. <https://doi.org/10.1101/380287>
21. Christensen, J., Pedersen, M. G., Pedersen, C. B., Sidenius, P., Olsen, J., & Vestergaard, M. (2009). Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet*, 373(9669), 1105-1110 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60214-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60214-2)
22. Jentsch, T. J. (2000). Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 21-30. <https://doi.org/10.1038/35036198>
23. Delmas, P., & Brown, D. A. (2005). Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 850-862. <https://doi.org/10.1038/nrn1785>

24. Miceli, F., Cilio, M. R., Tagliatela, M., Bezanilla, F. (2009). Gating currents from neuronal KV7. 4 channels: general features and correlation with the ionic conductance. *Channels*, 3(4), 277-286. <https://doi.org/10.4161/chan.3.4.9477>
25. Cooper, E. C., Aldape, K. D., Abosch, A., Barbaro, N. M., Berger, M. S., Peacock, W. S., Jan, L. Y. (2000). Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(9), 4914-4919. <https://doi.org/10.1073/pnas.090092797>
26. Adams, P. R., Brown, D. A. (1980). Luteinizing hormone-releasing factor and muscarinic agonists act on the same voltage-sensitive K<sup>+</sup>-current in bullfrog sympathetic neurones. *British journal of pharmacology*, 68(3), 353-355. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1980.tb14547.x>
27. Tatulian, L., Delmas, P., Abogadie, F. C., Brown, D. A. (2001). Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anti-convulsant drug retigabine. *Journal of Neuroscience*, 21(15), 5535-5545. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-05535.2001>
28. Adelman, J. P., Maylie, J., & Sah, P. (2012). Small-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels: form and function. *Annual review of physiology*, 74(1), 245-269. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153336>
29. Shapiro, M. S., Roche, J. P., Kaftan, E. J., Cruzblanca, H., Mackie, K., & Hille, B. (2000). Reconstitution of muscarinic modulation of the KCNQ2/KCNQ3 K<sup>+</sup> channels that underlie the neuronal M current. *Journal of Neuroscience*, 20(5), 1710-1721. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-05-01710.2000>
30. Adams, P. R., Brown, D. A., & Constanti, A. (1982). Pharmacological inhibition of the M-current. *The Journal of Physiology*, 332(1), 223-262. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014411>
31. Cook, L., Nickolson, V. J., Steinfels, G. F., Rohrbach, K. W., Denoble, V. J. (1990). Cognition enhancement by the acetylcholine releaser DuP 996. *Drug development research*, 19(3), 301-314. <https://doi.org/10.1002/ddr.430190308>
32. Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Zou, A., Shen, J., Specter, P. S., Atkinson, D. L., Keating, M. T. (1996). Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I<sub>Ks</sub> potassium channel. *Nature*, 384(6604), 80-83. <https://doi.org/10.1038/384080a0>
33. Nakajo, K., Ulbrich, M. H., Kubo, Y., & Isacoff, E. Y. (2010). Stoichiometry of the KCNQ1-KCNE1 ion channel complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(44), 18862-18867. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010354107>
34. Neyroud, N., Tesson, F., Denjoy, I., Leibovici, M., Donger, C., Barhanin, J., Guicheney, P. (1997). A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature genetics*, 15(2), 186-189. <https://doi.org/10.1038/ng0297-186>
35. Ng, F. L., Davis, A. J., Jepps, T. A., Harhun, M. I., Yeung, S. Y., Wan, A., ... & Greenwood, I. A. (2011). Expression and function of the K<sup>+</sup> channel KCNQ genes in human arteries. *British journal of pharmacology*, 162(1), 42-53. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01027.x>
36. Schroeder, B. C., Kubisch, C., Stein, V., Jentsch, T. J. (1998). Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K<sup>+</sup> channels causes epilepsy. *Nature*, 396(6712), 687-690. <https://doi.org/10.1038/25367>
37. Kole, M. H., Cooper, E. C. (2014). Axonal Kv7. 2/7.3 channels: caught in the act. *Channels*, 8(4), 288-289. <https://doi.org/10.4161/chan.29965>
38. Kharkovets, T., Hardelin, J. P., Safieddine, S., Schweizer, M., El-Amraoui, A., Petit, C., & Jentsch, T. J. (2000). KCNQ4, a K<sup>+</sup> channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4333-4338. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.8.4333>
39. Brueggemann, L. I., Mackie, A. R., Cribbs, L. L., Freda, J., Tripathi, A., Majetschak, M., Byron, K. L. (2014). Differential protein kinase C-dependent modulation of Kv7. 4 and Kv7. 5 subunits of vascular Kv7 channels. *Journal of Biological Chemistry*, 289(4), 2099-2111. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.527820>

40. Ohya, S., Asakura, K., Muraki, K., Watanabe, M., Imaizumi, Y. (2002). Molecular and functional characterization of ERG, KCNQ, and KCNE subtypes in rat stomach smooth muscle. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 282(2), G277-G287. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00200.2001>
41. Greenwood, I. A., & Ohya, S. (2009). New tricks for old dogs: KCNQ expression and role in smooth muscle. *British journal of pharmacology*, 156(8), 1196-1203. doi: [10.1111/j.1476-5381.2009.00131.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00131.x)
42. Suh, B. C., Inoue, T., Meyer, T., & Hille, B. (2006). Rapid chemically induced changes of PtdIns (4, 5) P2 gate KCNQ ion channels. *Science*, 314(5804), 1454-1457. <https://doi.org/10.1126/science.1131163>
43. Barhanin, J., Lesage, F., Guillemare, E., Fink, M., Lazdunski, M., Romey, G. (1996). KvLQT1 and Isk (minK) proteins associate to form the IKs cardiac potassium current. *Nature*, 384(6604), 78-80. <https://doi.org/10.1038/384078a0>
44. Barrese, V., Stott, J. B., Greenwood, I. A. (2018). KCNQ-encoded potassium channels as therapeutic targets. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 58, 625-648. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052912>
45. Biervert, C., Schroeder, B. C., Kubisch, C., Berkovic, S. F., Propping, P., Jentsch, T. J., & Steinlein, O. K. (1998). A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*, 279(5349), 403-406. <https://doi.org/10.1126/science.279.5349.403>
46. Brown, D. A., Adams, P. R. (1980). Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K<sup>+</sup> current in a vertebrate neurone. *Nature*, 283(5748), 673-676. <https://doi.org/10.1038/283673a0>
47. Charlier, C., Singh, N. A., Ryan, S. G., Lewis, T. B., Reus, B. E., Leach, R. J., Leppert, M. (1998). A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature genetics*, 18(1), 53-55. <https://doi.org/10.1038/ng0198-53>
48. Delmas, P., Brown, D. A. (2005). Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 850-862. <https://doi.org/10.1038/nrn1785>
49. Ford, C. P., Stemkowski, P. L., Light, P. E., Smith, P. A. (2003). Experiments to test the role of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in neurotransmitter-induced M-channel closure in bullfrog sympathetic neurons. *Journal of Neuroscience*, 23(12), 4931-4941. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-12-04931.2003>
50. Zimmer, J., Takahashi, T., Hofmann, A. D., Puri, P. (2017). Downregulation of KCNQ5 expression in the rat pulmonary vasculature of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(5), 702-705. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.01.016>

## Калиевые каналы семейства Kv7 – новая мишень лечения нейродегенеративных нарушений

[Тудеуханов С.Т.](#)<sup>1</sup>, [Зинченко В.П.](#)<sup>2</sup>, [Тусупбекова Г.А.](#)<sup>3</sup>, [Қайрат Б.Қ.](#)<sup>4</sup>,  
[Малибаева А.Е.](#)<sup>5</sup>, [Оразова С.Б.](#)<sup>6</sup>, [Рахимжанова Ж.А.](#)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Академик НАН РК, профессор кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> Профессор, заведующий лабораторией внутриклеточной сигнализации, Институт биофизики клетки Российской Академии Наук, Пущино, Московская область, Россия

<sup>3</sup> Доцент кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>4</sup> Старший преподаватель кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>5</sup>Докторант, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>6</sup>Старший преподаватель кафедры биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>7</sup>Профессор кафедры нормальной физиологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

## Резюме

Калиевые каналы принимают участие в формировании возбудимости нейрона при эпилепсии наравне с другими каналами, но их роль была практически не исследованной. В нервной системе роль тормозных калиевых каналов часто недооценивается, поскольку им трудно приписать какую-нибудь простую, интуитивно понятную функцию, в отличие от, например, деполяризующих каналов, открытие которых приводит к возникновению потенциалов действия и далее к передаче электрического сигнала на мышцу и ее сокращению. Тем не менее уже сейчас ясно, что калиевые каналы незримо принимают участие практически в каждом проявлении работы мозга, в каждом его нейроне, и их вклад становится особенно заметен при изучении таких экстремальных состояний, как эпилепсия. Потенциал-чувствительные каналы Kv7.2/3 обеспечивают неинактивируемый калиевый М-ток, который регулирует потенциал покоя нейрона в компартмент-специфической манере. Это означает, что сами каналы Kv7.2/3 локализуются в аксоне нейрона и там активируются.

Каналы Kv7 уникальны среди каналов K<sup>+</sup>, поскольку четыре из пяти подтипов каналов играют хорошо документированную роль в развитии заболеваний человека. Они выполняют различные физиологические функции в сердце и нервной системе, что можно объяснить их свойствами управления потенциалом. Каналы Kv7 также поддаются фармакологической модуляции, а синтетические открыватели и блокаторы каналов, регулирующие нейронную возбудимость, существовали еще до того, как каналы Kv7 были идентифицированы путем клонирования. В этом обзоре мы обсудим общую характеристику каналов Kv7 за последние годы, историю открытия, структуру субъединиц Kv7, физиологию в нормальных и патологических условиях.

**Ключевые слова:** эпилепсия, калиевые каналы, аксон, деполяризация, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат, кальмодулин, синапс, ретигабин.

## Potassium channels Kv7 family – a new target for the treatment of neurodegenerative disorders

[Sultan Tuleukhanov](#)<sup>1</sup>, [Valery Zinchenko](#)<sup>2</sup>, [Gulmira Tussupbekova](#)<sup>3</sup>, [Bakytzhan Kairat](#)<sup>4</sup>,  
[Arailym Malibayeva](#)<sup>5</sup>, [Saltanat Orazova](#)<sup>6</sup>, [Zhanar Rakhimzhanova](#)<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Academician NAS RK, Professor of the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Professor, Head of the Intracellular Signaling Laboratory, Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences Pushchino, Moscow Region Russia.

<sup>3</sup>Associate Professor of the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>4</sup>Senior Lecturer at the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>5</sup>Doctoral student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>6</sup>Senior Lecturer at the Department of Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>7</sup>Professor of the Department of Normal Physiology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

## **Abstract**

Potassium channels are involved in the formation of neuron excitability in epilepsy along with other channels, but their role has been practically unexplored. In the nervous system, the role of inhibitory potassium channels is often underestimated, since it is difficult to attribute to them any simple, intuitive function, unlike, for example, depolarizing channels, the opening of which leads to the emergence of action potentials and further to the transmission of an electrical signal to the muscle and its contraction. Nevertheless, it is already clear that potassium channels are invisibly involved in almost every manifestation of the brain, in every neuron, and their contribution becomes especially noticeable when studying such extreme conditions as epilepsy. The Kv7.2/3 potential-sensitive channels provide an inactivated potassium M-current that regulates the resting potential of the neuron in a compartment-specific manner. This means that the Kv7.2/3 channels themselves are localized in the axon of the neuron and are activated there.

Kv7 channels are unique among K<sup>+</sup> channels because four of the five channel subtypes play a well-documented role in the development of human diseases. They perform various physiological functions in the heart and nervous system, which can be explained by their potential management properties. Kv7 channels are also amenable to pharmacological modulation, and synthetic channel openers and blockers regulating neural excitability existed even before Kv7 channels were identified by cloning. In this review, we will discuss the general characteristics of Kv7 channels in recent years, the history of discovery, the structure of Kv7 subunits, and physiology under normal and pathological conditions.

**Keywords:** epilepsy, potassium channels, axon, depolarization, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, calmodulin, synapse, retigabine.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj008>

# Маркетинг стоматологических услуг: Применение модели 8P и роль социальных медиа в современном стоматологическом бизнесе

[Ураз Р.М.](#)<sup>1</sup>, [Омаргали А.Е.](#)<sup>2</sup>, Китаров А.А.<sup>3</sup>, Мухадес Ж.М.<sup>4</sup>, Байбактин У.У.<sup>5</sup>, Утепов А.Х.<sup>6</sup>

Received: 24.04.2025

Accepted: 10.06.2025

Published: 30.08.2025

\* Corresponding author:

Raisa Uraz,

E-mail: [stompvo@zkmu.kz](mailto:stompvo@zkmu.kz)

**Citation:** Astana Medical Journal,  
2025, 125 (4), amj008.

This work is licensed under a Creative  
Commons Attribution 4.0 International  
License



<sup>1</sup> Ассоциированный профессор, Руководитель кафедры стоматологических дисциплин с челюстно-лицевой хирургией, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

<sup>2</sup> PhD, Доцент кафедры стоматологии интернатуры и послевузовского обучения, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

<sup>3</sup> Магистрант кафедры стоматологических дисциплин с челюстно-лицевой хирургией, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

<sup>4</sup> Ассистент кафедры стоматологии интернатуры и послевузовского обучения, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

<sup>5</sup> Ассистент кафедры стоматологии интернатуры и послевузовского обучения, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

<sup>6</sup> Ассистент кафедры стоматологии интернатуры и послевузовского обучения, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

## Резюме

Целью данной работы является всесторонний обзор маркетинга стоматологических услуг и применения маркетинга в социальных сетях в сфере стоматологии. В процессе исследования был проведен поиск научной литературы по ключевым словам, связанным с маркетингом стоматологических услуг, управлением брендом, продвижением через социальные медиа и взаимодействием с клиентами. Рассматриваются основные аспекты концепции маркетинга стоматологических услуг в рамках модели 8Ps (элементы продукта, место и время, цена и другие расходы, продвижение и образование, физическая среда, люди, процесс, производительность и качество) и их влияние на успешность

стоматологической практики. Также изучена роль социальных медиа как эффективного инструмента для повышения осведомленности, привлечения клиентов и укрепления лояльности. Авторы подчеркивают необходимость глубокого понимания теории и практики маркетинговых стратегий для успешной деятельности в современном стоматологическом бизнесе. Использование модели 8P и интеграция социальных медиа позволяют существенно повысить рентабельность и эффективность маркетинговых кампаний.

**Ключевые слова:** стоматология, маркетинг, услуги, социальные медиа, маркетинговые стратегии, 8P, продвижение, клиентоориентированный подход, цифровой маркетинг.

## 1. Введение

Маркетинг сегодня играет ключевую роль в развитии любой сферы, включая стоматологическую отрасль. В последние годы отмечается снижение процента пациентов, регулярно посещающих стоматолога, что приводит к избыточной конкуренции среди стоматологических клиник. Для привлечения новых пациентов активно применяются маркетинговые стратегии, которые становятся все более распространенными среди различных видов стоматологических учреждений. Таким образом, маркетинг стоматологических услуг становится не только актуальным, но и необходимым для успешного открытия или эффективного управления стоматологическими клиниками [1].

В экономической теории выделяют два ключевых элемента в предоставлении стоматологических услуг: спрос и предложение. Спрос включает в себя такие аспекты, как пациенты, их демографические характеристики, финансовые возможности, потребность в стоматологической помощи и уровень экономической доступности услуг. В свою очередь, предложение охватывает характеристики стоматологов (их количество, распределение по регионам), часы работы стоматологических кабинетов, доступность услуг и наличие вспомогательного персонала. Однако маркетинг стоматологических услуг имеет свои особенности, отличающие его от маркетинга других медицинских направлений [2].

Для успешного применения маркетинга в стоматологии необходимо адаптировать его базовые принципы под специфику рынка. Одной из наиболее известных моделей, описывающих спрос на стоматологические услуги, является модель производственной функции здоровья. Согласно этой модели, здоровье рассматривается как конечная цель индивидуальных предпочтений. Пациенты выбирают стоматологические услуги исходя из своей потребности в них для поддержания здоровья полости рта [3-5].

Эта концепция отражает не только экономические аспекты предоставления стоматологических услуг, но и подчеркивает важность формирования эффективных маркетинговых стратегий для удовлетворения потребностей пациентов и повышения конкурентоспособности клиник.

Стоматологические службы сталкиваются с рядом проблем, обусловленных ростом объема предоставляемых стоматологических услуг за последние годы. Экономическое развитие страны играет ключевую роль в обеспечении доступности и качества услуг по охране здоровья полости рта. Это требует глубокого понимания проблем и особенностей рынка стоматологических услуг для формирования эффективных подходов к их решению [6].

С развитием интернета способы коммуникации между людьми претерпели кардинальные изменения. В частности, появление социальных сетей существенно изменило формы взаимодействия, предоставив новые возможности для обмена информацией и установления контактов. Социальные медиа представляют собой компьютерно-опосредованные технологии, которые упрощают создание и обмен информацией, идеями, профессиональными интересами и другими

формами самовыражения через виртуальные сообщества и сети [7].

Целью данной работы является изучение стратегий маркетинга стоматологических услуг, а также анализ использования маркетинга в социальных медиа для продвижения стоматологических клиник и улучшения взаимодействия с пациентами.

## 2. Материалы и методы

Поиск литературы был проведён в ряде авторитетных онлайн-баз данных, включая PubMed, Medline, Google Scholar, EBSCO, Wiley Science Library и Saudi Digital Library. Использовались ключевые слова: «стоматологические услуги», «клиническая практика», «стоматологическая практика», «стоматологический маркетинг».

В рамках исследования была собрана и проанализирована вся релевантная информация,

касающаяся маркетинга стоматологических услуг и использования социальных медиа в стоматологическом маркетинге. Особое внимание было уделено различным аспектам маркетинга стоматологической практики, включая модель 8P (продукт, место и время, цена, продвижение, физическая среда, люди, процессы, производительность и качество), а также изучению роли социальных медиа в продвижении услуг.

## 3. Результаты

В ходе поиска было выявлено 1663 исследования. Все релевантные и информативные из них были тщательно отобраны и включены в настоящий обзор.

В маркетинге услуги рассматриваются как экономическая деятельность, предоставляемая одной

стороной другой с целью удовлетворения потребностей клиента, потребителя или получателя. Лавлок и Виртц предложили новый маркетинг-микс из 8P, который предназначен для эффективного маркетинга услуг, учитывая их уникальные особенности [8].

Таблица 1 - Элементы маркетинг-микса 8P для услуг

Элемент	Описание
Продукт	Услуга как предложение для удовлетворения потребностей клиента
Место и время	Доступность услуги для потребителя в нужное время и в нужном месте
Цена и другие расходы	Стоимость услуги, включая все скрытые или дополнительные расходы для клиента
Продвижение и обучение	Методы информирования и обучения потребителей для улучшения восприятия услуги

Физическая среда	Окружающая среда, в которой предоставляется услуга, влияющая на восприятие
Процесс	Способ предоставления услуги, который влияет на ее удобство и качество
Люди	Сотрудники, оказывающие услугу, и их взаимодействие с клиентами
Производительность и качество	Оценка эффективности и качества предоставляемых услуг

*Эта таблица кратко описывает каждый из элементов маркетинг-микса 8P для услуг*

### **Элементы продукта**

В маркетинге стоматологическая услуга представляет собой все, что может быть предложено клиенту с целью удовлетворения его желания или потребности. Стоматологическая услуга играет ключевую роль в маркетинговой стратегии клиники, так как именно она является основным фактором, способным удовлетворить потребности клиента и повлиять на его отношение к клинике. Плохо продуманная услуга не может принести клиенту значимой пользы. Низкое качество обслуживания постоянно снижает ценность клиники и ее репутацию.

### **Место и время**

Одной из наиболее очевидных характеристик услуги является ее неосязаемость. При оказании стоматологических услуг необходимо учитывать как физические, так и электронные каналы [9-13]. Сегодня обмен информацией все чаще осуществляется через электронные каналы. Три взаимосвязанных элемента относятся к электронной дистрибуции — процессу заключения сделок через Интернет: информация и продвижение, переговоры и поток продукции.

Для оказания стоматологических услуг необходима материальная база для открытия клиники, поэтому местоположение клиники играет важную роль. Важными факторами при выборе места являются стоимость, производительность и доступ к рабочей силе. В некоторых случаях клиники переходят на круглосуточный режим работы (24/7) в ответ на высокий спрос и рост конкуренции, что является существенным изменением по сравнению с традиционным графиком работы 40-50 часов в неделю.

### **Цена и другие расходы**

Цена представляет собой совокупность всех сумм, которые клиент платит за стоматологические услуги. Это деньги, уплачиваемые за конкретную услугу. Стоимость услуги очень динамична и зависит от множества факторов, таких как тип клиентов, время и место работы стоматологической клиники, уровень спроса и доступные мощности. Цена и дополнительные расходы являются ключевыми факторами, которые клиенты учитывают при выборе поставщика услуг [14]. Поэтому цены на стоматологические услуги должны быть установлены с минимальными дополнительными расходами, чтобы избежать потери клиентов. В условиях неопределенности цен на стоматологические услуги, клиенты зачастую предпочитают обращаться к прежнему поставщику услуг.

### **Продвижение и образование**

Эффективный метод коммуникации является важной составляющей маркетинга стоматологических услуг, направленной на достижение трех функциональных целей. Во-первых, это предоставление необходимой информации и советов; во-вторых, убеждение клиентов в достоинствах конкретных услуг, предлагаемых клиникой; и, наконец, поощрение клиентов воспользоваться услугами в определенный момент. В маркетинге услуг провайдеры продают различные виды услуг, предоставляемых клиниками, поскольку клиенты часто не знают, какие услуги стоят того, чтобы за них платить [15-17]. Таким образом, стоматологические клиники должны использовать методы продвижения для достижения образовательной цели, донося до клиентов информацию о преимуществах конкретных услуг.

### **Физическая среда**

Первое впечатление, которое клиенты получают о стоматологической клинике, обычно складывается из физической среды. Это включает в себя внешний вид зданий, внутреннюю обстановку, оборудование, униформу персонала, вывески, печатные материалы и другие видимые сигналы [18]. Основная цель среды обслуживания — создать положительное впечатление у клиента, эффективно позиционировать и дифференцировать имидж клиники, а также донести ценностное предложение и повысить производительность.

### **Люди**

При оказании стоматологической помощи неизбежно происходит взаимодействие между персоналом и клиентами, что существенно влияет на восприятие компании [19]. Поэтому стоматологическая клиника должна иметь четкую политику и комплексную систему подбора и обучения персонала, чтобы обеспечить высокий уровень обслуживания и положительные впечатления у клиентов.

### **Процесс**

Несмотря на то, что в процессе оказания услуг задействовано множество материальных объектов, основную ценность представляет нематериальный процесс обслуживания. На самом деле клиентов больше волнует отношение обслуживающего персонала, чем его униформа [20]. Тем не менее, важно, чтобы униформа была чистой, подогнанной и аккуратной.

Предоставление услуг включает в себя как материальные, так и нематериальные элементы. Клиенты стоматологических клиник больше обращают внимание на отношение персонала, чем на его внешний вид или соответствие униформы. Однако клиенты склонны искать вещественные доказательства для оценки качества услуг, поэтому важно, чтобы обслуживание было хорошо видно по физическим признакам [21]. Также следует использовать рекламу, светящиеся изображения и брендинг, чтобы сделать услуги более заметными.

### **Производительность и качество**

Производительность является одним из показателей эффективности производства. Она определяется как отношение произведенной продукции к затратам, необходимым для ее производства. Это выражается в среднем отношении общего объема производства к общему объему вводимых ресурсов. Затраты на содержание клиник могут быть минимизированы за счет повышения производительности услуг.

Качество услуг играет важную роль в повышении удовлетворенности клиентов и их лояльности к поставщику. Высокое качество обслуживания способствует постоянству в отношениях с клиентами [22]. Внешние коммуникации, включая рекламу и маркетинговые усилия, важны для того, чтобы убедить клиентов и потенциальных клиентов в ценности стоматологических услуг и привлечь их к клинике.

### **Роль социальных сетей в маркетинге стоматологических услуг**

Люди по всему миру могут общаться с друзьями и семьей с помощью социальных сетей. Благодаря этому миллионы пользователей по всему миру активно используют такие платформы, как Facebook, Twitter, LinkedIn и Instagram [23]. Например, сеть Facebook преодолела отметку в 1 миллиард подписчиков, а другие платформы, такие как Twitter и Instagram, также имеют миллионы подписчиков.

Почти три четверти исследований поддерживают использование социальных медиа в здравоохранении для улучшения коммуникации. Последние данные показывают, что социальные медиа значительно повлияли на медицинскую сферу, наладив взаимодействие между врачами и пациентами.

Социальные медиа активно используются и в стоматологии, в основном для маркетинга и коммуникации. В частности, социальные сети помогают стоматологическим практикам в общении с пациентами, создании репутации и привлечении новых клиентов. Например, YouTube играет важную роль в стоматологическом маркетинге, предоставляя

платформу для образовательных материалов, презентаций клинических случаев и формирования общественного мнения о клиниках и услугах.

### **Роль социальных сетей в маркетинге стоматологических услуг**

Социальные сети, такие как Twitter, активно используются для рекламы стоматологических услуг и обмена информацией между существующими и потенциальными клиентами. В настоящее время маркетинг в социальных сетях становится все более популярным, поскольку он является экономичным и эффективным инструментом для продвижения услуг. Например, Twitter используется для сбора как положительных, так и отрицательных отзывов о таких услугах, как установка брекетов [24].

Поскольку многие люди проводят значительное время в интернете, социальные медиа становятся основным источником для продвижения услуг. Facebook считается главным источником для социального маркетинга, за ним следует Twitter. Когда потребители становятся поклонниками продукта или услуги, они, как правило, более склонны приобрести этот продукт или услугу. Таким образом, маркетинг в социальных сетях становится наиболее предпочтительным способом продвижения стоматологических услуг.

В последние годы социальный маркетинг стал значительно популярнее по сравнению с традиционными маркетинговыми стратегиями. Маркхэм и его коллеги показали, что социальные сети используются не только для общения с пациентами, но и для обмена клинической и другой профессиональной информацией между коллегами-практиками.

### **Использование социальных сетей для оценки репутации и повышения качества стоматологических услуг**

Социальные сети могут служить важным инструментом для оценки репутации стоматологической клиники или конкретного специалиста. Одним из ключевых факторов при выборе ортодонта является его хорошая репутация, наряду с стоимостью услуг и рекомендациями других пациентов. Для оценки поставщика услуг можно

использовать опросники удовлетворенности пациентов, однако такие инструменты не всегда могут уловить все мелкие детали. В отличие от них, платформы социальных сетей позволяют получить информацию о реальном опыте пациентов, выявить важные детали и получить отзывы как положительные, так и отрицательные.

Социальные медиа предоставляют медицинским работникам множество возможностей. Они облегчают общение между коллегами, дают возможность участвовать в мероприятиях по повышению квалификации, а также рекламировать свои знания и услуги. Социальные сети также могут способствовать запуску совместных исследовательских проектов и разработок между коллегами, а также организовывать виртуальные практические занятия и тренинги [25]. При правильном использовании социальных сетей они становятся мощным инструментом для повышения качества стоматологических услуг и общего уровня здравоохранения.

### **Этические вопросы при маркетинге стоматологических услуг в социальных сетях**

Преимущества социальных медиа в стоматологическом маркетинге очевидны, однако маркетинг в социальных сетях также сопряжен с рядом проблем и этических вопросов. Одной из основных проблем является обеспечение неприкосновенности частной жизни и конфиденциальности информации о пациентах. Эти вопросы считаются важными препятствиями для отказа от использования социальных медиа в медицинских целях.

Кроме того, социальный маркетинг связан с нехваткой времени и риском навредить репутации клиники или специалиста из-за непрофессионального поведения в онлайн-пространстве. Важно, чтобы маркетинговая деятельность в социальных сетях соответствовала этическим стандартам, учитывая возможность негативного воздействия на имидж клиники или специалистов из-за недочетов в общении, распространении некорректной информации или игнорировании вопросов конфиденциальности.

## 4. Заключение

Для того чтобы стать успешным практикующим специалистом, стоматологи должны глубоко понимать теорию и практику маркетинговых стратегий. В этом контексте восемь "П" маркетинга услуг могут быть эффективно использованы для успешного продвижения стоматологической практики. Эти элементы маркетинг-микса помогают стоматологам организовать работу, обеспечивая высокий уровень удовлетворенности клиентов и развитие их клиники.

Маркетинг в социальных сетях представляет собой мощный инструмент для продвижения

стоматологических услуг через Интернет. Платформы социальных медиа позволяют охватить целевые группы, эффективно коммуницировать с пациентами, повышать репутацию клиники и привлекать новых клиентов. В условиях современного цифрового мира правильное использование социальных сетей может существенно повысить успех стоматологической практики и ее конкурентоспособность на рынке.

## Литература

1. Marketing Your Dental Practice. [Last accessed on 2018 Aug 17]. [https://www.success.ada.org/en/practice-management/guidelines-for-practice-success/managing-marketing/01\\_marketingdentalpractice\\_whatitmeans](https://www.success.ada.org/en/practice-management/guidelines-for-practice-success/managing-marketing/01_marketingdentalpractice_whatitmeans)
2. Nash, K. D., & Brown, L. J. (2012). The market for dental services. *Journal of dental education*, 76(8). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/>
3. Becker, G. S. (1965). A Theory of the Allocation of Time. *The economic journal*, 75(299), 493-517. <https://doi.org/10.2307/2228949>
4. Hay, J. W., Bailit, H., & Chiriboga, D. A. (1982). The demand for dental health. *Social science & medicine*, 16(13), 1285-1289. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(82\)90072-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(82)90072-7)
5. Eklund, S. A. (2010). Trends in dental treatment, 1992 to 2007. *The Journal of the American Dental Association*, 141(4), 391-399. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0191>
6. Grembowski, D., Conrad, D., Weaver, M., & Milgrom, P. (1988). The structure and function of dental-care markets: a review and agenda for research. *Medical Care*, 132-147. <https://doi.org/10.1097/00005650-198802000-00005>
7. Kietzmann, J. H., Hermkens, K., McCarthy, I. P., & Silvestre, B. S. (2011). Social media? Get serious! Understanding the functional building blocks of social media. *Business horizons*, 54(3), 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.bushor.2011.01.005>
8. Wirtz, J., & Lovelock, C. (2021). *Services marketing: People, technology, strategy*. World Scientific. Kotler P, Armstrong G. Principle of Marketing. 11th ed. Toledo, USA: Prentice Hall; 2006. <https://books.google.kz/books?>
9. Social Media Reports – Social Stats. Available from: [Last accessed on 2018 Aug 13]. <https://www.internetworldstats.com/social.htm#world>
10. Hamm, M. P., Chisholm, A., Shulhan, J., Milne, A., Scott, S. D., Given, L. M., & Hartling, L. (2013). Social media use among patients and caregivers: a scoping review. *BMJ open*, 3(5), e002819. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002819>
11. Markham, M. J., Gentile, D., & Graham, D. L. (2017). Social media for networking, professional development, and patient engagement. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 37, 782-787. [https://doi.org/10.1200/edbk\\_180077](https://doi.org/10.1200/edbk_180077)

12. Sharma, P., & Kaur, P. D. (2017). Effectiveness of web-based social sensing in health information dissemination—A review. *Telematics and Informatics*, 34(1), 194-219. <https://doi.org/10.1016/j.tele.2016.04.012>
13. Joglekar, S., Sastry, N., Coulson, N. S., Taylor, S. J., Patel, A., Duschinsky, R., ... & De Simoni, A. (2018). How online communities of people with long-term conditions function and evolve: network analysis of the structure and dynamics of the asthma UK and British lung foundation online communities. *Journal of medical Internet research*, 20(7), e238. <https://doi.org/10.2196/jmir.9952>
14. Lee, Y. S., Burnette, C. E., Liddell, J., & Roh, S. (2018). Understanding the social and community support networks of American Indian women cancer survivors. *Journal of evidence-informed social work*, 15(5), 481-493. <https://doi.org/10.1080/23761407.2018.1455162>
15. Schwab, A. K., Sagioglou, C., & Greitemeyer, T. (2019). Getting connected: Intergroup contact on Facebook. *The Journal of social psychology*, 159(3), 344-348. <https://doi.org/10.1080/00224545.2018.1489367>
16. Strelakova, Y. A., Hawkins, K. E., Drusbosky, L. M., & Cogle, C. R. (2018). Using social media to assess care coordination goals and plans for leukemia patients and survivors. *Translational behavioral medicine*, 8(3), 481-491. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibx075>
17. PEREIRA, C. A. (2017). Dentistry and the social media. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*, 65(03), 229-236. <https://doi.org/10.1590/1981-863720170002000073487>
18. Livas, C., Delli, K., & Pandis, N. (2018). "My Invisalign experience": content, metrics and comment sentiment analysis of the most popular patient testimonials on YouTube. *Progress in orthodontics*, 19(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40510-017-0201-1>
19. Rachel Henzell, M., Margaret Knight, A., Morgaine, K. C., S. Antoun, J., & Farella, M. (2014). A qualitative analysis of orthodontic-related posts on Twitter. *The Angle Orthodontist*, 84(2), 203-207. <https://doi.org/10.2319/051013-355.1>
20. Stephen, A. T., & Galak, J. (2012). The effects of traditional and social earned media on sales: A study of a microlending marketplace. *Journal of marketing research*, 49(5), 624-639. <https://doi.org/10.1509/jmr.09.0401>
21. New Research from Constant Contact and Chadwick Martin Bailey Shows Facebook® Fans More Likely to Recommend a Brand, Buy Products. Chadwick Martin Bailey. Available from: <https://www.cmbinfo.com/knowledge-center/news-events/news/news-item/new-research-from-constant-contact-and-chadwick-martin-bailey-shows-facebook-fans-more-likely-to-recommend-a-brand-buy-products/>. [Last accessed on 2018 Aug 14].
22. Edwards, D. T., Shroff, B., Lindauer, S. J., Fowler, C. E., & Tufekci, E. (2008). Media advertising effects on consumer perception of orthodontic treatment quality. *The Angle Orthodontist*, 78(5), 771-777. <https://doi.org/10.2319/083106-357.1>
23. Larsen, M. K., & Thygesen, T. H. (2016). Orthognathic surgery: outcome in a Facebook group. *Journal of Craniofacial Surgery*, 27(2), 350-355. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002384>
24. Gani, F., Evans, W. G., Harryparsad, A., & Sykes, L. M. (2017). Social Media and Dentistry: Part 8: Ethical, legal, and professional concerns with the use of internet sites by health care professionals. *South African Dental Journal*, 72(3), 132-137. <https://hdl.handle.net/10520/EJC-7e9d22af0>

## Стоматологиялық қызмет маркетингі: 8P моделін қолдану және қазіргі стоматологиялық бизнестегі әлеуметтік медианың рөлі

[Ураз Р.М.](#) <sup>1</sup>, [Омарғали А.Е.](#) <sup>2</sup>, Китаров А.А. <sup>3</sup>, Мухадес Ж.М. <sup>4</sup>,  
Байбактин У.У. <sup>5</sup>, Утепов А.Х. <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Қауымдастырылған профессор, Жақ-бет хирургиясымен стоматологиялық пәндер кафедрасының жетекшісі,  
Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>2</sup> PhD, Жақ-бет хирургиясымен стоматологиялық пәндер кафедрасының доценті, Марат Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>3</sup> Жақ-бет хирургиясымен стоматологиялық пәндер кафедрасының магистранты, Марат Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>4</sup> Жақ-бет хирургиясымен стоматологиялық пәндер кафедрасының ассистенті, Марат Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>5</sup> Жақ-бет хирургиясымен стоматологиялық пәндер кафедрасының ассистенті, Марат Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

<sup>6</sup> Жақ-бет хирургиясымен стоматологиялық пәндер кафедрасының ассистенті, Марат Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

### Түйіндеме

Бұл жұмыстың мақсаты стоматологиялық маркетингке және әлеуметтік медиа маркетингін стоматологиялық салада қолдануға жан-жақты шолу жасау болып табылады. Зерттеу стоматологиялық маркетингке, брендті басқаруға, әлеуметтік медианы жылжытуға және тұтынушыларды тартуға қатысты кілт сөздерді пайдаланып әдебиетті іздеуді қамтиды. Мақалада 8Ps моделіндегі стоматологиялық маркетинг тұжырымдамасының негізгі аспектілері (өнім элементтері, орны мен уақыты, баға және басқа шығындар, жылжыту және білім беру, физикалық орта, адамдар, процесс, өнімділік және сапа) және олардың стоматологиялық тәжірибенің табыстылығына әсері қарастырылады. Ақпаратты арттыру, тұтынушыларды тарту және адалдықты қалыптастырудың тиімді құралы ретінде әлеуметтік медианың рөлі де зерттеледі. Авторлар заманауи стоматологиялық бизнесте табысты жұмыс істеу үшін маркетингтік стратегиялардың теориясы мен тәжірибесін терең түсіну қажеттігін атап көрсетеді. 8P үлгісін пайдалану және әлеуметтік медианы біріктіру маркетингтік науқандардың кірістілігі мен тиімділігін айтарлықтай арттыруы мүмкін.

**Түйін сөздер:** стоматология, маркетинг, қызметтер, әлеуметтік медиа, маркетинг стратегиялары, 8P, жылжыту, тұтынушыға бағытталған тәсіл, цифрлық маркетинг.

## Dental services marketing: The application of the 8P model and the role of social media in the modern dental business

[Raisa Uraz](#) <sup>1</sup>, [Azamat Omargali](#) <sup>2</sup>, Arman Kitarov <sup>3</sup>, Zhalgas Mukhades <sup>4</sup>,  
Ulan Baibaktin <sup>5</sup>, Anarbek Uteпов <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Associate professor, Head of the Department of Dental Disciplines with Humanofacial Surgery, Marat Ospanov  
West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

<sup>2</sup> PhD, Docent of the Department of Dental Disciplines with Humanofacial Surgery, Marat Ospanov

West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

<sup>3</sup> Undergraduate of the Department of Dental Disciplines with Humanofacial Surgery, Marat Ospanov

West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

<sup>4</sup> Assistant of the Department of Dental Disciplines with Humanofacial Surgery, Marat Ospanov West Kazakhstan  
Medical University, Aktobe, Kazakhstan

<sup>5</sup> Assistant of the Department of Dental Disciplines with Humanofacial Surgery, Marat Ospanov West Kazakhstan  
Medical University, Aktobe, Kazakhstan

<sup>6</sup> Assistant of the Department of Dental Disciplines with Humanofacial Surgery, Marat Ospanov West Kazakhstan  
Medical University, Aktobe, Kazakhstan

## **Abstract**

The purpose of this work is a comprehensive overview of the marketing of dental services and the application of marketing in social networks in the field of dentistry. In the process of research, a search of scientific literature was conducted using keywords related to marketing of dental services, brand management, promotion through social media and interaction with clients. The main aspects of the concept of marketing dental services within the framework of the 8Ps model (product elements, place and time, price and other costs, promotion and education, physical environment, people, process, productivity and quality) and their influence on the success of dental practice are considered. Also studied is the role of social media as an effective tool for raising awareness, attracting customers and strengthening loyalty. The authors emphasize the need for a deep understanding of the theory and practice of marketing strategies for successful activity in the modern dental business. The use of the 8P model and the integration of social media allow to significantly increase the profitability and effectiveness of marketing campaigns.

**Keywords:** dentistry, marketing, services, social media, marketing strategies, 8P, promotion, client-oriented approach, digital marketing.