

Абдрахманова Гульмира Марсовнаның

6D110400 – «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынған «Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Nitraria schoberi* L. фармакогнозиялық зерттеу және медицинада пайдалану болашағы» тақырыбындағы орындалған диссертациялық жұмысының

АҢДАТПАСЫ

Тақырыптың өзектілігі. Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2020 жылғы 6 қазандағы № 132р қаулысымен Қазақстанда «Фармацевтика және медицина саласын дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспары» бағдарламасы енгізілді. Осы Бағдарламаның маңызды міндеті қазақстандық фармацевтикалық өнімдердің экспортын ұлғайту, жаңа фармакологиялық белсенді ингредиенттер мен олардың көздерін іздеу, сондай-ақ түпнұсқа, инновациялық, тиімділігі жоғары және қауіпсіз дәрілік заттарды жасау болып табылады.

Қазақстандағы денсаулық сақтау саласындағы мемлекеттік саясаттың басым бағыты отандық өндірілетін дәрілік заттардың үлесін арттыру және дәрілік заттар арсеналын шөптік препараттармен толықтыру болып табылады.

Қазақстанның бай шикізат базасы жергілікті өсімдік шикізаты негізінде бірегей, бәсекеге қабілетті, экономикалық қолжетімді дәрілік заттарды жасауға және енгізуге мүмкіндік береді.

Ежелгі шөл флорасының көрнекті өкілі Шобер Ақтікен өсімдігі болып табылады, ол өте сәндік, тағамдық, дәрілік, сонымен қатар ауыл шаруашылығында қолданылатын қуатты мелиоративтік нысан болып табылады.

Nitraria schoberi L. (Шобер Ақтікен L.) – *Nitrariaceae* Lindl тұқымдасының өкілі. - фармакологиялық әсер етудің негізгі және ілеспе механизмдерінің бірегей үйлесімі бар ем ретінде біздің елімізде де, шетелде де халық медицинасында кеңінен қолданылатын бағалы дәрілік өсімдік. Зауыт түпнұсқалық дәрі-дәрмектерді әзірлеу және өндіру үшін перспективалы жаңартылатын шикізат болып табылады, оның табиғатта жеткілікті пайдалану қоры бар.

Дүние жүзі ғалымдарының *Nitraria Schoberi* L. өсімдігіне, химиялық құрамы мен биологиялық белсенді заттардың жинақталу динамикасына үлкен қызығушылық танытқанына қарамастан, Орталық Қазақстан аумағында өсетін бұл өсімдікті медициналық тәжірибеде пайдалану мүмкіндігі әлі де зерттелмеген.

Жоғарыда айтылғандардың барлығын ескере отырып, Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Nitraria schoberi* L. шикізатын фармакогностикалық зерттеу және медициналық тәжірибеге енгізу мүмкіндігі бүгінгі таңда фармацевтика саласындағы өзекті және бірінші кезектегі міндет болып табылады.

Жұмыстың мақсаты. Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Nitraria Schoberi* L., өсімдігінің фармакогнозиялық зерттеуі, оның компоненттік құрамы мен фармакологиялық қасиеттерін медицинада қолдану үшін белгілеу.

Зерттеу мақсаттары.

1. *Nitraria Schoberi* L. өсімдіктерінің мүшелерін морфологиялық-анатомиялық зерттеу, оның диагностикалық сипаттамаларын, шикізат сапасының тауарлық параметрлерін, микроэлемент құрамын, шикізаттағы белсенді заттардың тұрақтылық көрсеткіштерін белгілеу, материалдар және олардың сақтау мерзімін белгілеу.

2. *Nitraria Schoberi* L. шикізатын стандарттау және сапа спецификациясын әзірлеу. «Шобер Актікен жемістері» өсімдік шикізатына НҚ жобасын дайындау.

3. *Nitraria Schoberi* L. шикізатынан субстанция алу технологиясын жасау және оны стандарттау. *Nitraria Schoberi* L. шикізатынан ультрадыбыспен алынған субстанцияға НҚ жобасын және зертханалық регламентін дайындау.

4. *Nitraria schoberi* L. шикізатынан алынған заттың биологиялық белсенділігін анықтау және отандық дәрілік препараттарды дамыту үшін перспективті сығындыларды таңдауды анықтау.

Зерттеу объектілері: *Nitraria Schoberi* L. жеміс фазасындағы шикізаттың жер үсті және жер асты бөліктері және олардың ультрадыбыстық әдіспен алынған сығындылары.

Зерттеу пәні: Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Nitraria schoberi* L. шикізатының негізгі морфологиялық, анатомиялық, диагностикалық сипаттамаларын анықтау; *Nitraria schoberi* L. өсімдігінің мүшелеріндегі және қою сығындылардағы биологиялық белсенді қосылыстардың құрамдас құрамын зерттеу; Қазақстан Фармакопеясы мен ЕАЭО Фармакопеясының талаптарына сәйкес дәрілік өсімдік шикізаты, *Nitraria schoberi* L. жемістері үшін сапа спецификациясын және НҚ жобасын әзірлеу; *Nitraria schoberi* L. жемістерінен ультрадыбыстық экстракция арқылы шикізат алу және оңтайлы режимдерді анықтау әдісінің технологиясы; субстанция (қою сығынды) *Nitraria schoberi* L. үшін сапа спецификациясын және НҚ жобасын әзірлеу; шикізаттан заттың фармакологиялық белсенділігін анықтау *Nitraria schoberi* L.: *S. aureus*, *E. coli* штаммдарына қарсы микробқа қарсы әсері, ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы *C. albicans*, антиагрегациялық, антикоагуляциялық, қабынуға қарсы, гепатопротекторлық, антиоксиданттық және цитопротекторлық белсенділік.

Зерттеу әдісі: Жұмыста келесі талдау әдістері қолданылды: Биомед-4 маркалы электронды микроскопта шикізатты макро- және микроскопиялық талдау, шикізатты гистохимиялық талдау, мемлекет талаптарына сәйкес физикалық-химиялық әдістер. Қазақстан Республикасының қоры, фитохимиялық талдау әдістерін пайдалана отырып, табиғи қосылыстардың сапалық құрамы, «Stegler» (Қытай) маркалы ультрадыбыстық ванна аппаратының көмегімен өсімдік шикізатын алу, субстанцияның құрамдас құрамы және белсенді заттардың сандық құрамы. қазіргі заманғы аспаптық әдістерді қолданатын шикізат, заттар: жоғары өнімді сұйықтық

хроматографиясы (HPLC/UV, HPLC/MS), УК-спектрофотометрия, атомдық адсорбциялық спектрофотометрдегі радионуклидтер, нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келетін технологиялық, фармакопоялық, микробиологиялық, фармакологиялық әдістер Қазақстан Республикасының аумағында әрекет етеді.

Жалпы фармакопоя 1.1.0013.15 сәйкес алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу. «Химиялық эксперимент нәтижелерін статистикалық өңдеу».

Жұмыстың ғылыми жаңалығы.

Алғаш рет шикізаттың морфологиялық-анатомиялық ерекшеліктері, оның диагностикалық сипаттамасы, биологиялық белсенді заттардың сапалық және сандық құрамы анықталып, Орталық Қазақстан аумағында өсетін зерттелетін нысанға тауарлық талдау жүргізілді. Тұрақтылық көрсеткіші анықталып, сақтау мерзімі белгіленді. *Nitraria Schoberi* L. шикізатын жинау, кептіру және сақтау бойынша нұсқаулықтар әзірленді.

Алғаш рет ультрадыбысты қолдану арқылы *Nitraria schoberi* L. жемістерінен субстанция алудың тиімді, үнемді, экологиялық таза технологиясы жасалды және оңтайлы режимдер анықталды: дисперсия дәрежесі 3 мм, ультрадыбыстық сәулелену қуаты 40 кГц. , уақыты 30 минут, экстракция процесінің еселігі 3 есе, фармакологиялық белсенді қосылыстардың сандық шығуын қамтамасыз етеді.

Алғаш рет HPLC-UV және HPLC-MS заманауи аспаптық әдістерін қолдана отырып, *Nitraria Schoberi* L. шикізатынан алынған заттың компоненттік құрамы анықталды, мұнда Шобер Ақтікенінің жемістерінің сығындысында анықталған флавоноидтар жатады. фенолды қосылыстар тобы. Фенолды қосылыстар басым болып эпикатехин (3,461%), хлороген қышқылы (1,489%), галл қышқылы (0,984%), р-кумар қышқылы (0,934%), дигидрокерцетин (0,273%) болып табылады.

Алғаш рет биоскрининг деректері бойынша *Nitraria Schoberi* L. шикізатының субстанциясы ішек таяқшаларына, *Staphylacoccus aureus*, *Bacillus subtilis*-ке қарсы айқын бактерияға қарсы белсенділік танытатыны, сондай-ақ культураның өсуін тежейтіні анықталды. *Candida albicans* саңырауқұлақтары.

Жедел көміртекті төртхлоридті гепатит үлгісінде жануарларға (салмағы 230–390 г ақ егеуқұйрықтар) эксперименталды зерттеуде *Nitraria Schoberi* L. шикізатының субстанциясы алғаш рет айқын гепатопротекторлық белсенділік танытқаны анықталды.

Алғаш рет жануарларға (салмағы 210 - 440 г 15 ақ ұрғашы және аталық егеуқұйрықтар) жүргізілген тәжірибе нәтижесінде *Nitraria Schoberi* L. шикізатынан 50 мг/кг дозада алынған заттың құрамында жедел экссудативті реакция үлгісіндегі қабынуға қарсы белсенділік. Зерттелетін түрдің қою сығындысы антиагрегациялық, антикоагуляциялық және референтті препаратпен салыстырылатын антиоксиданттық белсенділікті көрсететіні анықталды.

Қорғауға ұсынылған негізгі ережелер.

- *Nitraria Schoberi* L-нің фармакогностикалық, фитохимиялық зерттеулерінің нәтижелері, тұрақтылық көрсеткіштері.

-*Nitraria Schoberi* L. шикізатынан ультрадыбыстық әдіспен субстанция алу технологиясы және эксперименттік физика-химиялық және технологиялық зерттеулер.

- *Nitraria Schoberi* L шикізатынан алынған заттың кейбір фармакологиялық қасиеттерінің нәтижелері.

- 70% этанол еріткішін пайдаланып ультрадыбыстық зерттеу арқылы алынған *Nitraria Schoberi* L. шикізатынан алынған заттың нормативтік құжаттарының жобасы.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы.

Орталық Қазақстан аумағында өсетін Шобер Ақтікенінің тамырларын морфологиялық-анатомиялық зерттеу нәтижесінде макроскопиялық деңгейде тән белгілері: бетінің құрылысы, қабығының және сынған жердегі ішкі бөлігінің түсі, диагностикалық микродеңгейдегі ерекшеліктері: тетраархалды шоғырдағы ксилема тамырларының құрылымы, перидерма жасушаларының пішіні мен түсі.

Шобер Ақтікенінің жемістерінен алынған сығындыда HPLC/UV және HPLC/MS арқылы осы нысанның диагностикасы үшін маңызды болған 12 фенолдық қосылыс анықталды. Олар флавоноидтар (катехин, эпикатехин), флавонолдар (рутин, кверцетин, кверцетин-3-глюкозид, дигидрокерцетин, фенолды қосылыстар (розмарин, кофеин қышқылы) топтарына жатады. Фенолды қосылыстардың басымдылығы эпикатехин екені анықталды% (3,461), Шобер Ақтікенінің жемістерінен сулы-спирт сығындыларының спектрлік сипаттамаларына ықпал ететін хлороген қышқылы (1,489%), галл қышқылы (0,984%), р-кумар қышқылы (0,934%), дигидрокерцетин (0,273%).

• Өсімдік шикізатының осы түрі үшін стандартты үлгіні пайдалана отырып, кверцетин бойынша дифференциалды спектрофотометрия әдісін қолдану арқылы сандық талдау әдістері әзірленді.

• *Nitraria schoberi* L. жемістерінен ультрадыбыс әдіс арқылы алынған қою сығынды үшін биологиялық белсенділіктің келесі түрлері алғаш рет расталды: гепатопротекторлық, антиоксиданттық, микробқа қарсы, қабынуға қарсы, агрегацияға қарсы, антикоагуляциялық.

• «Шоберт Ақтікенінің жемістері» дәрілік өсімдік шикізатына және оның субстанциясына арналған НҚ жобасы әзірленді.

•«*Nitraria schoberi* L. қою сығындысы» субстанциясын алудың зертханалық ережелері әзірленіп, бекітілді.

•«ҚМУ» КеАҚ ғылыми-зерттеу орталығының базасында фармакологиялық зерттеулер жүргізу үшін ультрадыбыс әдісі арқылы алынған *Nitraria schoberi* L. шикізатынан заттың тәжірибелік партияларын шығару ұйымдастырылды.

Жарияланымдар.

Диссертацияның негізгі ережелері келесі 9 жарияланымда көрсетілген. 3 мақала ҚР КӨКСВО ұсынған журналдарда, 1 мақала Scopus Q3 деректер

базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналда, 5 баяндама тезистері, оның ішінде 5 автореферат жарияланған. халықаралық конференциялар материалдарында.

Қорытындылар:

Қарағанды облысының популяцияларынан жиналған *Nitraria Schoberi* L. дәрілік өсімдік шикізатын фармакогностикалық зерттеу нәтижелері бойынша алғаш рет шикізаттың морфологиялық, анатомиялық және диагностикалық сипаттамалары анықталды: сыртқы түрі, пішіні, мөлшері бойынша. өсімдік бөліктерінің, сондай-ақ жапырақ тақталарының түсу дәрежесінде, өсімдік бөліктерінің ерекше құрылымдық ерекшеліктері.

Алкалоидтардың, сесквитерпендік лактондардың, флавоноидтардың, фенолкарбон қышқылдарының және полисахаридтердің болуына алғаш рет *Nitraria Schoberi* L. шикізатына гистохимиялық талдау жүргізілді.

Nitraria Schoberi L. жемістерінің тауарлық көрсеткіштері анықталды: кептіру кезінде салмақ жоғалту (6,0 – 6,10)% шегінде; жалпы күл (13,1-13,4)% құрайды; тұз қышқылында ерімейтін күл (0,83-0,97)% параметрге тең; экстракциялық заттардың мөлшері (33,2-33,8)% аралығында болды; шетелдік органикалық қоспалар 0,02%-дан аспайды, зерттелетін объектіде минералды қоспалар жоқ, зерттеу нәтижелері НҚ жобасына енгізілген.

Nitraria Schoberi L шикізатында макро- және микроэлементтердің құрамы мен радионуклидтердің құрамы анықталды.

Ультрадыбысты қолдану арқылы *Nitraria Schoberi* L. шикізатынан субстанция алудың экологиялық таза, үнемді және тиімді технологиясы жасалды. Жасалған технологияның артықшылығы – технологиялық процестің өнімділігін 3 есе арттыру және экстракциялау уақытын едәуір қысқарту, экстракциялық заттар мөлшерінің шығымдылығын арттыру.

Nitraria Schoberi L. шикізатын 70% концентрацияда этанолмен ультрадыбыстық әдіспен экстракциялаудың оңтайлы параметрлері келесі технологиялық процесс режимдерінде қамтамасыз етілетін экстрактивтік заттардың сандық шығымдылығы болып табылады: шикізат пен экстрагенттің қатынасы (1:20) ультрадыбыстық жиілікте 40 кГц, экстракция уақыты 30 минут, (20-25) ° С температурада.

Шобер Актікеннің жемістерінен алынған сығындыда HPLC/UV және HPLC/MS арқылы осы нысанның диагностикасы үшін маңызды болған 12 фенолдық қосылыс анықталды. Олар флавоноидтар (катехин, эпикатехин), флавонолдар (рутин, кверцетин, кверцетин-3-глюкозид, дигидрокерцетин, фенолды қосылыстар (розмарин, кофеин қышқылы) топтарына жатады. Фенолды қосылыстардың басымдылығы эпикатехин екені анықталды% (3,461), Шобер нитратының жемістерінен сулы-спирт сығындыларының спектрлік сипаттамаларына ықпал ететін хлороген қышқылы (1,489%), галл қышқылы (0,984%), р-кумар қышқылы (0,934%), дигидрокерцетин (0,273%).

Алғаш рет ультрадыбысты әдіс арқылы алынған *Nitraria Schoberi* L. шикізатының субстанциясы грам-теріс бактериялардың *Escherichia coli*, грам-позитивті *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* штаммдарына қарсы айқын бактерияға қарсы белсенділікті көрсететіні, сонымен қатар кідіріс

туғызатыны анықталды. ашытқы саңырауқұлақтары *Candida albicans* мәдениетінің өсуінде.

Алғаш рет *Nitraria Schoberi* L. шикізатының субстанциясы айқын гепатопротекторлық белсенділікті көрсететіні анықталды, жануарларға жүргізілген тәжірибелік зерттеуде жедел көміртегі төртхлоридті гепатит үлгісінде «Карсил» эталондық препарат ретінде қолданылды.

Алғаш рет жануарларға жүргізілген тәжірибе нәтижесінде 50 мг/кг дозада *Nitraria Schoberi* L. шикізатынан алынған заттың жедел экссудативті реакция үлгісінде қабынуға қарсы белсенділігі анықталды. «Натрий диклофенак» анықтамалық препараты.

Nitraria schoberi L. жемістерінен ультрадыбыстық зерттеу арқылы алынған субстанция үшін биологиялық белсенділіктің келесі түрлері алғаш рет расталды: антиоксидант, антиагрегация, антикоагуляция.

«Шобер Ақтікеннің жемістері» дәрілік өсімдік шикізатына арналған НҚ жобасы әзірленді.

Ультрадыбыспен алынған *Nitraria Schoberi* L. субстанциясы (70% этанол сығындысы) үшін НҚ жобасы әзірленді.

«*Nitraria schoberi* L. қою сығындысы» субстанциясы алудың зертханалық регламенті әзірленіп, бекітілді.

«ҚМУ» КеАҚ ғылыми-зерттеу орталығының базасында фармакологиялық зерттеулер жүргізу үшін УДЗ арқылы алынған *Nitraria schoberi* L. шикізатынан заттың тәжірибелік партияларын өндіру ұйымдастырылды.