

6D110400-«Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін PhD докторант Меруерт Ералиевна Амантаеваның «**Қаратау көкбасының (*Eryngium karatavicum* Пjin) фармакогнозиялық зерттеуі және оның негізінде фитосубстанция алу**» тақырыбына дайындалған диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) табиғи тектес өнімдерді маңызды санайды, себебі, өсімдік тектес заттардың химиялық құрамында түрлі биологиялық белсенді заттар бар, олардың қай топқа жататындығын анықтау, физика-химиялық қасиеттерін зерттеу, сапалық және сандық талдауларын жүргізу, алу әдістерін қарастыру және оңтайлысын таңдау – фармация саласын дамытудың ең өзекті мәселелерінің бірі деп санауға болады. Біздің Отанымызда фармация ғылымы дамуының әлеуметтік, экономикалық және стратегиялық тұрғысынан зор маңызға ие екені белгілі.

Ұлттық дәрі-дәрмек саясатын іске асыру, яғни халқымызды сапасы жоғары, эффективті, қауіпсіз әрі бағасы тиімді дәрілік құралдармен қамтамасыз ету арқылы шет елдік фармацевтикалық өнімдерге деген тәуелділікті азайтып, ішкі нарықты дамыту, денсаулық сақтау жүйесінің қаржылық тұрақтылығын арттыру, жаңа дәрілік қосылыстарды іздеу, отандық табиғи тектес дәрілік препараттарды жасап шығару және оларды тәжірибеге енгізу аса үлкен мәні бар іс боп саналады. Осы орайда Отанымызда өндірілетін өсімдік тектес дәрілік құралдарды барынша терең зерттеудің ғылыми-техникалық тұрғыдан потенциалы жоғары маңыздылығы бар.

Қазақстан Республикасының флорасы дәрілік өсімдіктерге өте бай. Біздің елімізде 600-ден аса эндемді өсімдіктер тіркелген. Олардың құрамында толық зерттелмеген дәрілік өсімдіктер шикізаттары көп.

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау саласын дамытудың 2026 жылға дейінгі тұжырымдамасының» (ҚР Үкіметі 2022 жылы 24 қарашада шыққан 945 қаулысы) 4-бөліміне сәйкес, инновациялық дәрілік препараттардың отандық фармацевтикалық өндірісі мен ұлттық санитарлы-эпидемиологиялық қызметі, ішкі қажеттілікті, әлемдік фармацевтикалық нарықтан тәуелсіздікті және халықтың биоқауіпсіздігін қамтамасыз етеді.

2020-2025 жылдарға бағытталған еліміздің фармацевтика өнеркәсібін дамытудың Кешенді жоспарын орындау мақсатында ҚР аумағында дәрілік өсімдіктер негізінде химиялық құрамы әртүрлі, фармакологиялық әсерлері кең дәрілік препараттар өндірісін ұйымдастыру мәселесі мемлекетіміз үшін маңыздылығы едәуір мәртебеге ие.

ҚР дәрілік құралдар реестрінде тіркелген өсімдік тектес құралдар өте аз және отанымыз дәрілік өсімдік шикізатының қорына өте бай болса да, отандық өнімнің кездеспеуі алаңдатады. Осыған орай, өсімдік шикізатының

фармакогнозиялық зерттеуі және оның негізінде уыттылығы аз, фармакологиялық әсері кең дәрілік құрал алу – маңызды мәселе болып саналады.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Қаратау көкбасының фармакогнозиялық зерттеуі және оның негізінде фитосубстанция алу.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

- *Eryngium karatavicum* Пјін шикізатының морфологиялық, анатомия-диагностикалық белгілерін анықтау.

- *Eryngium karatavicum* Пјін дәрілік өсімдік шикізатының химиялық құрамын зерттеп, биологиялық белсенді қосылыстардың негізгі топтарын анықтау.

- *Eryngium karatavicum* Пјін шикізатын фармакопепиялық талаптарға сай стандарттау.

- *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдігінен тиімді технологиялар арқылы экстрактылар алу және стандарттау.

- Қаратау көкбасы шикізатынан алынған экстрактының тұрақтылығын анықтау

- *Eryngium karatavicum* Пјін шикізатынан алынған экстрактының қауіпсіздігін зерттеу

- *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдігінен алынған экстрактының фармакологиялық белсенділігін анықтау.

Зерттеу объектілері: *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдігінің жер үсті бөлігі мен осы шикізат негізінде алынған экстракт.

Зерттеу пәні: *Eryngium karatavicum* Пјін дәрілік өсімдігінің әдебиет көздерінің ақпараттары бойынша таралу аймағына, химиялық құрамына, ресми және халық медицинасында қолданылуына және фармакологиялық қасиеттеріне талдау жүргізу; осының негізінде ғылыми зерттеудің мақсаттары мен міндеттерін айқындау, фармакогнозиялық ерекшеліктерін анықтау, дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау, тиімді технология көмегімен экстрактылар алу және олардың химиялық құрамын мен фармакологиялық қасиеттерін зерттеу, диссертацияның теориялық және практикалық құндылығын анықтайтын қорытынды материалдар жинақтау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет:

- *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдік шикізатының морфологиялық, анатомия-диагностикалық белгілері анықталды, нәтижелері халықаралық Web of Science Core Collection және Scopus дерекқорына кіретін импакт факторы 4,5, Q1 Plants журналында жарияланды;

- Қаратау көкбасы шикізатының химиялық құрамы анықталды;

- салыстырмалы түрде дәстүрлі перколяция және ультрадыбысты әсермен бөлшекті мацерация арқылы экстрактылар алынып, олардың параметрлері

салыстырылып, тиімді әдіс ретінде – ультрадыбыстық әсер етумен мацерация әдісі анықталды;

- өсімдіктің қауіпсіздігі – жедел және жедел асты уыттылықты анықтау барысында, төмен уытты V класқа жататындығы анықталды;

- фармакологиялық зерттеулер жүргізіліп, *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдік шикізатының антибактериялық, антиоксиданттық және цитоуыттылық әсері анықталды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы 01.11.2023 ж. Қазақстан Республикасының өнертабыстарының мемлекеттік тізімінде тіркелген №8783 «Қаратау көкбасы (*Eryngium karatavicum* Пјін) микробқа қарсы экстрактын алу тәсілі» өнертабыс патентімен расталды.

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

- *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдік шикізатын дайындау, кешенді фармакогнозиялық зерттеу нәтижелері, шикізаттың технологиялық параметрлері және стандарттау нәтижелері;

- *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдік шикізатынан экстракт алудың оңтайлы әдісінің эксперименттік нәтижелері, стандарттау жолы;

- Қаратау көкбасы экстрактының фармакологиялық белсенділігін анықтауға бағытталған зерттеулер нәтижелері.

Алынған нәтижелердің практикалық маңызы:

- *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдік шикізатын жинау, дайындау және сақтау технологиясы Сырдария-Түркістан өңірлік табиғи паркіне енгізілді.

- *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдік шикізатының сапа сипаттамасы дайындалып, оның негізінде дәрілік өсімдік шикізатының жаңа түрлеріне арналған нормативтік құжаттама жобасы әзірленді.

- «Өсімдік шикізатынан перколяция әдісі көмегімен экстракт алудың технологиялық үрдісі» бойынша С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, фармацевтикалық технология кафедрасына енгізу актісі ұсынылды.

- «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Фармация мектебінің оқу процесіне 6В110103 «Фармация» және 6В07201 «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» білім беру бағдарламаларының студенттері үшін «Фармакогнозия» пәні бойынша жұмыс нәтижелері «Құрамында фенолды қосылыстары бар өсімдіктерді фармакогнозиялық зерттеу» бөліміне енгізілді.

- Жүргізілген эксперименттік практикалық материалдар *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдігінің негізінде дәрілік препараттар құрамын және технологиясын жасауға негіз бола алады.

Докторанттың қосқан жеке үлесі:

Докторант диссертациялық жұмыстың тақырыбы бойынша отандық және шет елдердің ақпараттарына шолу жасады және оған талдау жүргізілді, қойылған зерттеу міндеттері бойынша барлық эксперименттік жұмыстар жасалынды. Алынған барлық зерттеу нәтижелері заманауи дереккөздерді қолдана отырып, ғылыми орталықтарда және зертханаларда заманауи талдау әдістері мен құрал жабдықтармен жасалғаны расталады.

Зерттеулер бойынша нәтижелер сенімділігі мен негізділігі орындалған жұмыстардың қазіргі кездегі өзекті мәселені шешуге арналғандығы, әлемдік деңгейдегі алдыңғы қатарлы заманауи зерттеулер орталықтарында орындалғандығы және нормативтік құжаттар жобасымен расталады.

Диссертация нәтижелерінің апробациядан өтуі:

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері халықаралық конференциялар материалдарында баяндалып, жарияланған.

С.Ж.Асфендияровтың 130 жылдығына арналған «Университет күндері – 2019: XXI ғасыр педиатриясы. Қазіргі мәселелер мен тенденциялар» Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Алматы қ. Қазақстан, 2019 ж.).

«Фармация ғылыми мектебінің қалыптасуы және даму келешегі: Ұрпақтар сабақтастығы» аясында ұйымдастырылған фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор Рақымжан Дильбархан-ұлын еске алуға арналған халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Алматы қ. Қазақстан, 2019 ж.).

«Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» Материалы XIV международно научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященный «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» (г. Душанбе, Таджикистан, 19 апреля, 2019 г.).

«Фараби оқулары», студенттер мен жас ғалымдардың «Фараби әлемі» атты VI халықаралық ғылыми конференция материалдары (Алматы, Қазақстан, 2019 ж.).

Жарияланымдар:

Зерттеу нәтижелері бойынша 9 ғылыми жұмыс, оның ішінде: Scopus және Web of Science Core Collection дерекқорына кіретін халықаралық ғылыми журналда 1 мақала (Ә қосымшасы), Қазақстан Республикасы Ғылым және Жоғары Білім министрлігі, Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда 3 мақала, Халықаралық ғылыми-практикалық конференциялардағы тезистер мен мақалалар (Тәжікстан, Қазақстан) – 3; пайдалы модельге патенттер – 1 (Б қосымшасы).

Тұжырым

1. Аріасеае тұқымдасына жататын *Eryngium* L. өсімдік түрінің әлемде 250-ге жуық түрі кездеседі. Әдеби деректердегі мәліметтерге сүйенетін болсақ, олардың тропикалық, субтропикалық және қоңыржай аймақтарда, негізінен Мексика мен Оңтүстік Америкада кездеседі. Ресейде, Өзбекстанда, Қырғызстанда және

Қазақстанның Оңтүстігі және Оңтүстік Шығысында, Тарбағатай таулары мен Батыс Тянь-Шань тауларында, Жоңғар және Іле Алатауында таралғаны белгілі.

Осы уақытқа дейінгі жарияланған әдебиеттердегі мәліметтерге жүгінетін болсақ, өсімдіктерде, табиғи органикалық қосылыстардың әртүрлі кластарына жататын биологиялық белсенді қасиеті бар заттар анықталған. *Eryngium* өсімдігінің көптеген өсімдіктерінің химиялық құрамын негізінен полиацетиленді қосылыстар, үштерпенді сапониндер, терпеноидтар, фенол қосылыстары, таниндер, витаминдер және басқа биологиялық белсенді заттар құрайды.

Қазақстан Республикасының фармацевтика өндірісінің дамуы ел экономикасы мен халықтың әлеуетінің дамуы үшін өте маңызды. Көптеген артықшылықтарына байланысты дәрілік өсімдіктерден алынған препараттардың медицинада өте кең қолданылатыны белгілі.

Көк бас және оның негізінде алынған препараттар халық және ресми медицинада кең қолданылады, өйткені олар келесі емдік әсерге ие: антиоксидантты, цитоуыттылық, микробқа, аллергияға және қабынуға қарсы, диуретикалық т.б. Қазақстанда өсетін *Eryngium* L. түрлерінің химиялық құрамы мен олардың биологиялық әсері жеткілікті түрде зерттелмеген. Біздің зерттеу материалымыз Оңтүстік Қазақстанның эндемді өсімдігі *Eryngium karatavicum* Пјіп болып табылады. Шикізат ретінде өсімдіктің жерүсті бөліктері алынып отыр.

2. *Eryngium karatavicum* Пјіп шикізатын жинау және дайындауды тәжірибелік дәрілік препараттарды жинауға байланысты жаз мезгілінде гүлдеу кезеңінде арнайы талаптарға сай жиналды. Шөпті кептіру Сырдария-Түркістан өңірлік табиғи паркінде, арнайы желдетілген бөлмеде, 25 ± 2 °С сақтай отырып кептірілді. Жиналған шикізаттың құрамында топырақтың қатты бөліктеріне, кір, шаң, жәндіктердің болмауы қадағаланды. Шикізатты сыртына атауын, дайындалған жерін, жинау уақытын және массасы жазылған белгіні жабыстыра отырып крафт қағаздан дайындалған қораптарға салынды. Шикізатының анатомо-морфологиялық құрылымын зерттеу нәтижесінде келесі диагностикалық белгілері анықталынды:

- Жапырақтың негізгі эпидермисінің жасушаларының пішіні және диацитті типтегі устьицалардың болуы;

- Жапырақтың үстіңгі және төменгі жағында көпқабатты эпидермисі бар оқшауланған жапырақ түрі;

- Жапырақтың бетінен мөлдір болатын кальций оксалат друздарының болуы;

- Жапырақ пен сабақтың көлденең қимасында эфир майы бар ұсақ секрециялық түтіктердің болуы.

Біз *E. karatavicum* шикізатының гистохимиялық талдауы арқылы (сабақ пен жапырақтарда) фенолды қосылыстар (таниндер, флавоноидтар), эфир майы және полисахаридтерді анықтадық, бірақ крахмал мен алкалоидтар анықталмады.

E. karatavicum Пјин жер үсті бөлігінің макроскопиялық, микроскопиялық және гистохимиялық талдауы үлгіні сәйкестендіру үшін стандарттауға бағыт береді.

Өсімдік шикізаты құрамындағы билгиялық белсенді заттардың негізгі топтарына сапалық реакциялар және сандық талдау – спектрофотометриялық (амин қышқылдары, сапониндер, флавоноидтар, кумариндер), перманганатометриялық (илік заттар), гравиметриялық (полисахаридтер), титрлеу (аскорбин қышқылы, эфир майлары) әдістері арқылы жүргізілілді.

Өртүрлі органикалық еріткіштерде (дихлорметан, петролей эфирі, этилацетат, бутанол) қаратау көкбасы сығындысын еріту арқылы шикізаттың химиялық құрамы заманауи газды хроматография масс-спектрометрия әдісі арқылы анықталды. Нәтижесінде полиацетиленді қосылыс болып табылатын фалькаринол барлық бөліктерде жоғары нәтиже көрсетті (дихлорметанда 25,83%, петролей эфирінде – 38,98%, этилацетатта – 55,40%, бутанолды бөлікте – 23,19%).

Қаратау көкбасының (*Eryngium karatavicum* Пјин) шөбінен экстрактылар алу процесінің тиімділігін әзірлеу үшін оның келесі технологиялық параметрлері зерттелді және анықталды: өсімдік шикізатының ұнтақталуы - 3-5 мм; меншікті массасы 1,34 г / см³; жаппай массасы - 0,25 г/см³; көлемдік массасы - 0,47 г/см³; кеуектілігі - 0,63 г/см³; бөлектілігі - 0,57 г/см³; қабаттың бос көлемі - 0,84 г/см³; экстрагентті сіңіру коэффициенті: су - 5,1 мл/г; 30% этанол - 4,12 мл/г; 50% этанол - 3,92 мл/г; 70% этанол - 3,53 мл/г; 90% этанол-2,91 мл/г. экстрактивті заттардың шығымы 90% этил спиртінен алынған экстрактта салыстырмалы түрде ең көп мән көрсетті. Алынған деректер Қаратау көкбасы шөптері негізінде экстракциялық препараттарды өндіру кезінде технологиялық процесте пайдаланылатын болады.

Өсімдіктің жер үсті бөлігі шикізатындағы темір (Fe), мырыш (Zn), марганец (Mn) микроэлементтері және натрий (Na), магний (Mg), кальций (Ca) макроэлементтерінің мөлшері едәуір көрсеткішке ие. Ауыр металдардың мөлшері дәрілік өсімдік шикізатына және тағам өнімдеріне қойылатын талаптарға сай.

Eryngium karatavicum Пјин шикізатының зерттелген үлгісінде аминқышқылдарының 18 түрі, олардың 8-і алмастырылмайтын: валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, фенилаланин, лизин, триптофан, 8-і алмастырылатын: глицин, серин, цистеин, пролин, аспарагин қышқылы, глутамин қышқылы, аланин, тирозин және шартты алмастырылатын гистидин, аргинин аминқышқылдары екені анықталды.

Диссертациялық тақырып бойынша жүргізілген зерттеулер барысында газды хроматография жалынды иондау детекторы бойынша май қышқылдарының құрамы анықталды, және олардың ішінде қаныққан, моноқанықпаған және полиқанықпаған майқышқылдары кездеседі: моноқанықпаған майқышқылдары – пальмитолеин (0,0028%), эрук (0,1961%), нервон (0,0154%), гамолен (0,008%), миристолейн (0,0037%); полиқанықпаған

май қышқылдары - линоль (0,1803%), арахидон (0,1368%), линолен (0,0078%), линолеаидин (0,046%) анықталды.

Қаныққан май қышқылдарынан – май (бутан) (2,35%), капрон (95,62%), каприн (декан) (0,063%), миристин (0,257%), изогептадекан (0,085%), гептадекан (0,016%), стеарин (1,042%) қышқылдары. Май қышқылдары, олардың ішінде қанықпаған май қышқылдары адам ағзасында түрлі биохимиялық үрдістерге қатысады, сол себепті олардың мөлшерінің қалыпты болуы маңызды болып саналады.

Нормативтік құжаттамаға сәйкес, міндетті нормалауға дәрілік өсімдік шикізатында 4 негізгі ықтимал уытты элементтердің (кадмий, сынап, қорғасын және мышьяк) анықталып, нәтижесінде кадмий, сынап және мышьяк табылмады. Қорғасынның мөлшері де 0,0213 мг/кг, яғни шекті мөлшерден аспады. Ауыр металдардан бөлек өсімдіктің қауіпсіздігін қамтамасыз ететін көрсеткіштер: радионуклидтердің, пестицидтердің, микотоксиндердің мөлшеріне, микроорганизмдердің тазалығына зерттеулер жүргізіліп, нормаға сай екені анықталды. Аталған көрсеткіштерді негізге ала отырып, өсімдік шикізатының сапа спецификациясы құрастырылды.

Шикізаттың тұрақтылығын (25 ± 2) °C температурада және салыстырмалы ылғалдылықта (60 ± 5)% ұзақ мерзімді сынақтардың нәтижесінде жарамдылық мерзімі 24 ай деп белгіленді.

Шикізатты фармакогнозиялық зерттеу, *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдігінің кешенді фитохимиялық зерттеуі шикізаттың идентификациялауға, сапа көрсеткіштерін белгілеуге және зерттелетін шикізатқа нормативтік құжат (НҚ) жасауға мүмкіндік береді.

Жедел және жеделге жуық уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша *Eryngium karatavicum* Пјін экономикалық жәрдемдесу және даму ұйымының (OECD) модификацияланған жіктемесіне сәйкес уыттылықтың V класына, яғни, іс жүзінде улы емес заттарға жатқызылды. *Eryngium karatavicum* Пјін этанол сығындысының грам-оң, грам-теріс бактерияларына және ашытқы саңырауқұлақтарының екі анықтамалық штаммдарына (*Candida albicans* және *Aspergillus*) қарсы белсенділік көрсететін анықталды. Барлық тексерілген эталондық микроорганизмдер үшін МИК мәндері жақын болды және бұл мәндер ашытқы саңырауқұлақтары үшін 10 мг/мл, бактериялар үшін 20 мг/мл құрады. *E. coli* және *S. epidermidis* қоспағанда, барлық сыналған бактериялар үшін МБК-ның МИК-ке қатынасы 1 тең, яғни сыналған қосылыс бактерицидтік қасиетке ие екенін көрсетсе, МФК-ның МИК-ке қатынасы 1-ден 2-ге дейін болды, бұл сығындының фунгицидтік белсенділігін көрсетеді.

Алға қойылған міндеттердің толықтығын бағалау

Диссертациялық жұмыстың ішкі бірлігін сақтай отырып, *Eryngium karatavicum* Пјін өсімдік шикізатын таралу ареалын анықтау, шикізатты дайындаудың тиісті технологиясын әзірлеу, фармакогнозиялық ерекшеліктері және фармацевтика – технологиялық параметрлерді анықтау және стандарттау нәтижелері; *Eryngium karatavicum* Пјін түрінен экстракт алудың тиімді

технологиясын таңдау, оның компоненттік құрамын анықтау және стандарттау, қауіпсіздігін және биологиялық белсенділігін бағалау бойынша зерттеу нәтижелері бойынша қойылған міндеттер толық көлемде орындалды.

Нәтижелерді нақты пайдалану үшін ұсыныстар мен бастапқы деректер

Eryngium karatavicum Пјін өсімдік шикізатының таралу ареалын анықтау, шикізатты дайындаудың тиісті технологиясын әзірлеу, фармакогнозиялық ерекшеліктері және фармацевтика – технологиялық параметрлерді анықтау және стандарттау нәтижелері; *Eryngium karatavicum* Пјін экстрактын алудың тиімді технологиясын таңдау, оның компоненттік құрамын анықтау және стандарттау, қауіпсіздігін және антиоксиданттық, микробқа қарсы және цитоуыттылық қасиет көрсетуі отандық фармацевтикалық өндіріс орындарына фармацевтикалық субстанция ретінде ұсынуға мүмкіндік береді.

Осы саладағы ең үздік жетістіктермен салыстыра отырып, орындалған жұмыстың ғылыми деңгейін бағалау

Орындалған диссертациялық жұмыс бойынша алынған нәтижелер 1 өнертабыс патентімен, Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі, Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдардағы 3 мақаламен; халықаралық Web of Science Core Collection және Scopus дерекқорына кіретін импакт факторы 4,5, Q1 Plants журналында жарияланған 1 мақаламен расталады. Сонымен қатар, негізгі зерттеу нәтижелері халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда баяндалды (Қазақстан, Тәжікстан).

Жалпы диссертациялық жұмыстың ғылыми-әдістемелік деңгейі осы санаттағы жұмыстарға қойылатын заманауи талаптарға сай келеді.