

Жолдасбаев Мұса Еркінұлының

8D07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынған «*Prunella vulgaris* L. негізінде қабынуға қарсы және антиоксиданттық әсер ететін жаңа дәрілік затты алу технологиясын әзірлеу» тақырыбындағы орындалған диссертациялық жұмысының

АҢДАТПАСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Диссертациялық жұмыста зерттелетін мәселенің өзектілігі Қазақстан Республикасының халқын сапалы, тиімді және қолжетімді отандық дәрілік заттармен қамтамасыз етуде жатыр, бұл фармацевтика саласындағы маңызды басымдық болып табылады. Осы мақсатқа қол жеткізу үшін дәрі-дәрмек технологиясы саласында қазақстандық өсімдік шикізатын оңтайлы пайдалану бойынша зерттеулер жүргізу қажет. Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2022 жылғы 24 қарашадағы қаулысымен бекітілген Қазақстан Республикасының денсаулық сақтауды дамытудың 2026 жылға дейінгі тұжырымдамасына сәйкес фармацевтика саласын дамытудың негізгі қағидаттары отандық әзірлемелерді мемлекеттік қолдау, бәсекеге қабілетті фармацевтика өнеркәсібі мен медицина ғылымын дамыту; қауіпсіз, сапалы және тиімді дәрілік заттардың, медициналық бұйымдардың қолжетімділігін қамтамасыз ету және оларды ұтымды пайдалану болып табылады. Осыған байланысты жабайы және мәдени өсімдік шикізатының өз ресурстарын неғұрлым толық пайдалану тәсілдерін іздеу және оның негізінде баға бойынша қолжетімді, сонымен бірге сапасы жағынан бәсекелестік аналогтарынан кем түспейтін бірегей фитопрепараттар жасау өзекті болып табылады.

Өсімдік компоненттеріне негізделген дәрі-дәрмектер медицинаның барлық салаларында қолданыла алады. Құрғақ сығындыларды қоса алғанда, биологиялық белсенді заттары жоғары дәрілік заттарды әзірлеу үшін отандық өсімдік шикізатын тиімді пайдалану фармацевтика ғылымындағы перспективті бағыт болып табылады.

Құрамындағы биологиялық белсенді қосылыстардың арқасында кең ауқымды фармакологиялық белсенділікке ие *Lamiaceae* тұқымдасының өсімдіктері үлкен ғылыми қызығушылық тудырады. Мұндай өсімдіктерге кәдімгі топырақбас (*Prunella vulgaris* L.) жатады. *Prunella vulgaris* L. құрамында моно- және сесквитерпеноидтар, ди- және тритерпеноидтер, стероидтер, фенилпропаноидтар, кумариндер, флавоноидтар, жоғары май қышқылдары, витаминдер, азот бар қосылыстар, таниндер және т.б. сияқты қосылыстардың көптеген кластары бар. Құрамында С дәрумені көп болғандықтан, өсімдік дәстүрлі медицинада қан кетуді тоқтату және суық тиюдi емдеу үшін қолданылады. Жеткілікті мөлшерде урсол қышқылы фенилпропаноидының және кариофиллен сесквитерпеноидының болуы әртүрлі қатерлі ісіктердің өсуіне және таралуына тежегіш әсер етеді. Спиртті сығындыларында *Prunella vulgaris* L. бар фенолпропаноид розмарин қышқылы айқын қабынуға қарсы және антиоксиданттық қасиеттерге ие екендігі дәлелденді. Адамдарда оттегінің белсенді түрлері тотығу стрессіне байланысты қабынуды тудырады. Тұрақты қабыну көптеген бос радикалдарды тудырады, нәтижесінде қосымша қабыну пайда болады. Бұл шексіз тұйық шеңбер адам ағзасына зиян тигізуі мүмкін.

Осыған байланысты, Қазақстан аумағында өсетін *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысы негізінде гельді дәрілік форманың технологиясын жасау Қазақстан Республикасының фармацевтика өнеркәсібі үшін перспективті және ғылыми негізделген.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: *Prunella vulgaris* L. негізіндегі жаңа қабынуға қарсы және антиоксиданттық агенттің субстанциясы мен дайын дәрілік формасын алу технологиясын жасау және оларды стандарттау.

Зерттеу нысандары: Кәдімгі топырақбастың шикізаты (*Prunella vulgaris* L.), құрғақ сығынды, гель.

Зерттеу пәні: Розмарин қышқылын сандық анықтау үшін кәдімгі топырақбасты алудың оңтайлы шарттары, құрғақ сығындының сапа көрсеткіштері және оның биологиялық белсенділігі, қабынуға қарсы және антиоксиданттық агентті алу әдісі мен технологиясы, гель мен субстанцияға нормативтік құжаттамасы.

Зерттеу міндеттері:

1. *Prunella vulgaris* L. шөбіне фармакогностикалық зерттеу жүргізіп, *Prunella vulgaris* L. көрсеткіштерін, сапа стандарттарын, сақтау мерзімін, қорын және таралуын анықтау.

2. Ультрадыбыстық белсендіру жағдайында кәдімгі топырақбастан биологиялық белсенді заттарды алу әдістерін әзірлеу, қабынуға қарсы және антиоксиданттық белсенділікті скринингтен өткізу және жаңа препаратты жасау үшін перспективті үлгілерді таңдау, *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындының өткір уыттылығын анықтау.

3. *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысы негізінде қабынуға қарсы және антиоксиданттық агенттің дайын дәрілік түрінің құрамы мен технологиясын әзірлеу.

4. Кәдімгі топырақбастың негізінде жасалған дәрілік заттың сапасын бақылау әдістерін әзірлеу, гелдің жарамдылық мерзімі мен сақтау шарттарын анықтау. Кәдімгі топырақбастың құрғақ сығындысы негізінде гель алу үшін НҚ жобасын әзірлеу.

5. *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысын пайдалана отырып, қабынуға қарсы және антиоксиданттық агентті алудың техникалық-экономикалық негіздемесін әзірлеу.

Ғылыми жаңалық

- алғаш рет ультрадыбыстық кавитация нәтижесінде алынған кәдімгі топырақбастың (*Prunella vulgaris* L.) құрғақ сығындыларының тәжірибелік үлгілерінің қабынуға қарсы және антиоксиданттық әсерін зерттеу жүргізілді, онда 70% этил спиртімен ультрадыбыстық кавитация нәтижесінде алынған құрғақ сығындының қабынуға қарсы және антиоксиданттық белсенділігі бар екендігі анықталды;

- алғаш рет гель түріндегі кәдімгі топырақбастың (*Prunella vulgaris* L.) құрғақ сығындысы негізінде қабынуға қарсы және антиоксидантты әсер ететін жаңа препараттың құрамы жасалды;

- алғаш рет қабынуға қарсы және антиоксидантты әсер ететін кәдімгі топырақбастың (*Prunella vulgaris* L.) құрғақ сығындысын алу технологиясы жасалды;

- алғаш рет кәдімгі топырақбас (*Prunella vulgaris* L.) негізінде жасалған препараттың сапасын бақылау әдістері жасалды, оны сақтау мерзімі мен шарттары анықталды.

Диссертациялық зерттеудің ғылыми жаңалығы Қазақстан Республикасының 10.11.2023 ж. № 8611 «Цитотоксикалық агент ретінде *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысын пайдалану» және 02.02.2024 ж. № 8813 «*Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысын микробқа қарсы агент ретінде пайдалану» пайдалы модельге патенттерімен расталған.

Қорғауға шығарылатын ережелер

• кәдімгі топырақбастың (*Prunella vulgaris* L.) ультрадыбыстық сығындыларын алу. Қабынуға қарсы және антиоксидантты әсері бар сығындылардан перспективті үлгіні іздеу;

• кәдімгі топырақбастан (*Prunella vulgaris* L.) субстанция (ультрадыбыстық су-этанол және су сығындылары) алу бойынша эксперименттік зерттеулер;

• гель түріндегі кәдімгі топырақбастың (*Prunella vulgaris* L.) құрғақ сығындысы негізінде қабынуға қарсы және антиоксидантты әсер ететін дәрілік заттың құрамын әзірлеу;

• НҚ жобасы түріндегі гелге арналған нормативтік құжаттар және алуға арналған зертханалық регламент.

Алынған нәтижелердің практикалық мәні

Кәдімгі топырақбастың (*Prunella vulgaris* L.) құрғақ сығындысының фармацевтикалық субстанциясы негізінде қабынуға қарсы және антиоксидантты әсердің гелдік дәрілік түрі жасалды.

Өткір уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша құрғақ сығындының улы қасиеттері жоқ, қабынуға қарсы және антиоксиданттық агент ретінде ұсынылады.

Фармацевтикалық субстанция мен гель алуға арналған зертханалық регламент әзірленді.

КЕАҚ «Қарағанды Медицина Университеті» Фармация мектебінде ультрадыбыстық әдіспен кәдімгі топырақбастың (*Prunella vulgaris* L.) сығындыларын алудың технологиялық процесі енгізілді.

Докторанттың жеке үлесі

Ұсынылған диссертациялық зерттеудің барлық эксперименттік нәтижелерін автордың өзі алды, бұл ізденушінің дәрілік технологияға қосқан жеке үлесін көрсетеді. Автор *Prunella vulgaris* L. анатомиялық және морфологиялық сипаттамалары бойынша зерттеулер жүргізді, этил спирті мен сумен ультрадыбыстық кавитация кезінде алынған сығындылардың үлгілерін бөліп алды және әзірледі, олардың құрамын HPLC-MS талдауы арқылы анықтады, ультрадыбыстық сығындыларды алу әдістерін әзірледі. Үлгілердің қабынуға қарсы, антиоксидантты, микробқа қарсы белсенділігі мен цитоуыттылығына скринингі жүргізілді. Субстанцияға және жұмсақ дәрілік түрге арналған зертханалық регламенттер әзірленді. Алынған нәтижелерге статистикалық өңдеу жүргізілді және олар диссертациялық жұмысты рәсімдеуге қойылатын талаптарға сәйкес ресімделді.

Диссертация нәтижелерін апробациялау

Ғылыми жұмыстың нәтижелері мен негізгі ережелері: «Қазіргі әлемдегі ғылым мен білім: 21 ғасыр сын-қатерлері» VI Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Астана, 2020 ж.); «Фармация мен стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға» XI халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Алматы, 2022 ж.); «Денсаулықты сақтау технологияларын дамытудың заманауи тенденциялары» атты жас ғалымдардың XI халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Мәскеу, 2023 ж.) ұсынылған.

Жарияланымдар

Диссертацияның негізгі ережелері жарияланған 9 жұмыста көрсетілген, оның ішінде-пайдалы модельге ҚР 2 патенті, ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдарда 1 мақала; Scopus деректер базасына кіретін Халықаралық ғылыми басылымда 3 мақала.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертация 165 беттен тұратын баспа мәтінінен тұрады, 22 сурет пен 47 кестеден тұрады; кіріспеден, 7 тараудан, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер тізімінен және қосымшалардан тұрады. Әдебиеттер тізіміне 135 әдеби дереккөз кіреді.

Қорытынды:

Диссертациялық жұмыс *Prunella vulgaris* L. негізінде қабынуға қарсы және антиоксидантты әсер ететін жаңа препарат технологиясын әзірлеуге арналған.

Жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде келесі тұжырымдар жасауға болады:

1. Таралуын, шикізат қорын зерделеу және перспективтілігін бағалау кезінде *Prunella vulgaris* L. шөптері дәрілік заттарды алу үшін өсімдік шикізатының жаңартылатын көзі болып табылады. Шығыс Қазақстан облысында қомақты шикізат қоры анықталды: *Prunella vulgaris* L. шөбінің қопасының ауданы 41,2 га, эксплуатациялық қоры 5,7 тонна және шикізаттың ықтимал жинау көлемі 3,4 тонна. Түрдің полиморфтылығына байланысты Ұлытау облысының аумағында жиналған *Prunella vulgaris* L. шөптеріне фармакогностикалық зерттеу жүргізілді, сәйкестендіруге мүмкіндік беретін диагностикалық анатомио-морфологиялық белгілер анықталды. Кәдімгі топырақбас шикізатының диагностикалық белгілері-сабақтағы жапырақтардың пішіні мен орналасуы, босаңсудың болмауы. Өсімдіктің сабақтары қоңыр, тетраэдрлік, тік немесе көтерілген, қарапайым немесе тармақталған, төменнен тегіс, жоғарғы бөлігінде қабырғаларында сирек және едәуір ұзын, іргелес түктері бар. Жалған бұтақтардағы қысқа гүлшоғырларда гүлдер, бас тәрізді және масақ тәрізді, жұмыртқа тәрізді немесе сопақша жиналған.

Prunella vulgaris L. өсімдік шикізатының сапа параметрлерін анықтау бойынша жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша *Prunella vulgaris* L., алынған мәліметтер шикізат бойынша нормативтік құжаттама жобасына енгізілген.

2. *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысын алу технологиясы алғаш рет әзірленді және сапа параметрлері зерттелді: сығындының салыстырмалы түрде максималды шығымдылығы құрғақ-ауа шикізатты екі рет ультрадыбыстық экстракциямен, 40 кГц ультрадыбыстық жиілікте 70% этанолмен, 30 минут ішінде қамтамасыз етіледі; сығындының негізгі құрамдас бөлігі фенилпропаноид розмарин қышқылы 7,6% дейін, *Prunella vulgaris* L. шикізатынан құрғақ сығындыны өндіруге арналған зертханалық регламент және *Prunella vulgaris* L. құрғақ шөп сығындысының көрсеткіштері мен сапа нормалары белгіленді. Кәдімгі топырақбастың құрғақ сығындысының сақтау мерзімі анықталды-24 ай. *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысы субстанциясы үшін нормативтік құжат жобасы әзірленді. Әр түрлі әдістермен алынған *Prunella vulgaris* L. сығындыларының биологиялық белсенділігіне скрининг, *Prunella vulgaris* L. шикізатының ультрадыбыстық кавитациясы жағдайында 70% этил спиртімен алынған құрғақ сығынды айқын қабынуға қарсы және антиоксиданттық белсенділікке ие және аз уытты қосылыстарға жатады, атап айтқанда қауіптіліктің IV класына.

3. Алғаш рет құрамында *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысы, гель негізі ретінде карбопол 940 және пластификатор ретінде глицерин бар, құрамдас бөліктердің салмағы бойынша келесі қатынасы бар жұмсақ дәрілік форманың құрамы әзірленді (%): ультрадыбыстық кавитация жағдайында алынған кәдімгі топырақбастың құрғақ сығындысы – 1,0 г; карбопол - 2,0 г; глицерин – 2,0 мл; NaOH гидроксиді 2,0 мл; твин-80 – 1,0 мл; жалбыз эфир майы - 0,5 мл; тазартылған су – 100 мл дейін. *Prunella vulgaris* L. құрғақ сығындысы негізінде жұмсақ дәрілік форманы алу технологиясы әзірленді.

4. Кәдімгі топырақбас шөбінен алынған құрғақ сығынды негізінде гелдің физика-химиялық, биофармацевтикалық, фармакологиялық көрсеткіштерінің қайталанатын нәтижелері алынды. HPLC-MS әдісімен кәдімгі топырақбас шөбінен алынған сығынды негізінде жұмсақ дәрілік түрдегі (гель) розмарин қышқылының белсенді затын сапалы және сандық анықтау әдістері жасалды. Алғаш рет сапа сипаттамалары мен НҚ жобалары, кәдімгі топырақбастың құрғақ сығындысы негізінде жұмсақ дәрілік түрге арналған зертханалық регламент жасалды.

5. Өнімнің техника-экономикалық негіздемесі әзірленді, ол өнеркәсіптік ауқымда қабынуға қарсы және антиоксиданттық агентті кәдімгі топырақбас сығындысымен өндірудің орындылығын көрсетеді.