

«Қарағанды медицина университеті» ҚеАҚ

ӘОК 615.45:582.893

Қолжазба құқығында

РАМАЗАНОВА АСЕЛЬ

***Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. негізінде
микробқа қарсы жаңа дәрілік құралдарды жасау**

8D07201– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесші
х.ғ.д., ҚР ҰҒА корреспондент-мүшесі,
профессор Атажанова Г.А.

Шетелдік ғылыми кеңесші
х.ғ.д., профессор Журавель И.А.
(Украина, Харьков қ.)

Қазақстан Республикасы
Қарағанды, 2024

МАЗМҰНЫ

| | | |
|-----|---|----|
| | НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР | 4 |
| | АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР | 6 |
| | КІРІСПЕ | 7 |
| 1 | ӘДЕБИ ШОЛУ | 11 |
| 1.1 | Өсімдік тектес отандық дәрілік препараттарды жасаудың заманауи күйі және даму болашағы | 11 |
| 1.2 | <i>Dracoscephalum</i> L. тұқымдасы өсімдіктері: қысқаша ботаникалық сипаттамасы, таралуы, компоненттік құрамы және биологиялық белсенділігі | 13 |
| 1.3 | Эфир майы құрамындағы 1,8-цинеолдың фармакологиялық белсенділігі | 18 |
| 1.4 | Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы гельдердің ассортиментіне шолу | 20 |
| 2 | ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ | 27 |
| 2.1 | Зерттеу материалдары | 27 |
| 2.2 | Зерттеу әдістері | 28 |
| 3 | <i>DRACOSEPHALUM NUTANS</i> L. ЖӘНЕ <i>DRACOSEPHALUM RUYSCHIANA</i> L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТТАРЫН ДАЯРЛАУ ЖӘНЕ ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ТАЛДАУ | 37 |
| 3.1 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. және <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. өсімдіктерінің Орталық Қазақстанда таралуы мен шикізат қорын анықтау | 37 |
| 3.2 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. және <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. өсімдік шикізаттарын даярлау технологиясы | 39 |
| 3.3 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. және <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. өсімдік шикізаттарының жер үсті бөліктерін микроскопиялық және макроскопиялық деңгейде зерттеу | 42 |
| 3.4 | <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. және <i>Dracoscephalum nutans</i> L. өсімдік шикізаттарын фармацевтикалық-технологиялық параметрлерін анықтау | 48 |
| 3.5 | <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. және <i>Dracoscephalum nutans</i> L. жер үсті бөліктерін гистохимиялық талдау | 53 |
| 3.6 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. және <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. өсімдік шикізаттарының фитохимиялық құрамын зерттеу | 57 |
| 3.7 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. және <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. өсімдік шикізаттарының сапа спецификациясын жасау және олардың сақтау мерзімін белгілеу | 58 |
| 4 | <i>DRACOSEPHALUM NUTANS</i> L. ЖӘНЕ <i>DRACOSEPHALUM RUYSCHIANA</i> L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТТАРЫНАН | 66 |

| | | |
|-----|--|-----|
| | СЫҒЫНДЫЛАР МЕН ЭФИР МАЙЫН АЛУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ | |
| 4.1 | <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. және <i>Dracoscephalum nutans</i> L. шөптерін экстракциялаудың параметрлерін анықтау | 66 |
| 4.2 | <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. және <i>Dracoscephalum nutans</i> L. қою сығындыларының химиялық құрамын зерттеу | 68 |
| 4.3 | <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. және <i>Dracoscephalum nutans</i> L. шөптерінен эфир майын алу және химиялық құрамын зерттеу | 70 |
| 4.4 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майының сапа спецификациясын анықтау сақтау мерзімін белгілеу | 76 |
| 5 | DRACOSCEPHALUM NUTANS L. ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕ ГЕЛЬДІҢ ҚҰРАМЫН, ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ ГЕЛЬДІ ЗЕРТТЕУ | 80 |
| 5.1 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майы негізіндегі гельдің құрамын жасау | 80 |
| 5.2 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майы негізіндегі гель құрамының агрегаттық тұрақтылығын зерттеу | 85 |
| 5.3 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. гелінен 1,8-цинеолдың босап шығуын анықтау | 87 |
| 5.4 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. шөбінің эфир майы негізіндегі гельдің реологиялық қасеттерін анықтау | 88 |
| 5.5 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майы негізіндегі гельдің технологиясын жасау | 93 |
| 5.6 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. шөбінің эфир майы негізінде гельдің сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін анықтау | 95 |
| 6 | DRACOSCEPHALUM NUTANS L. ЭФИР МАЙЫНЫҢ ЖЕДЕЛ УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ DRACOSCEPHALUM NUTANS L., DRACOSCEPHALUM RUYSCHIANA L. СЫҒЫНДЫЛАРЫНЫҢ, DRACOSCEPHALUM NUTANS L. ЭФИР МАЙЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ | 99 |
| 6.1 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. шөбінің эфир майының жедел уыттылығын зерттеу | 99 |
| 6.2 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. және <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. сығындылардың, <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майының және оның негізіндегі гельдің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу | 103 |
| 7 | DRACOSCEPHALUM NUTANS ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕГІ ГЕЛЬ ӨНДІРІСІНІҢ ТЕХНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ | 106 |
| | ҚОРЫТЫНДЫ | 109 |
| | ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБМЕТТЕР ТІЗІМІ | 111 |
| | ҚОСЫМШАЛАР | 124 |

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертацияда келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер пайдаланылды:

«Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы.

«Дәрілік заттарды таңбалау мен қадағалау және медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау және тасымалдау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы.

«Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы

«Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын гигиеналық нормативтерді бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 2 тамыздағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығы. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200029012> (жүгінген күні: 15.04.2023);

Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2006 жылғы 31 қазандағы N 1034 Қаулысы «Өсімдіктер мен жануарлардың сирек кездесетін және құрып кету қаупі төнген түрлерінің тізбесін бекіту туралы» (өзг. мен қос. 16.09.2022 г.). URL: https://adilet.zan.kz/rus/docs/P060001034_ (жүгінген күні: 05.04.2023);

«Өсімдік ресурстарының қорларына ресурстық зерттеп-қарауды жүргізу және оларды пайдалану лимиттерін айқындау әдістемесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Экология және табиғи ресурстар министрінің м.а. 2023 жылғы 30 наурыздағы № 103 бұйрығы. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2300032193> (жүгінген күні: 05.04.2023);

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 «Өсімдік тектес шикізатты өсірудің, жинаудың, өңдеудің және сақтаудың тиісті тәжірибесі қағидаларын бекіту туралы» шешімі.

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2021 жылғы 07 желтоқсандағы №169 «Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының (дәрілік шикізат негізіндегі препараттардың) және дәрілік өсімдік препараттарының тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы» шешімі.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы 1 т. - Алматы: «Жібек жолы» Баспа үйі, 2008. - 592 б.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы 2 т. - Алматы: «Жібек жолы» Баспа үйі, 2008. - 720 б.

ЖФМ.1.5.3.0003.15 «Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу техникасы».

АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР

| | |
|------------|---|
| ATCC | Американдық типтік культуралар жинағы |
| GACP | Дәрілік өсімдіктерді тиісті іс-тәжірибемен өсіру және жинау |
| GMP | Good manufacturing practice (тиісті өндірістік тәжірибе) |
| NIST | Ұлттық стандарттар және технологиялар институты (АҚШ) |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| ББЗ | Биологиялық белсенді заттар |
| БФ | Британиялық фармакопея |
| ГХ-МС | Газды хромато-Масс-спектрометрия |
| ДМСО | Диметилсульфоксиді |
| ДӨШ | Дәрілік өсімдік шикізаты |
| ДП | Дәрілік препарат |
| ДСМ | Денсаулық сақтау министрлігі |
| ЕАЭО Ф | Евразиялық экономикалық одақ фармакопеясы |
| ЖТСХ | Жоғары тиімді сұйық хроматография |
| ЖФМ | Жалпы фармакопеялық мақала |
| ЖШС | Жауапкершілігі шектеулі серіктестік |
| КеАҚ | Коммерциялық емес Акционерлік қоғам |
| КМЦ | Карбоксиметилцеллюлоза |
| КТБ/мл | Колония түзуші бірліктер/миллилитр |
| ҚарУ | Қарағанды университеті |
| ҚМУ | Қарағанды медицина университеті |
| ҚР | Қазақстан Республикасы |
| ҚР МФ | Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы |
| МЕМЛСТ | Мемлекеттік стандарт |
| МЦ | Метилцеллюлоза |
| натрий КМЦ | Натрий-карбоксиметил целлюлоза |
| НҚ | Нормативтік құжат |

КІРІСПЕ

Жұмыстың өзектілігі

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасының халқын салыстырмалы түрде қауіпсіз, сапалы, тиімді және қолжетімді отандық дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету фармация қызметінің басым бағыттарының бірі болып табылады. Бұл бағытты жүзеге асыру үшін фармацевтика саласына отандық табиғи шикізат ресурсын тиімді пайдалану бойынша зерттеулер жүргізу қажет. Қазақстан Республикасының Президентінің «Жаңа жағдайдағы Қазақстан: іс-қимыл кезеңі» атты халыққа жолдауына сәйкес, ҚР Премьер Министрінің «Фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған Кешенді жоспары» туралы өкімі мен ҚР Үкіметінің «Өңдеу өнеркәсібін дамытудың 2023-2029 жылдарға арналған тұжырымдамасы» қаулыларына сәйкес, отандық фармацевтикалық субстанцияларды фармацевтикалық дайындау және дәрілік өсімдік шикізаты негізінде дәрілік препараттарды практикаға енгізу болып табылады [1-4].

Қазақстанның фармацевтикалық нарығында өсімдік тектес, жоғары тиімді фитопрепараттар арсеналы едәуір кеңейді [5]. Қазақстан флорасында мыңнан астам эфир майы бар өсімдік тұқымдастары өседі [6]. Бұрын зерттелмеген немесе химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттері туралы қысқаша мәліметтер бар, эфир майына бай *Lamiaceae* тұқымдастарының кейбір түрлері үлкен қызығушылық тудырады. Сонымен қатар, республика аумағында осы тұқымдастың 233 түрі кездеседі [7].

Олардың ішінде эфир майларының бай және өте кең таралған көзі болып табылатын *Dracocephalum* тұқымдас өсімдіктері ең танымал. The Plant List деректер қорының 2020 жылғы ақпараты бойынша [8] тұқымдастың 74 түрі бар, оның 20 түрі Қазақстанда өседі.

Жүргізілген зерттеулер *Dracocephalum* тұқымдас өсімдіктерінің кейбір түрлерінің бактерияға қарсы, жөтелге қарсы, диареяға қарсы, антиоксидантты, қатерлі ісікке қарсы, қабынуға қарсы, диабетке қарсы және седативті қасиеттері бар екенін көрсетті [9]. Асімовіс М. мен басқа да авторлардың жұмысында химиялық құрамы лимонен, 1,8-цинеол, вербенон, периллил спирті, нераль және геранил ацетатынан тұратын *Dracocephalum moldavica* L. эфир майының айқын антимикробтық қасиет көрсететінін анықтаған [10].

Қазақстанда өсетін *Dracocephalum* тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамы мен биологиялық белсенділігі толық зерттелмеген. Осыған орай, Орталық Қазақстанда өсетін *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. негізінде жаңа, микробтарға қарсы тиімді дәрілік құралдарды мақсатты түрде іздеуді, ғылыми - практикалық тұрғыдан өзекті және даму болашағы зор бағыт болып саналады [11].

Халық медицинасында *Dracocephalum nutans* L. құрамында биологиялық белсенді заттары (эфир майлары, флавоноидтар, сапониндер, кумариндер, алкалоидтар) болғандықтан, өсімдік шикізатынан алынған сығындыларды бүйрек қабынуын, гепатит, гастрит және т.б. сияқты ауруларды емдеуде кеңінен қолданылады [12,13]. Тибет халық медицинасында *Dracocephalum nutans* L.

өсімдік шикізатының жер үсті бөлігінен жасалған қайнатпасы бүйректің қабынуы, гепатит, гастрит және моңғол халық медицинасында асқазан-ішек ауруларын емдеуде қолданылады [14].

Dracocephalum ruyschiana L. - халық медицинада қолданылатын, эфир майлы өсімдік. *Dracocephalum ruyschiana* L. қайнатпаларын тыныс алу жолдарының ауруларына, қызуды түсіру үшін қолданады [15]. Н. Данилова және басқа авторлар ұжымы *Dracocephalum ruyschiana* сығындылары қан тоқтататын, қабынуға қарсы, ауырсынуды басатын, зәр айдайтын құрал ретінде қолданғаны туралы хабарлайды [16].

Сонымен, *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. негізінде тиімді микробқа қарсы дәрілік құралдарды мақсатты түрде іздеуді, практикалық тұрғыдан өзекті және перспективті бағыт деп санаған жөн.

Зерттеудің мақсаты:

Dracocephalum nutans L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттары негізінде микробқа қарсы отандық дәрілік құралдарды жасау және қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділігін зерттеу.

Зерттеудің міндеттері:

1. *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының жер үсті бөлігінің даярлау технологиясын жасау және фармакогностикалық зерттеу.
2. *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін белгілеу.
3. *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарынан сығынды алудың параметрлерін анықтау, химиялық құрамын және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу.
4. *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарынан эфир майын алу, химиялық құрамын зерттеу, сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін белгілеу.
5. *Dracocephalum nutans* L. эфир майы негізінде алынған гельдің құрамын және технологиясын жасау.
6. *Dracocephalum nutans* L. эфир майының жедел уыттылығын зерттеу.
7. *Dracocephalum nutans* L. эфир майы мен оның негізіндегі гелдің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу.

Зерттеу нысаны: *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттары, *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарынан алынған қою сығындылар және *Dracocephalum nutans* L. өсімдік шикізатынан алынған эфир майы мен оның негізінде жасалған микробқа қарсы гель.

Зерттеу пәні: Ресурстық деректер, биоморфологиялық ерекшеліктер, диагностикалық белгілер, шикізаттардың сандық көрсеткіштері және *Dracocephalum nutans* L. (салбыраған жыланбас) шөбі және *Dracocephalum ruyschiana* L. (Рюйша жыланбас) шөбі; ультрадыбыстық әсермен алынған *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. қою сығындылары;

ультрадыбыстық әсермен алынған *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. қою сығындылардың химиялық құрамы және биологиялық белсенділігі; *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы және оның негізіндегі гель; эфир майының қауіпсіздігі және эфир майы мен гелдің биологиялық белсенділігін зерттеу, нормативтік құжаттарды дайындау, диссертацияның теориялық және практикалық құндылығын анықтайтын қорытынды материалдарды жинау.

Зерттеу әдістері: фармакопоялық, фармакогностикалық, фармакологиялық, биологиялық, статистикалық.

Ғылыми жаңалығы.

Ғылыми зерттеулердің нәтижесінде алғаш рет:

- гидродистилляция әдісімен алынған *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының химиялық құрамы анықталды; Негізгі компоненттері: 1,8-цинеол-34%, 2-борнанон – 9 %, эндо-борнеол - 2,5%, камфен – 2,6%, α-пинен-2,6%.

- *Dracoscephalum nutans* L. өсімдіктерінен алынған эфир майының микробқа және зеңге қарсы белсенділігі және жедел уыттылығы зерттелді және стандартталды;

- *Dracoscephalum nutans* L. шөбінің эфир майы негізінде микробқа қарсы дәрілік құралдың технологиясы жасалды және стандартталды;

- *Dracoscephalum nutans* L. шөбінің эфир майы негізінде жасалған гелдің микробқа қарсы белсенділігі анықталды.

Диссертациялық зерттеудің ғылыми жаңалығы «*Dracoscephalum nutans* (Салбыраған жыланбас) эфир майын микробқа қарсы құрал ретінде қолдану» өнертабысы ҚР пайдалы модельге патентімен расталды. 05.05.2023 № 8038 (А Қосымшасы).

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

- *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының жер үсті бөлігінің фармакогностикалық талдау нәтижелері және стандарттау нәтижелері;

- *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. сығындыларының компоненттік құрамы мен микробқа қарсы белсенділігі;

- *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының компоненттік құрамы, қауіпсіздігі мен микробқа қарсы белсенділігі және стандарттау нәтижелері;

- *Dracoscephalum nutans* L. шөбінің эфир майы негізіндегі микробқа қарсы гелді алу технологиясы, микробқа қарсы белсенділігі және стандарттау нәтижелері.

Жұмыстың тәжірибелік мәні

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде Орталық Қазақстан аумағындағы *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. шөптерінің шикізат қорлары анықталды.

Диссертациялық зерттеу барысында алынған нәтижелер негізінде өсімдік шикізатының екі түрі ұсынылды: дәрілік заттарды дайындауға арналған *Dracoscephalum nutans* L. шөбі және *Dracoscephalum ruyschiana* L. шөбі.

«Салбыраған жыланбас шөбі», «Рюйша жыланбас шөбі» өсімдік шикізаттарын дайындау технологиясы мен сапа спецификациясы, нормативтік құжаттарының жобалары дайындалды.

Гидродистилляция әдісімен *Dracocephalum nutans* L. эфир майы алынып, химиялық құрамы анықталды және стандартталды.

Фармацевтикалық субстанцияларға негізделген (*Dracocephalum nutans* L. эфир майы негізінде микробқа қарсы гель түрінде жұмсақ дәрілік құрал жасалды. Клиникалық емес сынақтардың нәтижелері бойынша эфир майының уытты қасиеттері жоқ және микробқа қарсы құрал ретінде ұсынылды. Микробқа қарсы гель алуға арналған зертханалық регламент жасалды (Б қосымшасы). «Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ Фармация мектебінде *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. шикізаттарын фармакогностикалық зерттеу әдістері тәжірибелік-зертханалық сабақтарға енгізілді (В қосымшасы).

Автордың жеке үлесі.

Диссертациялық зерттеудің барлық нәтижелерін автор өз бетінше алды және докторанттың фармацевтикалық өндіріс саласындағы ғылымға қосқан жеке үлесі болып табылады.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

1. «Дәрілік заттарды жасаудың қазіргі аспектілері» Аналитикалық химия кафедрасының 100 жылдығына арналған халықаралық конференция (Харьков қ., Украина, 2021 ж.);

2. «Фармацияның өрлеуі!» студенттік ғылыми-практикалық конференция (Қарағанды қаласы, 2023 ж. 13-14 сәуір);

3. «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға» атты XI Халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Алматы қ., 4-қараша 2022 жыл).

Жариялымдар туралы мәліметтер

Зерттеу нәтижелері бойынша 7 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: Scopus дерекқорына кіретін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдағы мақала – 3 (қосымша Г); Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар - 1; тезистер және Халықаралық ғылыми-практикалық конференциялардағы мақалалар (Украина, Қазақстан) - 3; пайдалы модельге патент – 1.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыстың баспа мәтіні компьютерде терілген 136 беттен тұрады, оның ішінде 45 кесте, 23 сурет, 160 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ 13 қосымша бар. Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлімнен, жеке зерттеулер бойынша жеті бөлімінен және қорытындыдан тұрады.

1 ӘДЕБИ ШОЛУ

1.1 Өсімдік тектес отандық дәрілік препараттарды жасаудың заманауи күйі және даму болашағы

Халықтың денсаулығы мемлекет дамуының негізгі факторларының бірі болып табылады. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық саясаты - халықты емдеу мекемелері мен тиімді сапалы, қауіпсіз және қолжетімді дәрілік заттармен қамтамасыз ету қағидатына негізделеді [17]. Қазақстандық фармацевтикалық нарықтың дәрілік заттардың шетелдік дәрі - дәрмекке тәуелділігі жағдайында жеке фармацевтикалық өнеркәсіпті құру, Қазақстан Республикасының экономикалық тәуелсіздігін қалыптастырудағы басым бағыттардың бірі болып табылады. Қазақстан Республикасының Президенті Қасым-Жомарт Тоқаев отандық дәрілік заттарды дайындау, енгізу және өндіру саласындағы жұмысты жандандыруды және 2025 жылға дейін емдеу мекемелері мен халықты дәрілік заттармен қамтамасыз етудегі отандық препараттардың үлесін 50% - ға дейін жеткізуді тапсырды. Қазақстан Республикасында GMP халықаралық стандарттарына сәйкес қазіргі заманғы технологиялар негізінде, фармацевтикалық және медициналық өнімдерді импортты алмастыру үшін жағдайлар жасау, фармацевтика өнеркәсібін дамытудың негізгі міндеттерінің бірі болып табылады.

Қазіргі заманғы отандық химико-фармацевтикалық индустриясын құру проблемасы ұлттық қауіпсіздіктің бірқатар маңызды элементтеріне ұсынылуда, ал биологиялық белсенді қосылыстардан жаңа дәрілік заттарды дайындау осы саланың базалық технологияларын дамытудың негізгі кезеңдерінің бірі ретінде қарастырылады [18]. Экономиканың осы секторының ең өзекті мәселелерінің бірі ретінде мемлекеттік бағдарламада отандық препараттар өндірісінің жоқтығы көрсетілген [19].

Фармацевтика ғылымдары дәрілік препараттарды алудың тиімді технологияларын дайындауға және енгізуге мүмкіндік береді, олардың арасында өсімдік шикізатына негізделген препараттар ерекше орын алады [20].

Дәрілік өсімдіктерді медициналық тәжірибеде қолданудың ұзақ тарихы бар және олар бүкіл әлемде ежелден қолданылады. Өсімдіктердің қабынуға қарсы, бактерияға қарсы және антиоксиданттық қасиеттері, сондай-ақ олардың биоүйлесімділігі адамдардың өсімдік шикізаттары негізіндегі препараттарды қолдануға деген қызығушылығының артуымен түсіндіріледі [21].

Бүгінгі таңда микробқа қарсы препараттардың кең ассортиментінің болуына қарамастан, өсімдік тектес жаңа микробқа қарсы препараттарды іздеу маңызды міндет болып табылады. Бұл проблема әсіресе химиотерапиялық препараттардың мүмкіндіктері әрдайым толық жүзеге асырыла бермейтін жағдайға байланысты өзекті болып табылады. Бұл антибиотиктерге және басқа микробқа қарсы синтетикалық препараттарға төзімді микроорганизмдердің штаммдарының түзілуіне байланысты [22]. Антибиотиктерге төзімді микроорганизм штаммдарының пайда болу себептерінің ең бастысы-бактерияға

қарсы препараттарды жаппай қолдану, бұл кейбір жағдайларда жағымсыз салдарға әкеледі: дисбиоз, анафилактикалық шок [23]. Осыған байланысты, бір жағынан, антибиотиктерден өзгеше механизмі бар микробқа қарсы белсенділігі бар, екінші жағынан жанама әсерлері жоқ жаңа препараттарды іздеу өзекті болып табылуда.

Отандық флорада өсімдіктердің 6000-нан астам түрі өседі, олардың 54-і эндемикалық түрлерге жатады және олардың көпшілігі биологиялық белсенді заттардың құрамы бойынша іс жүзінде зерттелмеген [24]. Осыған байланысты өсу физиологиясына, фенологиясына және химиялық құрамына топырақ-климаттық факторлар айтарлықтай әсер ететін өсімдіктердің қазақстандық популяциясын зерттеу қызығушылық тудырады. Екінші жағынан, тек белгілі бір мекенде өсетін өсімдіктердің бұл түрлері молекулалардың ерекше, бұрын сипатталмаған құрылымы бар жаңа табиғи қосылыстардың жаңартылатын көзі ретінде қарастырылады [25]. Табиғи қосылыстардың жаңа туындыларын олардың молекулаларын химиялық модификациялау, әртүрлі фармакофорлық топтар мен алмастырғыштарды енгізу арқылы алуға байланысты зерттеулер ерекше маңызды, бұл фармакологиялық қасиеттердің мақсатты өзгеруіне ықпал етеді.

Елімізде «Фитохимия» холдингі биологиялық белсенді заттарды іздеуден, дәрілік шикізатты өсіруден, оны қайта өңдеуден бастап жаңа фитопрепараттардың дәрілік нысандарының тәжірибелік-өнеркәсіптік партияларын өндіруге дейінгі өзіндік отандық фитопрепараттарды кешенді әзірлеуді жүргізеді. Холдингте «Matripin-Dent» микробқа қарсы әсері бар, стоматологиялық гель препараты дайындалды. Препараттың құрамы: бальзамдық теректің қалың сығындысы – 5 грамм, дәріханалық түймедақтың көмірқышқыл сығындысы - 1 грамм, ПЭГ-400 -70 грамм, ПЭГ-1500-24 грамм [26].

Сонымен қатар, аяния бұта эфир майы негізінде қабынуға қарсы және жараларды емдейтін әсері бар жұмсақ дәрілік форма жасалды [27].

Алғаш рет орегано (*Origanum vulgare* L.) эфир майы негізінде гель түріндегі қарапайым, микробқа қарсы және кариеске қарсы жаңа препараттың құрамы жасалды [28].

Tamarix өсімдік шикізатынан алынған биологиялық белсенді зат негізінде, әл.Фараби атындағы ҚазҰУ химиктері микробқа қарсы жақпа май мен гель алудың технологиясын жасады [29].

Қазақстанның фармацевтикалық нарығында, өсімдік тектес отандық микробқа қарсы құралдардың көптеген зерттеулеріне қарамастан, микробқа қарсы құралдардың арасында басқа елдерде өндірілген дәрілік препараттар басым. Бұл тұрғыда микробқа қарсы, қосымша қабынуға қарсы әсері бар жаңа өсімдік көздерін іздеу өзекті болып табылады.

1.2 *Dracoscephalum* L. тұқымдасы өсімдіктері: қысқаша ботаникалық сипаттамасы, таралуы, компоненттік құрамы және биологиялық белсенділігі

Dracoscephalum L. тұқымдасы *Lamiaceae* тұқымдасына жатады. *Lamiaceae* тұқымдасының көптеген түрлері біржылдық және көпжылдық шөптер, көбінесе жартылай бұталы болып келеді. Сабақтары көбінесе тетраэдрлік, бірнеше дөңгелектенеді. Жапырақтары әрқашан қарама-қарсы, ал олардың жұптары көлденең орналасқан, тұтас болып бөлінген.

Бұлардың биіктігі 5 – 60 см. Тамыры жуан, көп түрінің сабағы бұтақтанған. Ірі гүлдері қос жынысты, аталығы 4, аналығы – біреу. Түтікше тәрізді, бес тісті тостағанша жапырақшасында 15 жүйкесі анық көрінеді. Күлтесі – көгілдір, көк, күлгін, ақшыл сары түсті. Мамыр – шілде айларында гүлдейді. Жемісі – жаңғақша. Ал кейбір түрлерінің құрамында эфир майы бар, мысалы, киікотгүлді жыланбасы мен салбыраған жыланбасы [30].

А. Байсеитова және тағы басқа ғалымдар өздерінің еңбектерінде *Dracoscephalum* L. тұқымдастарының экологиялық өмір сүру жағдайлары туралы мәліметтер келтірді. Жалпы, жылу және ылғалмен қамтамасыз ету факторларына қатысты Сібірде өсетін *Dracoscephalum* L. тұқымдасының түрі келесі спектрді құрайды: ксерофиттер-50 %; мезофиттер-12,7; ксеромезофиттер-14,5; мезоксерофиттер-14,5; психрофиттер-8,3 % [31].

Жыланбас (лат. *Dracoscephalum*) – ерінгүлділер тұқымдасына жататын көп жылдық шөптесін өсімдіктер туысы. Г. Денисова және басқа авторлар ұжымы (2015) *Dracoscephalum* L. тұқымдасының Еуразияда 45 түрі, Солтүстік Америкада бір түрі, кездесетінің атап өткен. Қазақстанда Алтай, Тарбағатай, Жетісу (Жоңғар), Тянь-Шаньның батысында өсетін 20 түрі бар. Олардың арасындағы – Голоскоков жыланбасы (*D. goloskokovii*), Павлов жыланбасы (*D. pavlovii*), Қаратау жыланбасы (*D. karataviense*) – республика жерінде сирек кездесетін эндемик түрлер. Соңғысы өте сирек кездесетін түр болғандықтан қорғауға алынып, Қазақстанның «Қызыл кітабына» енгізілген [32].

Бұл тұқымдас өсімдіктердің арасында Орталық Қазақстанда өсетін *Dracoscephalum ruyschiana* және *Dracoscephalum nutans* өсімдік шикізаттары қызығушылық тудырады.

Dracoscephalum ruyschiana L. және *Dracoscephalum nutans* - Қазақстанда Тобыл-Есіл ойпатында, Ертіс өңірінде және Семей орманында, Көкшетау өңірінде, Шығыс ұсақ шоқыларында, Қарқаралы тауларында, Балқаш өңірінде, Алтай мен Тарбағатайда, Жоңғар, Іле, Қырғыз, Күнгей, Терскей Алатауларында кездеседі.

Ғалымдардың жүргізілген зерттеулерінің нәтижелері бойынша, кейбір *Dracoscephalum* түрлері микробқа қарсы, жөтелге қарсы, диареяға қарсы, антиоксидантты, ісікке қарсы, қабынуға қарсы, диабетке қарсы қасиеттерге ие [33].

Dracoscephalum тұқымдасының эфир майынан оқшауланған қосылыстар айқын микробқа қарсы қасиеттерге ие: лимонен, карвакрол, α -пинен, γ -терпинен,

периллальдегид, кариофиллен оксиді, 1,8-цинеол, вербенон, периллил спирті, нерал [34].

***Dracoscephalum nutans* L.** шөбінің құрамында осы түрдің емдік қасиеттерін анықтайтын әртүрлі биологиялық белсенді қосылыстары: эфир майлары, флавоноидтар, сапониндер, кумариндер, алкалоидтардың іздері бар [35,36].

Dracoscephalum nutans L. шөбінің құрамында осы түрдің емдік қасиеттерін анықтайтын әртүрлі фармакологиялық белсенді қосылыстардың: эфир майлары, флавоноидтар, сапониндер, кумариндер, алкалоидтардың іздері бар. А.Л. Буданцев, А.Л. Шавард өзінің еңбектерінде ареалдың шығыс бөлігінде, Магадан облысындағы *Dracoscephalum nutans* L. шөптеріндегі эфир майларының мөлшері 2,12%-ға дейін артқаны туралы мәліметтерді келтіреді. Моңғолиядан алынған *Dracoscephalum nutans* эфир майы бағалы биохимиялық құрамға ие, оның құрамына цитраль (50%), лимонен (13%), анисалдегид (7%), сафранал (3,1%), пиперитенол (2,3%), антол (2%), α -пинен (1,7%), β -пинен (1,5%), камфора (0,7%), камфен, α -терпиненол, линалол (әрқайсысы 0,5%) және α -цимен (0,3%) бар екені анықталды [37-39].

Melsuly S. Y. және тағы басқа авторлар ұжымы халық медицинасында *Dracoscephalum nutans* L. – ас қорыту, несеп-жыныс және жүрек-қантамыр жүйесі ауруларын емдеуде қолданылатын хабарлайды [40].

М.А. Проценко еңбектерінде *Dracoscephalum nutans* L. этанолды сығындыларының тұмау вирусының екі субтипіне қатысты белсенділігі бар екені хабарлайды [41].

***Dracoscephalum ruyschiana* L.** өсімдік шикізатының жер үсті бөліктеріндегі биологиялық белсенділігі– карденолидтердің, алкалоидтардың, таниндердің, кумариндердің, флавоноидтардың болуымен байланысты [42].

Шикізаттың жер үсті бөліктері медицина мен фармацияда кеңінен қолданылады [43].

Е. Selenge және басқа авторлар ұжымы (2013) *Dracoscephalum ruyschiana* жер үсті бөліген алынған бензил сығындысын зерттеп, құрамынан бес жаңа флавоноид тетрагликозидтерін анықтаған. Бензил спиртінің гликозидтерінде гликозил немесе агликон фрагменттерінде ацил топтары болған. Алынған қосылыстар DFRH көмегімен антиоксиданттық белсенділікке тексерілді. Жаңа қосылыстардың антиоксиданттық белсенділігі төмен болсада, фенилпропаноилхин қышқылының туындылары радикалды тежейтіні анықталды [44].

Халық медицинасында шөптің сығындылары асқазан жарасын, ларингитті, бас ауруларын, жедел емдеуге арналған респираторлық инфекцияларды, диарея және ревматоидты артритті емдеуде жиі қолданады [45].

Lazarevic P. зерттеулерінде Балқан түбегінде өсетін, Рюйша жыланбасының сығындыларының гепатопротекторлық және микробқа қарсы әсері бар екені хабарланды [46].

Әдеби шолу нәтижелері бойынша, *Dracoscephalum* L. тұқымдастарының кейбір түрлерінің сипаттамалары 1- кестеде келтірілді.

Кесте 1- *Dracocephalum* өсімдік тұқымдастарының сипаттамалары

| № | Атауы | Химиялық құрамы | Биологиялық белсенділігі | Таралу аймағы | Сілтемелер |
|---|------------------------------------|--|--|---|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | <i>Dracocephalum surmandinum</i> | Монотерпеноидтар, соның ішінде оттегімен қаныққан қосылыстар мен көмірсутектер. Негізгі компоненттер ретінде перилл альдегиді (54,3%) және лимонен (30,1%) сипатталады. | <i>Dracocephalum surmandinum</i> және оның екі негізгі құрамдас бөлігі әртүрлі модульдік жүйелерді пайдалану кезінде айтарлықтай антиоксиданттық белсенділік пен радикалды жою белсенділік көрсетті. | Иран | [47-50] |
| 2 | <i>Dracocephalum argunense</i> | Монотерпеноидтар | Шөптің сығындылары <i>Staphylococcus aureus</i> -қа және саңырауқұлаққа қарсы қарсы айқын белсенділік көрсетеді. | Лазовский ауданындағы Киевка өзенінің сағасына жақын құрғақ шалғында жиналды. | [51-55] |
| 3 | <i>Dracocephalum discolor</i> | Монотерпеноидтар | Микробқа қарсы белсенділігі жоғары | Хакасия Республикасы | [56,57] |
| 4 | <i>Dracocephalum diversifolium</i> | Сабинен (20.7%), β -пинен (10.6%), L-лимонен (7.5%), транс-валеренил ацетат (7,5%), β -о-цимол (6.2%), 1,8-цинеол (5.0%), δ -кадинол ацетат (4.4%), δ -кадинен (3.9%), кариофиллен (2.4%). | Халық медицинада бұл өсімдіктің қайнатпалары мен инфузиялары седативті, гипотензивті, жараларды емдейтін, антисептикалық, бактерияға қарсы, антифунгальды, гемостатикалық асқазан коликасы, ревматизм, нефрит, стоматитті емдеуде ретінде қолданылады. | Өзбекстан | [58,59] |
| 5 | <i>Dracocephalum lindbergii</i> | Бұл шөптің эфир майының құрамында 42 компонент бар екені анықталды. | <i>Bacillus atrophaeus</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларны қарсы белсенділік көрсетеді. | Иран | [60-64] |

1-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|------------------------------------|---|---|---------|---------|
| 6 | <i>Dracocephalum forrestii</i> | <i>Dracocephalum forrestii</i> кофеин қышқылының келесі туындылары сияқты фенолдық қосылыстардың жақсы көзі болып табылады, әсіресе: розмарин қышқылы, хлорген қышқылы және сальвианол қышқылы. | 1. Антиоксиданттық белсенділік. 2. Дәстүрлі қытай медицинасында жерүсті бөліктері <i>Dracocephalum forrestii</i> шөбін диуретиктер, тұтқыр заттар және антипиретиктер ретінде қолданады. | Қытай | [65-70] |
| 7 | <i>Dracocephalum grandiflorum</i> | Ферул қышқылы, α-линолен қышқылы. | Ноотропты және антиоксидантты белсенділік көрсетеді. Өсімдік шикізатының құрамында ароматты қышқылдардың болуы антиоксиданттар мен қабынуға қарсы құрал ретінде одан әрі пайдалану үшін үлкен қызығушылық тудырады. | Украина | [71-73] |
| 8 | <i>Dracocephalum heterophyllum</i> | <i>Dracocephalum heterophyllum</i> сығындысының негізгі компоненттері ретінде урсол қышқылы (71,9%) және олеин қышқылын (18,1%) бар екені анықталды. | <i>Dracocephalum heterophyllum</i> микробқа қарсы, антиоксиданттық белсенділікті көрсетеді. Сонымен қатар, тазартылған тритерпеноидтардың жалпы құрамы көрсетілген <i>Dracocephalum heterophyllum</i> және оның негізгі компоненттер адамның сүт безі қатерлі ісігі жасушаларының үш желісіне (SK-Bр-3, T47D және MCF-7) қатысты айтарлықтай цитотоксикалық белсенділікке ие. | Қытай | [74-80] |

1-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----|------------------------------------|--|---|------------------------------------|---------|
| 9 | <i>Dracosephalum imberbe</i> | Бұл түрдің жер үсті және жер асты бөліктерінде алкалоидтар мен сапониндер бар | Эфир майлары бактерицидтік және фунгицидтік әсерге ие | Оңтүстік-шығыс Алтайда, малтатаста | [81-83] |
| 10 | <i>Dracosephalum integrifolium</i> | Сабинен (7,35—14,0%), эвкалиптол (53,56—76,11%). | <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> және <i>Candida albicans</i> бактерияларына қарсы белсенділігі бар. | Иран | [84] |
| 11 | <i>Dracosephalum kotschyi</i> | Зерттелген негізгі компоненттер ксантомикрол, лимонен, лютеолин, гераниал, апигенин және каликоптерин болды. Флавоноидтардың бактерияға қарсы қасиеттері бар, ал лимонен мен α -терпинеол <i>Dracosephalum kotschyi</i> эфир майының антиноцицептивтік қасиеттеріне жауап береді. | Антиоксидантты, бактерияға қарсы, ісікке қарсы, антиноцицептивті, гиперлипидемияға қарсы, спазмолитикалық, цитотоксикалық және иммуномодуляциялық әсері бар. Сондай-ақ, әдеби деректерде өсімдік қабыну ауруы мен бас ауруын емдейтіні туралы хабарланды. | Иран | [85,86] |

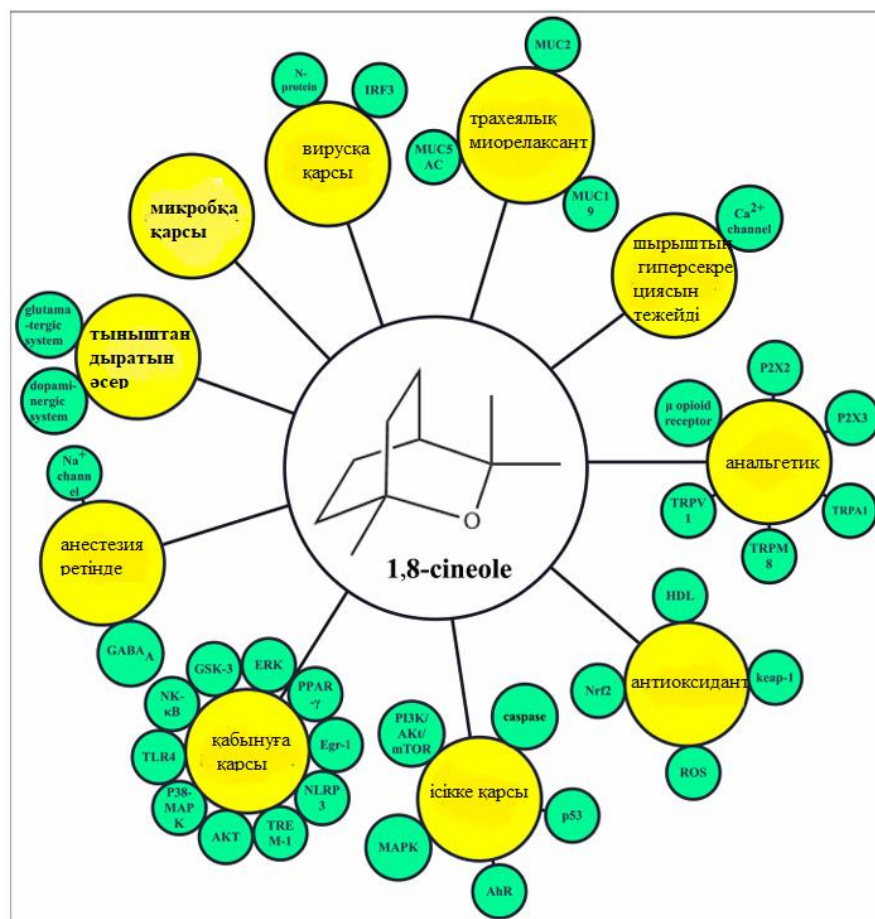
Біздің Республика табиғи ресурстарға өте бай. Өзіміздің даламыз – табиғи дәріханамыз дегендей, жыланбас, түймедақ, қалақай, арша, өгейшөп, меңдуана, жаңғақ, алоэ, мыңжапырақ, шалфей сияқты шипалы шөптерге бай [87]. Дәрілік шикізаттың осыншама көптүрлілігі, қолжетімдігі, салыстырмалы төмен бағасы фармацевтикалық өндірістің фитохимиялық саласын дамытуға зор ықпал етуі тиіс.

Қорыта айтқанда, әдеби шолу нәтижелері бойынша *Dracoscephalum ruyschiana* және *Dracoscephalum nutans* өсімдік шикізаттарының сығындыларының, эфир майларының фармакологиялық белсенділіктері белсенділігі аз зерттелген. Микробқа қарсы белсенділігі туралы авторлардың еңбектерінде деректер жоқ. Ал өсімдік шикізаттарының этанолды сығындыларының химиялық құрамы мен емдік қасиеттерінің зерттелуі туралы мәліметтер анықталмады. Қазақстанда өсетін басқа *Dracoscephalum* тұқымдастарының фитохимиялық зерттелгендігі туралы деректер, дәрілік шикізат және дәрілік құралдар ретінде ұсынылғаны туралы мәліметтер анықталмады. Сондықтан *Dracoscephalum ruyschiana* және *Dracoscephalum nutans* өсімдік шикізаттарына қатысты зерттеулердің болашағы зор.

1.3 Эфир майы құрамындағы 1,8-цинеолдың фармакологиялық белсенділігі

Эфир майының фармакологиялық белсенділігі құрамындағы жеке компоненттердің биологиялық қасиеттеріне де, олардың құрамындағы кешенді әсеріне де негізделген. Негізінен эфир майлары бактериялардың цитоплазмалық мембранасының құрылымын бұзады. Zi-Min Caia және басқа авторлар ұжымы пайымдауынша, эфир майлары еріндігүлділер (*Lamiaceae*) тұқымдастарында көп мөлшерде болатынын атап өткен. Еріндігүлділер тұқымдасының эфир майларын зерттей келе, негізгі компоненттерінің бірі 1,8-цинеол екенін хабарлайды. Зерттеу нәтижелерінде сондай –ақ, 1,8-цинеол (сурет 1) микробқа қарсы айқын белсенділік көрсететіні анықталды. Цинеол (ескі атауы эвкалипт) - ментан оксиді, моноциклді терпен. Бұл атау құрылымы сәл өзгеше химиялық қосылыстар тобына жатады, табиғатта ең көп таралғаны изомерлері: 1,8-цинол, 1,8-эпокси-пара-ментан, сондай-ақ 1,4-цинеол.

Экспериментальды зерттеулерді әдеби шолу нәтижесі бойынша: 1,8-цинолдың фармакологиялық қасиеттері және әсер ету механизмдері суретте келтірілген .



Сурет 1- 1,8-цинеолдың фармакологиялық белсенділігі

Бактерияға қарсы белсенділігі: 1,8-цинеол *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* және *Streptococcus pneumoniae* бактерияларны қарсы белсенділік көрсетеді. Бұл әсіресе тері инфекцияларымен, тыныс алу инфекцияларымен және басқа бактериялық аурулармен күресу үшін пайдалы [88].

Саңырауқұлақтарға қарсы белсенділігі: Эфир майының құрамында 1,8-цинеол мөлшерінің жоғары болуы, оның *Candida albicans* және *Aspergillus fumigatus* сияқты саңырауқұлақтарға қарсы антимикотикалық белсенділік көрсете алады. Бұл терінің, тырнақтың және шырышты қабықтың саңырауқұлақ инфекцияларын емдеуде пайдалы болуы мүмкін. Жалпы, құрамында 1,8-цинеол бар эфир майы микробтардың әртүрлі түрлерімен күресуде тиімді болуы мүмкін және әртүрлі инфекцияларды емдеу және алдын алу үшін қолданылады [89].

Бактерияларға 1,8-цинеолдың әсер ету механизмі бактерияның белгілі бір түріне және қолданылған қосылыстың концентрациясына байланысты өзгеруі мүмкін. Дегенмен, оның бактерияларға қарсы микробқа қарсы белсенділігін түсіндіретін бірнеше жалпы механизмдер бар:

Жасуша мембранасының зақымдануы: 1,8-цинеол бактерияның жасуша мембранасының құрылымы мен қызметіне әсер етеді. Бұл мембрананың тұтастығын жоғалтуға және ішкі жасушалық компоненттердің жойылуына әкеліп, нәтижесінде бактериялардың өсуі тежеледі.

Бактериялық ферменттерге әсері: кейбір зерттеулер 1,8-цинеол белгілі бір бактериялық ферменттердің белсенділігіне әсерін тигізеді, ал бұл олардың қалыпты жұмысының бұзылуына және бактериялардың одан әрі өлуіне әкеледі.

Жасушалық тыныс алу интерференциясы: 1,8-цинеол бактериялық жасушаның ішіндегі жасушалық тыныс алу процестеріне әсер етіп, жасуша үшін негізгі энергия көзі АТФ (аденозинтрифосфат) синтезінің бұзылуына әкеледі. Бұл бактерияның өмір сүруіне қажетті энергияның төмендеуіне және ақырында оның өліміне алып келеді [90].

Монотерпеноид 1,8-цинеол эфир майының басқа компоненттерімен синергизмі микробтарға келесідей әсер етеді:

Микробқа қарсы әсерді күшейтеді: 1,8-цинеол жеке компонент ретінде микробқа қарсы әсер етеді, бірақ ол тимол, карвакрол, лимонен немесе линалол сияқты басқа компоненттермен біріктірілгенде, оның бактерияларды, саңырауқұлақтарды және вирустарды жоюдағы тиімділігі артады.

Жасуша мембраналары арқылы ену: Тимол, карвакрол сияқты кейбір компоненттер 1,8-цинеолдың бактериялардың жасуша мембраналары арқылы өтіп кетуін күшейтеді, оның бұл қасиеті патогендерді жоюда тиімдірек етеді.

Антибиотиктерге төзімділіктің жоғарылауы: Эфир майының әртүрлі компоненттері арасындағы синергетикалық өзара әрекеттесу микробтардың антибиотиктерге төзімділігінің қаупін азайтуға көмектеседі. Бұл әсіресе бактериялардың көп төзімді штаммдарымен күресуде пайдалы болуы мүмкін.

Иммундық жүйені ынталандыру: кейбір компоненттер 1,8-цинеолмен біріктіріліп иммундық жүйені ынталандыруға көмектеседі, бұл организмді инфекциялармен күресуге қабілетті етеді [91].

Жалпы алғанда, 1,8-цинеол басқа компоненттермен бірге микробтарды өлтіріп қана қоймай, сонымен қатар антибиотиктерге төзімділіктің дамуын болдырмайтын және иммундық жүйені инфекциялармен тиімдірек күресуге ынталандыратын күшті микробқа қарсы құрал бола алады.

1.4 Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы гельдердің ассортиментіне шолу

Заманауи медицинада тері ауруларының алдын алу және емдеу маңызды мәселелердің бірі болып қала береді. Әдебиет көрсеткіштеріне сенсек, тері аурулары 6 айлық балаларда 60 % , 14 жасқа дейінгі балаларда 75 % , ересектерде 80-90 % жиілікте кездеседі екен. Қазіргі уақытта микробтық дерматит, экзема және т.б.тері ауруларының даму факторлары жақсы зерттеліп, әдебиеттерде келтірілген [92].

Қазіргі медицинаның жоғары дәрежеде дамуына қарамастан, экологиялық, әлеуметтік-тұрмыстық жағдайлар және т.б. факторлардың әсерінен тері ауруларының пайыздық көрсеткіші жоғары. Әлеуметтік-психологиялық дискомфорт тудыратын тері аурулардың жеңіл түрлерінің өзінде психосоматикалық бұзылыстарға шалдықтырады, ал ауыр түрлері науқастардың еңбекке деген қабілетсіздігі мен ерте жастағы мүгедектікке әкеліп шалдықтырады [93].

Осыған орай, қазіргі уақытта организмнің ашық, стерильді емес тері мен шырышты қабықтарын колонизациялайтын микроорганизмдерді зерттеуге қызығушылық артып отыр [94].

Физиологиялық жағдайларда тері полимикробты колонизациямен сипатталады, ал патологиялық жағдайларда бұл тіндердің микробтық қауымдастықтарының сапалық құрамы айтарлықтай өзгерістерге ұшырайды.

Staphylococcus aureus грамм-оң бактериялары адам терісінің микрофлорасында болады, сонымен қатар күнделікті өмірде және медициналық мекемелерде инфекциялардың таралуын тудырады [95].

Staphylococcus aureus - микроорганизмдердің ең көп таралған патогенді түрі, әдебиеттерге сәйкес, сау адамдардың 20-30% бактериялардың осы түрінің асимптоматикалық тасымалдаушылары болып табылады, олар негізінен мұрынның шырышты қабығын колонизациялайды, бірақ теріде де болуы мүмкін. Атопиялық дерматиті бар науқастарда бұл микроорганизм бет терісінен, адамның аяқ-қолдарында болатыны анықталды [96].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша, бүкіл әлемде микробтық дерматит, зәр шығару жолдарының инфекциясы, сепсис, жыныстық жолмен берілетін инфекциялар және диареяның кейбір түрлері сияқты кең таралған бактериялық инфекцияларды емдеу үшін қолданылатын антибиотиктерге төзімділіктің жоғары көрсеткіштері бар, бұл біздің тиімді антибиотиктер арсеналының сарқылуын көрсетеді.

Антибиотиктерге төзімділік және дәрі-дәрмектің жанама әсерлері адамзаттың өзекті мәселелері болып табылады. Сондықтан өсімдіктерден жасалған микробқа қарсы белсенділігі бар жаңа препараттарды табуға және жасауға бағытталған зерттеулер үлкен маңызға ие.

Дәрілік өсімдіктер құрамдағы әртүрлі күрделі химиялық заттардың болуына байланысты емдік қасиеттерге ие [97]. Көптеген өсімдік шикізттарынан алынатын екіншілік метаболиттер: эфир майлары, терпеноидтар, флавоноидтар, фенол қышқылдары бактерияға қарсы белсенділік көрсетеді. Эфир майлары және олардың компоненттері антибиотиктерге төзімді штаммдар мен микроорганизмдерге қарсы микробқа қарсы белсенділігіне байланысты маңызды ғылыми және практикалық қызығушылық тудырады. Олардың синтетикалық препараттармен салыстырғанда аз уыттылығы, жұмсақ әсері, терапевтік дозаларда аллергиялық реакциялардың болмауы және қарсы көрсеткіштердің аздығы сияқты бірқатар артықшылықтары бар. Осыған байланысты микробқа қарсы белсенділігі бар, эфир майлы өсімдіктеріне қызығушылық артуда [98].

Фармацевтика өнеркәсібі – еліміздегі дамып келе жатқан сала. Дегенмен, фармацевтикалық және медициналық өнімдер шығаратын 79 ірі кәсіпорын ғана бар, оның алтауы ірі. Бұл АҚ «Химфарм», ЖШС «Абди Ибрахим Глобал Фарм», АҚ «Нобель», «Ромат» фармацевтикалық компаниясы, ЖШС «Нұр-Май фармация», ЖШС «Досфарм», ЖШС «Қарағанды фармацевтикалық кешені» және АҚ «Ақтөберентген» медициналық жабдықтар [99].

Қазақстан Республикасының фармацевтика саласының тұрақты дамуы үшін маркетингтік зерттеулерге негізделген жаңа инновациялық әдістерді енгізуді және осы процестерді мемлекеттік қолдауды қамтамасыз ету қажет.

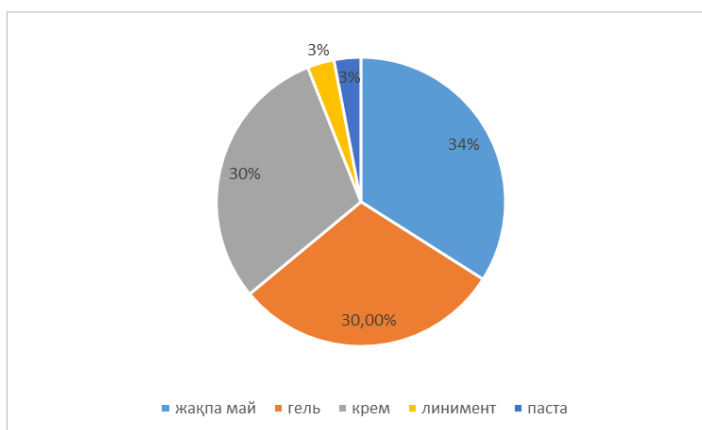
Бүгінгі таңда Қазақстанда 6 994 дәрілік зат тіркелген, оның ішінде отандық дәрілік заттардың үлесі 667 (9,6%) (2024 жылғы ақпан айындағы деректер бойынша), шетелдікі - 6327 (90,4%) (сурет 2) [100].



Сурет 2- ҚР нарығындағы отандық дәрілік препараттардың үлесі

Қазақстан Республикасының тізілімінде тіркелген барлық дәрілік заттардың ішінен жұмсақ дәрілік формалар 231 атауды құрайды, бұл 3,3% құрайды. Олардың тиімділігі және қауіпсіздігі негіз түріне, әсер етуші заттардың дисперстілігі, дұрыс өндіру және сақтау шарттарына байланысты. Дәрілік құралдардың номенклатурасына сәйкес (Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2015 жылғы 22 желтоқсандағы № 172 шешімі) жұмсақ дәрілік формаларға жатады: жақпа майлар, гельдер, кремдер, линименттер, пасталар.

3-суретте келтірілген мәліметтерден көрініп тұрғандай, жақпа май басқа жұмсақ дәрілік формалардың арасында жетекші орынды алады, оның үлесі 34%, гельдер мен кремдердің әрқайсысы 30%, линименттер мен пасталар тек 3% құрайды.



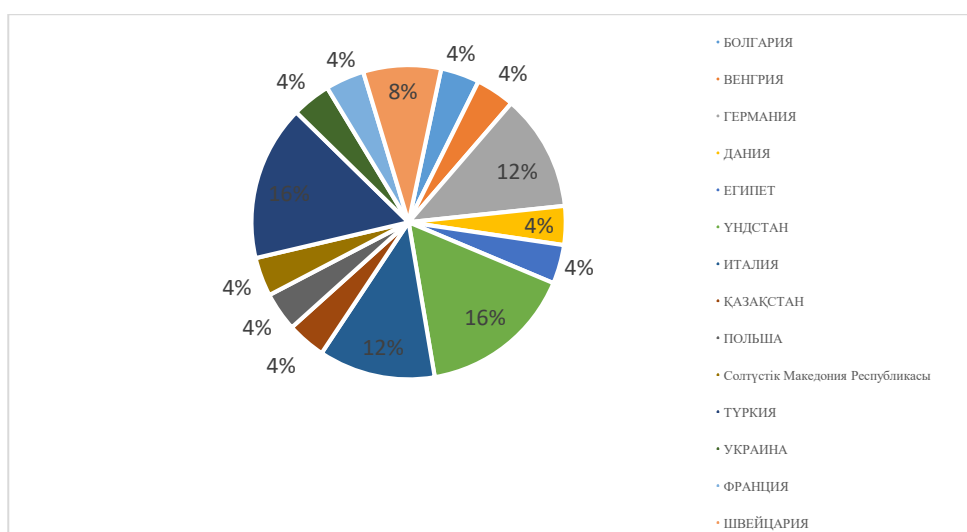
Сурет 3 - Қазақстанның фармацевтикалық нарығында жұмсақ дәрілік формалардың таралуы

Қазақстан нарығына жүргізілген маркетингтік талдау 231 жұмсақ дәрілік форма атауының тек 33 атауына ғана отандық дәрілік заттар тиесілі екенін көрсетті, бұл 14% құрайды (4-сурет). Жұмсақ дәрілік форма отандық өндірушілері Нобель, Шаншаров-Фарм, Досфарм және т.б.



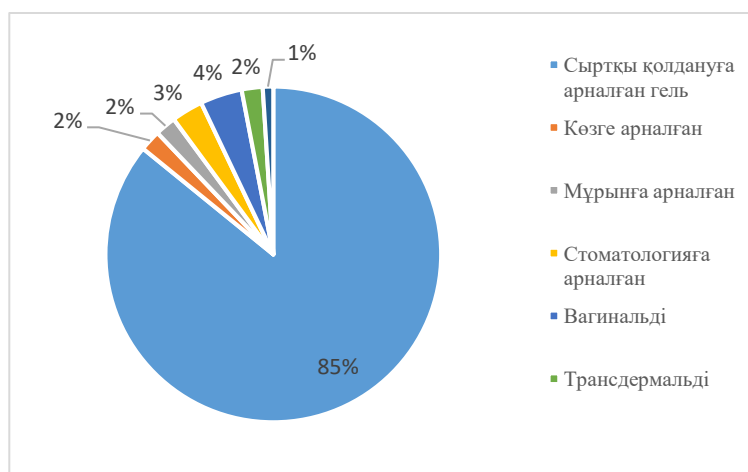
Сурет 4- Қазақстанның фармацевтикалық нарығындағы отандық жұмсақ дәрілік заттардың үлесі

Фармацевтикалық нарықтағы перспективті бағыт максималды емдік әсерге қол жеткізу үшін дәрілік формадан белсенді заттың жергілікті және біркелкі босатылуын қамтамасыз ететін дәрілік препараттарды жасау болып табылады. Гельдер бұл талаптарға жауап береді: терінің рН-на жақын сутектік көрсеткішке ие, тесіктерді бітеп тастамайды, тез және біркелкі таралады [101,102]. Зерттеудің келесі кезеңі Қазақстан Республикасының дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміне енгізілген гельдер ассортиментіне маркетингтік талдау жүргізу болды. Бүгінгі таңда тізілімде гельдердің 107 түрі тіркелген. Қазақстан нарығына жеткізілетін гельдердің негізгі өндірушілері Үндістан – 16%, Түркия, Италия, Германия –12%, Швейцария – 8%, Солтүстік Македония Республикасы, Қазақстан, Франция, Египет, Дания, Польша, Болгария, Украина – 4 %, (5-сурет).



Сурет 5- Қазақстанда тіркелген гельдердің негізгі өндірушілері

Әрі қарай, гельдерді қолдану әдісі бойынша жіктелдік. 6-суретте келтірілген деректерге сәйкес, ең көп таралған сыртқы қолдануға арналған гельдер (84%) деп қорытынды жасауға болады.



Сурет 6-Қолдану әдісі бойынша гельдерді талдау

2-кестедегі деректерден көрініп тұрғандай, Қазақстан Республикасының дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде тіркелген микробқа қарсы гельдердің ассортименті шағын және негізінен синтетикалық препараттар ғана ұсынылған. Сондай-ақ, Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында гель түріндегі 96 атау тіркелген, оның ішінде тек төрт препараттың микробқа қарсы әсері бар екені анықталды. Нәтижелері 2-кестеде берілген.

2-кесте – ҚР Дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміне енгізілген микробқа қарсы қасиеттері бар гельдер (2024 жылғы ақпандағы жағдай бойынша)

| № | Атауы | Әсер етуші зат | Қосымша заттар | Өндіруші ел | Фармакологиялық белсенділігі |
|---|---------------------|--|---|-------------|--|
| 1 | Солкосерил | Сау бұзаулардың қанынан алынған протеинсіздендірілген диализат | Кальций сорбаты, натрий карбоксиметилцеллюлозасы, пропиленгликоль, су. | Германия | Жараларды емдеуге арналған, микробқа қарсы, қабынуға қарсы |
| 2 | Ламизил Дермгель | Тербинафин | Бензил спирті, карбомер, бутилденген гидрокситолуол, сорбитан лауреаты, полисорбат, натрий гидроксиді, 96% этанол ерітіндісі, тазартылған су. | Швейцария | Саңырауқұлаққа қарсы, қабынуға қарсы |
| 3 | Скинорен | Азелаин қышқылы | Пропиленгликоль, полисорбат 80, лецитин, триглицеридтер, натрий гидроксиді, бензой қышқылы, тазартылған су. | Дания | Микробқа қарсы, қабынуға қарсы |
| 4 | Фуцис | Флуконазол | Карбопол 940, бензил спирті, полисорбат 80, пропиленгликоль, натрий гидроксиді, тазартылған су. | Үндістан | Саңырауқұлаққа қарсы, қабынуға қарсы |

Қазақстан Республикасының ДЗ мемлекеттік тізілімінде микробқа қарсы пайдаланылатын бірде-бір отандық гель тіркелмеген. Сонымен, ҚР фармацевтикалық нарығына жүргізілген зерттеу оның импортқа жоғары тәуелді екендігін көрсетті. Дәрілік құралдардың Мемлекеттік тізілімінде тіркелген гелдердің саны өте аз. Оның ішінде, бактерияларға қарсы белсенділікті көрсететін гелдердің үлесі тіркелген гелдердің жалпы санының тек 4 % құрайтыны анықталды.

Осылайша, сыртқы қабықтың тұтастығын зақымдайтын жұқпалы тері аурулары патологияның кең таралған кезеңінде отандық фармацевтикалық нарық өз тұтынушыларына микробқа қарсы гелдердің шағын ассортиментін ұсынады. Бұл жаңа, тиімді, арзан, ең бастысы отандық препараттарды іздеу үшін микробқа қарсы гелдерді зерттеу тақырыбын өзекті етеді.

2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

Эксперименттік зерттеулерде ҚР Мемлекеттік фармакопеясы, ЕАЭО фармакопеясы, ҚР аумағында қолданылатын дәрілік заттар сапасын реттейтін МЕМСТ мен НҚ пайдаланылды. Дайындалған немесе модифицирленген әдістер диссертациялық жұмыстың тиісті бөлімінде ұсынылған.

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеу нысандары: *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттары.

Dracoscephalum nutans шөбі, 2021 жылдың маусым айында Қарқаралы кентінің маңында (Қазақстан, Қарағанды облысы, N 49°43323, E 75°483886) толық гүлдену кезеңінде жиналды.

Dracoscephalum ruyschiana шөбі, 2021 жылдың шілде айында Қарқаралы кентінің маңында (Қазақстан, Қарағанды облысы, N 49°46431, E 75°39002) толық гүлдену кезеңінде жиналды.

Тест нысаналар

Candida albicans ATCC 10231, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Қосалқы заттар

Ацетонитрил. C_2H_3N . (Mr 41.05). 1000700. (ҚР МФ т.1, б. 339)

Тазарлтылған су (ҚР МФ I, т.2). Мөлдір түссіз сұйықтық [119, Б. 475-477].

Этанол 96 % (ҚР МФ I, т.2, Б.581].

Глицерин. $C_3H_8O_3$ пропан-1,2,3,-триол. (Mr 92,1). (ҚР МФ I, т.2, Б.176-178).

Хлороформ. $CHCl_3$. (Mr 1.49). 1018600. [67-66-3]. (ҚР МФ I, т. 1, Б. 440)

Натрий гидроксиді. NaOH. (Mr 40). (ҚР МФ I, т.2, Б.343-344).

Сусыз натрий сульфаты. Na_2SO_4 . (Mr 142). (ҚР МФ I, т.2, Б.370).

Хроматографияға арналған гелий. He. (Ar 4.003). 1041800. [7440-59-7]. (ҚР МФ I, т.1, Б.345).

Реактивтер: метилен көгі (ҚР МФ I, т. 2, Б. 387), конц. H_2SO_4 10% тимол ерітіндісі (ҚР МФ I т. 2, Б. 424), Люголя реактиві (ҚР МФ I т.1 Б. 370), конц. H_2SO_4 (ҚР МФ I т. 2, Б. 413), 10% $K_2Cr_2O_7$ спирттегі ерітіндісі (ҚР МФ Iт. 1, Б. 369), 1% $FeCl_3$ спирттегі ерітіндісі (ҚР МФ I т.1 Б. 364), Драгендорф реактиві (ҚР МФ I т.1, Б. 370).

Твин 80 (Полисорбат 80) (ҚР МФ 1т., 2.6.12. 173 б., ҚР МФ 2т., 432 б.)

Карбопол 940. (Carbopol® 940) Өндіруші Бельгия. Acros Organics компаниясы.

Метилцеллюлоза. Өндіруші Қытай. Артикул 5209004977

Натрий карбоксиметилцеллюлоза. Өндіруші Қытай. CAS № 9004-32-4

Карбоксиметилцеллюлоза. Өндіруші Қытай. Артикул 5209003723

Салыстыру препараттары:

Нистатин. $C_{47}H_{75}NO_{17}$. (Mr 926). (ҚР МФ I, т.3, Б.513).

Құрамында нистатин бар индикатор дискілері. Тек *in vitro* диагностикасы

үшін.

Натрий бензилпенициллині. $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$. (Мг 356,4). (ҚР МФ I т.2, Б.133). Бензилпенициллинмен индикаторлық дискілер.

Цефтриаксонның натрий тұзы. $C_{18}H_{18}N_8Na_2O_7S_3$ (Мг 662). (ҚР МФ т.2, Б. 553).

Эвкалипт майы (өндіруші ел – Ресей, АромаМарка) жылжымалы, мөлдір, түссіз немесе аздап сарғыштау, балғын, камфораға тән иісі бар сұйықтық.

Тәжірибелік жануарлар. Зерттелетін эфир майының жедел уыттылығын анықтау кезінде салмағы 18,0-30,0 грамм болатын екі жыныстағы тексіз ақ тышқандар қолданылды.

Аспаптар мен құрылғылар: WB-4MS (Ресей) маркалы су моншасы, VGT-1200 (Қытай) ультрадыбыстық монша, Лабтех ИР-1ЛТ (Ресей) вакуумді-роторлық буландырғыш, Agilent 5975С (АҚШ) масс-селективті детекторлі Agilent GC System 7890А газ хроматографы, ультракүлгін детекторы және масс-спектрометрі бар Agilent 1260 Infinity сұйық хроматографы (АҚШ), 16x4 және 16x10 есе Мпикс ұлғайтуға арналған сандық камерасы бар UHCCD03100KPA Альтами микроскоптары (Ресей), Levenгuk DTX 50 (Болгария) USB-микроскопы, Биомед-4 4x, 10x, 20x, 40x (Ресей) микроскопы және «Leica DM1000» және 400x, 100x, 40x есе ұлғайтуға арналған микроскопы (Германия).

2.2 Зерттеу әдістері

Dracosephalum nutans L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын жинау және дайындау әдісі

Dracosephalum nutans L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының жинау және дайындауды тәжірибелік дәрілік препараттарды жинауға байланысты жаз мезгілінде гүлдеу кезеңінде GACP және Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 «Өсімдіктен алынатын бастапқы шикізатты өсірудің, жинаудың, өндеудің және сақтаудың тиісті практикасының қағидаларын бекіту туралы» шешімінің талаптарына сай кондинционері бар бөлмеде $18\pm 2^\circ\text{C}$ аспайтын температурада, өсімдік шикізатын кезеңді түрде аударып отырып, кептірілді. Жинап алынған өсімдік шикізатының құрамында топырақтың қатты бөліктерінің, кір, шаң, жәндіктердің болмауы тексерілді. Шикізаттың таңбалануы бойынша сыртына шикізат атауы, дайындалған жер, жинау уақыты және массасы жазылған этикетканы жабыстырып, 5 киллограммнан крафттық қағаздан дайындалған қаптарға салынды.

ҚР МФ I т.2 сәйкес, өсімдік шикізатының құрамында эфир майы бар болғандықтан $18\pm 2^\circ\text{C}$ аспайтын температуралық жағдайда сақталды.

***Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізатын фармакогнозиялық зерттеу**

Шикізатты макроскопиялық талдау. Қазақстан Республикасының МФ I том, 2.8.3 және ЕАЭО Ф 2.1.8.

Өсімдік үлгілерінде сабақтары, жапырақтары, гүлдері x5 және x10 есе ұлғайту арқылы анықталды. Зерттелетін объектілердің өлшемдері сызғыштар мен 3,1 мегапиксельді цифрлық камерасы бар Altami цифрлық микроскопының

бағдарламалық құралын қолдану арқылы анықталды (16x4 және 16x10 есе ұлғайту). Микрофотосуреттер Levenguk USB микроскопының көмегімен алынды. Морфологиялық құрылымды сипаттау М.Н.Прозинаның, А.А.Долгованың және Лотова Л.И. әдістемелік нұсқауларын қолдану арқылы жүзеге асырылды [103-105].

Шикізатты микроскопиялық талдау. ҚР МФ Т. I 2.8.3 және ЕАЭО Ф т.2. 1.8.17. Теріліп алынған өсімдік шикізаттары 70% этил спиртінде Страсбургер-Флемминг әдісінің көмегімен (спирт, глицерин, су, 1:1:1) өңделді (фиксацияланды). Препараттарды дайындау жалпы қабылданған әдістерге сәйкес жүргізілді. Препараттарды жұмсарту глицерин көмегімен жүзеге асырылды. Беттік препараттарды алу үшін шикізат 10% калий гидроксиді ерітіндісінде қайнатылды. Жұмыс 10×, 20× окулярлары, линзалары бар «Биомед-4» микроскопында жүргізілді 4×, 10×, 20×, 40×. Анатомиялық құрылымды сипаттау кезінде К.Эзау, Н. А.Анели, Л.И. Лотова [106,107] әдістемелік нұсқауларында ұсынылған терминология қолданылды.

Dracoscephalum nutans L. және Dracoscephalum ruyschiana L. шикізаттарының гистохимиялық талдауы сабақтың көлденең кесінділеріне, жапырақшаға және тұтас гүлге жүргізілді; жапырақтың көлденең және беткей бөліктері. Шикізаттың жерүсті мүшелерін 70% спирт, глицерин және тазартылған су: 1:1:1 қатынасындағы (Страсбургер - Флеминг ерітіндісі) ерітіндіге батырылды. Dracoscephalum nutans L. және Dracoscephalum ruyschiana L. шикізаттарының жер үсті бөліктеріндегі түс өзгерістерінің микроскопиялық фотосуреттері 10×, 20× окуляры, 4×, 10×, 20×, 40× линзалары бар Biomed-4 микроскопының көмегімен түсірілді. Шикізаттың гистохимиялық талдауы ЖФМ 1.5.3.0003.15 «Өсімдік шикізаты мен дәрілік шөп препараттарын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу әдістемесі» нұсқаулығына сәйкес жүргізілді. Гистохимиялық талдауды жүргізген кезде келесі реагенттер қолданылды: метилен көгі (эфир майы), 10% тимолдың ерітіндісі және концентрлі H₂SO₄ (полисахаридтер), концентрлі H₂SO₄ (сесквитерпендік лактондар), 10% K₂Cr₂O₇ спирттегі ерітінді (фенол қосылыстары), 1% FeCl₃ спирттегі ерітіндісі (флавоноидтар), Люголь реактиві (крахмал) және Драгендорф реактиві (алкалоидтар).

Dracoscephalum nutans L. және Dracoscephalum ruyschiana L. өсімдік шикізаттарындағы негізгі ББЗ тобын анықтау.

Изокверцетин бойынша флавоноидтарды сандық анықтау.

Ұнтақталған 1 г шикізатты сыйымдылығы 150 мл шлифі бар колбаға салып, 50% 30 мл спирт қосады. Колба кері тоңазытқышқа қосып, су моншасында 1 сағат қыздырып, бөлме температурасына дейін салқындатылды, қағаз сүзгісі арқылы сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға сүзілді. 100 мл колбаға сығындыны мақта арқылы сүзу кезінде шикізат бөлшектері сүзгіге түспеуі керек. Экстракция үшін колбаға мақта жүнін салып, 30 мл этил спиртін (50%) қосып, экстракцияны жоғарыда сипатталғандай тағы екі рет қайталап, сол сүзгі арқылы өлшеуіш колбаға сүзіліп, сүзгі 50% C₂H₅ОН жуылды және сүзінді көлемі белгіге

жеткізілді (А ерітіндісі). Құрамындағы флавоноидтардың саны (X) келесі формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{A \times 100 \times 25 \times 100}{A_1 \times a \times 2,5 \times (100 - W)}, \quad (1)$$

A – 430 нм толқын ұзындығы сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы; A₁- 764,6 – 430 нм толқын ұзындығында 1 % алюминий хлоридінің қатысында изокверцетиннің жұтылу көрсеткіші; W – шикізаттың ылғалдылығы, %; m – шикізат салмағы, г.

Дәрілік өсімдік шикізатындағы фенол қышқылдарының сандық мөлшерін анықтау

Дәрілік өсімдік шикізатындағы фенол қышқылдарының сандық мөлшерін анықтау спектрофотометриялық әдіспен анықталды [108]: ұнтақталған өсімдік шикізатының 1,0 г (дәл өлшемі) сыйымдылығы 250 мл шлифі бар колбаға салып, 100 мл 70% этил спирті қосылды және, содан кейін су моншасында экстрагенттің қайнау температурасында 1 сағат бойы қайнатылды. Экстракция қағаз сүзгісі арқылы сүзіліп, А ерітіндісі алынды, сыйымдылығы 25 мл өлшеуіш колбаға 2,5 мл А ерітіндісі қойылды, ерітіндінің көлемі 70% этил спиртімен белгіге дейін жеткізіліп, араластырылды (Б ерітіндісі). Б ерітіндісінің оптикалық тығыздығы спектрофотометрде 70% этил спиртіні салыстыру ерітіндісі ретінде пайдаланып, қабаттың қалыңдығы 10 мм болатын кюветте 326 нм толқын ұзындығында өлшенді. Құрамындағы фенол қышқылдары (X) келесі формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{A \times 100 \times 25 \times 100}{A_1 \times a \times 2,5 \times (100 - W)}, \quad (2)$$

Мұндағы, А- Б ерітіндінің оптикалық тығыздығы; А₁-326 нм толқын ұзындығында розмарин қышқылының сіңірілуінің үлестік көрсеткіші 500-ге тең; а-шикізат өлшендісі, г; W-шикізат ылғалдылығы, %.

Өсімдік шикізатының құрамындағы таниндерді сандық анықтау спектрофотометриялық әдіспен жүзеге асырылды [109]. Тритерпен сапониндерінің сандық құрамын анықтау үшін хлороформмен селективті экстракция жүргізілді. Өнімдердің спектрофотометриялық анықтамасы олардың концентрацияланған күкірт қышқылымен әрекеттесуінен кейін 321 нм толқын ұзындығында жүргізілді. Абсолютті құрғақ шикізаттағы тритерпен қосылыстарының мөлшері танинге пайызбен (x) есептелді.

Өсімдік шикізатының құрамындағы таниндердің құрамы «Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарындағы таниндердің құрамын анықтау» ЖФМ сәйкес титриметриялық әдіспен анықталды (1-әдіс) [110].

Өсімдік шикізатының құрамындағы полисахаридтердің саны гравиметриялық әдіспен анықталды [111].

Өсімдік шикізатының салмағы шамамен 10,0 г (өлшендісін) сыйымдылығы 500 мл колбаға салынып, 200 мл тазартылған су қосылды, қайнаған су

моншасында қыздырып, 1 сағат уақыт экстракциялайды. Экстракция маталы сүзгісі арқылы сүзіледі және экстракцияны тағы 1 рет қайталанды. Экстракциялар вакуум астындағы «ақ таспа» қағаз сүзгісі арқылы біріктіріліп, сүзілді. Фильтрат айналмалы буландырғышта бастапқы көлемнің 1/5 бөлігіне дейін буландырылып, содан кейін 96% этил спиртінің үш еселенген көлемі қосылады және полисахарид кешенін толық тұндыру үшін тоңазытқышта 12 сағат ұсталады. Содан кейін тұнба алдын-ала тұрақты массаға жеткізілген қағаз сүзгісі арқылы сүзіледі, сүзгідегі тұнба ыстық 96% этил спиртімен, содан кейін ацетонмен жуылады. Тұнба сүзгісі тұрақты массаға дейін кептіріліп, өлшенді.

Өсімдік шикізатының құрамындағы бос аминқышқылдарының құрамын анықтау этанолдағы 2% нингидрин ерітіндісімен әрекеттесуге негізделген спектрофотометриялық әдіспен, содан кейін реакция өнімін спектрофотометриялық анықтаумен жүзеге асырылды [112].

Абсолютті құрғақ шикізатқа есептелген эфир майының мөлшерін, пайызбен, мына формула бойынша есептейді:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}, \quad (3)$$

Мұндағы, V – эфир майының көлемі, миллилитрмен; m – шикізат өлшендісінің массасы, граммен; W – кептірілгендегі масса шығыны, пайызбен.

Өсімдік шикізатының ұсақтау дәрежесін анықтау

ҚР МФ, т.1 «Шикізатты дәрілік өсімдіктің ұсақталу дәрежелерін анықтау» монографиясына сай жүргізілді. Рұқсат етілген шектік мөлшері жеке бапқа сай болуы тиіс [113, 67б.].

Өсімдік шикізатындағы бөгде қоспаларды анықтау

Өсімдіктің құрамындағы бөгде қоспалардың бар-жоқтығын ҚР МФ т.1, 2.8.2. және ЕАЭО Ф 2.1.8.2. монографиясына сай жүргізілді. ДӨШ зеңмен және қамбарлы зиянкестермен бұзылмаған болуы тиіс. Шикізатты визуальды көзбен немесе үлкейткіш әйнектің (6x) көмегімен басқа қоспаларға тексереді. Бөгде қоспаларды бөліп алып өлшейді және қоспалардың мөлшері пайызбен есептелді [113, 223б.].

Өсімдік шикізаты құрамындағы ауыр металдарды анықтау

Сынақты атомды-абсорбциялы спектрометрияның фармакопеялық әдісін қолдану арқылы жүргізілді (ҚР МФ, т.1 2.2.23 әдіс I, II және ЕАЭО Ф 2.1.4.21.) [113, 564б.].

Өсімдік шикізатындағы радионуклидтерді анықтау

ҚР МФ, т.1 монографиясына сай жүргізілді. Рұқсат етілген шектік мөлшері жеке бапқа сай болуы тиіс [113, б.564].

Дәрілік шөптің меншіктік салмағын анықтау әдістемесі

Құрғақ ұсақталған шикізат массасының оның көлеміне қатынасы 5 г (дәлдік өлшемі) ұсақталған шикізатты 100 мл көлемдік пикнометрге орналастырып, тазартылған судың 2/3 көлемімен құйып, 1,5-2 сағат бойы қайнап тұрған сулы моншада ұстайды, шикізат құрамынан ауаны толық бөліп шығару үшін кезеңді, үздіксіз түрде араластырады. Пикнометрді 20⁰С температураға дейін мұздатып,

белгісіне дейін тазартылған сумен толтырып, пикнометрді шикізатпен сумен бірге өлшейді. Алдын-ала пикнометр мен судың массасы өлшенді [114, б.32].

Меншікті массасын (d_y) теңдеу бойынша есептейді, өлшем бірлігі $г/см^3$

$$d_y = \frac{Pd}{P+G+F}, \quad (4)$$

мұндағы;

P – абсолютті құрғақ шикізаттың салмағы, г

G – пикнометрдің сумен бірге салмағы, г;

F – пикнометрдің сумен және шикізатпен толтырғандағы салмағы, г;

d – судың тығыздығы, $г/см^3$ ($d = 0.9982$ $г/см^3$).

Дәрілік шөптің себілу салмағын анықтау әдістемесі

Ұсақталынған шикізат массасының табиғи ылғалдылығы бар шикізаттың толық көлемі, оған бөлшектердің тесіктері және олардың арасындағы бос кеңістік жатады. Өлшегіш цилиндрге ұсақталынған шикізатты салып, шикізатты аздап сілкіп тегістейді және оның алатын көлемін анықтайды. Содан кейін шикізатты өлшеп, себілу салмағын формуламен есптейді, $г/см^3$ [114, б.33]:

$$d_H = \frac{P_H}{V_H}, \quad (5)$$

мұндағы;

P_H – белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың массасы, г; V_H – шикізаттан тұратын көлем, $см^3$.

Дәрілік шөптің көлемдік салмағын анықтау әдістемесі

Ұсақталынбаған шикізаттың табиғи немесе оның барлық көлеміне қатынасы, оған капиллярлар және ауамен толтырылған кездегі кеңістігі жатады. Ұсақталынбаған массасы 10 г шикізатты 100 мл өлшегіш цилиндрге салып, үстінен 50 мл су құйып, тез араластырып түзілген көлемін анықтайды. Алдын-ала өлшегіш цилиндр мен судың көлемі өлшеніп алынады, содан кейін шикізат салынғаннан кейінгі көлемін өлшеп, көлем айырмашылығын табады. Көлемдік салмағы (d_o) төмендегідей формуламен есептейді, $г/см^3$ [115, б.33]:

$$d_o = \frac{P_o}{V_o}, \quad (6)$$

мұндағы,

P_o – белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың салмағы, г;

V_o – шикізат алатын көлемі, $см^3$.

Дәрілік шөптің экстрагентті сіңірілу коэффициентін анықтау әдістемесі

Еріткіш мөлшерімен ерекшеленеді, яғни жасушааралық тесіктер, вакуольдер, шикізаттағы ауалы кеңістік шроттан бөлініп шықпайды. Экстрагентті жұту коэффициенті көлемдердің айырымы бойынша есептеледі. Ол шикізатты экстрагентпен көлемі мен экстракциялаудан кейінгі көлем айырмасының, алынған шрот экстрактысының көлеміне бөлгенге тең болады.

Экстрагенттің сіңірілу коэффициенті келесі формуламен есептелінді, мг/г [115, б.34]:

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

мұндағы;

V - шикізатпен толтырғандағы экстрагент көлемі, см³;

V₁ - шикізатты сіңірген соң алынған экстрагент көлемі, мл;

P - құрғақ шикізат салмағы;

Өсімдік шикізаттарынан экстрактивті заттарды анықтау әдістемесі:

Экстрактивті заттарды шикізаттан су және этил спиртінің өсу концентрациялары бойынша бөліп шығарады. Ұсақталған массасы 1 г шикізатты көлемі 200-250 мл болатын конусты колбаға салып, үстінен 50 мл су және этанолдың әртүрлі концентрацияларын құйып, колбаны жауып (0.01 г дәлдікпен) массасын өлшеп 1 сағатқа қалдырады. Содан кейін кері тоңазытқышпен жалғастырып, сулы моншада 2 сағат бойы қайнатады. Бөлме температурасында суытып, массасын өлшеп экстрагент шығымын қайта толтырып, араластырып құрғақ сүзгі қағазында сүзеді [115, б.34]. Алынған ерітіндіден 25 мл фильтратты пипеткамен алып, алдын-ала 100-105⁰С температурада қыздырып, тұрақты массаға келтірілген диаметрі 7-9 см болатын фарфорлы ыдысқа құйып, сулы моншада құрғақ зат қалғанша қыздырады. Содан кейін чашкадағы қалған қалдықты 100-105⁰С температурада қайтадан тұрақты масса болғанша қыздырады және жылдам кальций хлориді бар эксикаторда 30 минут бойы ұстап массасын өлшейді [115, б.34].

Экстрактивті заттардың мөлшерін абсолютті құрғақ шикізат массасына сәйкес төмендегідей теңдеумен есептейді:

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

мұндағы,

m – құрғақ қалдықтың массасы, г;

m₁ – шикізат массасы, г;

W – кептіру кезіндегі шығым массасы, %.

Өсімдік шикізатындағы экстрактивті заттар шығымын анықтау әдісі ҚР МФ, 1 т. көрсетілген дәрілік өсімдік шикізатын зерттеу әдістемесіне сәйкес жүргізілді [115, б.34].

Өсімдік шикізатын кептіру кезіндегі масса шығынын анықтау әдісі

Шикізатты кептіру кезіндегі масса жоғалтуды анықтау ҚР МФ, 1 т., 2.2.32 және ЕАЭО Ф 2.1.2.31. фармакопоялық әдісіне сәйкес (d әдісі) анықталды.

Жалпы күлді анықтау әдісі

Шикізат күлінің жалпы құрамы ҚР МФ, 1 т., 2.4.16 және ЕАЭО Ф 2.1.4.16 мақаласына сәйкес анықталды.

Хлорсутек қышқылындағы ерімейтін шикізат күлін анықтау әдісі
Хлорсутек қышқылындағы ерімеген күл-сульфатты немесе 100 г шикізаттың құрамындағы хлорсутек қышқылда еріткендегі қалдығын есептейді. Оларды

анықтау ҚР МФ, 1 т., 2.8.1 және ЕАЭО Ф 2.1.8.1. фармакопаялық әдістемесіне сәйкес жүргізілді.

Шикізаттың микробиологиялық тазалығын анықтау әдісі

Микробиологиялық тазалығын анықтау ҚР МФ, 1 т., 5.1.4, 2.6.12 және 2.6.13, ЕАЭО Ф 2.3.1.4. талаптарына сәйкес жүргізілді. Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 10^5 ; Жалпы саңырауқұлақтар 10^2 артық емес, *Escherichia coli* болмауы керек.

Берілген әдістемеді еріткіш ретінде әртүрлі концентрациядағы тазартылған су және этанол қолданылып жүргізілді. Абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде экстрагентті заттардың болуы пайызбен есептелінді.

***Dracoscephalum nutans* L. эфир майының фармакопаялық параметрлерін анықтау**

Салбыраған жылан басының эфир майының фармакопаялық сипаттамалары ҚР МФ I, Т. 1, 2.8-бөлім әдістеріне сәйкес зерттелді.

Сипаттамасы. (ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8)

Эфир майларының этанолдағы ерігіштігі. Май 96% этанолда жақсы ериді

Салыстырмалы тығыздығы. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.5.

Сыну көрсеткіші. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.6.

Айналу бұрышы. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.7.

Қышқылдық сан. ҚР МФ, I т. 1, 2.5.1.

Пероксид саны. ҚР МФ, I т. 1, 2.5.5.

Эфир майының құрамындағы су. ҚР МФ, I т. 1, 2.8.5

Микробиологиялық тазалығы. Препараттың 1 мл құрамында аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес 1 г препаратта *Pseudomonas aeruginosa* және *Staphylococcus aureus* бактерияларының болуына жол берілмейді. (ҚР МФ, I т. 1, 2.6.12, 2.6.13).

1,8-цинеолды сандық анықтау. ҚР МФ, I т. 1, 2.8.1, 2.2.28.

Зерттеудің хроматографиялық әдістері.

Газды хроматография.

Газды хроматография/ масс спектрометр (ГХ/МС). ҚР МФ I том, 2.2.28. мақаласына сай өсімдік шикізатының және соның негізіндегі дәрілік құралдың химиялық құрамын анықтауға пайдаланылды. (ГХ/МС) талдауы Agilent 5975C (MSD) массалық селективті детекторы бар, Agilent GC system 7890A газ хроматографында жүргізілді. Капиллярлық баған HP-5MS 30 м x 0,25 мм (пленка қалыңдығы 0,25 мкм). Талдау келесі температуралық бағдарламаны қолдана отырып жүргізілді: пештің изотермасы 33-70°C температурада 2 минут ішінде, содан кейін 70°C/мин температурада 20-дан 270°C-қа дейін және 30 минут ішінде 270°C. Гелий 2 мл/мин ағын жылдамдығында тасымалдаушы газ ретінде пайдаланылды. Буландырғыштың температурасы 250°C, детектордың температурасы 230°C болды. Масс-спектрлер 70 эВ иондану энергиясын және 280°C бөлу температурасын, 10-650 m/z масса диапазонын қолдана отырып жазылды.

Компоненттерді анықтау олардың жазылған масс-спектрлерін AMDIS 32-мен біріктірілген ГХ-МС деректер жүйесінің NIST 2017 кітапханасының масс-спектрометрлер кітапханасында (2.3, 2017 нұсқасы) сақталған деректермен салыстыру арқылы жүзеге асырылды. Эфир майындағы компоненттердің мазмұны ChemStation бағдарламалық жасақтамасын қолдану арқылы есептеледі.

Жоғары тиімді сұйық хроматография.

Қою сығындылардың фенолдық қосылыстарын талдау үшін ультракүлгін детектормен (ультракүлгін) және нақты уақыттағы тандемдік масс-спектрометриямен (ESI-MS/MS) біріктірілген жоғары тиімді сұйық хроматография қолданылды.

Зерттеуде келесі реактивтер қолданылды: ЖТСХ үшін ацетонитрил (ACN) ($\geq 99,9\%$, Sigma-Aldrich, Франция), құмырсқа қышқылы (99 - 100%, AnalaR NORMAPUR®, VWR Chemicals, Франция), тазартылған су Milli-Q су тазарту жүйесімен дайындалған (Миллипор, Франция). 20 фенолды қосылыстардың стандарттары: катехин, эпикатехин, рутин, лютеолин-7-О-глюкозид, кверцетин 3-глюкозид, дигидрокверцетин, мирицетин, кверцетин, нарингенин, апигенин, лютеолин, кемпферол, кофе қышқылы, гал қышқылы, хлороген қышқылы, ферул қышқылы, *p*-кумар қышқылы, *o*-кумар қышқылы розмарин қышқылы, даршын қышқылы (Сигма – Алдрих, АҚШ).

Зерттеу «Agilent 1260 Infinity 34 HPLC system» (Agilent Technologies, США), G1311C 1260 Pump VL төрт арналы сорғымен жабдықталған, G1329B 1260 ALS автосамплермен, G1316A 1260 ТСС бағаналы колонкасы бар; G1314C 1260 VWD VL толқын ұзындығы айнымалы детектормен + G6130A Quadrupole LC-MS/MS және масс-спектрометрі бар сұйық хроматографта орындалды. Windows NT жұмыс істейтін ChemStation бағдарламалық жасақтамасы қолданылды.

Хроматографиялық бөлу кері фазалық сорбент «Zorbax Eclipse Plus C18» (150 мм × 4,6 мм, 3,5 мкм, Agilent Technologies, АҚШ) бағанында жүргізілді. Бөлу үшін жылжымалы А фазасының градиенті (судағы құмырсқа қышқылының 2,5% ерітіндісі) және жылжымалы В фазасы (ацетонитрилдегі құмырсқа қышқылының 2,5% ерітіндісі) қолданылды. Градиент профилі келесідей орнатылды: 0,00 мин 3% элюент в, 7,00 мин 20% Элюент В, 7,10 мин 30% Элюент В, 27,00 мин 40% Элюент В, 35,00 мин 50% Элюент В, 35,10 мин 20% Элюент В және 40.00 мин 3% Элюент. Ағын жылдамдығы 0,4 мл / мин, баған температурасы 30 °С.). Қою сығындылар мен стандарттар ацетонитрил: су = 1:1 (айн/мин) еріткіш қоспасында ерітілген. Инъекция көлемі сығындылар мен стандарттардың ерітінділері үшін 20 мкл болды. Бағаннан шығатын ағын MS интерфейсіне жеткенше ультракүлгін детектор арқылы өтті. Ультрафиолетті анықтау толқын ұзындығы 280 нм және 360 нм болды. Электр бүріккіш иондану массспектрометриясын анықтау теріс режимде келесі оңтайландырылған параметрлермен жүргізілді: капилляр температурасы 350°C; құрғататын газ N₂ 8 л/мин; бүріккіштің қысымы 45 дюймі квадрат метріне. Деректерді жинау бірнеше реакцияларды бақылау әдісі (MRM) арқылы жүзеге асырылды, ол тек белгілі бір ұстау уақытында белгілі бір жаппай ауысуларды бақылайды. Әрбір қосылысты анықтау олардың ұстау уақытын шынайы стандарттармен салыстыру

арқылы орындалды, сонымен қатар электр бүріккіш иондану көзімен жабдықталған Agilent g6130a LC-MS/MS спектрометрімен расталды [116, б.43].

Сығындылардағы фенолдық қосылыстардың құрамы келесі формула бойынша сыртқы стандарт әдісімен есептелді:

$$X(\%) = \frac{S_1 \times m_0 \times 10 \times P \times 100}{S_0 \times m_1 \times 10 \times 100}, \quad (9)$$

Мұндағы, S_1 -сыналатын ерітіндінің хроматограммасындағы қосылыстың шың ауданының мәні; S_0 -стандартты үлгінің хроматограммасындағы қосылыстың шың ауданының мәні; m_0 -қосылыстың стандартты үлгісінің ілмегі, граммен; m_1 -сығындының ілмегі, граммен; P -қосылыстың стандартты үлгісіндегі қосылыстың үлесі, % - бен; 10, 10 - сұйылту.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру тесті МФ XI, Т.1 әдістемесіне сәйкес жүргізілді, 2.2.29, б. 110.

Қою сығындылардың, эфир майының және оның негізіндегі гельдің микробқа қарсы белсенділігін анықтау

Микробқа қарсы белсенділік ұсынылған әдіске сәйкес жүргізілді [117-119].

Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* грам-оң бактериялардың, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс бактериялардың штамдарына және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлағына қатысты дискілі-диффузиялық әдіспен жүргізілді. Салыстыру препараттары бактерияларға арналған - бензилпенициллин, эвкалипт майы және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлағына арналған нистатин (ЖФМ.1.2.4.0010.15 Антибиотиктердің микробқа қарсы белсенділігі агар диффузиялық әдіспен анықтау).

Зерттеуді жүргізу үшін бактериялардың өміршең жасушаларының стандартты саны бар жүзінді дайындалды, ол Петри тостағанындағы қоректік ортаның бетіне көгалдарға себілді.

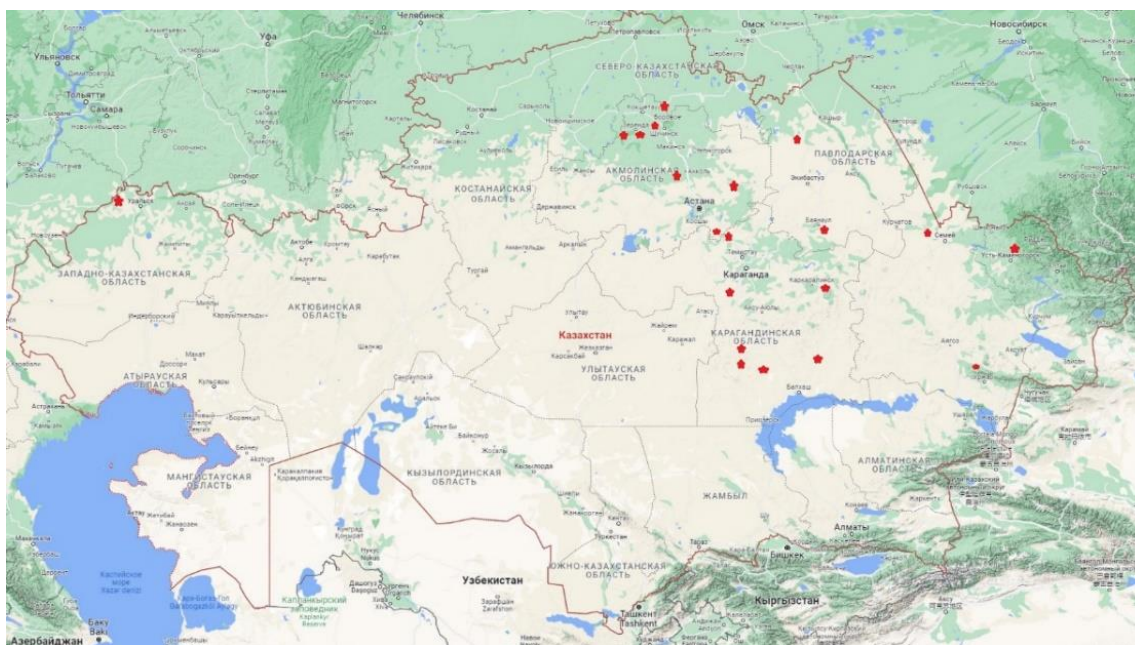
Препараттары бар дискілер егіске тостағанның ортасынан шеңбер бойымен 2,5 см қашықтықта орналастырылды (бір тостағанға 4 диск). Себінділер 36⁰С-де 24 сағат инкубацияланды. Инкубациядан кейін дискілердің айналасында біркелкі бактериялық көгалдардың фонында бактериялардың өсуін толық және ішінара тежейтін аймақтар пайда болды. Нәтижелерді есепке алу өсуді басу аймақтарының диаметрін өлшеу арқылы жүзеге асырылды. Әрбір үлгі үш параллель тәжірибеде сыналды. Микробқа қарсы белсенділікті салыстырмалы сипаттау үшін антибиотиктердің ерітінділері қолданылды: натрий тұзының бензилпенициллині, цефтриаксонның натрий тұзы, нистатин, бақылауда эквикөлемді мөлшердегі 70% этил спирті және диметилсульфоксид қолданылды. Өсімдік тектес екінші салыстыру препараты ретінде *Oleum Eucalypti* (Эвкалипт майы) қолданылды.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу ҚР Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес жүргізілді. Есептеу үшін Excel, Statistica 12.0 электрондық бағдарламалары қолданылды.

3 *DRACOCERPHALUM NUTANS* L. ЖӘНЕ *DRACOCERPHALUM RUYSCHIANA* L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ДАЯРЛАУ ЖӘНЕ ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ТАЛДАУ

3.1 *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдіктерінің Орталық Қазақстанда таралуы мен шикізат қорын анықтау

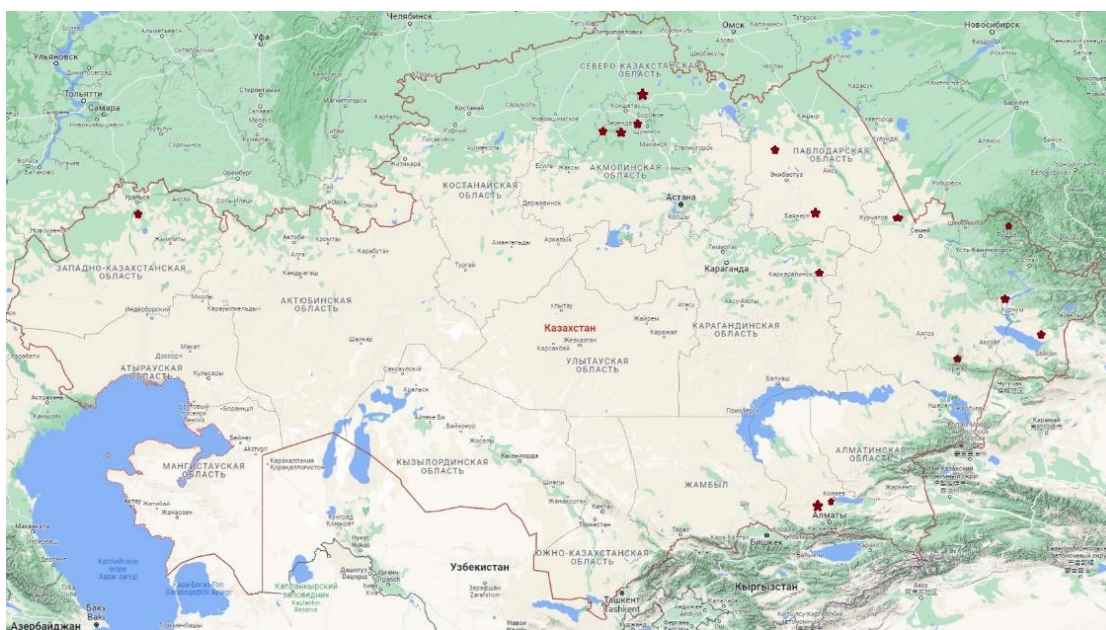
«Өсімдіктер мен жануарлардың сирек кездесетін және жойылып кету қаупі төнген түрлерінің тізбесін бекіту туралы» ҚР Үкіметінің 2006 жылғы 31 қазандағы № 1034 қаулысына сәйкес дәрілік өсімдіктердің түрлері *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. шөптері сирек кездесетін және жойылып кету қаупі төнген өсімдік түрлерінің тізіміне кірмейді. Дегенмен, белгілі бір аумақта тауарлық-материалдық қорларды зерттеу және жекелеген түрлердің, соның ішінде *Dracocephalum* L. тұқымдас өсімдіктердің ықтимал жинау көлемін анықтау бойынша деректерді мерзімді түрде жаңарту ботаника мен фармакогнозияның өзекті міндеті болып табылады. Ресурстық зерттеу, атап айтқанда, шикізаттың таралуы, өсіп-өну алаңы және өнімділікті бағалау (шикізат қорларының тығыздығы), сондай-ақ Орталық Қазақстан аумағындағы пайдалану қорларын ескере отырып, жыланбастың екі түрінің шикізатын алудың (жинаудың) ықтимал көлемін анықтау ҚР Экология және табиғи ресурстар министрінің міндетін атқарушының 2023 жылғы 30 наурыз № 103 бұйрығында сипатталған. *Dracocephalum* L. тұқымдасының өсімдік ресурстары, атап айтқанда картографиялық материалдар туралы жиналған деректер негізінде зерттеу бағыттары, Қазақстан аумағында өсетін жыланбастың түрлерін жинау орындары анықталды. Материалдарды зерттеу нәтижесінде біз *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының таралуының 2 картасы жасалды (7,8 суреттер)



Сурет 7 - *Dracocephalum nutans* өсімдік шикізатының таралу картасы

Dracoscephalum nutans L. мезоксерофит, жеңіл механикалық құрамды, орташа ылғалды топырақты жақсы көреді, құнарлылыққа аса талапшыл емес. Ашық күн жерлерді жақсы көреді. Бұл түрдің мекендейтін жерлері далалық және нағыз шалғындар, төбе беткейлері және төбеаралық ойыстары, бұталарда, қылқан жапырақты және аралас ормандарда жиі кездеседі.

Dracoscephalum nutans L. келесі флористикалық аймақтарда өседі: Ертіс, Семей қарағайлы орманы, Батыс және Шығыс ұсақ шоқылары, Қарқаралы, Зайсан, Балқаш-Алакөл, Алтай, Тарбағатай, Жоңғар Алатауы, Іле Алатауы, Кермен және Терскей Алатауы, Батыс Шаңғай, Қырғызен мекендерінде өседі.



Сурет 8 - *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізатының таралу картасы

Dracoscephalum ruyschiana L. бұл типтік мезофит, бай және ылғалды топырақты жақсы көреді, көлеңкеге жақсы төзеді. Бұл түр ылғалды шалғындарда, ормандардың шетінде, бұлақтардың бойында, шалғындарда, бұлақтардың бойында өседі.

Dracoscephalum ruyschiana L.: Тобыл-Есіл, Ертіс, Семей Бурабайы, Көкшетау, Шығыс ұсақ шоқысы, Қарқаралы, Балқаш-Алакөл, Алтай, Тарбағатай, Жоңғар Алатауы, Іле Алатауы, Қырғыз Алатауында өседі.

Зерттеулер «Өсімдіктерге ресурстық зерттеу жүргізу әдістемесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Экология және табиғи ресурстар министрінің міндетін атқарушының 2023 жылғы 30 наурыздағы № 103 бұйрығында белгіленген әдістемеге сәйкес жүргізілді. Ресурстар және оларды пайдалану шегін анықтау. Шикізат қорларын айқындау, өнімділікті есептеу, нақты қопалар аудандарының шамасын есептеу және олардағы шикізат қорының шамасын айқындау жөніндегі далалық жұмыстардың нәтижелері 3-кестеде көрсетілген.

Кесте 3 - Орталық Қазақстан территориясындағы *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. қопасының алқаптары мен ресурстары

| Өсу аймағы | Ауданы, га | Өнімділік, кг/га | Эксплуатациялық қоры, кг | Шикізатты жинау ықтималдылығы, кг |
|--------------------------------------|-------------|------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| <i>Dracocephalum nutans</i> шөбі | | | | |
| Бұйратау таулары | 15,6 | 320±42 | 4992 | 2496 |
| Қарқаралы таулары | 22,8 | 332±50 | 7570 | 3785 |
| Керней орманы | 4,6 | 411±28 | 1973 | 986 |
| Барлығы: | 43,0 | | 14539 | 7267 |
| <i>Dracocephalum ruyschiana</i> шөбі | | | | |
| Бұйратау таулары | 2,9 | 675±90 | 1958 | 979 |
| Қарқаралы таулары | 14,6 | 650±88 | 9490 | 4745 |
| Барлығы: | 17,5 | | 11448 | 5724 |

Dracocephalum nutans L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. шөптерін жинаудың мүмкін көлемін анықтау шикізаттың пайдалану қорларын ескере отырып есептелді, өсімдік шикізатының толық қалпына келтіру кезеңінің ұзақтығы - 2 жыл екендігі анықталды.

Ресурстарды зерттеу нәтижелері көрсеткендей, *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. пайдалану қорлары сәйкесінше 14,5 т және 9,5 т құрайды, шикізатты жинау көлемі сәйкесінше 7,3 және 5,7 т құрайды (Қосымша Д).

Осылайша, ресурстық зерттеу деректерінің негізінде *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. шөптері Қазақстан аумағында, оның ішінде Қарағанды облысында кең таралған, пайдалануға жарамды шикізат қорлары бар қопалар түзеді деген қорытынды жасауға болады.

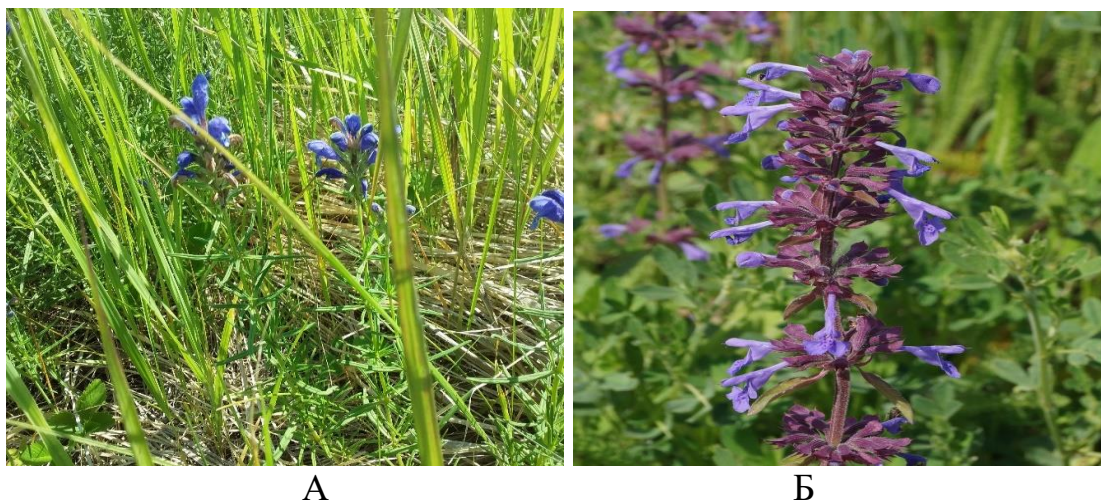
3.2 *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын даярлау технологиясы

Dracocephalum nutans L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын жинау (4 сурет) дәрілік өсімдіктерді жинаудың тиісті тәжірибесіне (GACP) және Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 «Өсімдік тектес шикізатты өсіру, жинау, өңдеу және сақтаудың тиісті тәжірибесінің Ережелерін бекіту туралы» шешіміне сәйкес жүзеге асырылды. *Dracocephalum nutans* (салбыраған жыланбас) шөбін жинау 2021 жылдың маусым айында Қарқаралы кентінің маңында (Қазақстан, Қарағанды облысы, N 49°43323, E 75°483886) толық гүлдену кезеңінде жүргізілді.

Dracocephalum ruyschiana L. шөбін жинау 2021 жылдың шілде айында Қарқаралы кентінің маңында (Қазақстан, Қарағанды облысы, N 49°46431, E 75°39002) толық гүлдену кезеңінде жүргізілді.

Өсімдік түрлерін сәйкестендіру оларды «Академик Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» КЕАҚ ботаника кафедрасының гербарий қорының коллекциялық материалымен салыстыру арқылы жүргізілді (9-сурет).

Шөптің идентификациясын «Академик Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» КЕАҚ ботаника кафедрасының қызметкерлері растады» (Қосымша Е).



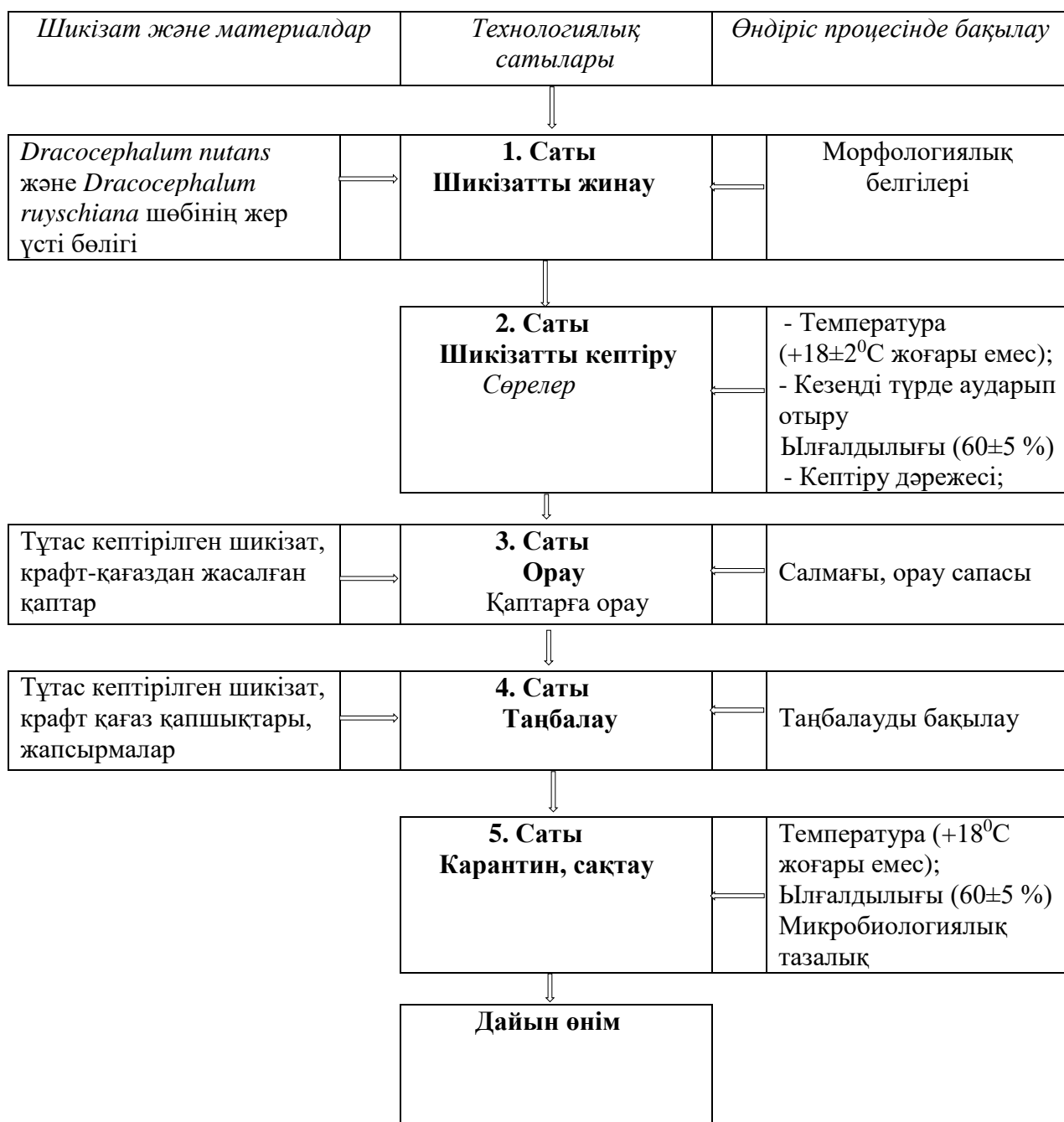
Сурет 9 – *Dracoscephalum ruyschiana* L. (А) және *Dracoscephalum nutans* L. (Б) гүлдену фазасында

ГАСР-тің реттелетін қағидаттарына сәйкес, *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. өсімдік шикізаттарын жинау құрғақ ауа-райында, күндізгі уақытта, өсімдіктің жер үсті бөлігін (сабақтарын, гүлдері мен жапырақтарын) жерден 20-25 см биіктікте пышақпен кесіп, жиналған шикізат топырақ құрамында кірдің, шаңның, жәндіктердің бар жоғы бақыланды.

Dracoscephalum ruyschiana L. және *Dracoscephalum nutans* L. өсімдік шикізаттарын кептіру $18 \pm 2^{\circ}\text{C}$ және $(60 \pm 5)\%$ салыстырмалы ылғалдылықта кондиционері бар бөлмеде жүзеге асырылды. Шикізаттар стеллаждар бетіне жайылып, кезеңді түрде аударылып отырды. Шикізат толығымен кепкеннен кейін 5 кг-нан крафт қағаздан дайындалған қаптарға салынып, шикізаттың атын көрсетіп этикетке жабыстырып, дайындалу орнын, жиналу уақыты мен салмағы көрсетіліп безендірілді. Дәрілік өсімдік шикізаттары «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ Фармация мектебінің жертөлесінде сақталды.

***Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын даярлау технологиясы**

Dracoscephalum nutans және *Dracoscephalum ruyschiana* шикізаттарын дайындаудың технологиялық сызбасы бес сатыдан тұрады және 10- суретте көрсетілген.



Сурет 10 - *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын дайындау мен кептірудің технологиялық сызбасы

Dracoscephalum nutans L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын жинау және кептіру технологиясының сипаттамасы

1-саты: Шикізатты жинау. *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын жинау. Гүлдену кезеңінде өсімдіктің жер үсті бөлігі пышақ және секатор көмегімен кесу арқылы жиналды. Минералды қоспалардан және тағы басқа қалдық заттардан тазартылды.

2-саты: Шикізатты кептіру. *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын кептіру. Арнайы стеллаждарды

пайдаланып, төсеу қалыңдығы 1-3 см етіп төсеп, қараңғы желдетілген жерде кептірілді.

3-саты: Орау. *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын орамдау. МЕМСТ 2228-81 талаптарына сәйкес, крафт-қағазы негізінде жасалынған қаптарға салынды.

4-саты: Таңбалау. *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын таңбалау. Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығына сай жапсырмалармен рәсімделді.

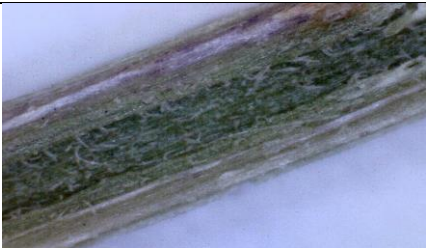

5-саты: Карантин, сақтау. *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын Қазақстан Республикасының МФ I т.2 сәйкес $18 \pm 2^{\circ}\text{C}$ аспайтын температурада, $60 \pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдықта жөртөледе сақталды.

3.3 *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдіктерінің жер үсті бөліктерін микроскопиялық және макроскопиялық деңгейде зерттеу

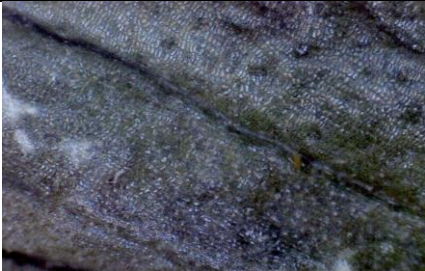

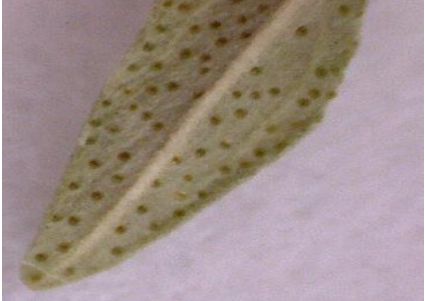



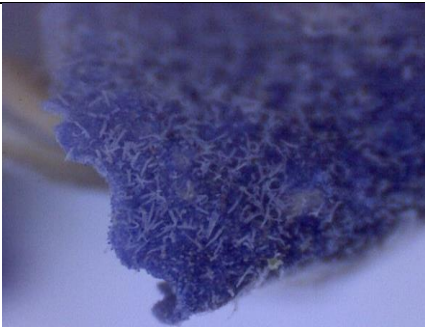

Макроскопиялық зерттеу. Дайын өсімдік шикізаттарын этанолда Страсбургер-Флемминг әдісінің көмегімен (спирт, глицерин, су, 1:1:1) өңделді (фиксацияланды). Зерттелетін шикізаттар жапырағының морфологиялық және анатомиялық сипаттарының ерекшеліктерін айқындау үшін толық жетілген, зақымданбаған өркеннің орташа деңгейіндегі жапырақтар таңдалынып алынды. Зерттеуге өсімдік түрінен толық гүлдеу кезеңінде жиналған өсімдік шикізаттары алынды.

Dracosephalum nutans L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. шөптері арасындағы құрылымдық ерекшеліктерді анықтау үшін жер үсті бөліктерінің көрсеткіштерін талдап, сипаттамалардың салыстырмалы кестесін құрастырылды (3-кесте).

Кесте 3 - *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. шөптерінің жерүсті бөліктерінің морфологиялық көрсеткіштері

| Көрсеткіштер | <i>Dracosephalum ruyschiana</i> L. | <i>Dracosephalum nutans</i> L. |
|--------------|---|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Өркені |  |  |

3-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 |
|---------------------------|---|--|
| Жапырақтың жоғарғы бөлігі |  |  |
| Жапырақтың төменгі бөлігі |  |  |
| Тостағанша |  |  |
| Гүлдің тәжі |  |  |

Dracosephalum ruyschiana L. және *Dracosephalum nutans* L. шикізаттарының диагностикалық белгілері 4- кестеде көрсетілген.

Кесте 4 - *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. шикізаттарының диагностикалық белгілері

| Көрсеткіштер | <i>Dracosephalum ruyschiana</i> L. | <i>Dracosephalum nutans</i> L. |
|--------------|--------------------------------------|---|
| 1 | 1 | 3 |
| Өркені | Мамықтанған | Жоғарғы жағы бұталы, жалаңаш, кейде жоғарғы жағында сирек түктелген |
| Гүл шоғыры | Шашақты, масақ тәрізді | Шоғыршақты |
| Тостағанша | Анық емес екіерінді, тістері – сүйір | Ұзын және өткір |

4-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 |
|-------------|--|--|
| Жапырағы | Ланцет тәрізді сызықты, тұтас, жоғарғы жағы түкті, төменгі жағы жалаңаш және көптеген бездері бар, екі жағыда жасыл түске боялған; | Сопақ жұмыртқа тәріздес, шеті жіңішке тісті, үстіңгі жағы сирек түкті, төменгі жағы жапырақ тамырлары мен ірі бездері бойында трихомалы, жапырақтың үстіңгі жағы жасыл, төменгі жағы түрлі-түсті |
| Гүлдің тәжі | Анық екіерінді, үлкенірек үстіңгі ерні бар, ақ қысқа трихомалары бар түкті | Тәжі – анық екіерінді, үлкенірек төменгі ерні бар, ұзын сары трихомалары бар түкті |

Осылайша, өсімдіктердің жер үсті бөліктерінің құрылысында айтарлықтай айырмашылықты байқауға болады, бұл шикізатты өркендердің, жапырақтардың құрылымы бойынша, өркендердің, жапырақтардың және гүлдердің өсу дәрежесі бойынша анықтауға мүмкіндік береді.

Микроскопиялық зерттеу. Өсімдік шикізатын талдаудың микроскопиялық әдістері өсімдіктің анатомиялық құрылымын зерттеуге және өзіне тән анатомиялық диагностикалық сипаттамаларын анықтауға мүмкіндік береді. Нәтижелеті 5-кестеде көсетілген.

Dracoscephalum ruyschiana L. жоғарғы жапырақ эпидермисінің жасушалары дөңгелек немесе сәл ұзартылған формалы, қалыңдау және сәл ирек қырлы. Саңылаулары ірі және диациит типті. Эпидерма бетінен жоғары көтерілген көптеген эфир-майлы бездер бетіне шашыраңқы, тар-жұмыртқа тәрізді. Трихомалар сирек, бір жасушалы, жапырақ жиегінде байқалды.

Dracoscephalum ruyschiana L. жапырағының төменгі эпидермистің жасушалары тік бұрышты, қабырғасы иілген прозенхималық. Лептесігі көпнегізді, диациитті.

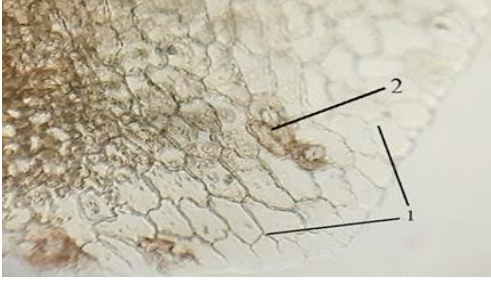
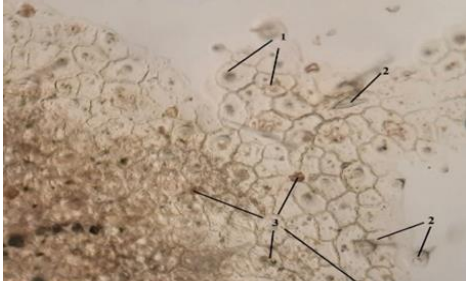


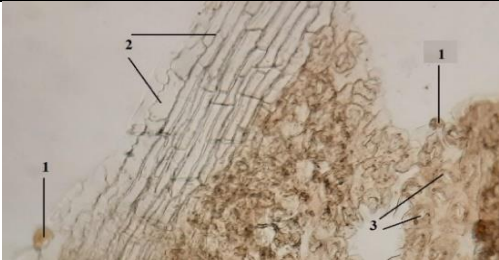

Көлденең кесіндіде *Dracoscephalum ruyschiana* L. жапырағы жалпақ, дорзо-вентральды типті, бірақ мезофилі палисадты және кеуекті ұлпаларға айқын бөлінген. Жапырақ екі жағынан бір қабатты эпидермиспен қоршалған, оның жасушалары дөңгелек-тікбұрышты формалы, сыртқы қабырғалары қалыңдатылған. Бағаналы мезофилл бір қабатты жасушадан тұрады, кеуекті мезофилл айқын білінеді және жапырақтың көп бөлігін алады.

Коллатеральды типтегі жабық өткізгіш шоқ ксилема түйіні мен флоэма түйінінен тұрады. Сирек қарапайым трихомалар мен эфир-майлы бездер жақсы көрінді.

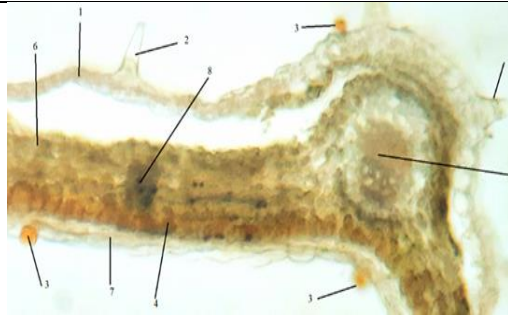
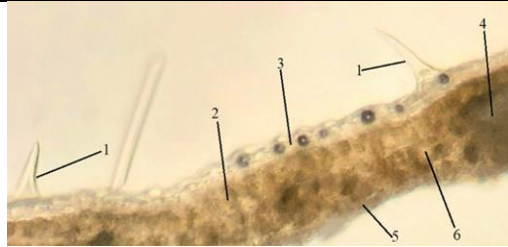
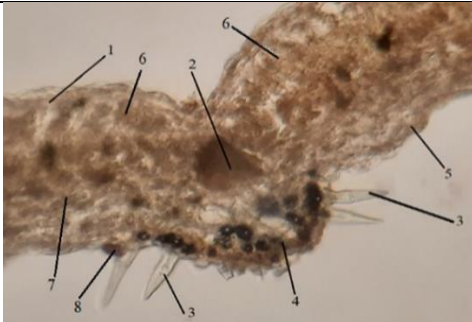
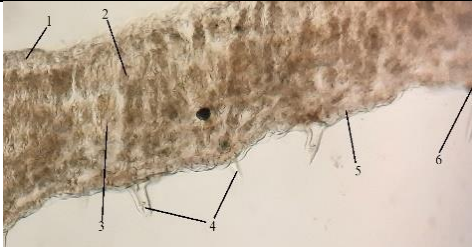
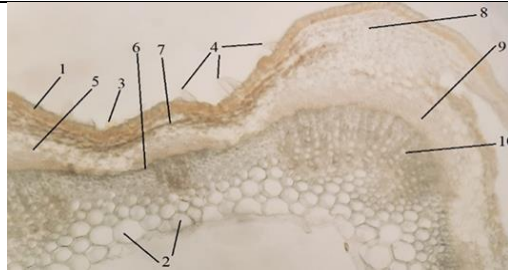

Dracoscephalum ruyschiana L. сабағы көлденең кесіндіде тікбұрышты-телімді, шоқты типті. Сабақ бойымен қалыңдатылған жасуша қабықтары бар 1 қабатты эпидермис орналасқан. Сабақ эпидермисінде қарапайым трихомалар мен эфир-майлы бездер де кездеседі. Эпидермистің астында бұрыштық колленхиманың қабырғаларының үстінде үзілген хлоренхиманың бөліктері жатыр. Өткізгіш аймақ пен хлоренхиманың арасында қабық паренхимасы

жатыр. Өткізгіш бір қабатты эндодермамен шектеледі. Шоқтар коллатеральды, жабық типті. Ксилема қатарлары айқын. Ортасында сабағы қуыс, өзек паренхимасының қалдықтары бар.

Кесте 5 - *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. шөптерінің жерүсті бөліктерінің анатомиялық көрсеткіштері

| № | Сипаттамалары | <i>Dracosephalum ruyschiana</i> L. | <i>Dracosephalum nutans</i> L. |
|--|---|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | Жапырақтың жоғарғы эпидермисі 16x40 есе ұлғайтылған кезінде |  |  |
| 1 – эпидермистің негізгі жасушалары; 2 – лептесік | |  | 1 – эпидермистің негізгі жасушалары; 2 – трихома; 3- эфир-майлы бездер |
| 1 – Эфир майлы бездер | |  | |
| 1 – трихома | | | |
| 2 | Жапырақтың төменгі эпидермисі 16x40 есе ұлғайтылған кезінде |  |  |
| 1- эфир-майлы бездер; 2 – эпидермистің негізгі жасушалары; 3 – лептесіктер | | 1-эфир-майлы бездер; 2 – эпидермистің негізгі жасушалары; 3 – лептесік | |

5-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|--|
| 3 | Жапырақтың көлденең кесіндісі 16x10 есе ұлғайтылған кезінде |  <p>1 -жапырақтың төменгі эпидермисі; 2- трихомалар; 3-эфир-майлы бездер; 4-бағаналы мезофилл; 5- орталық өткізгіш шок; 6- кеуекті мезофилл; 7- жоғарғы эпидермис; 8- бүйір өткізгіш шок (орталық жүйкесі бар фрагмент)</p>  <p>1 – трихома; 2 – бағаналы мезофилл; 3 – жоғарғы эпидермис; 4 – өткізгіш шок; 5 – төменгі эпидермис; 6 – кеуекті мезофилл (жапырақтың бүйір фрагменті)</p> |  <p>1 -жоғарғы эпидермис; 2- орталық өткізгіш шок; 3-трихомалар; 4- колленхима; 5- жапырақтың төменгі эпидермисі; 6- бағаналы мезофилл; 7- кеуекті мезофилл; 8-эфир-майлы бездер</p>  <p>1 – жапырақтың жоғарғы эпидермисі; 2 – бағаналы мезофилл; 3 – кеуекті мезофилл; 4- трихомалар; 5 – жапырақтың төменгі эпидермисі; 6 – эфир-майлы бездер</p> |
| 4 | Сабақтың көлденең кесіндісі 16x10 есе ұлғайтылған кезінде |  <p>1– эпидермис; 2-өзекті паренхима; 3 –без; 4 – трихомы; 5 – қабықты паренхима; 6 – эндодерма; 7-хлоренхима; 8- бұрыштық колленхима; 9-флоэма; 10- ксилема.</p> |  <p>1 – өзек паренхимасы; 2 – эндодерма; 3 – склеренхима; 4 – хлоренхима; 5 – трихомалар; 6-эпидермис; 7- бұрыштық колленхима; 8-флоэма; 9- ксилема</p> |

Dracoscephalum nutans L. жапырағының жоғарғы эпидермисінің жасушалары домалақ немесе көпбұрышты пішінді, қалыңдатылған және сәл ирек қабырғалары бар. Эпидермис бетінен жоғары көтерілген көптеген эфир-майлы бездері бүкіл бетке шашырап жатыр. Трихомалар сирек, бір жасушалы.

Төменгі эпидермистің жасушалары домалақ, қабырғалары қатты иректелген. Лептесіктері үлкен, диацит типті. Эфир-майлы бездері ірі, домалақ, жапырақ эпидермисінің деңгейінде жатыр.

Көлденең кесіндіде *Dracoscephalum nutans* L. жапырағы тар сопақша және қисық пішінді. Эпидермистің жасушалары қалыңдатылған, бетінде қарапайым көп жасушалы трихомалар шашыраңқы. Мезофилл бағаналы және кеуекті

ұлпаларға жақсы сараланған. Бағаналы ұлпа жапырақтың жоғарғы жағында, ал кеуекті мезофилл жапырақтың төменгі жағында қабаттар түзеді. Коллатеральді, жабық типті өткізгіш шоқ орталық позицияны алады.

Dracosephalum ruyschiana L. және *Dracosephalum nutans* L. жер үсті бөліктерінің микроскопиялық көрсеткіштерінің салыстырмалы көрсеткіштерінің сипаттамасы 6-кестеде көрсетілген.

Кесте 6- *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. жер үсті бөліктерінің микроскопиялық көрсеткіштерінің сипаттамасы

| Көрсеткіштер | <i>Dracosephalum ruyschiana</i> | <i>Dracosephalum nutans</i> |
|--|---|---|
| Жапырақтың жоғарғы эпидермисі | Жасушалар дөңгелек немесе сәл созылған пішінді, қабырғалары қалыңдатылған және сәл ирек | Жасушалар дөңгелек немесе сәл созылған пішінді, қабырғалары қалыңдатылған және сәл айналмалы |
| Жапырақтың төменгі эпидермисі | Жасушалары тікбұрышты, прозенхималық, ирек қабырғалы | Жасушалары дөңгелек, қатты ирек қабырғалы |
| Лептесіктер типі, оқшаулау | Ірі және диацит типті, негізінен жапырақтың төменгі жағында орналасқан | Ірі және диацит типті, жапырақтың төменгі жағында орналасқан |
| Жапырақ эпидермисінің эфир-майлы бездері | Олар бүкіл бетінде көптеп біркелкі кездеседі, эпидермис бетінен жоғары көтерілген, пішіні тар жұмыртқа тәрізді | Жапырақтың бүкіл бетінде көптеп біркелкі кездеседі, эпидермис бетінен жоғары көтерілген, ірі, дөңгелек пішінді |
| Трихомалар | Трихомалар сирек, бір жасушалы, жапырақ тақтасының шетінде байқалады | Трихомалар сирек, бір жасушалы, жапырақтың бүкіл бетінде байқалады |
| Көлденең кесіндідегі жапырақ типі | Жапырақ жалпақ, дорзо-вентральды типті, мезофиллі палисадты және кеуекті ұлпаларға айқын бөлінген | Жапырақ жалпақ, дорзо-вентральды типті, мезофиллі палисадты және кеуекті ұлпаларға айқын бөлінген, шеттері жапырақтың төменгі жағына қарай бүгілген |
| Көлденең кесіндідегі сабақ пішіні | Тіктөртбұрышты-телімді, шоқ типті, орталық бөлігі қуыс. Эфир-майлы бездер мен қарапайым трихомалар эпидермистің бетінде шашыраңқы орналасқан. | Тіктөртбұрышты-телімді, шоқ типті. Қарапайым трихомалар эпидермистің бетінде шашыраңқы орналасқан. |
| Өткізгіш жүйе типі | Коллатеральді типті, жабық | Коллатеральді типті, жабық, үстіндегі шоқтың склеренхимадан түйіні бар |

Dracosephalum nutans L. сабағы көлденең кесіндіде тікбұрышты-телімді, шоқты типті. Сабақ бойымен қалыңдатылған жасуша қабықтары бар 1 қабатты эпидермис орналасқан. Сабақ эпидермисінде көп жасушалы трихомалар да кездеседі. Эпидермистің астында бұрыштық колленхиманың қабырғаларының үстінде үзілген хлоренхиманың бөліктері жатыр. Өткізгіш аймақ пен хлоренхиманың арасында қабық паренхимасы жатыр. Өткізгіш бір қабатты

эндодермамен шектеледі. Шоқтар коллатеральды, жабық типті. Ксилема қатарлары айқын. Сабақтың орталық бөлігі өзек паренхимасымен толтырылған.

Шоқтық емес типтегі өткізгіш жүйе флоэма сақинасынан тұрады, оның астында ксилеманың едәуір аймағы жатыр. Өткізгіш аймақтың шетінде склеренхиманың механикалық ұлпасынан жасалған «қалпақшалар» бар. Орталық бөлігі өзек паренхимасының борпылдақ жасушаларымен толтырылған.

Осылайша, *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. шикізаттарының диагностикалық белгілеріне жапырақ пен сабақтың эпидермис жасушаларының пішіні мен құрылымы, эфир-майлы бездері мен трихомалардың пішіні мен орналасуы, көлденең кесіндідегі жапырақ пен сабақтың құрылымы жатады.

Екі түр үшін де микроскопиялық деңгейде диагностикалық белгілер белгіленді [120].

1 Жапырақтың жоғарғы эпидермисі: (*Dracosephalum ruyschiana* L.– жасушалар пішіні ұзартылған, *Dracosephalum nutans* L. – көпбұрышты)

2. Жапырақтың төменгі эпидермисі: (*Dracosephalum ruyschiana* L.– тікбұрышты және прозенхималық, қабырғалары ирек; *Dracosephalum nutans* L. – қабырғалары қатты ирек, домалақ).

3. Жапырақ эпидермисінің эфир-майлы бездері: (*Dracosephalum ruyschiana* L.- бетінен жоғары көтерілген, көп емес, домалақ немесе жалпақ жұмыртқа тәрізді; *Dracosephalum nutans* L. – ірі, домалақ, жапырақ эпидермисінің деңгейінде жатыр).

4. *Dracosephalum ruyschiana* L. жапырағының трихомалары – жапырақ тақтасының жиегінде орналасқан, *Dracosephalum nutans* L. – бүкіл бетінде.

5. Сабақ құрылысы: (*Dracosephalum ruyschiana* L.–бос сабақ; *Dracosephalum nutans* L. –өзекті паренхима бар).

6. Лептесіктер типі, оқшаулануы: (*Dracosephalum ruyschiana* L. негізінен жапырақтың төменгі жағында орналасқан; *Dracosephalum nutans* L. – жапырақтың төменгі жағында орналасқан)

Жапырақтың көлденең кесіндісі үшін диагностикалық белгілер анықталмады.

3.4 *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. өсімдік шикізаттарының фармацевтикалық-технологиялық параметрлерін анықтау

Dracosephalum ruyschiana L. және *Dracosephalum nutans* L. шөптерінің жер үсті бөлігінен сығынды алу үшін фармакопоялық және технологиялық сапа параметрлері 2.2 бөлімде көрсетілген әдістемелер бойынша анықталды: яғни, меншіктік салмағы, көлемдік салмағы, себілмелі массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының бос көлемі және экстрагентті сіңірілу коэффициенті (7-кесте), экстрактивті заттар (8-кесте), кептірген кездегі массалар шығыны, жалпы күлі, хлорсутек қышқылында (10%) HCl ерімейтін күлі (9-

кесте), микробиологиялық тазалығы 10-кестеде, ал минералдық құрамдары 11-кестеде көрсетілген.

Кесте 7– *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. технологиялық параметрлерін анықтау, %

| № | Технологиялық параметрлер | Орнатылған мәндер | |
|---|---|--------------------------------|------------------------------------|
| | | <i>Dracocephalum nutans</i> L. | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> L. |
| 1 | Меншікті масса, г/см ³ | 1,71±0,01 | 1,55±0,02 |
| 2 | Көлемдік масса, г/см ³ | 0,49±0,02 | 0,52±0,03 |
| 3 | Жаппай масса, г/см ³ | 0,36±0,02 | 0,39±0,01 |
| 4 | Кеуектілігі, г/см ³ | 0,45±0,01 | 0,49±0,02 |
| 5 | Бөлектілігі, г/см ³ | 0,75±0,02 | 0,65±0,02 |
| 6 | Шикізат қабатының бос көлемі, г/см ³ | 0,81±0,03 | 0,79±0,02 |
| Экстрагентті сіңірілу коэффициентінің нәтижесі: | | | |
| 7 | Тазартылған су | 3,80±0,03 | 3,75±0,02 |
| 8 | 30% этанол ерітіндісі | 4,31±0,02 | 3,46±0,01 |
| 9 | 50% этанол ерітіндісі | 4,45±0,02 | 3,57±0,03 |
| 10 | 70% этанол ерітіндісі | 5,78±0,03 | 4,98±0,01 |
| 11 | 90% этанол ерітіндісі | 3,25±0,02 | 3,05±0,03 |

Dracocephalum ruyschiana L. және *Dracocephalum nutans* L. сіңірілу коэффициенті шикізаттардың ұсақталу дәрежесіне тікелей байланысты. Неғұрлым ұсақталу дәрежесі үлкен болса сіңірілу коэффициенті де соғұрлым жоғары болады. Алынған зерттеу нәтижелері бойынша 70% этанол ерітіндісінің сіңірілу коэффициенті екі өсімдік шикізаты үшін де жоғары болды, соған байланысты, шикізаттың құрамындағы экстракциялау әдісі арқылы ББЗ бөліп алуға тиімді болып саналады.

Кесте 8- *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. жер үсті бөліктерінің әртүрлі экстрагенттермен экстракцияланған заттардың шығымы, %

| № | Экстрагент | Экстрактивті заттардың шығымы, % | |
|---|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | | <i>Dracocephalum nutans</i> L. | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> L. |
| 1 | Тазартылған су | 30,03±1,02 | 32,93±1,02 |
| 2 | 30% этанол ерітіндісі | 31,40±1,03 | 33,50±1,03 |
| 3 | 50% этанол ерітіндісі | 36,39±1,03 | 34,51±1,03 |
| 4 | 70% этанол ерітіндісі | 39,45±1,02 | 35,43±1,02 |
| 5 | 90% этанол ерітіндісі | 23,93±1,02 | 19,56±1,03 |

8-кестеде келтірілген ақпараттар *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. өсімдік шикізаттарының экстрактивті заттарды бөлудегі ең қолайлы экстрагенттің концентрацияларына сәйкес бөлінген экстрактивті заттардың пайыздық үлестері көрсетілген. Зерттеу тәжірибе бойынша, 70% этанол ерітінділеріндегі экстрактивті заттардың шығымының мәні жоғары болғандықтан, экстрагент ретінде таңдалынды. Келесі 9-кестеде *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. шөптерінің фармакопоялық сапа көрсеткіштері және 10-кестеде микробиологиялық талдаудың нәтижелері сәйкесінше көрсетілген.

Кесте 9- *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. фармакопоялық сапа көрсеткіштері

| Атауы | Кептіру кезінде массаның жоғалуын анықтау, % | Жалпы күлі, % | 10% HCL ерімейтін күлі, % |
|---------------------------------|--|---------------|---------------------------|
| <i>Dracocephalum ruyschiana</i> | 7,49±0,13 | 6,75±0,23 | 0,27±0,5 |
| <i>Dracocephalum nutans</i> | 6,33±0,2 | 9,42±0,5 | 0,43±0,15 |

9-кесте бойынша тәжірибелік зерттеу қорытындының үлгілер нәтижелері толығымен ҚР МФ талаптарына сәйкес, арнайы мақалаларда келтірілген шектік мөлшерден шықпағандығы анықталды.

Кесте 10- *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. микробиологиялық тазалық көрсеткіштері

| Микроорганизмдердің атауы | НҚ талабы | Нәтижелері | |
|--|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> | <i>Dracocephalum nutans</i> |
| Тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны, КТБ/г | 10 ⁵ артық емес | 1×10 ² | 1×10 ² |
| Саңырауқұлақтардың жалпы саны, КТБ/г | 10 ² артық емес | анықталмады | анықталмады |
| 1,0 граммдағы <i>E. coli</i> | Болмауы керек | анықталмады | анықталмады |

Dracocephalum ruyschiana L. және *Dracocephalum nutans* L. минералдық құрамын «Азимут Геология» ЖШС химиялық аналитика зертханасының атомдық-абсорбционды спектроскопия әдісімен анықтады (Қарағанды қ., Қазақстан). Алынған нәтижелер 11- кестеде көрсетілген.

Кесте 11– *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. минералдық құрамы

| № | Химиялық элемент | Құрамы (мг/кг) | |
|----|------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| | | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> L. | <i>Dracocephalum nutans</i> L. |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | Күміс | <0,1 | <0,1 |
| 2 | Алюминий | 202 | 715 |
| 3 | Мышьяк | <0,1 | <0,1 |
| 4 | Бор | <1 | <1 |
| 5 | Барий | 911 | 220 |
| 6 | Бериллий | <0,05 | <0,05 |
| 7 | Висмут | <0,1 | <0,1 |
| 8 | Кадмий | <0,05 | <0,05 |
| 9 | Церий | 1,60 | 1,20 |
| 10 | Кобальт | <0,1 | 0,2 |
| 11 | Хром | 7,1 | 6,6 |
| 12 | Мыс | 7,4 | 8,9 |
| 13 | Темір | 176 | 373 |
| 14 | Галлий | 0,1 | 1,1 |
| 15 | Германий | <0,1 | <0,1 |
| 16 | Гафний | <0,1 | <0,1 |
| 17 | Индий | <0,1 | <0,1 |
| 18 | Лантан | 1,77 | 2,57 |
| 19 | Литий | 1,2 | 1,7 |
| 20 | Марганец | 47,1 | 123,3 |
| 21 | Молибден | 2,1 | 1,3 |
| 22 | Ниобий | <0,1 | <0,1 |
| 23 | Никель | 3,9 | 3,4 |
| 24 | Фосфор | 1880 | 2471 |
| 25 | Қалайы | 47,1 | 24,5 |
| 26 | Сүрме | <0,1 | <0,1 |
| 27 | Скандий | <0,1 | <0,1 |
| 28 | Селен | <0,1 | <0,1 |
| 29 | Қалайы | <0,1 | <0,1 |
| 30 | Стронций | 65,3 | 55,4 |
| 31 | Теллур | <0,1 | <0,1 |
| 32 | Торий | <0,05 | <0,05 |
| 33 | Титан | 16 | 37 |
| 34 | Таллий | <0,1 | <0,1 |
| 35 | Уран | <0,05 | <0,05 |
| 36 | Ванадий | <0,1 | <0,1 |
| 37 | Вольфрам | <0,1 | <0,1 |
| 38 | Иттрий | 0,4 | 0,7 |
| 39 | Иттербий | <0,1 | <0,1 |
| 40 | Мырыш | 411 | 1083 |
| 41 | Цирконий | 1,5 | 2,2 |

Орталық Қазақстанда өсетін *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. минералдық құрамын зерттеу нәтижелері бойынша, шикізаттардың құрамынан 41 элемент табылды. Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. айтарлықтай мөлшерде темір (тиісінше 176 мг/кг және 373 мг/кг), фосфор (тиісінше 1880 мг/кг және 2471 мг/кг) және алюминий (тиісінше 202 мг/кг және 715 мг/кг) бар екені анықталды.

Dracocephalum ruyschiana L. және *Dracocephalum nutans* L. радионуклидтерді (Cs-137, Sr-90) анықтау «ЭкоЭксперт» сынақ орталығында (Қарағанды қ., Қазақстан) бета-спектрде күлсіз радиохимиялық әдіспен жүргізілді. Радионуклидтерді айқындау нәтижелері бойынша жыланбастың екі түріндегі радионуклидтердің (Cs, Sr) құрамы ҚР ДСМ 2022 жылғы 2 тамыздағы №71 бұйрығы бойынша «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге гигиеналық нормативтерді бекіту туралы» бұйрығының талаптарына сәйкес келетіні анықталынып, нәтижелері келесі 12-кестеде көрсетілген.

Кесте 12 - *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. радионуклеидтерді анықтау

| Атауы | НҚ талабы | Нәтижелері | |
|-----------------------|-----------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> | <i>Dracocephalum nutans</i> |
| 1 | 3 | 4 | 5 |
| Стронций-90, Бк/кг | 200 Бк/кг | <9 Бк/кг | <7 Бк/кг |
| Цезий-137, Бк/кг | 400 Бк/кг | <5 Бк/кг | <5 Бк/кг |

Нормативтік құжаттамаға сәйкес қазіргі уақытта өсімдік шикізатында 4 негізгі утты элементті анықтау міндетті: қорғасын, кадмий, сынап және мышьяк. Қазақстан Республикасының МФ 3 т. 2.4.27 сәйкес рұқсат етілетін норма: кадмий – 1,0 мг/кг көп емес, қорғасын – 5,0 мг/кг көп емес, сынап – 0,1 мг/кг көп емес, мышьяк - 1,0 мг/кг көп емес. *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. өсімдік шикізатындағы (гүлі, жапырақ, сабақ) ауыр металдардың құрамы анықталды, нәтижесі 13 – кестеде көрсетілген.

Кесте 13 - *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. құрамындағы ауыр металдарды анықтау

| Атауы (мг/кг) | НҚ талабы | Нәтижелері | |
|-------------------|-----------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> | <i>Dracocephalum nutans</i> |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Қорғасын | 5,0 | 0,013 | 0,0139 |

13-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------|-----|-----------|-----------|
| Кадмий | 1,0 | 0,0523 | 0,0034 |
| Мышьяк | 1 | 0,0004 | 0,0003 |
| Сынап | 0,1 | Табылмады | Табылмады |

Dracosephalum ruyschiana L. және *Dracosephalum nutans* L. шөптеріндегі кадмийдің, қорғасынның және мышьяқтың мөлшері шекті мөлшерден аспады, ал тексерілген үлгілерде сынап анықталған жоқ.

Сонымен, *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. өсімдік шикізаттарының жарамдылық сапасын анықтау мақсатында утты элементтер қатарына да зерттеулер жүргізілді. Алынған технологиялық, фармакопаялық сипатты негіздейтін тәжірибе жүзінде анықталған көрсеткіштер жыланбас өсімдік шикізаттарын экстракциялауға, фармацевтикалық субстанция сапасын нормалауға, сығынды алудың оңтайлы әдісін болжауға мүмкіндік береді. Өсімдік шикізатындағы ауыр металдар мен радионуклидтердің құрамы жіберілетін шекті мөлшерден аспайды.

3.5 *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. жер үсті бөліктерін гистохимиялық талдау

Зерттеу нәтижесінде әртүрлі типтегі жасушаларға тән бояуы анықталды, ол реактивтердің анықталатын метаболиттермен өзара әрекеттесуінің нәтижесімен сипатталады. *Dracosephalum ruyschiana* және *Dracosephalum nutans* жер үсті бөлігіндегі гистохимиялық талдау нәтижелері 14,15-кестелерде келтірілген.

14-Кесте *Dracosephalum ruyschiana* және *Dracosephalum nutans* жер үсті бөлігінің гистохимиялық талдауы

| Анықталатын компонент | Реактив | Түсінің өзгеруі | Жер үсті мүшелерінің түрі | | | | | |
|-------------------------|---|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| | | | Сабағы | | Жапырағы | | Гүлі | |
| | | | <i>Dracosephalum ruyschiana</i> | <i>D.nutans</i> | <i>Dracosephalum ruyschiana</i> | <i>D.nutans</i> | <i>Dracosephalum ruyschiana</i> | <i>D.nutans</i> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Эфир майы | Метилен көгі | Көк | + | + | + | + | + | + |
| Сесквитерпен лактондары | конц. H ₂ SO ₄ ванилин ерітіндісі | Сары | - | - | - | - | - | - |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--------------------|---|--------------|---|---|---|---|---|---|
| Флавоноидтар | 1% FeCl ₃ | Қара-көк- | + | + | + | + | - | + |
| Фенолды қосылыстар | 10% этанолдағы ерітіндісі K ₂ Cr ₂ O ₇ | Қоңыр-сары | + | + | + | + | + | + |
| Полисахаридтер | 10% конц. H ₂ SO ₄ тимол ерітіндісі | Сарғыш-қызыл | - | - | - | - | - | - |
| Крахмал | Люголь реактиві | Көгілдір | - | - | - | - | - | - |
| Алкалоидтар | Драгендорф реактиві | Қара | - | - | - | - | - | - |

Ескерту: - теріс реакция; + оң реакция

***Dracoscephalum ruyschiana* және *Dracoscephalum nutans* жер үсті бөліктерінен эфир майын анықтау**

Жапырақтың, сабақтың және гүлдің микропрепараттарын метилен көгі ерітіндісімен өңдеу өзіндік түс пайда болатындығын көрсетті. Эфир майын оқшаулаудың негізгі орны:

- екі түрде де жапырақтың көлденең кесіндісінде: өткізгіш шоқтар, эфир-майлы бездер, трихомалар, колленхима және қабық паренхимасы аймақтары;
- екі түрде де гүл жапырақшаларының беткі препаратында эфир-майлы бездер мен жапырақ тамырлары бойындағы аймақтар боялады.

Жер үсті бөліктерінен флавоноидтарды анықтау

Зерттелетін үлгілердің микропрепараттарын 1% FeCl₃ этанолдағы ерітіндісімен өңдегеннен кейін сабақтың, жапырақтың және гүлдің қарқынды кара-қоңыр бояуы байқалды:

- сабақтың көлденең кесіндісінде екі түрде де келесі құрылымдар боялған: эпидермис, хлоренхима, қабық паренхимасы, тамырлы-өткізгіш шоқтар (әсіресе, склеренхималар мен ксилемалар);

- екі түрдегі жапырақтың көлденең кесіндісінде: кеуекті және бағаналы мезофилл, өткізгіш шоқтар мен трихомалар;

- *Dracoscephalum nutans* гүл жапырақшаларында бояу негізгі жасушаларда флавоноидтардың диффузиялық таралуы түрінде байқалады, ал *Dracoscephalum ruyschiana* бояу байқалмайды.

Жер үсті бөліктерінен фенолды қосылыстарды анықтау

Фенолды қосылыстарды анықтау үшін 10% калий бихроматының этанолдағы ерітіндісіне зерттелетін материал қойылып, 7 күнге қалдырылды. Фенолды қосылыстардың болуы жыланбастардың барлық зерттелетін органдарында қарқынды сары-қоңыр түспен боялғанымен расталады, бұл барлық жасушаларда фенолдық қосылыстардың барын көрсетеді. Алайда, микропрепараттардың боялуы біркелкі болмады, бұл жасушаларда фенолды қосылыстардың әртүрлі деңгейде жиналуын бағалауға мүмкіндік береді. Осылайша, фенолдық қосылыстардың ең көп жинақталған аймақтарына

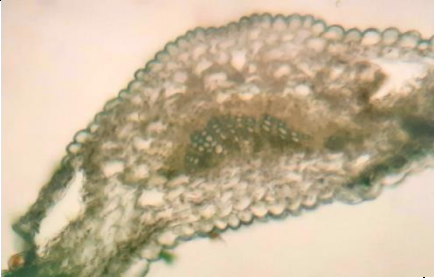
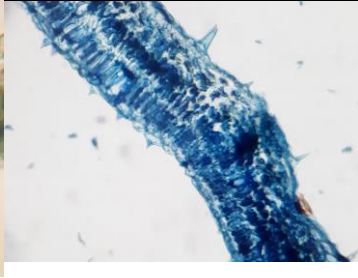
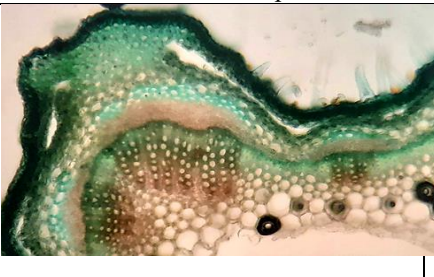

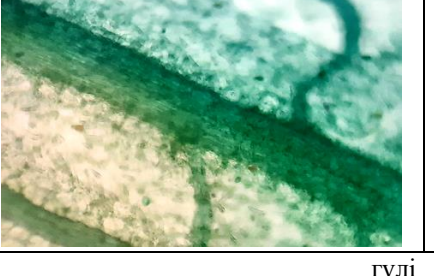
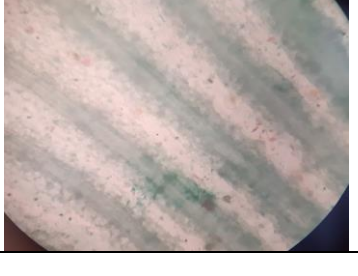


жапырақ склеренхимасы мен хлоренхимасы, сабақтың қабық және өткізгіш аймағы, өткізгіш аймақ және қысқа шыбықтың механикалық ұлпалары жатады.

- сабақтың көлденең кесіндісінде келесі құрылымдар боялған: қабық және өткізгіш аймақ;


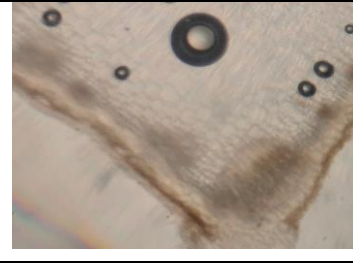

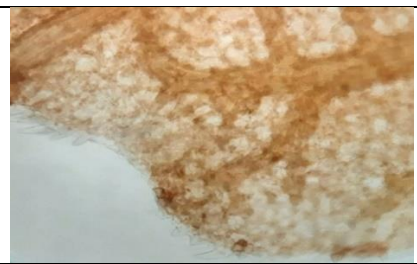
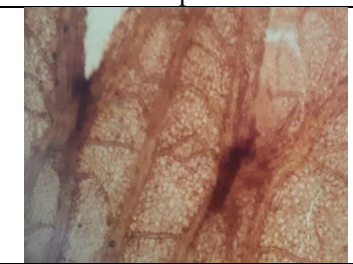



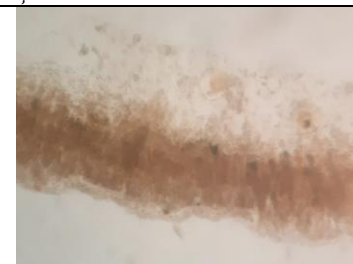
- жапырақтың көлденең кесіндісінде: склеренхима, хлоренхима, өткізгіш аймақ және байламдар;

- гүл жапырақшаларында бояу жапырақшаның өткізгіш аймағында байқалады.

Кесте 15- *Dracocephalum ruyschiana* және *Dracocephalum nutans* жер үсті бөлігінің гистохимиялық талдауының нәтижелері

| № | Анықталатын компонент | Реактив | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> | <i>Dracocephalum nutans</i> |
|-----------------------------|---|--|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Эфир майы (көк түске боялады) | Метилен көгі |  |  |
| | | | жапырақтың көлденең кесіндісі | |
| | | |  |  |
| сабақтың көлденең кесіндісі | | | | |
| | | |  |  |
| гүлі | | | | |
| 2 | Флавоноидтар (Қара-көк-жасыл түске боялады) | 1% FeCl ₃ этанолдағы ерітіндісі |  |  |
| | | | жапырақтың көлденең кесіндісі | |

15-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|--|--|---|
| | | |  |  |
| | | | Сабақтың көлденең кесіндісі | |
| | | | - |  |
| | | | гүлі | |
| 3 | Фенолды қосылыстар (қоңыр сары түске боялады) | 10% $K_2Cr_2O_7$ этанолдағы ерітіндісі |  |  |
| | | | гүлі | |
| | | |  |  |
| | | | сабақтың көлденең кесіндісі | |
| | | |  |  |
| | | | жапырақтың көлденең кесіндісі | |

Сесквитерпенді лактондарды, алкалоидтарды және полисахаридтерді анықтау бояу әсерімен бірге жүрмеді, бұл *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. жер үсті бөліктеріне бұл қосылыстардың жоқтығын көрсетеді.

Алғаш рет гистохимиялық сынақтармен біріктіріле отырып жарықты микроскопия әдістерімен *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. жер үсті бөліктеріне зерттеу жүргізілді. Жапырақтардың, сабақтардың көлденең кесінділерінде, *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum*

nutans L. гүлдерінің беттік кесінділерінде жүргізілген гистохимиялық сынақтардың нәтижесінде эфир майлары, фенол қышқылдары, флавоноидтар табылды, сондай-ақ олардың оқшаулануы анықталды:

- эфир майлары–эфир-майлы бездерде және басты түкшелерде;
- фенолды қосылыстар–жапырақ склеренхимасында және хлоренхимасында, сабақтың қабық және өткізгіш аймағында, қысқа шыбықтың өткізгіш аймағында және механикалық ұлпасында;
- флавоноидтар - жапырақ мезофилінде; бұрыштық колленхимада, эпидермисте, хлоренхимада және сабақтың тамырлы-өткізгіш байламдарында; хлоренхимада және қысқа шыбықтың өткізгіш байламдарында.

3.6 *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының фитохимиялық құрамын зерттеу

Фитохимиялық талдау дәрілік өсімдіктерде кездесетін биологиялық белсенді заттарды зерттеу әдісі болып табылады. Бұл талдау өсімдіктердің құрамын зерттеудің, олардың фармакологиялық белсенділігін анықтаудың және жаңа препараттарды әзірлеудің маңызды құралы болып табылады. Өсімдіктердегі биологиялық белсенді қосылыстарға алкалоидтар, терпеноидтар, кумариндер, флавоноидтар, құрамында азот бар қосылыстар, күкіртті органикалық қосылыстар, фенолдық қосылыстар және т. б. Бұл қосылыстар қабынуға қарсы, иммуностимулятор, ісікке қарсы, антиоксидант, микробқа қарсы және т. б. сияқты биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие [122].

Орталық Қазақстанда өсетін *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. үлгілеріндегі флавоноидтардың, фенол қышқылдарының, таниндердің, суда еритін полисахаридтердің, аминқышқылдарының және эфир майларының құрамы 2.2-бөлімде сипатталған әдістерді қолдану арқылы анықталды (16 кесте).

Кесте 16 – Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының мөлшері.

| ББЗ класы | Өсімдік шикізаты | |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | <i>Dracocephalum nutans</i> L. | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> L. |
| Эфир майы,% | 0,6±0,13 | 0,10±0,09 |
| Флавоноидтар,% | 5,45±0,2 | 1,37±0,23 |
| Фенол қышқылдары,% | 1,57±0,13 | 4,56±0,21 |
| Таниндер,% | 1,20±0,17 | 1,22±0,15 |
| Полисахаридтер,% | 0,32±0,05 | 0,21±0,2 |
| Аминқышқылдары,% | 0,18±0,11 | 0,13±0,12 |

Қазақстанның басты байлығының бірі - дәрілік өсімдіктер. Фитохимиялық тұрғыдан Қазақстанның дәрілік өсімдіктерінде биологиялық белсенді заттардың белгілі кластарының көпшілігі (флавоноидтар, алкалоидтар, органикалық фенол

қышқылдары, витаминдер, таниндер, кумариндер және т.б.) бар, бірақ өсімдіктердің бірқатар қазақстандық түрлерінің химиялық-емдік қасиеттерін салыстырмалы түрде нашар зерттегенін атап өту қажет [123].

Dracosephalum nutans L. флавоноидтардың, эфир майларының, полисахаридтердің және амин қышқылдарының салыстырмалы түрде жоғары құрамымен ерекшеленетіні анықталды (16-кесте). *Dracosephalum ruyschiana* L. шөбінде фенол қышқылдарының салыстырмалы түрде жоғары мөлшері бар. *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. жыланбастарының екі түрі бірдей дерлік таниндерден тұрады.

3.7 *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының сапа спецификациясын жасау және олардың сақтау мерзімін белгілеу

Шикізаттың түпнұсқалылығын және шынайылығын анықтағаннан кейін ҚР МФ, ЕАЭО Ф және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығының талаптарына сәйкес *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының келесі сапа спецификациясы мен рұқсат етілген шекті мөлшерлері бекітілді: анықтамасы, сәйкестендіру, соның ішінде макро- және микроскопиялық сипаттамасы, сапалық реакциялары, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күлдің массалық үлесі, 10% хлорсутек қышқылында ерімейтін күлдің үлесі, бөгде қоспалар, микробиологиялық тазалығы (ҚР МФ, I т. 2.6.12 және 2.6.13), сандық анықтау, радионуклеидтер және ауыр металдар нормативтік құжаттар талаптарына сәйкес.

Dracosephalum nutans L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. сапа спецификациясы келесі 17,18-кестелерде ұсынылған.

Кесте 17 - *Dracosephalum nutans* L. өсімдік шикізатының сапа спецификациясы

| Сапа көрсеткіштері | Ауытқу нормалары (Рұқсат етілген шегі) | Сынақ әдістері |
|-------------------------------------|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Сипаттамасы | <i>Dracosephalum nutans</i> L. кептірілген өсімдік шикізатының жерүсті бөлігі. Еріндігүлділер тұқымдасына жатады. | Сыртқы келбеті ҚР МФ, 1т. 6.565 «Шөптер» жалпы мақаласы |
| Идентификациясы А. Макроскопиясы | <i>Өркені.</i> Жоғарғы жағы бұталы, жалаңаш, кейде жоғарғы жағында сирек түктелген <i>Жапырағы.</i> Сопақ жұмыртқа тәріздес, шеті жіңішке тісті, үстіңгі жағы сирек түкті, төменгі жағы жапырақ тамырлары мен ірі бездері бойында трихомалы, жапырақтың үстіңгі жағы жасыл, төменгі жағы түрлі-түсті <i>Гүл шоғыры.</i> Шоғыршақты. <i>Тостаганишасы.</i> Ұзын және өткір. <i>Гүлдің тәжі.</i> Тәжі – анық екіерінді, үлкенірек төменгі ерні бар, ұзын сары трихомалары бар түкті | ЕАЭО Ф 2.1.8.17 ҚР МФ, 1 т. 6.565 |

17-кестенің жалғаасы

| 1 | 2 | 3 |
|---|--|---|
| В. Микроскопиясы | Жапырақтың жоғарғы эпидермисі: көпбұрышты Жапырақтың төменгі эпидермисі: қабырғалары қатты ирек, домалақ Жапырағының трихомалары – жапырақ тақтасының бүкіл бетінде орналасқан. | ЕАЭО Ф 2.1.8.17 ҚР МФ, 1 т. 2.8.3 ҚР МФ, 1 т. 6.565 |
| С. Сапалық реакция -эфир майы | Метилен көгін қосқанда көк түске боялды. | НҚ сәйкес |
| Д. Жұқа қабатты хроматография -1,8-цинеол | Сыналатын ерітінді үшін алынған хроматограммадағы негізгі дақ стандартты үлгі ерітіндісі үшін алынған дақтың Rf ұсталу уақыты сәйкес болу керек. | ҚР МФ, 1 т., 2.2.27 |
| Бөгде қоспалар - қарайған және қызарған шикізат бөлшектері - қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөлшектері -органикалық қоспалары -минералдық қоспалары | Шикізаттың тұтас бөлігі: - 10,0% артық емес -1% артық емес - 1% артық емес -1% артық емес <i>Ұнтақталған шикізат</i> - 10,0% артық емес - 1% артық емес -1% артық емес -1% артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.8.2. ҚР МФ, т.1, 2.8.2. |
| Кептіргендегі масса шығыны | 10,0 % артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.2.31. ҚР МФ, 1т., 2.2.32 |
| Жалпы күлі | 12,0 % артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.4.16 ҚР МФ, т.1, 2.4.16 |
| 10% HCL ерімейтін күлі | 1 % артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.4.16 ҚР МФ, 1т., 2.4.16 |
| Микробиологиялық тазалығы | Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 10^5 ; Жалпы саңырауқұлақтар 10^2 артық емес, <i>Escherichia coli</i> болмауы керек. | ЕАЭО Ф 2.3.1.4. ҚР МФ, т. 1, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4. |
| Сандық анықтау: 1,8-цинеол | 0,2 % кем емес | ҚР МФ, 1 т., 2.8.11, 2.2.28 |
| Радионуклидтер | Мемл. ұйымның талаптарына сәйкес | ҚР МФ, 1т., 6.564 |
| Ауыр металдар | Мемл. ұйымның талаптарына сәйкес | ЕАЭО Ф 2.1.4.21. ҚР МФ, 1 т., 2.4.8, А әдіс ҚР МФ, 1т., 6.564 |
| Орау | Шикізатты 5 кг-нан бірнеше қабатты крафт-қағаздан дайындалған қаптарға орамдалды. | МЕМСТ 2228-81 сәйкес |
| Таңбалау | Таңбалауға қойылатын бекітілген талаптарға сәйкес | МЕМСТ ҚР 226 – 2000 |
| Тасымалдау | ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы, МЕМСТ17768-90 | НҚ сәйкес |

17-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 |
|-----------------|---|--------------|
| Сақтау | Жарықтан қорғалған жерде 18°C жоғары емес температурада | ҚР МФ I, т.2 |
| Сақтау мерзімі | 2 жыл | НҚ сәйкес |
| Фармакологиялық | Микробқа қарсы әсер | НҚ сәйкес |

Кесте 18- *Dracoscephalum ruyschiana* L. сапа спецификациясы

| Сапа көрсеткіштері | Ауытқу нормалары (Рұқсат етілген шегі) | Сынақ әдістері |
|--|--|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Сипаттамасы | <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. кептірілген өсімдік шикізатының жер үсті бөлігі. Еріндігүлділер тұқымдасына жатады. | Сыртқы келбеті ҚР МФ, 1т. 6.565 «Шөптер» жалпы мақаласы |
| Идентификация А. Макроскопиясы | <i>Өркені</i> . Мамықтанған; <i>Жапырағы</i> . Ланцет тәрізді сызықты, тұтас, жоғарғы жағы түкті, төменгі жағы жалаңаш және көптеген бездері бар, екі жағыда жасыл түске боялған; <i>Гүл шоғыры</i> . Шашақты, масақ тәрізді; <i>Тостағаншасы</i> . Анық емес екіерінді, тістері – сүйір; <i>Гүлдің тәжі</i> . Анық екіерінді, үлкенірек үстіңгі ерні бар, ақ қысқа трихомалары бар түкті; | ЕАЭО Ф 2.1.8.17 ҚР МФ, 1 т. 6.565 |
| В. Микроскопиясы | Жапырақтың жоғарғы эпидермисі: жасушалар пішіні ұзартылған Жапырақтың төменгі эпидермисі: тікбұрышты және прозенхималық, қабырғалары ирек; Жапырақ эпидермисінің эфир-майлы бездері: бетінен жоғары көтерілген, көп емес, домалақ немесе жалпақ жұмыртқа тәрізді; <i>Dracoscephalum ruyschiana</i> L. жапырағының трихомалары – жапырақ тақтасының жиегінде орналасқан | ЕАЭС Ф 2.1.8.17 ҚР МФ, т.1, 2.8.3. |
| С. Сапалық реакция -фенол қышқылдары | 10% $K_2Cr_2O_7$ этанолдағы ерітіндісін қосқанда сары қоңыр түске боялды. | НҚ сәйкес |
| Д. Жұқа қабатты хроматография -розмарин қышқылы | Сыналатын ерітінді үшін алынған хроматограммадағы негізгі дақ стандартты үлгі ерітіндісі үшін алынған дақтың Rf ұсталу уақыты сәйкес болу керек. | ҚР МФ, т.1, 2.2.27. |
| Бөгде қоспалар - қарайған және қызарған шикізат бөлшектері - қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөлшектері | Шикізаттың тұтас бөлігі: - 10,0% артық емес - 1% артық емес - 1% артық емес - 1% артық емес <i>Ұнтақталған шикізат</i> - 10,0% артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.8.2. ҚР МФ, т.1, 2.8.2. |

18-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 |
|---|--|---|
| -органикалық қоспалары -минералдық қоспалары | - 1% артық емес -1% артық емес -1% артық емес | |
| Кептіргендегі масса шығыны | 10,0 % артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.2.31. ҚР МФ, 1т., 2.2.32 |
| Жалпы күлі | 12,0 % артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.4.16 ҚР МФ, т.1, 2.4.16 |
| 10% HCL ерімейтін күлі | 1 % артық емес | ЕАЭО Ф 2.1.4.16 ҚР МФ, 1т., 2.4.16 |
| Микробиологиялық тазалығы | Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 10^5 ; Жалпы саңырауқұлақтар 10^2 артық емес, <i>Escherichia coli</i> болмауы керек. | ЕАЭО Ф 2.3.1.4. ҚР МФ, т. 1, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13. |
| Сандық анықтау: -розмарин қышқылы | 0,30 % кем емес | НҚ сәйкес |
| Радионуклидтер | Мемл. ұйымның талаптарына сәйкес | ҚР МФ, 1т., 6.564 |
| Ауыр металдар | Мемл. ұйымның талаптарына сәйкес | ЕАЭО Ф 2.1.4.21. ҚР МФ, 1 т., 2.4.8, А әдіс ҚР МФ, 1т., 6.564 |
| Орау | Шикізатты 5 кг-нан бірнеше қабатты крафт-қағаздан дайындалған қаптарға орамдалды. | МЕМСТ 2228-81 сәйкес |
| Таңбалау | Таңбалауға қойылатын бекітілген талаптарға сәйкес | МЕМСТ РК 226 – 2000 |
| Тасымалдау | ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы, МЕМСТ17768-90 | НҚ сәйкес |
| Сақтау | Жарықтан қорғалған жерде 18°C жоғары емес температурада | ҚР МФ I, т.2 |
| Сақтау мерзімі | 2 жыл | НҚ сәйкес |
| Фармакологиялық әсері | Микробқа қарсы әсер | НҚ сәйкес |

Dracoscephalum nutans және *Dracoscephalum ruyschiana* сақтау мерзімін анықтау бойынша зерттеулер Еуразиялық экономикалық комиссияның 2021 жылғы 7 желтоқсандағы № 169 «Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының (дәрілік өсімдік шикізаты негізіндегі препараттардың) және дәрілік өсімдік препараттарының тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту

туралы» және ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы №ҚР ДСМ165/2020 «Дәрілік затты өндірушінің дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеу, сақтау мерзімін белгілеу және қайта бақылау жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығының және алқа шешімінің талаптарына сәйкес шикізаттың үш кезеңінде ұзақ мерзімді сынақтар әдісімен жүргізілді.

Тұрақтылықты зерттеу және нақты (ұзақ) уақытта зерттеулерге келесідедей параметрде болуы керек: температура $18\pm 2^{\circ}\text{C}$, салыстырмалы ылғалдылық $(60\pm 5)\%$. Сапа көрсеткіштерін бақылау кезеңділігі бірінші жылы әрбір 3 ай сайын, екінші жылы әрбір 6 ай сайын тексерілді.

Қаптама материалы крафт-қағазынан жасалған қаптарда өсімдік шикізатымен тікелей жанасуымен салынады, қаптама материалдары нормативті құжаттың талаптарына сай келеді.

«Микробиологиялық тазалық» сапа параметрі тұрақтылыққа зерттеу жүргізу кезінде басында және соңында жүзеге асырылды. Нақты (ұзақ) уақыт кезіндегі тұрақтылыққа зерттеудің барлық кезеңді 24 ай бойы $+18\pm 2^{\circ}\text{C}$ аспайтын температурада және $60\pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдылықта болатын *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* берілген уақыт аралығында шикізаттың сапалық және сандық сипаттамалары және микробиологиялық тазалығы регламенттелетін шекті мөлшерде екендігін көрсетеді. Шикізаттың қаптамасы дайын өнімді сыртқы факторлардағы қолайсыз жағдайлардан қорғайды, периодты сақтау кезінде бөгде қоспалардың болмағандығы анықталынды, бұл ҚР МФ талаптарына сәйкес. *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* нақты (ұзақ) уақыттағы тұрақтылыққа зерттеулердің негізінде қайта бақылау мерзімі жүргізілді: сақтау мерзімі 2 жыл деп бекітілді. Зерттеу нәтижелерінің қорытындысы бойынша регламенттелген параметрлер сапа көрсеткіштеріне сәйкес екендігі анықталды. 24 ай ішінде біріншілік қаптамадағы *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* тұрақтылығын сынау кезеңінде тұрақтылықтың сапа параметрлері регламенттелетін шекті мөлшерінде болды және нәтижелері 19, 20 - кестелерде көрсетілген.

Кесте 19-*Dracocephalum nutans* L. сақтау мерзімін белгілеу

| Орау: тығыз жабылатын ыдыс Сынақтың басталу мерзімі: 06.2021 ж Сынақтың аяқталу мерзімі: 06.2023ж | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Сапа көрсеткіштері | Зерттеу шарттары | Зерттеулер әдісі | Нормалары | Бакылау кезеңдері, ай | | | | | | |
| | | | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 |
| Сипаттамасы | Температура 18±2°C; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %; | ҚР МФ, 1 т., 571 б. | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> L. шикізаты сабақ, жапырақ, гүлінен тұрады. Өзіне тән иісі бар | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес |
| Идентификация - эфир майы | | НҚ сәйкес | Метилен көгін қосқанда көк түске боялды | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес |
| -өсімдіктің қарайған және күреңденген бөліктері -органикалық қоспалар -минералды қоспалар | | ҚР МФ, 1 т., 2.8.2. ЕАЭО Ф 2.1.8.2 | 10,0%-дан артық емес | 5,34 | 5,33 | 5,32 | 5,31 | 5,33 | 5,34 | 5,36 |
| | | | | 5,33 | 5,34 | 5,34 | 5,32 | 5,35 | 5,34 | 5,33 |
| | | | | 5,31 | 5,34 | 5,33 | 5,33 | 5,34 | 5,34 | 5,36 |
| | | 1,0%-дан артық емес | 0,64 | 0,64 | 0,65 | 0,64 | 0,65 | 0,65 | 0,64 | |
| | | | 0,63 | 0,62 | 0,64 | 0,62 | 0,64 | 0,64 | 0,64 | |
| | | | 0,65 | 0,63 | 0,62 | 0,61 | 0,65 | 0,61 | 0,61 | |
| 1,0%-дан артық емес | | 0,65 | 0,62 | 0,62 | 0,64 | 0,63 | 0,65 | 0,64 | | |
| | | 0,64 | 0,65 | 0,63 | 0,62 | 0,65 | 0,63 | 0,64 | | |
| | 0,63 | 0,63 | 0,62 | 0,65 | 0,62 | 0,61 | 0,65 | | | |
| Кептіргендегі масса шығыны | ҚР МФ, 1 т., 2.32 | 10%-дан артық емес | 6,33 | 6,34 | 6,34 | 6,35 | 6,34 | 6,35 | 6,33 | |
| Жалпы күлі | ҚР МФ, 1 т., 2.4.16 | 12%-дан артық емес | 6,34 | 6,34 | 6,34 | 6,32 | 6,32 | 6,34 | 6,33 | |
| | | | 6,33 | 6,33 | 6,33 | 6,32 | 6,32 | 6,31 | 6,31 | |
| | | | 9,42 | 9,41 | 9,41 | 9,43 | 9,43 | 9,44 | 9,42 | |
| Микробиологиялық тазалығы | ЕАЭО Ф 2.3.1.4 ҚР МФ, т. 1, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13. | Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 10 ⁵ ; Жалпы саңырауқұлақтар 10 ² артық емес, <i>Escherichia coli</i> болмауы керек. | 9,42 | 9,41 | 9,42 | 9,43 | 9,43 | 9,42 | 9,42 | |
| | | | 9,43 | 9,44 | 9,44 | 9,44 | 9,43 | 9,43 | 9,45 | |
| | | | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| Сандық анықтау -1,8 цинеол | ҚР МФ, 1 т., 2.8.11, ҚР МФ 1 т., 2.2.28 | 0,2%-дан кем емес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| | | | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| | | | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| | | | 0,25% | 0,24% | 0,25% | 0,24% | 0,23% | 0,24% | 0,24% | |
| | | | 0,25% | 0,25% | 0,25% | 0,23% | 0,23% | 0,25% | 0,24% | |
| | | | 0,24% | 0,24% | 0,25% | 0,24% | 0,24% | 0,25% | 0,24% | |

Кесте 20-*Dracocephalum ruyschiana* L. сақтау мерзімін белгілеу

| Орау: тығыз жабылатын ыдыс Сынақтың басталу мерзімі: 07.2021 ж Сынақтың аяқталу мерзімі: 07.2023ж | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Сапа көрсеткіштері | Зерттеу шарттары | Зерттеулер әдісі | Нормалары | Бақылау кезеңдері, ай | | | | | | | |
| | | | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | |
| Сипаттамасы | Температура 18±2°C; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %; | ҚР МФ, 1 т., 571 б. | <i>Dracocephalum ruyschiana</i> L. шикізаты сабақ, жапырақ, гүлінен тұрады. Өзіне тән иісі бар | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес |
| Идентификация -фенол қышқылы | | НҚ сәйкес | 10% K ₂ Cr ₂ O ₇ этанолдағы ерітіндісін қосқанда сары қоңыр түске боялды | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес |
| -өсімдіктің қарайған және күреңденген бөліктері -органикалық қоспалар -минералды қоспалар | | ҚР МФ, 1 т., 2.8.2. ЕАЭО Ф 2.1.8.2 | 10,0%-дан артық емес | 5,36 | 5,36 | 5,37 | 5,37 | 5,38 | 5,39 | 5,39 | |
| | | | | 5,38 | 5,38 | 5,39 | 5,39 | 5,39 | 5,40 | 5,40 | |
| | | | | 5,31 | 5,31 | 5,33 | 5,33 | 5,34 | 5,34 | 5,35 | |
| | | | 1,0%-дан артық емес | 0,66 | 0,66 | 0,67 | 0,67 | 0,67 | 0,68 | 0,68 | |
| | | | | 0,67 | 0,67 | 0,69 | 0,69 | 0,68 | 0,69 | 0,69 | |
| | | | | 0,65 | 0,65 | 0,66 | 0,66 | 0,67 | 0,67 | 0,68 | |
| 1,0%-дан артық емес | | 0,62 | 0,62 | 0,61 | 0,61 | 0,60 | 0,62 | 0,62 | | | |
| | | 0,60 | 0,59 | 0,60 | 0,58 | 0,58 | 0,59 | 0,60 | | | |
| | 0,60 | 0,61 | 0,61 | 0,63 | 0,61 | 0,60 | 0,65 | | | | |
| Кептіргендегі масса шығыны | ҚР МФ, 1 т., 2.32 | 10%-дан артық емес | 7,49 | 7,49 | 7,46 | 7,476 | 7,48 | 7,48 | 7,48 | 7,49 | |
| Жалпы күлі | ҚР МФ, 1 т., 2.4.16 | 12%-дан артық емес | 7,49 | 7,45 | 7,45 | 7,46 | 7,46 | 7,46 | 7,46 | 7,47 | |
| | | | 7,48 | 7,47 | 7,48 | 7,49 | 7,49 | 7,48 | 7,48 | | |
| | | | 6,75 | 6,73 | 6,75 | 6,72 | 6,75 | 6,73 | 6,75 | | |
| Микробиологиялық тазалығы | ЕАЭО Ф 2.3.1.4 ҚР МФ, т. 1, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13. | Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 10 ⁵ ; Жалпы саңырауқұлақтар 10 ² артық емес, <i>Escherichia coli</i> болмауы керек. | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| | | | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | | |
| | | | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | | |
| Сандық анықтау -розмарин қышқылы | НҚ сәйкес | 0,30%-дан кем емес | 0,36 | 0,34 | 0,34 | 0,36 | 0,33 | 0,36 | 0,33 | | |
| | | | 0,33 | 0,34 | 0,35 | 0,35 | 0,33 | 0,33 | 0,32 | | |
| | | | 0,32 | 0,32 | 0,31 | 0,31 | 0,34 | 0,34 | 0,33 | | |

Зерттеу жұмысымыздың үшінші бөлімінде *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарын дайындау, кептіру және сақтау технологиясы және оның сызбанұсқасы жасалды. Қарағанды облысы Қарқаралы таулы аймақтарының маңынан жиналған өсімдік шикізаттарын жинау координаттары белгіленді. Жыланбастардың жерүсті бөліктерінің анатомо-морфологиялық зерттеу жұмыстары жүргізілді және диагностикалық белгілеріне салыстырмалы талдау жасалды.

«Өсімдік текті бастапқы шикізатты өсіру мен жинаудың тиісті практикасы (GACP)» және Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы №15 «Өсімдіктен алынатын бастапқы шикізатты өсірудің, жинаудың, өңдеудің және сақтаудың тиісті практикасының қағидаларын бекіту туралы» шешімінің талаптарына сай *Dracosephalum nutans* және *Dracosephalum ruyschiana* өсімдік шикізаттарын дайындау, кептіру және сақтау технологиясы дайындалды.

Шикізаттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері бойынша олардың сақтау мерзімі белгіленді. Сапа спецификациясының негізінде «Салбыраған жыланбас шөбі» (*Dracosephalum nutans*) және «Рюйша жыланбас шөбі» (*Dracosephalum ruyschiana*) өсімдік шикізаты үшін НҚ жобалары әзірленді (Н, Д қосымшалары).

4 DRACOCEPHALUM NUTANS L. ЖӘНЕ DRACOCEPHALUM RUYSCHIANA L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТТАРЫНАН СЫҒЫНДЫЛАР МЕН ЭФИР МАЙЫН АЛУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ

4.1 *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. өсімдік шикізаттарын экстракциялаудың параметрлерін анықтау

Dracosephalum nutans L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. негізіндегі сығындылар дәстүрлі және заманауи әдістермен алынды. Дәстүрлі әдіс - перколяция, заманауи әдіс - ультрадыбыстық экстракция.

1. Перколяция-экстрагентті шикізат арқылы сүзу мақсатында сығындыны экстрагенттен бөлу. Перколяция әдісі 3 кезеңнен тұрады: шикізатты сулау (шикізаттың ісінуі), тұндыру және перколяцияның өзі [124]. Алынған фармацевтикалық-технологиялық мәліметтер негізінде (шикізатты сіңіру коэффициенті және экстрактивті заттардың шығымы), біз экстрагент ретінде (70%) этанолды таңдадық: шикізаттың ұсақталу дәрежесі 3-5 мм болды.

Dracosephalum nutans L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізатын сіңіру (ісіну) перколятордан тыс бөлек ыдыста жүргізілді. Дайындалған өсімдік шикізаты жабық контейнерге орналастырылды, шикізат массасының 50-ден 100% - на дейін экстрагент ретінде пайдаланылды. Араластырғаннан кейін шикізат жабық ыдыста 4-5 сағатқа қалдырылды, осы уақытта экстрагент өсімдік материалы мен жасуша ішіне енеді, шикізат ісінеді, көлемі артады. Содан кейін жасуша ішіндегі заттар ери бастайды [125].

Бұл уақыт кезеңінде экстрагент өсімдік бөліктерінің арасына және жасушаға еніп, шикізаттың ісінуі басталып, белгілі бір көлемге ұлғая бастайды. Сол кезде жасуша ішінде заттардың еруі басталады. Өндіріс жағдайларында суландыру әрдайым жібіту сатысымен қосылып өткізілуі мүмкін, егер де шикізат қатты ісінуге қабілетті жағдайларда, суландыруды басқа ыдыста жүргізеді, себебі шикізат көлемінің ұлғаюы перколяторда экстрагенттің еркін өтуін шектейді.

Келесі қадам - перколятордағы экстракт перколяциясының өзі контейнерге құйылды. Бұл кезең перколяторды жинаудан және экстрагентті шикізат қабаты арқылы үздіксіз өткізуден тұрады. Бұл жағдайда ол экстрактордың жылдамдығына тең болуы керек. Содан кейін сұйық сығынды сүзілді. Сүзілген сығынды 50⁰С температурада айналмалы буландырғыштың көмегімен қоюландырылған. Алынған сығынды шыны банкаларға оралып, нормативтік құжаттарға сәйкес таңбаланған [126].

2. Ультрадыбыстық экстракция - алынған үлгіге ультрадыбыстық тербелістерді қолдануға негізделген экстракция түрі болып табылады. Атап айтқанда, ол жасушалық құрылымы бар материалға еріткіштің тереңірек енуін қамтамасыз етеді, өңдеу уақытын қысқартады, өнімнің шығымы мен ұдайы өндірілуін қамтамасыз етеді, еріткіштің шығынын азайтады, процестің жылдамдығын жоғарылатады және терморабильді заттарды шығаруға мүмкіндік береді [127-129].

Өсімдік қабырғасында ультрадыбыстық механикалық әсер ету арқылы шикізат құрамындағы белсенді қосылыстарды алуға мүмкіндік беретін процесс.

Ультрадыбыстық әсермен экстракция VGT-1200 ультрадыбыстық ваннада (Қытай маркалы) екі рет жүргізілді. Ұнтақтау дәрежесі 3-5 мм болатын, шөптердің жерүсті бөліктерін этанолдың 70% концентрациясында 1:5, 1:10 және 1:20 шикізат пен экстрагент қатынасында, 40 кГц ультрадыбыстық жиілікте, бөлме температурасында (20-22°C), 15, 30 және 60 минут ультрадыбыстық ваннада экстракцияланды. Ультрадыбыстық өндеуден кейін сығындылар сүзгіден өтті және экстрагент айналмалы буландырғышта 50°C температурада буландырылды, содан кейін қалдық экстрагент қалың массаға дейін буланды. *Dracoscephalum ruyschiana* және *Dracoscephalum nutans* шөптерінің әртүрлі экстракциялық параметрлердегі экстрактивті заттардың қосындысы 21-кестеде көрсетілген.

Кесте 21- *Dracoscephalum ruyschiana* және *Dracoscephalum nutans* шөптерін экстракциялаудың әртүрлі параметрлерінде экстрактивті заттардың қосындысын зерттеу нәтижелері

| ультрадыбыстық экстракция параметрлері (УД жиілігі 40 кГц, температура 20-22°C, ұсақталу дәрежесі 3-5 мм) | | Экстрактивті заттардың қосындысы, г | |
|---|-------------------------|--|-----------------------|
| | | <i>D.nutans</i> | <i>D.ruyschiana</i> |
| Шикізат пен экстрагент қатынасы, г/мл: | 1:5 | 2,535 ± 0,01 | 2,360 ± 0,02 |
| | 1:10 | 3,7901 ± 0,14 | 3,660 ± 0,05 |
| | 1:20 | 4,5379 ± 0,03 | 4,3791 ± 0,12 |
| Экстракциялау уақыты мен еселігі (УД жиілігі 40 кГц, температура 20-22°C) | 15 мин 2 рет | 4,4864 ± 0,05 | 0,4014 ± 0,05 |
| | 30 мин 2 рет | 4,5156 ± 0,21 | 4,2120 ± 0, 01 |
| | 60 мин 2 рет | 4,1042 ± 0,15 | 4,0142 ± 0,23 |
| Ескертпе *n=5, P≤0,02. Оңтайлы параметрлер қою шрифтпен көрсетілген | | | |

21-кестеде көрсетілген нәтижелерге сүйене отырып, *Dracoscephalum ruyschiana* және *Dracoscephalum nutans* шөптерінен сығындылар алудың оңтайлы параметрлері анықталды:

- шикізат пен экстрагенттің арақатынасы- 1: 20;

-Экстракциялау уақыты мен еселігі (УД жиілігі 40 кГц, температура 20-22°C) - 30мин 2 рет

Осылайша, *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. шөптерінен сығынды алудың оңтайлы параметрлері анықталды, олар экстрактивті заттардың ең көп мөлшерін қамтамасыз етеді.

22-кестеде сығынды алудың екі әдісін (экстракция ұзақтығы, экстрактивті заттардың шығуы және өнімділігі бойынша) салыстыру нәтижелері келтірілген (әдістер: ультрадыбыстық экстракция және перколяция).

Кесте 22-*Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. өсімдік шикізатынан дәстүрлі және заминауи әдістер арқылы алынған сығындылардың технологиялық параметрлері

| Көрсеткіштер | <i>D. nutans</i> | <i>D. ruyschiana</i> | <i>D. nutans</i> | <i>D. ruyschiana</i> |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | <i>УД экстракция</i> | | <i>Перколяция</i> | |
| Шикізат пен экстрагент қатынасы | 1:20 | | 1:2 | |
| Температура | 23±5 ⁰ С | 23±5 ⁰ С | 23±5 ⁰ С | 23±5 ⁰ С |
| Экстракциялау уақыты,сағ. | 1 сағат | 1 сағат | 24сағат | 24сағат |
| Шикізат салмағы | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Экстрагент мөлшері,мл | 1000 | 1000 | 100 | 100 |
| Қою сығындының мөлшері,г | 4,5±0,15 | 4,2±0,5 | 2,5±0,3 | 2,0±0,2 |
| Ескерту: *n=3, P≤0,05 | | | | |

22– кестеден көрінгендей, экстракциялау әдістерінің нәтижесі бойынша ультрадыбыстық экстракция нәтижесінде алынған қою сығындының ең көп мөлшері үшін *D. nutans* L. 4,5 г құрады, *D. ruyschiana* L. шикізаты үшін 4,2г құрады. Дәстүрлі әдіспен *D. ruyschiana* L. және *D. nutans* L. үшін сәйкесінше 2,0г және 2,5 г құрады. Сонымен қатар, УД және перколяция экстракциялау әдістері бойынша *D. ruyschiana* L. және *D. nutans* L. сығынды алудың тиімді әдісі ретінде ультрадыбыстық экстракциялау таңдалынды.

4.2 *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. қою сығындыларының химиялық құрамын зерттеу

Жоғары тиімді сұйық хроматография әмбебап әдіс болып табылады, соның арқасында алынған сығындылардың сапалы (ұсталу уақытына сәйкес) және сандық талдауды бірден жүргізуге болады. ЖТСХ жоғары сезімталдық пен дәлдікке ие, сонымен қатар уақытты үнемдеуге мүмкіндік береді, бұл бірнеше сынақтарды бір сынақтан өткізуге мүмкіндік береді: «Сәйкестендіру», «Сандық анықтау» және «Бөгде қоспалар».

Dracoscephalum ruyschiana L. және *Dracoscephalum nutans* L. сығындыларының фенолдық қосылыстарын талдау үшін ЖТСХ әдісі 2.2-бөлімде сипатталған әдіс қолданылды.

Dracoscephalum ruyschiana L. және *Dracoscephalum nutans* L. алынған сығындылардың фенолдық қосылыстарының химиялық құрамын талдау КЕАҚ «Қарағанды медицина университеті» (Қарағанды к., Қазақстан) ғылыми-зерттеу орталығының базасында жүргізілді.

Ультрадыбыстық әсермен алынған *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. алынған сығындылардың фенолдық қосылыстарының құрамы 22-кестеде келтірілген.

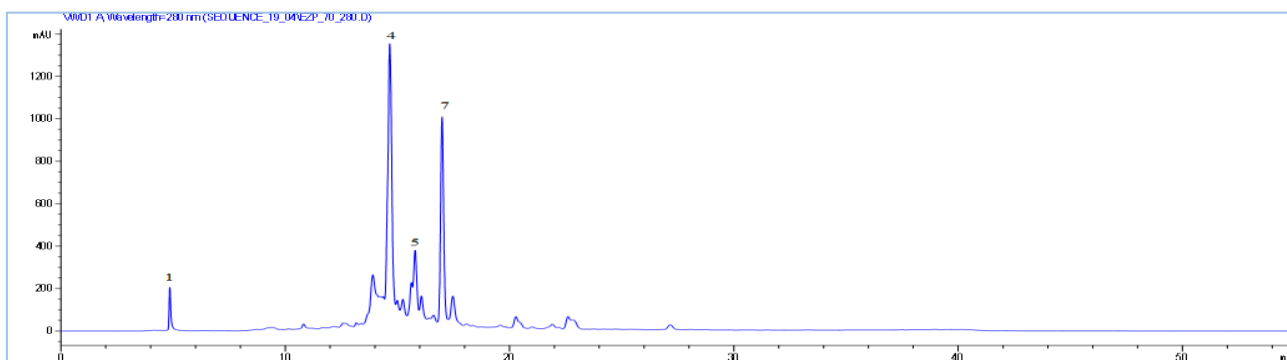
Кесте – 23 *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. сығындыларынан фенолдық қосылыстарды анықтау және идентификациясы

| Шың № | Ұсталу уақыты, мин | М-Н – (m/z) | Анықталған қосылыстар | Құрамы (сығындылардың салмағы бойынша мг/г) | |
|-------|--------------------|-------------|---------------------------------------|---|------------------|
| | | | | <i>D. ruyschiana</i> | <i>D. nutans</i> |
| 1 | 4,985 | 179 | caffeic acid | 1,33±0,08 | 1,37±0,11 |
| 2 | 12,568 | 353 | chlorogenic acid | 12,33±0,15 | - |
| 3 | 13,907 | 163 | <i>p</i> - couiric acid | 12,37±0,05 | - |
| 4 | 14,717 | 463 | quercetin-3'-glucoside (изокверцетин) | - | 47,95±0,19 |
| 5 | 15,136 | 574 | ferulic acid | 7,29±0,10 | 3,43±0,13 |
| 6 | 15,593 | 163 | <i>o</i> - couiric acid | 3,1±0,10 | - |
| 7 | 16,995 | 359 | rosmarinic acid | 44,76±0,15 | 19,54±0,28 |

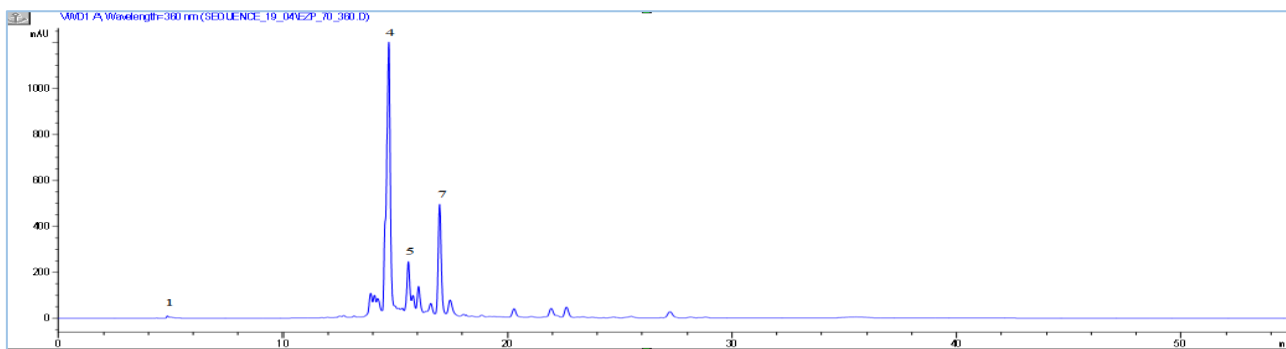
23-кестеден көріп отырғанымыздай, *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. қою сығындыларынан барлығы 7 фенолдық қосылыс анықталды, оның 6 – фенол қышқылдары, 1 – флавоноид.

Алынған жыланбастың сығындылардың фенолдық қосылыстардың сандық құрамы бойынша айтарлықтай айырмашылықтар бар. *Dracocephalum ruyschiana* L. және *Dracocephalum nutans* L. құрамындағы басым фенолдық қосылыстар сәйкесінше 44,76 және 19,54 мг/г розмарин қышқылы болып табылады. Сондай-ақ, *Dracocephalum nutans* L. үшін басым болып, кверцетин-3' - глюкозид (изокверцетин) 47,96 мг/г болып табылады.

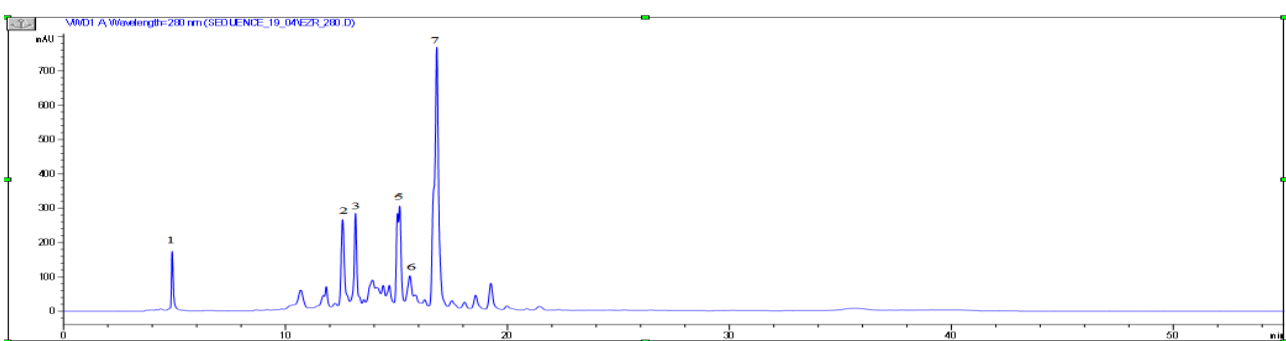
Dracocephalum ruyschiana L. және *Dracocephalum nutans* L. сығындылардың ЖТСХ ультракүлгін хроматограммалары 11,12,13,14-суреттерде көрсетілген.



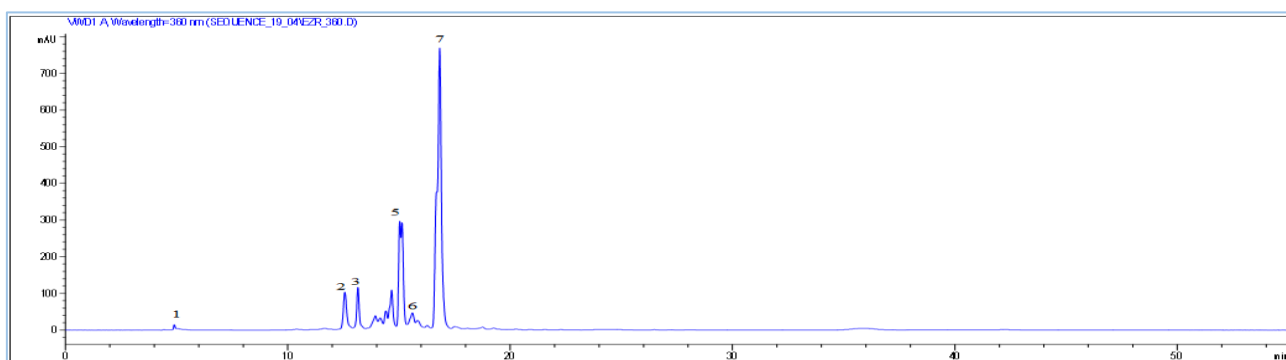
Сурет 11 - *Dracocephalum nutans* L. сығындысының 280нм толқын ұзындығындағы хроматограммасы



Сурет 12 - *Dracoscephalum nutans* L. сығындысының 360нм толқын ұзындығындағы хроматограммасы



Сурет 13 - *Dracoscephalum ruyschiana* L. сығындысының 280нм толқын ұзындығындағы хроматограммасы



Сурет 14 - *Dracoscephalum ruyschiana* L. сығындысының 360 нм толқын ұзындығындағы хроматограммасы

4.3 *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. өсімдік шикізатынан эфир майын алу және химиялық құрамын зерттеу

Эфир майы химиялық құрамы күрделі, ұшқыш зат. Эфир майының бактерицидтік, дезинфекциялық және антимикробтық қасиеті жоғары болғандықтан халық медицинасында кеңінен қолданылады. Эфир майларының

негізгі екі немесе үш компонентті болып келеді, құрамында негізінен терпендер, терпеноидтар және фенилпропаноидтар болады. Эфир майларының негізгі компоненттері оның құрамының шамамен 70% құрайды. Қалған бөлігінде май қышқылдары, оксидтер және күкірт туындылары сияқты көптеген басқа қосылыстар бар [130]. Эфир майларының құрамына кіретін қосылыстар цитоплазмада және өсімдік жасушаларының пластидтерінде синтезделеді. Эфир майлары бездер, секреторлық қуыстар және шайырлы түтікшелер сияқты күрделі секреторлық құрылымдарда өндіріліп, сақталады және өсімдіктердің жапырақтарында, сабақтарында, гүлдері мен жемістерінде, қабығы мен тамырларында сұйықтық тамшылары түрінде болады [131].

Эфир майлары көптеген салаларда, фармакологияда, парфюмерияда, косметологияда қолданылады. Эфир майларының қасиеттерін зерттей отырып, оларды қолдану аясы кеңейіп, эфир майлары мен хош иісті заттарға сұраныс жылдан жылға артып келеді [132].

Эфир майлары ежелден бері микробқа қарсы құрал ретінде қолданылады. Эфир майларының микробқа қарсы қасиеттері микроорганизмдердің дәрі-дәрмектерге тез дамып келе жатқан төзімділігі мәселесін шешуде өте маңызды.

Микробқа қарсы әсердің кең спектріне байланысты эфир майлары дәрілік препараттарды дайындауға арналған компоненттер ретінде фармацевтика өнеркәсібінде медициналық мақсатта сұранысқа ие. Эфир майлары мен олардың компоненттері антибиотиктерге төзімді штаммдар мен микроорганизмдерге қарсы белсенділігіне байланысты айтарлықтай ғылыми және практикалық қызығушылық тудырады. Олардың синтетикалық препараттармен салыстырғанда бірқатар артықшылықтары бар, мысалы, төмен уыттылық, әсердің жұмсақтығы, терапевтік дозаларда аллергиялық реакциялардың болмауы. Осыған байланысты микробқа қарсы белсенділігі бар эфир майлы өсімдіктеріне деген қызығушылықтың артуы байқалады [133].

ДДСҰ-ның дәріге төзімділік туралы есебіне сәйкес, *Klebsiella pneumoniae* үшінші буын цефалоспориндері мен карбапенемге, *Escherichia coli* үшінші буын цефалоспориндері мен фторхинолондарға, *Staphylococcus aureus* метициллинге, *Streptococcus pneumoniae* пенициллинға және *Salmonella sp.* фторхинолондарға резистенттілігі үлкен алаңдаушылық тудырады.

Саңырауқұлақ инфекцияларының ішінде ең көп таралған мәселе-кандидоз болып табылады. *Candida* саңырауқұлақтар тобының 20-дан астам *Candida albicans* және сирек *C. Glabrata* және *C. parapsilosis* адамның індет жұқтыруына алып келеді [134].

***Dracosephalum nutans* эфир майының химиялық құрамы**

Сапалы эфир майының максимальды шығымын қамтамасыз етуде биоценоздық факторлармен қатар технологиялық факторлардың да: шикізатты дұрыс таңдай білу, шикізатты ұсақтау, шикізаттарды категориялары бойынша жіктеу, шикізаттың борпылдақтығы мен саңылаулылығы, су буымен айдау ұзақтығы, оның температуралық режимі және буды беру жылдамдығының маңызы зор [135].

Жүргізілген зерттеу нәтижесі бойынша, *Dracosephalum nutans* эфир майының шығымы 0,6% құрады, ал *Dracosephalum ruyschiana* шөбінде эфир

майының іздері ғана табылғанына байланысты, оның химиялық құрамын одан әрі зерттеу мүмкін болмады. Осыған орай субстанцияның биологиялық белсенділігіне скрининг және оның негізінде дәрілік құрал жасалмады.

Dracoscephalum nutans эфир майының химиялық құрамы Қарағанды медицина университетінің (Қарағанды, Қазақстан) ғылыми-зерттеу орталығында газды хромато-масс спектрометрия (ГХ-МС) әдісімен анықталды (2.2 бөлімде сипатталған). *Dracoscephalum nutans* шөбінің эфир майының химиялық құрамы 24- кестеде келтірілген.

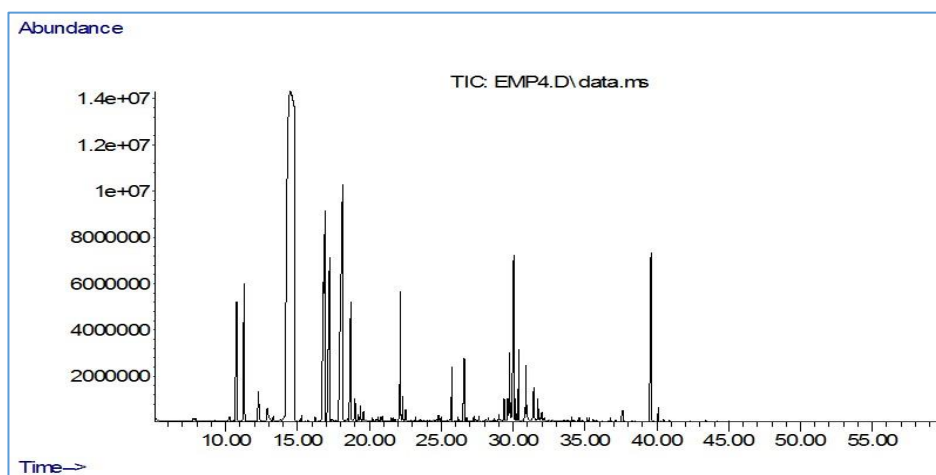
Кесте 24- *Dracoscephalum nutans* эфир майының химиялық құрамы

| № | RT,мин | Үлесі,% | Химиялық қосылыс |
|----|---------|---------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | 9.2501 | 0.0111 | <i>p</i> -Xylene |
| 2 | 10.2746 | 0.1179 | Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,7,7-trimethyl- |
| 3 | 10.5416 | 0.0256 | Bicyclo[3.1.0]hex-2-ene, 2-methyl-5-(1-methylethyl)- |
| 4 | 10.7581 | 2.6425 | α -Pinene |
| 5 | 11.2848 | 2.6386 | Camphene |
| 6 | 12.2805 | 0.7311 | .beta.-Pinene |
| 7 | 12.9082 | 0.1962 | .beta.-Myrcene |
| 8 | 13.7380 | 0.0222 | 1,3-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)- |
| 9 | 13.8318 | 0.0485 | 1,3-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)- |
| 10 | 14.1060 | 0.1142 | <i>p</i> -Cymene |
| 11 | 14.3874 | 34.0985 | Eucalyptol |
| 12 | 15.5418 | 0.0117 | 5-Isopropyl-2-methylbicyclo[3.1.0]hexan-2-ol |
| 13 | 17.9734 | 9.1481 | (+)-2-Bornanone |
| 14 | 18.2836 | 0.0124 | Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, cis- |
| 15 | 18.3630 | 0.0414 | Isoborneol |
| 16 | 18.4784 | 0.0367 | Bicyclo[3.1.1]heptan-3-one, 2,6,6-trimethyl-, (1.alpha.,2.alpha.,5.alpha.)- |
| 17 | 18.7093 | 2.5264 | endo-Borneol |
| 18 | 20.2101 | 0.0816 | 2-Cyclohexen-1-ol, 2-methyl-5-(1-methylethenyl)-, cis- |
| 19 | 20.5925 | 0.0714 | cis-3-Hexenyl-.alpha.-methylbutyrate |
| 20 | 20.8090 | 0.0699 | Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl)- |
| 21 | 20.9244 | 0.0650 | D-Carvone |
| 22 | 21.0327 | 0.0117 | 2-Cyclohexen-1-one, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-, (S)- |
| 23 | 21.5377 | 0.0473 | (1R,3R,4R,5S)-1-Isopropyl-4-methylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl acetate-rel- |
| 24 | 21.8047 | 0.0324 | 1-Cyclohexene-1-carboxaldehyde, 4-(1-methylethyl)- |
| 25 | 22.1655 | 1.9532 | Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)- |
| 26 | 22.3747 | 0.0280 | Phenol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)- |
| 27 | 22.8653 | 0.0249 | 2-Methoxy-4-vinylphenol |
| 28 | 23.2045 | 0.0526 | Myrtenyl acetate |
| 29 | 24.0414 | 0.0177 | Phenol, 2-methoxy-3-(2-propenyl)- |
| 30 | 24.5682 | 0.0255 | Copaene |
| 31 | 24.8135 | 0.1033 | (-).beta.-Bourbonene |
| 32 | 24.9867 | 0.0571 | Naphthalene, 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-1,8a-dimethyl-7-(1-methylethenyl)-, [1S-(1.alpha.,7.alpha.,8a.alpha.)]- |

24-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|---------|--------|---|
| 33 | 25.3979 | 0.0204 | Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]- |
| 34 | 25.7370 | 0.6363 | Caryophyllene |
| 35 | 25.9463 | 0.0167 | (1R,2S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetricyclo[4.4.0.0 ^{2,7}]decane-rel- |
| 36 | 26.5379 | 0.2874 | Imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-ylmethanamine |
| 37 | 26.6029 | 0.7502 | Humulene |
| 38 | 26.7688 | 0.0446 | Alloaromadendrene |
| 39 | 27.1368 | 0.0150 | gamma.-Muurolene |
| 40 | 27.2667 | 0.0708 | Germacrene D |

Dracoscephalum nutans шөбінің эфир майының хроматограммасы 15-суретте келтірілген.



Сурет 15- *Dracoscephalum nutans* эфир майының хроматограммасы

Dracoscephalum nutans эфир майының негізгі компоненттері: 1,8-цинеол-34%, 2-борнанон – 9 %, эндо-борнеол - 2,5%, камфен – 2,6%, α -пинен-2,6%. Алынған эфир майы *Dracoscephalum nutans* L. жылжымалы, ашық сары түсті сұйықтық, шығымы 0,6%.

***Dracoscephalum nutans* L. эфир майының фармакопаялық параметрлерін анықтау**

Dracoscephalum nutans L. эфир майының фармакопаялық сипаттамалары ҚР МФ I, Т. 1, 2.8-бөлім әдістеріне сәйкес зерттелді.

Сипаттамасы. Камфораға тән иісі бар, ашық сары түсті, жылжымалы мөлдір сұйықтық. (ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8)

Эфир майларының этанолдағы ерігіштігі. Май 96% этанолда жақсы ериді
Салыстырмалы тығыздығы. 0,910 г/см³-0,915 г/см³. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.5.

Сыну көрсеткіші. 1.488. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.6.

Айналу бұрышы. +0,02°. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.7.

Қышқыл сан. 1,3 кем емес. ҚР МФ, I т. 1, 2.5.1.

Пероксид саны. $I_p = 1,13$ ммоль. ҚР МФ, I т. 1, 2.5.5.

Эфир майының құрамындағы су. Анықталмады ҚР МФ, I т. 1, 2.8.5

Микробиологиялық тазалығы. ҚР МФ, I т. 1, 2.6.12, 2.6.13.

1,8-цинеолды сандық анықтау. ҚР МФ, I т. 1, 2.8.11, 2.2.28.

***Dracoscephalum nutans* эфир майын алудың технологиясын жасау**

Dracoscephalum nutans және *Dracoscephalum ruyschiana* шөптерінде гистохимиялық зерттеулер бойынша эфир майларының болуына байланысты, *Dracoscephalum nutans* және *Dracoscephalum ruyschiana* эфир майлары гидродистилляция әдісімен Клевенджер қондырғысы арқылы алынды. Өлшеніп алынған өсімдік шикізатын, эфир майын айдауға арналған қондырғының колбасына салып, 500 мл тазартылған су құйылды. Содан кейін колбаны Клевенджер қондырғысына қосып, су моншасы бар электр плиткасына қойылды. Эфир майының бөлінген көлемін неғұрлым нақты анықтау үшін, градуирленген қабылдағышқа гексан құйылды. Су буымен айдау арқылы эфир майларын алу кезінде, айдау температурасы дайын өнім сапасына әсер етпейді [136]. *Dracoscephalum nutans* эфир майын алудың технологиялық сызбасы 16-суретте келтірілген

Технологиялық процестің сипаттамасы

1 Саты. Шикізатты дайындау. *Dracoscephalum nutans* өсімдігінің жер бөлігінің қажетті мөлшерін таразының көмегімен өлшеп алынды.

2 Саты. Шикізатты ұнтақтау. Шикізатты елеу

Өлшеніп алынған 50 г шикізатты секатор көмегімен 3-5мм етіп ұнтақталды. Ұнтақталған шикізат електен өткізілді.

3 Саты. Шикізатты қондырғыға салу. Су буымен айдау.

Еленген біртекті шикізатты дөнгелек түпті колбаға салып, 500 мл тазартылған су қосып, Клевенджер аппаратына жалғанды. Эфир майы 3 сағат бойы айдалды. Айдау қарқындылығы минутына 45-50 тамшыдан аспауы керек. Айдау аяқталғанға дейін 10 минут қалғанда, ішкі қабырғаларында қалған эфир майының тамшылары қабылдағышқа құйылуы үшін оны жылыту мақсатында тоңазытқышқа су беруді тоқтатады.

4 Саты. Клевенджер қондырғысы арқылы эфир майын бөліп алу

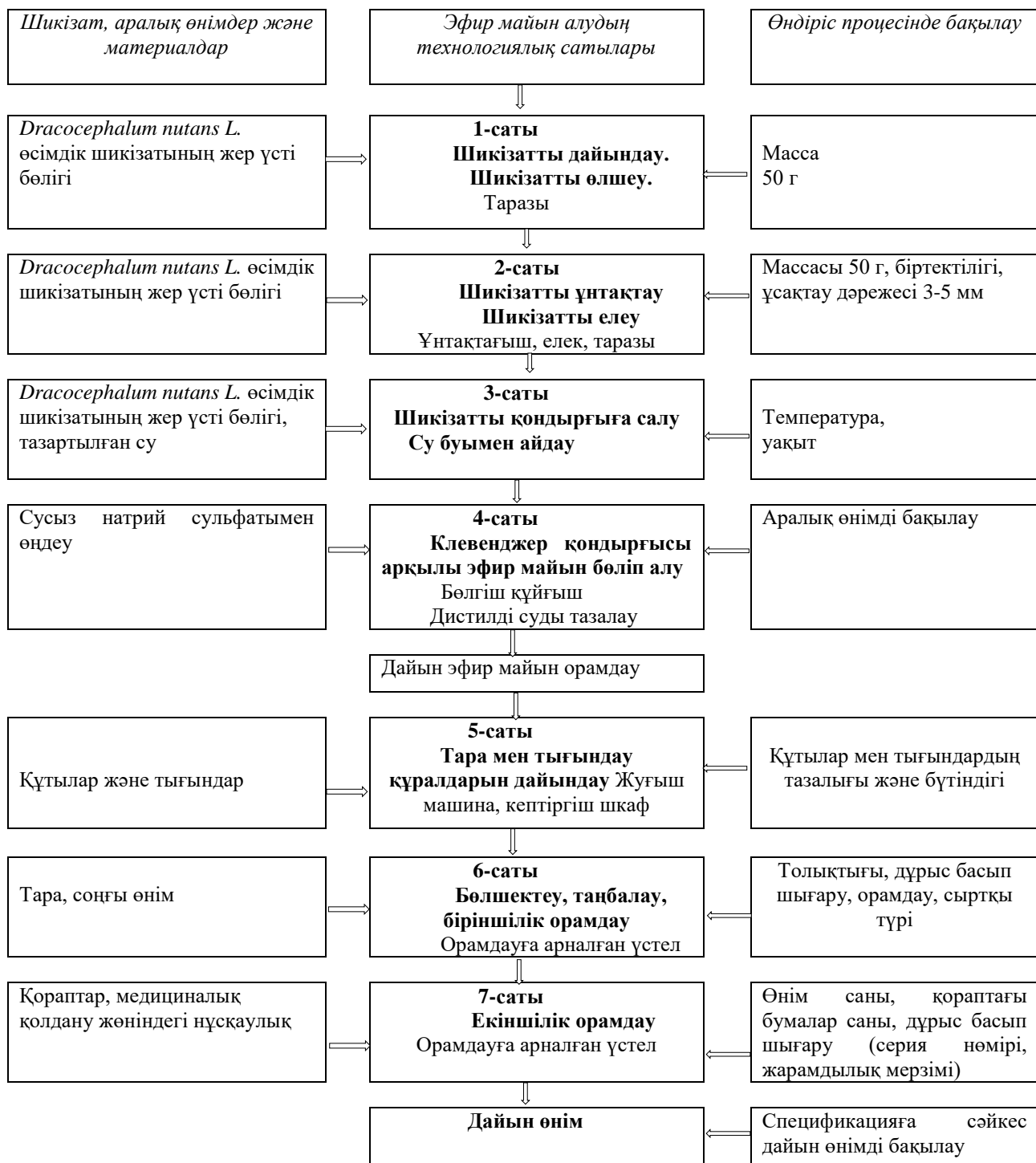
Айдау аяқталғаннан кейін бөлгіш воронка көмегімен қабылдағыштан майдың көлемі ағызылады. Алынған май сусыз натрий сульфатында кептіріледі. Сусыз натрий сульфатынан май бөлініп алынды.

5 Саты. Тара мен тығындау құралдарын дайындау

Шыныдан жасалған құтыларды механикалық ластанулардан тазарту үшін ағынды сумен сыртқы және ішкі беттерін жуады. Құтыларды 50-60°C температурада ағынды суымен бірнеше рет жуады және тазартылған сумен шайылады. Жуылған құтының сапасын бақылау бөгде қоспалардың болмауы бойынша және оларды жуылғаннан кейін құтының судың біркелкі ағуы бойынша визуалды жүргізілді.

6 Саты. Бөлшектеу, таңбалау, біріншілік орамдау. Эфир майын сыйымдылығы 5 мл қоңыр түсті шыны құтыға құйылады. Таңбалауда өндіруші ел, өндіруші кәсіпорын және оның тауар белгісі, эфир майының атауы, нетто массасы, сақтау шарттары, дайындалған күні және жарамдылық мерзімі көрсетілді.

7 Саты. Екіншілік орамдау. Эфир майы бар құтылар екіншілік орамға арналған қораптарға салынады, оған қосымша парақ салынады, заттаңбаға серия нөмірі мен жарамдылық мерзімі қойылды.



Сурет 16- *Dracosephalum nutans* эфир майын алудың технологиялық сызбасы

4.4 *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының сапа спецификациясын және сақтау мерзімін белгілеу

Дәрілік заттар мен қосалқы заттарды медицинада және фармацевтикада қолдану олардың сапасы мен қауіпсіздігіне белгілі бір жоғарылатылған талаптарды қояды. Бәсекеге қабілетті препараттар жоғары тиімділікпен ғана емес, ұзақ сақтау және пайдалану кезінде де тұрақты болуы керек. Сондықтан тұрақтылық дәрілік заттарға қойылатын негізгі талаптардың бірі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты табиғи жағдайда ұзақ сақтау кезінде *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін анықтау болды.

ҚР МФ, ЕАЭО Ф және ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы №ҚР ДСМ-20 бұйрығының «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» талаптарына сәйкес *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының сапа спецификациясы (25-кесте) анықталды.

Кесте 25-*Dracoscephalum nutans* L. эфир майының сапа спецификациясы

| Сапа көрсеткіштері | Ауытқу нормалары (Рұқсат етілген шегі) | Сынақ әдістері |
|-------------------------------|---|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Сипаттамасы | Ашық сары түсті, мөлдір, камфораға тән иісі бар, жылжымалы, мөлдір сұйықтық | Көрнекі түрде. ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8 |
| Эфир майының ерігіштігі | 96% этанолда ереді | ҚР МФ, I т. 1, 2.8.10 |
| Салыстырмалы тығыздығы | 0,910 г/см ³ -0,915 г/см ³ | ҚР МФ, I т. 1, 2.2.5 |
| Айналу бұрышы | +0,02 дейін | ҚР МФ, I т. 1, 2.2.7 |
| Сыну көрсеткіші | 1,488 | ҚР МФ, I т. 1, 2.2.6 |
| Қышқыл сан | 1,3 кем емес | ҚР МФ, I т. 1, 2.5.1 |
| Пероксид саны | $I_p = 1,13$ ммоль | ҚР МФ, I т. 1, 2.5.5 |
| Эфир майының құрамындағы су | Анықталмады | ҚР МФ, I т. 1, 2.8.5 |
| Микробиологиялық тазалығы | Препараттың 1 мл құрамында аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді. | ҚР МФ, I т. 1, 2.6.12, 2.6.13 |
| Сандық анықтау: 1,8 цинеол | 34% кем емес | ҚР МФ, I т. 1, 2.8.11 ҚР МФ т.1, 2.2.28 |
| Орау | 5 мл шыны құтыларға құйылды | НҚ сәйкес |
| Таңбалау | Қаптаманың бекітілген макетін қараңыз | НҚ сәйкес |
| Тасымалдау | МЕМЛІСТ 17768-90Е талаптарына сәйкес | НҚ сәйкес |

25-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------------|--|--------------|
| Сақтау | Толық толтырылған ауа өткізбейтін контейнерде, жарық түспейтін жерде сақталды. | ҚР МФ I, т.1 |
| Сақтау мерзімі | 18 ай | НҚ сәйкес |
| Негізгі фармакологиялық белсенділігі | Микробқа қарсы әсер | НҚ сәйкес |

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына сәйкес «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы талаптарына сәйкес» ұзақ мерзімді сынақты пайдалана отырып, 18 ай бойы *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының тұрақтылығын анықтауға сынамалар жүргізілді. Зерттеу жұмыстары жалғасуда.

Майдың сапасын бағалау критерийлері: сипаттамасы, иісі, ерігіштігі, идентификациясы, микробиологиялық тазалығы, негізгі заттардың сандық құрамы болды (26-кесте).

Кесте 26-*Dracoscephalum nutans* L. эфир майының сақтау мерзімін белгілеу

| Орау: 5 мл шыны құтыға құйылды Сынақтың басталу мерзімі: 10.2022 ж Сынақтың аяқталу мерзімі: 04.2024ж | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------------------|
| Сапа көрсеткіштері | Зерттеу шарттары | Зерттеулер әдісі | Нормалары | Бақылау кезеңдері, ай | | | | | | |
| | | | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 |
| Сипаттамасы | Температура (+18±2°C); Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5)%; | Көрнекі түрде. ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8 | Ашық сары түсті, мөлдір, камфора тән иісі бар, жылжымалы, мөлдір сұйықтық | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | Зерттеу жұмыстары жалғасуда |
| Иісі | | ҚР МФ, I т., 2.8.8 | Камфораға тән иісі бар | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| Ерігіштігі | | ҚР МФ, I т. 1, 2.8.10 | 96% этанолда ереді | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| Микробиологиялық тазалығы | | ҚР МФ I т., 2.6.12, 2.6.13 | Препараттың 1 мл құрамында аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді. | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| Сандық анықтау: 1,8-цинеол | | ҚР МФ, I т. 1, 2.8.11, ҚР МФ т.1, 2.2.28 | 34 % кем емес | 34,6% | 34,4% | 34,5% | 34,6% | 34,5% | 34,5% | |
| | | | | 34,5% | 34,5% | 34,5% | 34,5% | 34,5% | 34,5% | |
| | | | | 34,6% | 34,5% | 34,6% | 34,5% | 34,6% | 34,6% | |

Зерттеудің үшінші бөлімінде *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. ультрадыбыстық әсермен сығынды алудың параметрлері таңдалды: экстрагент-70% этанол ерітіндісі, 40 кГц ультрадыбыстық жиілікте, 30 минут бойы экстракция үрдісі 2 рет қайталанды. Алынған сығындылардың химиялық құрамы ЖТСХ әдісімен анықталынды. Алынған жыланбастың сығындылардың фенолдық қосылыстардың сандық құрамы бойынша айтарлықтай айырмашылықтар бар. *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. құрамындағы басым фенолдық қосылыстар сәйкесінше 44,76 және 19,54 мг/г розмарин қышқылы болып табылады. Сондай-ақ, *Dracosephalum nutans* L. үшін басым болып, кверцетин-3' - глюкозид (изокверцетин) 47,96 мг/г болып табылады.

Dracosephalum nutans және *Dracosephalum ruyschiana* L. эфир майлары гидродистилляция әдісімен алынды:

нәтижесінде, *Dracosephalum nutans* эфир майының шығымы 0,6% құрады, ал *Dracosephalum ruyschiana* шөбінде эфир майының іздері ғана табылғанына байланысты, оның химиялық құрамын одан әрі зерттеу мүмкін болмады. *Dracosephalum nutans* эфир майының химиялық құрамында келесі компоненттері табылды : 1,8-цинеол-34%, 2-барнанон – 9 %, эндо-борнеол - 2,5%, камфен – 2,6%, α -пинен-2,6%.

Dracosephalum nutans L. эфир майының тұрақтылығын (+18±2)°C температурада және салыстырмалы ылғалдылықта (60±5)% зерттеу кезінде микробиологиялық тазалықтың сапалық және сандық көрсеткіштері белгіленген шектерде болды. Анықталған сапа көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша эфир майының НК жобасы дайындалды (Қосымша II).

Қалыпты жағдай режимінде тұрақтылыққа жасалған спецификация көрсеткіштеріне сынау нәтижелері майды 18 ай сақтау мерзімін ұсынуға мүмкіндік береді. Зерттеу жұмыстары жалғасуда.

5 DRACOCERPHALUM NUTANS L. ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕ ГЕЛЬДІҢ ҚҰРАМЫН, ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ ГЕЛЬДІ ЗЕРТТЕУ

5.1 *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі гелдің құрамын жасау

Фармацевтика өнеркәсібінің бағыттарының бірі жоғары емдік әсері бар жаңа жоғары тиімді дәрілік формаларды жасау және медицинаға енгізу болып табылады. Олардың бірі - гелдер, олар бірқатар артықшылықтармен сипатталады: терінің рН-ына жақын, ұзақ әсер етеді, тез сіңеді, тез дайындалады және т.б. [137].

Әдеби шолудың 1.3 бөлімінде көрсетілгендей ҚР фармацевтикалық нарығына маркетингтік талдау жүргізу нәтижесінде еліміздің дәрілік заттар мемлекеттік реестрінде отандық өндірістен микробқа қарсы бірде бір гел тіркелмеген (2024ж ақпандағы мәліметтер бойынша).

Гелдер дәрілік форма ретінде жақпа майлармен салыстырғанда біршама артықшылықтарға ие және гел түзуші компоненттердің арқасында салқындатқыш әсер ете алады. Сонымен қатар, гелдер сыртқы қолдануға арналған ең оңтайлы дәрілік формалардың бірі болып табылады, өйткені олар химиялық табиғаты, агрегаттық күйі, қолданылуы, биологиялық белсенділігі бойынша әртүрлі компоненттерді біріктіре алады [138]. Гелдің барлық консистенцияның 80% судан тұрса, қалған 20% әсер етуші және қосалқы заттардан тұрады. Бұл тұтқыр ортада физика-химиялық процестер (гидролиз, тотығу және т.б.) әлдеқайда баяу жүретіндігімен түсіндіріледі. Гел түріндегі дәрі-дәрмектер ашық жаралар мен ірінді аймақтарға жақсы жағылады [139]. Олардың негізгі артықшылықтары: тері бетіне біркелкі таралады, тез сіңіріледі, киімде із қалдырмай толық кеуіп кетеді. Осыған байланысты гелдердің ассортиментін кеңейтуге бағытталған зерттеулер Фармацияның қазіргі даму кезеңінде өзекті және даму болашағы зор бағыт болып табылады [140].

Заманауи гелдер үшін келесі көрсеткіштер қажет: олар қажетті фармакологиялық әсерді көрсетуі, біртекті болуы, дұрыс ұсынылуы, оңтайлы бөлшектерінің өлшемі болуы, сақтау және тасымалдау кезінде тұрақты болуы, оңтайлы рН және реологиялық қасиеттерге ие болуы, микробиологиялық тазалығы болуы керек. Сонымен қатар, ұзақ уақыт қолданғанда ол улы немесе аллергиялық реакцияларды көрсетпеуі керек. Дайындалған гел Қазақстан Республикасы МФ талаптарына сай болуы керек [141-143].

Dracoscephalum nutans L. шөбінің фармакологиялық белсенділігін ескере отырып, оның эфир майы негінде дерматологиялық ауруларды емдеуге арналған гел жасау перспективті болып табылады. *Dracoscephalum nutans* L. шөбінің эфир майының негізінде микробқа қарсы гелдің оңтайлы құрамын, өндіру технологиясын және стандарттауын әзірлеу алғаш рет жүзеге асырылады.

Гелдер үшін қосалқы заттарды (субстанцияларды) таңдау тиімділігі мен қауіпсіздігіне, белсенді заттың биожетімділігіне, белсенді затпен үйлесімділігіне, құрылымдық және механикалық қасиеттеріне, сонымен қатар микробиологиялық тұрақтылыққа негізделген.

Фармация мектебінің зертханасында, микробқа қарсы әсері бар *Dracosephalum nutans* L. өсімдік шикізатының эфир майы негізінде жасалған гельдің құрамы мен технологиясын зертханалық өңдеу бойынша зерттеу жұмыстары жүргізілді.

Терінің бет жағының бактериялық ластануы-тері зақымдалған кезде пайда болады. Осмостық белсенділіктің арқасында гельдер қабыну экссудатының ағып кетуіне ықпал етеді, сонымен қатар терінің зақымдалған аймағының бетінде қорғаныс қабықшаларын құрайды, сондықтан гидрофильді гельдерді қолдану жара ылғалды болған кезде емдеудің бірінші кезеңінде оңтайлы.

Әдеби деректерде гельдердің негізі ретінде көбінесе целлюлоза эфирлері қолданылады [144]. Олар қосалқы заттарға қойылатын барлық талаптарға сәйкес келеді және басқа полимерлерге қарағанда бірқатар артықшылықтарға ие. Целлюлоза эфирлерінің гельдері-тұтқыр, құрылымды, мөлдір, белсенді затты жақсы босатып шығарады, резорбцияны қамтамасыз етеді, биологиялық зияны жоқ және көптеген дәрілік заттармен үйлесімді, тітіркендіргіш әсері жоқ, шырышты қабаттардың секрецияларымен біртекті қоспалар түзуге қабілетті, адсорбциялық қасиеттерге ие, экссудаттарды жақсы сіңіреді және осылайша өңделетін бетті тазартады. Оларға метилцеллюлоза (МЦ), этилцеллюлоза (ЭЦ), пропицеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), натрий карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ) және т.б. жатады. Қосалқы заттардың физикалық қасиеттері келесі 27-кестеде келтірілген.

Кесте -27 Қосалқы заттардың физикалық қасиеттері

| № | Қосалқы заттар | Физикалық қасиеттері | Сілтемелер |
|---|------------------------------|--|------------|
| 1 | Карбопол-940 | Ақ ұнтақ, сумен әрекеттесіп коллоидты ерітінді түзеді. | 145 |
| 2 | Натрий КМЦ | Ақшыл сары, өзіне тән иісі бар талшықты ұнтақ. Ыстық және суық суда еріп, коллоидты ерітінділер түзеді. | 146 |
| 3 | Метилцеллюлоза (МЦ) | Ақ, сарғыш-ақ ұнтақ немесе түйіршіктер, кептіруден кейін гигроскопиялық, іс жүзінде ыстық суда, ацетонда, сусыз этанолда және толуолда ерімейді. Ол суық суда еріп, коллоидты ерітінді түзеді. | 147 |
| 4 | Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) | Ақшыл ұнтақ. Ол суық суда еріп, коллоидты ерітінді түзеді. | 148 |
| 5 | Твин-80 | Мөлдір сарғыш сұйықтық немесе балауыз тәрізді қатты заттар. Суда ериді және сумен де, маймен де жақсы араласуға қабілетті. | 149 |
| 6 | Глицерин | Тұтқыр, иіссіз және түссіз сұйықтық тәтті дәмге ие. | 150 |

Негіз ретінде гидрофильділігімен сипатталатын бір компонентті негіздер таңдалды: Карбопол-940 (№1-4 композициялар), натрий КМЦ (№5-8 композициялар), метилцеллюлоза (9-11 композициялар),

Карбоксиметилцеллюлоза (12-14 композициялар). Na-КМЦ гелге қажетті консистенция мен текстураны беруге көмектесетін гел түзуші. Оның бұл қасиеті теріге немесе басқа беттерге ыңғайлы және жеңіл жағуды қамтамасыз ету үшін дәрілік гелдер үшін өте маңызды. Na-КМЦ гелдегі ылғалды сақтауға көмектеседі, әсіресе терінің құрғақтығын немесе тітіркенуді емдеу кезінде. Na-КМЦ гелдің адгезиясы мен әсер ету ұзақтығын арттыруға көмектесетіндіктен, ол дәрілік заттың тиімділігін арттырып, дәрілік құралдан белсенді заттың босап шығуын тездетеді [151]. Сондай-ақ, Е. Рыбин және басқа авторлардың еңбектерінде Na-КМЦ гелдің теріге немесе басқа беттерге жақсырақ жабысуына көмектеседі, бұл оның ұзақ әсер ету қабілетін және белсенді ингредиенттерді сіңіру қабілетін жақсартады [152].

Карбопол қышқылдық қасиет көрсетеді, сондықтан оны бейтараптандыру үшін натрий гидроксиді пайдаланылды. Глицерин гелдің пластикасын жоғарылату үшін қолданылды. Гелдің құрамында глицериннің болуы, гелді теріге жаққан кезде алдымен эпидермистің жоғарғы қабаттары ылғалдандырылады, ал артынан аквапориндер (су арналары) ашылады, осылайша гел терінің терең қабаттарына енеді [153]. Гелдің құрамын жасауда эмульгатор ретінде твин-80 пайдаланылды. Эмульгатор үлгілердің агрегативті тұрақтылығын арттыру үшін және олардың сақтау мерзімі ұзарту үшін қолданылды [154].

Гелді жасау технологиясы екі кезеңнен тұрды: гел негізін еріткіште еріту және оған белсенді затты енгізу. Белгілі бір мөлшерде тазартылған су бөлме температурасында өлшеп алынған негіздің үстіне құйылып, ісіну үшін бірнеше минутқа қалдырылды. Содан кейін қалған тазартылған суды қосып, гомогенизацияланды. Карбопол қосылған масса 10% натрий гидроксиді ерітіндісімен рН 6,0 - 7,5 дейін бейтараптандырылды. Содан кейін қалған қосымша заттар енгізіліп, дайын гел массасы белсенді затпен біріктірілді. Модельдік құрамдар гелдің органолептикалық сипаттамаларына, біртектілігіне, рН және тұрақтылығына негізделген. 28,29,30-кестелерде үлгілердің құрамы, олардың органолептикалық сипаттамалары және тұрақтылығы туралы мәліметтер келтірілген.

Кесте 28- *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негіздегі гель модельдерінің құрамы

| Компоненттер | Эфир майы және қосалқы заттардың сандық құрамы, г | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Атқаратын қызметі | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| <i>Dracoscephalum nutans</i> L. өсімдік шикізатының эфир майы | Әрекет етуші зат | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| Карбопол-940 | Гель түзуші | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Натрий КМЦ | Гель түзуші | - | - | - | - | 10,0 | 15,0 | 20,0 | 25,0 | - | - | - | - | - | - |
| Метилцеллюлоза (МЦ) | Гель түзуші | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,25 | 0,5 | 1,0 | - | - | - |
| Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) | Гель түзуші | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 5,0 | 10,0 | 15,0 |
| Твин-80 | Эмульгатор | - | - | - | 3,0 | 3,0 | - | 1,0 | 3,0 | 1,0 | - | - | - | 1,0 | - |
| 10% NaOH | Қышқылдылықты реттеуші | рН 6,0-7,5 дейін | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Глицерин | Пластификатор | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Тазартылған су | Еріткіш | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін | 100-ге дейін |

Кесте 29-Композицияларды визуалды бағалау

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Сыртқы түрі | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| | Біртек ті ақ гель | Біртект і ақ гель | Біртект і ақ гель | Біртект і ақ гель | Түссіз бірте кті гель | Түссіз бірте кті гель | Түссіз біртекті гель | Түссіз біртект ті гель | Біртект ті ақ гель | Біртект і ақ гель | Біртекті ақ гель | Түссіз біртекті емес гель | Түссіз біртект і емес гель | Түссіз біртекті емес гель |

Кесте 30-Құрамдарды тұрақтылық бойынша бағалау

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| 24 сағ кейінгі тұрақтылығы | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| | Тұра қты | Тығыз дау, тұрақ ты емес | Тығыз дау. Тұрақ ты емес | Көбік тенге н, тұрақ ты емес | Сұйы қ. Тұрақ ты емес | Скраб тәрізді, тұрақс ыз | Тұрақт ы | Тығыз дау, тұрақты емес | Сұйық. Тұрақт ы емес м | Сұйы қ. Тұрақ ты емес | Скраб тәрізді, тұрақт ы емес | Женте ктеліп қалды, тұрақт ы емес | Жен тектеліп қалды, қалды, тұрақт ы емес | Женте ктеліп қалды, тұрақт ы емес |

28-кестеде келтірілген деректер негізінде № 2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14 модель үлгілері зерттеуден шығарылды, өйткені олар коллоидтық тұрақтылықты бағалау кезінде тұрақсыздығымен, төмен икемділігімен сипатталды, сондықтан бұл үлгілерге әрі қарай зерттеу жүргізілмеді.

Барлық гель үлгілерін 24 сағаттан кейін қарағанда гельдік масса түзілгенін байқадық.

Алынған гель үлгілерін сипаттау.

№1 құрам Гель дайын болған кезде, ақшыл түсті, балғын, камфораға тән иісі бар, біркелкі массаға айналды.

№2 Гель дайын болған кезде, ақшыл түсті, камфораға тән иісі бар, консистенциясы тығыздау, жабысқақ, органолептикалық қасиеттерінің жеткіліксіздігі байқалды.

№3 Гель дайын болған кезде, ақшыл түсті, камфораға тән иісі бар, консистенциясы тығыздау, теріге нашар жағылатыны байқалды.

№4 Гель дайын болған кезде, ақшыл түсті, камфораға тән иісі бар, бетінде аздап көбігі бар гель түзілді.

№5 Гель дайын болған кезде, түссіз, камфораға тән иісі бар, консистенциясы сұйық гель түзілді. Бұл гелді біркелкі жағуды қиындатады.

№6 Гель дайын болған кезде, түссіз, камфораға тән иісі бар, теріге скраб тәрізді жағылатын, органолептикалық қасиеттерінің жеткіліксіздігі байқалды.

№7 Гель дайын болған кезде, түссіз, мөлдір, камфораға тән иісі бар, біркелкі массаға айналды.

№8 Гель дайын болған кезде, түссіз, камфораға тән иісі бар, консистенциясы тығыз, теріге нашар жағылатын масса пайда болды.

№9 Гель дайын болған кезде, өте сұйық, ақшыл түсті, көбік тәрізді масса пайда болды. Органолептикалық қасиеттерінің жеткіліксіздігі байқалды.

№10 Гель дайын болған кезде, құрамның консистенциясы сұйықтау болды, теріге біркелкі жағылмайтын, көбік тәрізді масса пайда болды.

№11 Гель дайын болған кезде, ақ түсті, камфораға тән иісі бар, теріге скраб сияқты жағылатын масса пайда болды.

№12,13,14 құрамдар гель үлгілері дайын болған кезде, алынған үлгілердің барлығы жентектеліп кетті. Сондай - ақ, теріге жағылғанда жабысқақ әсерге ие болды. Гельдерді визуалды бақылағанда консистенциясы біркелкі болмады.

Осылайша, жұмсақ дәрілік формада (біркелкілік, тұрақтылық, рН) талаптарына сәйкес келетін оңтайлы композициялар №1 және №7 үлгілік композициялар болды. Ары қарайғы зерттеулер осы екі үлгімен жүргізілді.

5.2 *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі гель құрамының агрегаттық тұрақтылығын зерттеу

Алынған дисперсті жүйелердің сапасын бағалаудың маңызды көрсеткіші кинетикалық, агрегативті және конденсациялық тұрақтылықтың жиынтығымен анықталатын тұрақтылық болып табылады. Заманауи талаптарға сәйкес, құрамында өсімдік эфир майы бар жақпамайлар мен гельдерді сақтау кезінде консистенциясын өзгертпеуі және қабыршақтанбауы керек. Алынған дәрілік

формалардың аймақтық температура ауытқуларын көрсететін температурада тұрақты болуы маңызды. Берілген параметрлерге құрылымдық-механикалық көрсеткіштеріне сәйкес келетін композицияларды алу кезінде температураның өзгеруімен бірге зерттелетін үлгілерді центрифугалау арқылы сұйық фазаны (май, су және басқа компоненттер) оқшаулау мүмкіндігі зерттелді [155].

Талданатын гель үлгілері центрифугалау әдісімен сұйық фазаны (су және басқа компоненттер) оқшаулау қабілетін зерттеді. 5 мл мөлшеріндегі гель үлгісі өлшеніп, центрифугалау түтіктері ротор 6М.05 түрі типіндегі сыйымдылығы 15 мл және CENTIFUGE cm 6М (Латвия) маркадағы центрифугаға орналастырылды. Үлгілер 5 минут ішінде, 3000 айн/мин жылдамдықта центрифугаланды. Судың және басқа сұйық компоненттердің бөліну қабілеті келесі формулада көрсетілген кинетикалық тұрақтылық коэффициентімен сипатталады:

$$K_k = \frac{H_1}{H_2}, \quad (10)$$

мұндағы,

K_k – кинетикалық тұрақтылық коэффициенті;

H_1 – бөлінген фаза қабатының биіктігі;

H_2 – гель қабатының биіктігі.

№1 және №7 гель композициясы үшін мыналар анықталды: әр түрлі температуралық режимдерде белгілі бір уақыт бойы сақтау кезінде 3 кезеңдегі агрегативті тұрақтылық, содан кейін центрифугалау; центрифугалаудан кейін бөлінген сұйықтық қабатының (H_1) биіктігінің бүкіл эмульсия қабатының биіктігіне (H_2) қатынасын есептей отырып, кинетикалық тұрақтылық мәндері 31-кестеде келтірілген.

Кесте - 31 *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі зерттелетін гельдердің агрегативті тұрақтылығы

| <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майы негізіндегі гелдің құрамы | 3000 айн / мин кезінде гелді центрифугалау | | |
|--|--|-------------------|---------------------|
| | Сақтаудан кейін | | |
| | 20 ⁰ С | 30 ⁰ С | тоңазытқыш камерада |
| №1 құрам | - | - | - |
| №7 құрам | - | - | - |
| Қабықшалану | 0/- | 0/- | 0/- |
| Ескерту: кк-кинетикалық тұрақтылық коэффициентінің мәні; қабықшалану " – "- жоқ; " + " - иә. | | | |

Зерттелетін үлгілер үшін кинетикалық тұрақтылық коэффициентінің мәні 0-ге тең, өйткені центрифугалаудан кейінгі фазалық қабықшалану байқалмайды және бөлінген фазаның биіктігі (H_1) 0-ге тең. Зерттеу барысында *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі гелдің үлгілері агрегативті тұрақты жүйе екендігі анықталды.

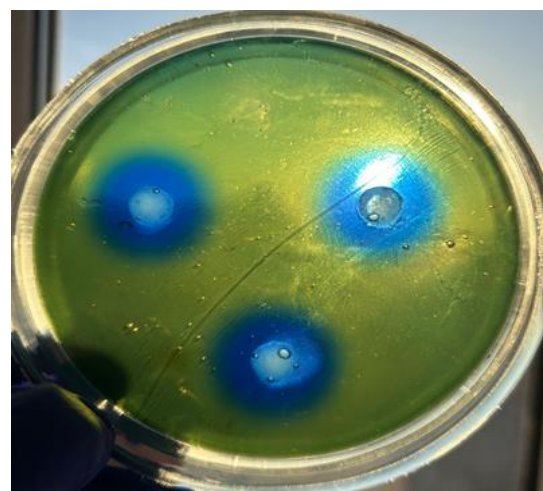
5.3 *Dracocephalum nutans* L. гелінен 1,8-цинеолдың босап шығуын анықтау

2% агар ерітіндісін дайындау

Нақты мөлшерді (2,00 г) бактериологиялық агарды көлемі 250 мл ыстыққа төзімді конустық колбаға салып, оған 100 мл тазартылған су қосып, қайнаған су моншасында 10-15 минут бойы араластыра отырып қыздырып, толық еріту қажет. Ыстық агар ерітіндісіне 10 мл 0,1% метилен көк индикатор ерітіндісін қосады (агар ерітіндісі қою жасыл түске өтеді). Ыстық агарды бірден 3 Петри табақшасына бірдей көлемде құйылып, тоңазытқышта желе пайда болғанша қатып қалу үшін қалдырылды. Жақпа май негізінен белсенді заттың бөлінуін зерттеу термостатта 3 сағат бойы «Агарға тікелей диффузия» әдісімен жүргізілді. Бояғыш ингредиент ретінде метилен көгі пайдаланылды, өйткені 1,8-цинеол босатылған кезде агарды қою көк түске бояйды. 2% агар ерітіндісін дайындап, Петри табақшаларына құйып, бір сағат бойы суытып, содан кейін диаметрі 8,5 мм шұңқырларды тесіп алып, олардың ішіне массасы 0,25 г әр түрлі негіздік құрамы бар эфир майы негізіндегі гельдер салынып, $36,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$ температурада 3 параллель алынды. Агарға диффузия дәрежесі аймақтардың түсінің қою көк түске өзгеруімен көзбен бағаланды [156]. Нәтижелер келесі 17 суретте көрсетілген.



А



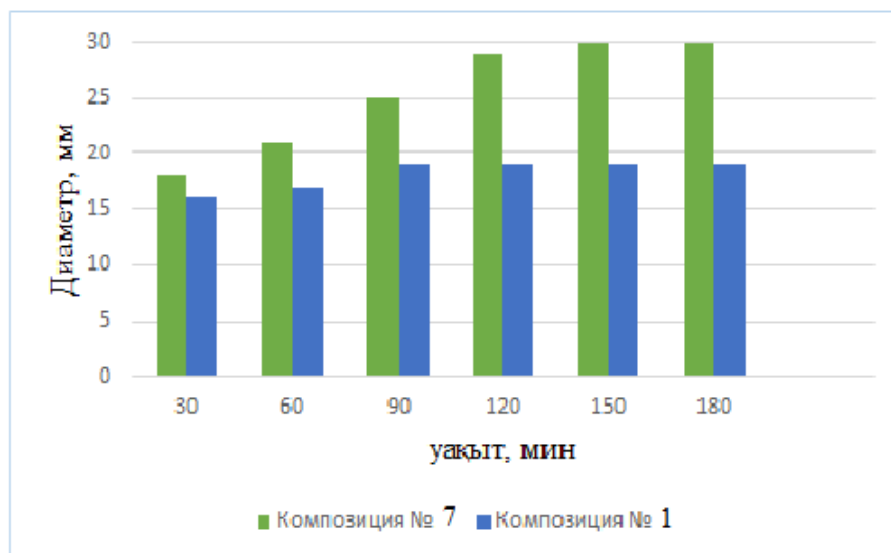
Б

А-№1 үлгі, Б- №7 үлгі

Сурет 17 - «Агарға тікелей тікелей диффузия» әдісі бойынша №1 және №7 композициялардан 1,8-цинеолдың босап шығуын зерттеу

Гельдік композициялардан белсенді заттың босап шығу кинетикасы бойынша жүргізілген тәжірибелер №7 гидрофильді негіздің ең жақсы биофармацевтикалық көрсеткіштерге ие екендігін көрсетті, гельден 1,8-цинеолдың босап шығу жылдамдығы тандалған тасымалдаушының табиғатына байланысты, ол 31-суретте анық көрсетілген. Сәйкес кинетикалық қисықтардың

табиғаты эксперимент басталғаннан кейін үш сағат ішінде сызықты түрде өзгеріп, келесі ингредиенттерден тұратын №7 бірінші максимум базаға жетеді: (натрий карбоксиметилцеллюлозасы, твин -80, тазартылған су және глицерин) №1 негіз (Карбопол-940, тазартылған су, 10% NaOH және глицерин) қанықтыру иығына жетеді де, содан кейін монотонды тегіс өсу үрдісіне ие болады. Белсенді ингредиенттің босап шығуы №1 негіз үшін байқалған жоқ (18-сурет).



Сурет 18 - «Агарға тікелей диффузия» әдісімен гельдік композициялардан эфир майы негізінде жасалған гелдің босап шығу кинетикасы

Осылайша, босату қарқындылығына белгілі бір факторлар, негіздің табиғаты және дәрілік форманы дайындау әдістері әсер етеді. Тәжірибелік зерттеулерге сәйкес №7 модель белсенді зат 1,8-цинеолияның «Агарға тікелей диффузия арқылы» босап шығу кинетикасы бойынша ең жақсы көрсеткіштерге ие.

5.4 *Dracosephalum nutans* L. шөбінің эфир майы негізіндегі гелдің реологиялық қасиеттерін анықтау

Dracosephalum nutans L. эфир майы негізіндегі гелдердің реологиялық қасиеттері Брукфильда NDJ-1F роторлы маркалы визкозиметрде зерттелінді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде, *Dracosephalum nutans* L. эфир майы негізінде жасалған гелдердің рационалды құрамдарын анықталынды. Құрылымдық-механикалық қасиеттерді зерттеу үшін, гелдің екі модельдік үлгісі зерттелінді (1-үлгі) және (7-үлгі). Құрылымдары 32-кестеде келтірілген. Механикалық күштердің әсерінен гелдердің көпшілігі қайтымды деформациясы бар серпімді денелер сияқты әрекет ететіні белгілі [157]. Сонымен қатар, жағдайлардың өзгеруімен, оның ішінде деформациялық күш (ығысу кернеуі), ағын жылдамдығы (жылжу жылдамдығының градиенті), заттардың физикалық-химиялық табиғаты, температура, гомогенизация дәрежесі және

басқа айнымалы факторлар, гельдердің тұтқырлығы айтарлықтай кең шектерде өзгереді.

Кесте 32-Эфир майы негізіндегі зерттеуге арналған гелдің үлгілерінің құрамы

| Үлгілер | Модель үлгілердің құрамы |
|----------|--|
| Үлгі № 7 | Na-КМЦ 20,0 г, глицерин 10,0 г, твин-80 1,0 г, тазартылған су 100,0 г дейін |
| Үлгі № 1 | Карбопол-940 1,0 г, 10% NaOH 10,0 г, глицерин 10,0 г, тазартылған су 100,0 г дейін |

Осыған байланысты гель негізінің үлгілерінің реологиялық көрсеткіштерін зерттеу қызығушылық тудырды. Зерттеулер Е.А. Бөкетов атындағы ҚарУ базасында Брукфильда NDJ-1F роторлы визкозиметрде жүргізілді. Ығысу кернеуінің көрсеткіштері мен тұтқырлық мәндері цилиндрдің әр айналу жылдамдығы (S-28) үшін вискозиметр бағдарламасына сәйкес автоматты түрде алынды. 33 және 34-кестелерде зерттелетін гельдердің тұтқырлығының температураның өзгеруіне тәуелділігі көрсетілген.

Кесте 33-На КМЦ негізіндегі гелдің тұтқырлығының температураның өзгеруіне тәуелділігі

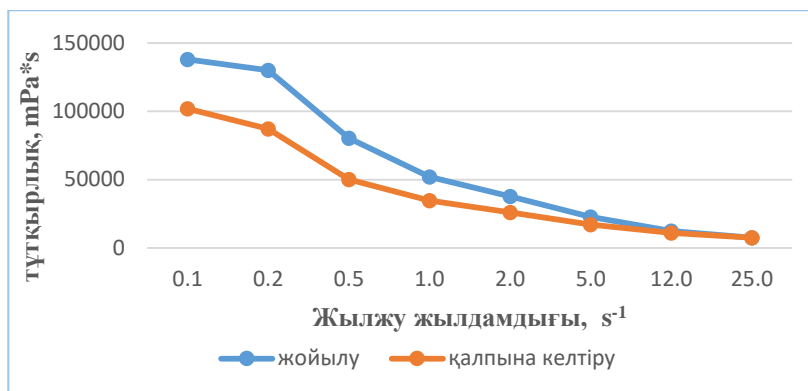
| Жылдамдық, айн/мин | Тұтқырлық, mPa*s | Температура, °C | Шпиндель |
|-----------------------|------------------|-----------------|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 0,5 | 138080 | 20°C | 29 |
| 1 | 130160 | | |
| 2 | 80470 | | |
| 5 | 52123 | | |
| 10 | 37766 | | |
| 20 | 22717 | 30°C | |
| 50 | 12591 | | |
| 100 | 7620 | | |
| 0,5 | 137950 | | |
| 1 | 97745 | | |
| 2 | 67016 | | |
| 5 | 46804 | | |
| 10 | 33014 | | |
| 20 | 19389 | | |
| 50 | 10771 | | |
| 100 | 6543,3 | 40°C | |
| 0,5 | 134780 | | |
| 1 | 86745 | | |
| 2 | 54860 | | |
| 5 | 41894 | | |
| 10 | 24249 | | |
| 20 | 16621 | | |
| 50 | 9243,6 | | |
| 100 | 5589,9 | | |

Кесте 34–Карбопол негізіндегі гельдің тұтқырлығының температураның өзгеруіне тәуелділігі

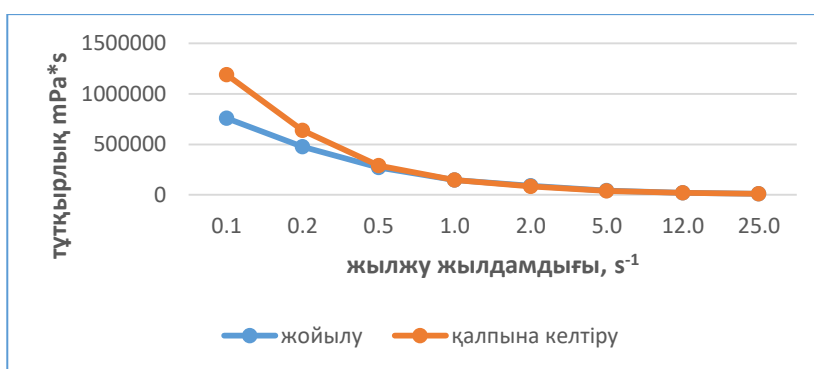
| Жылдамдық, айн/мин | Тұтқырлық, мПа*s | Температура, °C | Шпиндель | | |
|-----------------------|------------------|-----------------|----------|------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| 0,5 | 757520 | 20°C | 29 | | |
| 1 | 475135 | | | | |
| 2 | 271490 | | | | |
| 5 | 147800 | | | | |
| 10 | 88366 | | | | |
| 20 | 41884 | | | | |
| 50 | 18972 | | | | |
| 100 | 9796,7 | | | | |
| 0,5 | 861840 | | | 30°C | |
| 1 | 569370 | | | | |
| 2 | 286560 | | | | |
| 5 | 161470 | | | | |
| 10 | 96962 | | | | |
| 20 | 46270 | | | | |
| 50 | 21261 | | | | |
| 100 | 11184 | | | | |
| 0,5 | 950530 | 40°C | | | |
| 1 | 604225 | | | | |
| 2 | 336866 | | | | |
| 5 | 220090 | | | | |
| 10 | 91657 | | | | |
| 20 | 50540 | | | | |
| 50 | 22078 | | | | |
| 100 | 12247 | | | | |

33,34-кестелерден байқағанымыздай, тұтқырлық мәндері цилиндрдің температурасы мен жылдамдығына тікелей байланысты. Температураның 20°C-тан 40°C-қа дейін жоғарылауымен тұтқырлықтың төмендеу бағытында айтарлықтай өзгеруі байқалады (7-үлгі). Жұмсақ дәрілік түрдің консистенциясын бағалау үшін 20°C (гельдерді сақтаудың болжамды температурасы) кезінде 0,1–ден 25с⁻¹-ге дейінгі жылжу жылдамдығының диапазонында оның өтімділігінің реограммалары жасалады. Көрсетілген параметрлер құрамның буып-түю кезінде тубаларды толтыру қабілетін, тубалардан сығылу қабілетін және жұмсақ дәрілік түрдің басқа да технологиялық қасиеттерін көрсетеді.

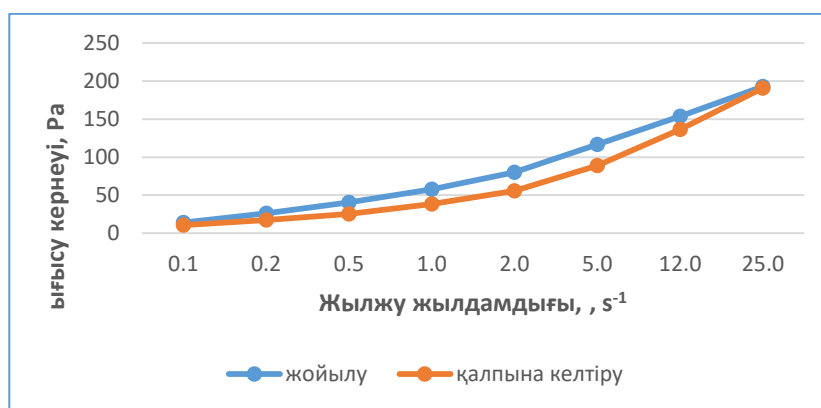
Жыланбастың эфир майы негізіндегі гельдер үлгісі үшін алынған мәндер ығысу кернеуі мен тұтқырлықтың орташа мәндерінің қолданылатын жылдамдық градиентіне тәуелділігінің графиктерін құру үшін пайдаланылды (19,20,21,22-суреттер), олар жүйенің ағынының түрін және тиксотропты қасиеттердің болуын бағалайды.



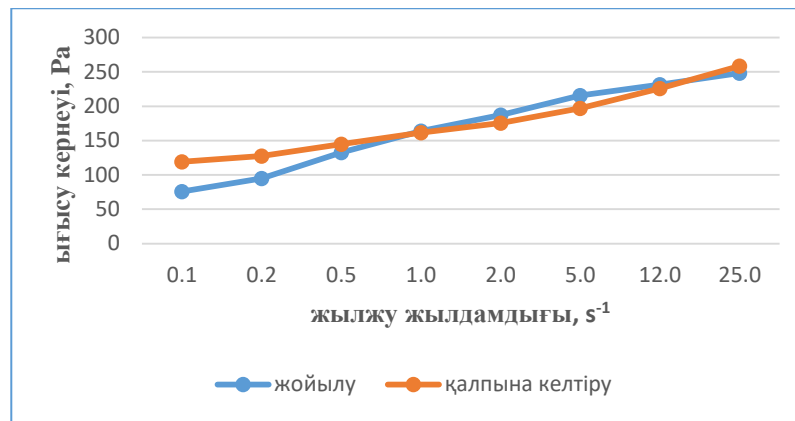
Сурет 19 - *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы мен Na-КМЦ негізіндегі гельдің тиімді тұтқырлығының 20°C температурадағы жылжитын ағысының жылдамдық градиентінен тәуелділігі (7-үлгі)



Сурет 20 - *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы мен карбопол негізіндегі гельдің тиімді тұтқырлығының 20°C температурадағы жылжитын ағысының жылдамдық градиентінен тәуелділігі (1-үлгі)



Сурет 21- *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы мен Na-КМЦ негізіндегі гельді зерттеу үлгісі үшін жылжитын ағыстың жылдамдық градиентінің жылжу кернеуінен тәуелділігіндегі гистерезистік эффектілер (7-үлгі)



Сурет 22 - *Dracosephalum nutans* L. эфир майы мен карбопол негізіндегі гельді зерттеу үлгісі үшін жылжитын ағыстың жылдамдық градиентінің жылжу кернеуінен тәуелділігіндегі гистерезистік эффектілер (1-үлгі)

19, 20-суреттерден көрініп тұрғандай, біз зерттеген барлық негіз және гель үлгілері үшін тұтқырлықтың тиімді мәндерінің ығысу жылдамдығы мәндеріне кері пропорционалды тәуелділігі бүкіл жылдамдық диапазонында байқалады. Ағын қисығы жүйенің жойылуын сипаттайтын «жойылу» қисық жүйенің қалпына келуін сипаттайтын «қалпына келтіру» қисықтан ерекшеленетінін көрсетеді. Қисықтардың бұл орналасуы бұрын қолданылған кернеудің әсерінен құрылымның күшті әлсіреуінен кейінгі қалдық деформацияның сақталуымен түсіндіріледі. Зерттелетін негіз және гель үлгілерінің тиксотропты қасиеттерін зерттеу үшін осы үлгілердің деформациясы нәтижесінде алынған қисық сызықтарды «жылжу жылдамдығы – ығысу кернеуі» координаталарында тұрғызылды (21,22-сурет). Тиксотропты жүйенің бұл әрекеті әдетте гистерезис деп аталады, ал осы процестерді көрсететін реограмма «гистерезис циклі» деп аталады. Зерттелетін объектілер үшін тиксотропия құбылысының болуының графикалық дәлелі. №7 үлгіде гистерезис ілмегі байқалды және геледе құрылым жылдам қалпына келтірілгенін атап өткен жөн (жойылу циклі жоғарылаумен бірдей дерлік, бірақ онымен қабаттаспайды). №7 үлгілердің алынған қисықтары (ағын реограммалары деп аталады) сызықты емес және «өсетін» сызықпен сипатталады. «Қалпына келтіру» қисығы бұрын қолданылған кернеудің әсерінен құрылымның күшті әлсіреуінен кейін қалдық деформацияны сақтайтын жүйенің бұзылуын және қалпына келуін сипаттайды. «Қалпына келтіру» қисықтардың болуы (21-сурет) зерттелетін №7 үлгінің тиксотропты қасиеттері бар екенін көрсетеді. Бұл №7 үлгі жақсы таралу қабілетімен және тубалардан сығу мүмкіндігімен сипатталады дегенді (35-кесте) білдіреді.

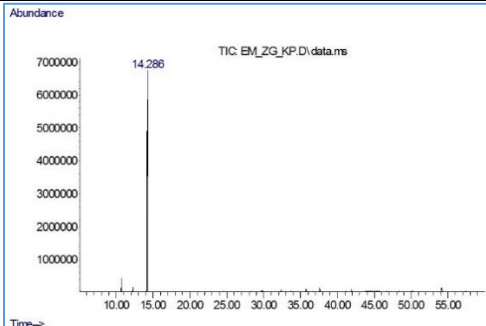
Кесте 35-*D. nutans* L. эфир майына негізделген гельдің оңтайлы құрамы

| Қосалқы заттар | Функционалдық белгілері | Қосалқы заттар мен белсенді заттың мөлшері (г) | Нормативтік құжат |
|--|-------------------------|--|--|
| <i>Dracosephalum nutans</i> L. шөбінің эфир майы | белсенді зат | 5,0 | Сапа спецификациясы |
| Натрий КМЦ | гель түзуші | 20,0 | БФ |
| Глицерин | пластификатор | 10,0 | ҚР МФ I |
| Твин-80 | эмульгатор | 1,0 | (ҚР МФ 1т., 2.6.12. 173 б., ҚР МФ 2т., 432 б.) |
| Тазартылған су | еріткіш | 100-ге дейін | ҚР МФ I |

ГХ-МС әдісімен эфир майы негізіндегі №7 үлгідегі гельдің құрамындағы 1,8- цинеолдың сандық құрамы анықталды (36-кесте) Agilent 5975с массалық селективті детекторы бар Agilent 7890А газ хроматографы қолданылды.

Талдау келесі жағдайларда жүргізілді: бағана типі - Rxi-5ms, бағананың ұзындығы 30 м; бағананың диаметрі - 0,25 мм; бағанадағы адсорбентінің қалыңдығы – 0,25 μм; буландырғыш температурасы – 250 °С; термостаттың температурасы – 60-300°С; газ – тасымалдағыш – гелий; тасымалдаушы газ шығыны – мл/мин; бағандағы газ қысымы 5,5 кПа; үлгінің көлемі – 0,2 мкл. Нәтижелерді өңдеу GS – MSDData analysis бағдарламасының көмегімен автоматты түрде жүргізілді. 1,8 цинеолдың ұсталу уақыты– 14,28 мин.

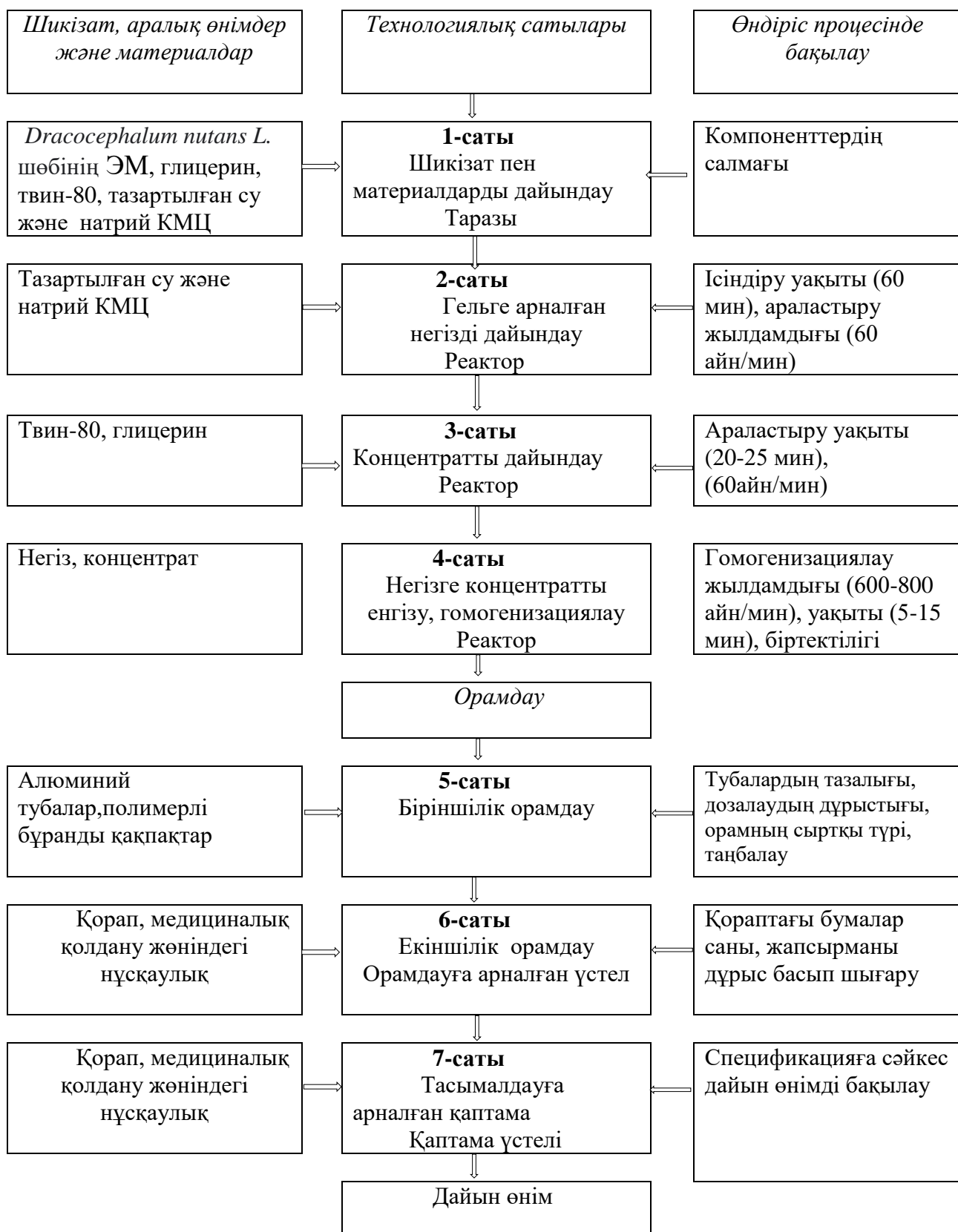
Кесте 36-№7 гель үлгісіндегі 1,8- цинеолды сандық анықтау

| Үлгінің № | Үлгінің атауы | Үлгінің хроматограммасы | 1,8-цинеолдың үлесі,% |
|-----------|----------------------------|--|-----------------------|
| 1 | Эфир майы негізіндегі гель |  | 21 |

5.5 *Dracosephalum nutans* L эфир майы негізіндегі гельдің технологиясын жасау

Зерттеулер негізінде келесі кезеңдерден тұратын гелді алудың оңтайлы технологиясы әзірленді: бөлмені санитарлық өңдеу, құрал-жабдық, технологиялық киім, тазартылған суды дайындау, белсенді затты (*Dracosephalum nutans* L. шөбінің эфир майы) және гель негізін, глицеринді дайындау, гомогенизациялау, орау және таңбалау.

Dracoscephalum nutans L. эфир майы негізінде гельді алудың технологиялық сызбанұсқасы 23-суретте көрсетілген.



Сурет 23 - *Dracoscephalum nutans* L. шөбінің эфир майы негізінде гель алудың технологиялық сызбанұсқасы

5.6 *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізінде гельдің сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін анықтау

ҚР МФ, ЕАЭО Ф және ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы №ҚР ДСМ-20 бұйрығының «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» талаптарына сәйкес эфир майы негізінде микробқа қарсы гель көрсеткіштерінің сапа спецификациясы (37-кесте) анықталды.

Кесте 37 - *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізінде микробқа қарсы гель көрсеткіштерінің сапасы

| Сапа көрсеткіштері | Ауытқу нормалары (Рұқсат етілген шегі) | Сынақ әдістері |
|------------------------------|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Сипаттамасы | Түссіз, мөлдір, камфораға тән иісі бар, гель тәрізді масса | ЕАЭО Ф, т.1, б.1, 2.1.6.0., ҚР МФ, т.1, б.547 |
| Идентификация -эфир майы | Метилен көгін қосқанда көк түс пайда болды | ҚР НҚ сәйкес сапалық реакция |
| pH | pH=6,0-7,5 | ЕАЭО Ф, т.1, б.1, 2.1.2.3 ҚР МФ, т.1, 2.9.7 |
| Гельдің біркелкілігі | Біркелкі | ЕАЭО Ф т.1, б.1, 2.1.9.10 ҚР МФ, т.1. |
| Микробиологиялық тазалығы | Препараттың 1 г құрамында аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді. | ЕАЭО Ф т.1, б.1, 2.1.9.10 ҚР МФ, т. 1, 2.6.12, 2.6.13 |
| Сандық анықтау: 1,8 - цинеол | 0,20%-кем емес | Газды хроматографиясы ЕАЭО Ф т.1, б.1, 2.1.2.27 ҚР МФ т.1, 2.2.28 |
| Қоспалар | 1%-дан артық емес | ҚР МФ, т. 1, 2.4.16 |
| Қаптама ішіндегі массасы | 30 г | ҚР НҚ сәйкес |
| Орамдау | 30 г алюминий тубаларға орамдалды. Әр туба нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынды | ҚР НҚ сәйкес |

37-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 |
|-------------------------------|---|--|
| Таңбалау | Қаптамада дәрілік заттың саудалық атауы, шығарылу күні, жарамдылық мерзімі, серия нөмірі, концентрациясы, салмағы, қолдану әдісі, жіберу шарттары, сақтау шарттары, ескерту жапсырмалары жазылды. | МЕМСТ 14192-96 ҚР ДСМ № ҚР ДСМ-11 бұйрығы 27.01.21 |
| Тасымалдау | МЕМЛІСТ 17768-90. | МЕМЛІСТ 17768-90 ҚР ДСМ № ҚР ДСМ-19 бұйрығы 16.02.21 |
| Сақтау | Температурасы (+15°C-+25°C), салыстырмалы ылғалдылығы 60±5% аспайтын, құрғақ және жарықтан қорғалған жерде | 16.02.21 жылғы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы |
| Сақтау мерзімі | 18 ай | ҚР НҚ сәйкес |
| Негізгі фармакологиялық әсері | Микробқа қарсы | ҚР НҚ сәйкес |

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына сәйкес «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы талаптарына сәйкес» ұзақ мерзімді сынақты пайдалана отырып, 18 ай бойы *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізінде гельдің жарамдылық мерзімі анықталды. Гельдің тұрақтылығын зерттеу үшін келесідей сынау жағдайлары анықталды: – ұзақ мерзімді, (+15°C-+25°C) температура және салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %, сынаудың бірінші жылында әрбір 3 айда, ал екінші жылында әрбір 6 айда екі жыл, одан кейінгі уақытта жыл сайын зерттеу. Гельдің тұрақтылығын зерттеу кезінде микробиологиялық тазалықтың сапалық және сандық көрсеткіштері белгіленген шектерде болды. Анықталған сапа көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Эфир майы негізіндегі гельдің сақтау мерзімін анықтау нәтижелері 38 – кестеде берілген.

Кесте 38—*Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі гельдің сақтау мерзімін белгілеу

| Орау: алюминий тубаларға орамдалады | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|----------------------------|---|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------------------|
| Сынақтың басталу мерзімі: 06.2022 ж | | | | | | | | | | |
| Сынақтың аяқталу мерзімі: 12.2023ж | | | | | | | | | | |
| Кезең: 01Г,02Г,03Г | | | | | | | | | | |
| Сапа көрсеткіштері | Зерттеу шарттары | Зерттеулер әдісі | Нормалары | Бақылау кезеңдері, ай | | | | | | |
| | | | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 |
| Сипаттамасы | Температура (+15°C-+25°C); Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %; | ҚР МФ, 1 т., 571 б. | Түссіз, мөлдір, камфора тондарына тән иісі бар, гель тәрізді масса | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | Зерттеу жұмыстары жалғасуда |
| Идентификациясы 1,8-цинеол | | НҚ сәйкес | Метилен көгін қосқанда көк түс пайда болды | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| pH | | ҚР МФ 1 г | 6,0-7,5 | 6,0 | 6,1 | 6,2 | 6,2 | 6,2 | 6,2 | |
| Біркелкілігі | | ҚР МФ 1 т., 2.9.7 | Біркелкі консистенцияда болу қажет | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| Микробиологиялық тазалығы | | ҚР МФ 1 т., 2.6.12, 2.6.13 | Препараттың 1 г құрамында аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді. | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | сәйкес | |
| 1,8-цинеолды сандық анықтау | | НҚ сәйкес | 0,2%-кем емес | 0,23% | 0,23% | 0,22% | 0,23% | 0,23% | 0,24% | |
| Қаптаманың ішіндегі масса | | НҚ сәйкес | 30 г | 29,7 | 29,7 | 29,4 | 29,4 | 28,3 | 28,2 | |
| | | | 29,3 | 29,3 | 29,2 | 29,2 | 29,2 | 29,1 | | |
| | | | 29,5 | 29,5 | 29,3 | 29,3 | 29,2 | 29,1 | | |

Құрамында: белсенді ингредиент – 5,0 г *Dracosephalum nutans* L. эфир майы, қосалқы заттар: натрий КМЦ (20,0 г) - гель түзуші, глицерин (10,0 г) – пластификатор, твин -80 (1,0 г)- эмульгатор, тазартылған су бар гелдің құрамы мен технологиясы дайындалды. Гельді алудың технологиялық схемасы дайындалды, сондай-ақ ҚР МФ бойынша сапа көрсеткіштері анықталды.

Гельдің тұрақтылығын Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына сәйкес «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы талаптарына сәйкес» ұзақ мерзімді сынақты пайдалана отырып анықтадық. (+15°C-+25°C)°C температурада және салыстырмалы ылғалдылықты (60±5)% зерттеу кезінде сапалық және сандық көрсеткіштер микробиологиялық тазалық белгіленген шектерде болды. Анықталған сапа көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Гельді сақтау мерзімі 18 айды құрады. Зерттеу жұмыстары жалғасуда. Гелдің барлық қасиеттерін зерттей отырып, НҚ жобасы дайындалды (Қосымша К).

6 DRACOCERPHALUM NUTANS L. ЭФИР МАЙЫНЫҢ ЖЕДЕЛ УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ DRACOCERPHALUM NUTANS L., DRACOCERPHALUM RUYSCHIANA L. СЫҒЫНДЫЛАРЫНЫҢ, DRACOCERPHALUM NUTANS L. ЭФИР МАЙЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ

6.1 *Dracoccephalum nutans* L. эфир майының жедел уыттылығын зерттеу

Эфир майының жедел уыттылығын зерттеуді (Миронов А.Н.) клиникаға дейінгі зерттеулерге арналған нұсқаулықта ұсынылған әдістемесі бойынша жүргізілді [158] (Қосымша К).

КЕАҚ «Қарағанды медицина университеті» биоэтика комитетінің жануарларды тарта отырып, медициналық-биологиялық эксперименттер мен зерттеулер жүргізуге рұқсаты алынды, 16.05.2019 ж. № 18 хаттама, № 50 (Қосымша Л).

Өсімдік тектес жоғары сапалы өнімді алудың негізгі критерийі тек жоғары сапалы шикізатты пайдалану ғана емес, сонымен қатар фитосубстанцияның қауіпсіздігін бағалау үшін клиникаға дейінгі зерттеулерді міндетті түрде жүргізу болып табылады. Шөптік препараттарды клиникаға дейінгі зерттеу қауіпсіздікті (жедел уыттылық), олардың фармакологиялық белсенділігін бағалауды қамтиды.

Зерттеулер Қеақ «ҚМУ» виварийінде жүргізілді. Тәжірибелер алдында жануарлар екі апталық карантиннен өтіп, стандартты виварий диетасында ұсталды.

Тәжірибелер жаңа фармакологиялық заттарды зерттеу талаптарына сәйкес өткізілді. Жануарларға жүргізілетін барлық зерттеулер жергілікті этикалық комиссия мүшелерінің келісімімен жүргізілді. Тәжірибелерде тексіз ақ тышқандар қолданылады. Жануарлар виварийдің әдеттегі рационында болды. Әр топ 10 жануардан тұрды, барлығы 40 тексіз ақ тышқандар зерттелді. Бақылау және тәжірибелік жануарлар ұқсас жағдайларда болды және заттың енгізілген дозасын түзету үшін апта сайын өлшенетін салмақпен бақыланатын бастапқы орташа массасы бірдей болды.

Тәжірибелер эксперименттік жануарларды қолдана отырып, қажетті жұмыс ережелерін сақтау арқылы жүргізілді. Зерттелетін зат жануарларға асқазан ішіне бір рет, 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 1500 мг/кг дозада енгізілді (әр тәжірибелік топта 10 жануар). Еріткіш ретінде пайдаланылған тазартылған суды асқазан ішіне баламалы көлемде қабылдаған жануарлар бақылау есебінде болды.

Жануарларды ұстау санитарлық нормаларға толықтай сәйкес жүргізілді, тамақ пен суға үнемі қолжетімді болды. Сыналатын затты енгізуден 24 сағат бұрын жануарларға тамақ берілмейді. Зерттелетін үлгіні енгізгеннен кейін жануарларға тамақ 6 сағаттан кейін берілді.

Жедел уыттылықты зерттеу кезінде жануарларды бақылаудың жалпы ұзақтығы 14 күнді құрайды. Дәрілік құралды енгізгеннен кейінгі бірінші күні жануарлар үздіксіз бақылауда болды. Жануарлардың жалпы жағдайы, олардың мінез-құлқының ерекшеліктері, қозғалыс белсенділігінің қарқындылығы мен

сипаты, дене салмағының динамикасы және ішкі ағзалардың массасының өзгеруі үнемі тіркеліп отырды.

Қанның биохимиялық көрсеткішін бағалау үшін зертханалық тышқандардың қан сарысуында метаболизмнің негізгі ферменттерінің – жалпы ақуыз, несепнәр, холестерин, глюкоза, жалпы және байланысты билирубин, аспартаминотрансфераза (АСТ) және аланинаминотрансфераза (АЛТ) белсенділігінің неғұрлым ақпараттық көрсеткіштерінің кешенін анықтау жүргізілді. Қанның биохимиялық көрсеткішін анықтау үшін Biochem SA анализаторы қолданылды.

Деректер вариациялық статистиканың дәстүрлі әдістерімен өңделді және орташа арифметикалық және оның стандартты қателігі (t) ретінде көрсетілді. Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу параметрлік статистика, Студенттің сенімділік критерийі бойынша бағаланды, сонымен қатар деректерді өңдеудің параметрлік емес әдістері Statistica 12.0 бойынша жүргізілді. 39-кестеде үлгіні тышқандардың асқазан ішіне бір рет енгізгеннен кейінгі оның өміршеңдігіне әсерін зерттеу нәтижелері ұсынылған.

Кесте 39 - Бір рет асқазан ішіне енгізгендегі зерттелетін заттың тышқандарға уыттылығын өлшеу нәтижелері

| Үлгінің мөлшері (мг/кг) | Жануарлар саны | | Өлімге ұшыраған жануарлар саны | | Өлімге ұшыраған жануарлардың үлесі |
|----------------------------|----------------|--------|--------------------------------|--------|------------------------------------|
| | Еркек | Ұрғашы | Еркек | Ұрғашы | |
| 500 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | | 0 | | |
| 1000 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | | 0 | | |
| 1500 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | | 0 | | |

Алынған мәліметтерге сүйене отырып (39-кесте), затты асқазан ішіне бір рет енгізгеннен кейін 14 тәулік ішінде бақылау нәтижесінде жануарлардың өлімі белгіленген жоқ.

40-кестедегі деректер зерттелетін топтардағы тышқандардың дене салмағының эксперименттік зерттеудің 14 күні ішінде динамикасын көрсетеді.

Кесте 40- Зерттелетін затты асқазанға бір рет енгізген кездегі тексіз ақ тышқандардың дене салмағының динамикасы

| Мөлшер, мг/кг | Саны | 1-тәулік | 3-тәулік | 7-тәулік | 14-тәулік |
|---------------|------|-----------|------------|-----------|------------|
| Бақылау | 10 | 26,26±4,4 | 27,0 ±4,0 | 27,93±3,7 | 25,42±3,98 |
| 500 | 10 | 30,1±2,05 | 30,6±1,9 | 31,7±1,98 | 32,66±2,08 |
| 1000 | 10 | 32,73±3,6 | 31,9±3,4 | 31,5±3,0 | 30,37±2,27 |
| 1500 | 10 | 29±1,8 | 30,05±1,98 | 30,09±3,5 | 28,6±2,68 |

Ұсынылған мәліметтерге сәйкес, 40-кестеде тышқандардың дене салмағының өсу динамикасында айтарлықтай өзгеріс анықталған жоқ. 14 күндік

мониторинг кезінде жануарлардың жағдайы қалыпты болды. Түктер денені біркелкі жауып тұрды, тері шелі ылғалды, оның тамырлары қалыпты.

14 күннен кейін тышқандар жеңіл эфир астында декапитацияланып, ішкі ағзалардың жағдайы бағаланды. Бақылау және тәжірибелік топтардың органдарының массасы туралы деректер 41-кестеде келтірілген.

Кесте-41 Бақылау және тәжірибелік топтардың органдарының массасы

| Мөлшері, мг/кг | Саны | Өкпе, жүрек | Бауыр | Көкбауыр | Оң бүйрек | Сол бүйрек |
|----------------|------|-------------|----------|-----------|-----------|------------|
| Бақылау | 10 | 1,8±0,08 | 5,8±0,10 | 0,44±0,07 | 0,35±0,08 | 0,33±0,09 |
| 500 | 10 | 1,78±0,10 | 5,7±0,8 | 0,43±0,10 | 0,36±0,09 | 0,34±0,08 |
| 1000 | 10 | 1,8±0,07 | 5,6±0,5 | 0,42±0,12 | 0,34±0,05 | 0,32±0,10 |
| 1500 | 10 | 1,79±0,10 | 5,8±0,5 | 0,43±0,08 | 0,36±0,09 | 0,33±0,05 |

Ескертпе: * – $p < 0,05$ бақылау жануарларындағы мәндермен салыстырғанда

Аутопсия кезіндегі морфологиялық көрініс ешқандай нормадан ауытқуды анықтаған жоқ. Енгізу орнын макроскопиялық зерттеу қандай да бір патологиялық өзгерістерді анықтаған жоқ. Ауажеткізуші жолдардың шырышты қабаттары - көмей, трахея, жұтқыншақ және өңеш бозғылт-қызғылт түсті. Кеуде және құрсақ қуысы органдарының орналасуы анатомиялық тұрғыдан дұрыс.

ЭФМ сыналатын үлгісінің әсерінен эксперименттік жануарлардың қан сарысуындағы биохимиялық талдаулардың нәтижелері 42-кестеде келтірілген.

Кесте 42 - Ақ тышқандардың қанының негізгі биохимиялық көрсеткіштеріне эфир майының әсері

| Көрсеткіш | Жынысы | Бақылау | | 500 мг/кг | | 1000 мг/кг | | 1500 мг/кг | |
|--------------------------|--------|---------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | n | x ± с.о.х | n | x ± с.о.х | n | x ± с.о.х | n | x ± с.о.х |
| Жалпы ақуыз, г/л | ♂ | 5 | 66,6±1,8 | 5 | 67,8±2,0 | 5 | 65,9±3,0 | 5 | 67,6±1,9 |
| | ♀ | 5 | 68,3±2,0 | 5 | 69,4±2,2 | 5 | 68,6±2,1 | 5 | 69,0±2,5 |
| Несепнәр, ммоль/л | ♂ | 5 | 5,4±1,0 | 5 | 4,0±1,0 | 5 | 5,2±1,1 | 5 | 5,7±1,4 |
| | ♀ | 5 | 5,0±0,6 | 5 | 3,7±1,2* | 5 | 4,4±0,8 | 5 | 3,6±1,2 |
| Глюкоза, ммоль/л | ♂ | 5 | 6,5±0,22 | 5 | 6,36±0,25 | 5 | 6,4±0,6 | 5 | 6,2±0,8 |
| | ♀ | 5 | 6,03±0,61 | 5 | 6,6±0,8 | 5 | 6,51±0,71 | 5 | 6,03±0,65 |
| Жалпы билирубин, ммоль/л | ♂ | 5 | 0,012±0,005 | 5 | 0,010±0,007 | 5 | 0,014±0,004 | 5 | 0,013±0,006 |
| | ♀ | 5 | 0,011±0,004 | 5 | 0,013±0,006 | 5 | 0,012±0,005 | 5 | 0,011±0,007 |
| АСТ, ммоль/л-с | ♂ | 5 | 1,86±0,06 | 5 | 1,44±0,7 | 5 | 1,43±0,5 | 5 | 1,39±0,5 |
| | ♀ | 5 | 1,64±0,07 | 5 | 1,35±0,3 | 5 | 1,40±0,7 | 5 | 1,55±0,8 |
| АЛТ, ммоль/л-с | ♂ | 5 | 0,35±0,03 | 5 | 0,22±0,05 | 5 | 0,12±0,03 | 5 | 0,17±0,4 |
| | ♀ | 5 | 0,23±0,04 | 5 | 0,14±0,05 | 5 | 0,09±0,06 | 5 | 0,11±0,7 |
| ХС, ммоль/л | ♂ | 5 | 1,79±0,8 | 5 | 1,89±0,5 | 5 | 1,78±0,9 | 5 | 1,85±0,8 |
| | ♀ | 5 | 1,99±0,57 | 5 | 1,88±0,6 | 5 | 2,0±0,78 | 5 | 1,98±0,6 |

* - бақылаумен салыстырғанда айырмашылық Стьюденттің t-критерийі бойынша маңызды ($p < 0,05$)

42 - кестеде макроскопиялық зерттеудің мәліметтері бойынша келесі өзгерістер анықталды:

Жүрек - кара қоңыр, мөлшері ұлғаймаған, қарынша қуысы қалыпты, кесіндіде өзгерістер байқалмайды.

Бауыр - бауыр капсуласы жылтыр, тегіс. Ұстағанда бауыр орташа тығыз консистенцияда, кесіндіде органның ұлпасы толыққанды, қою қызыл түсті, дақтарсыз.

Көкбауыр - кара-қоңыр түсті, мөлшері өзгермеген;

бүйрек - қоңыр түсті, мөлшері өзгермеген, кесіндіде қыртыс-милық зат жақсы бөлінеді.

Осылайша, эксперимент мерзімі аяқталғаннан кейін өмірлік маңызды органдарда (жүрек, бауыр, көкбауыр, бүйрек) умен зақымдануға тән көріністер анықталмайды және мөлшерінде өзгерістер байқалмайды.

500, 1000, 1500 мг/кг мөлшерде зерттелетін затты енгізу эксперименті нәтижелерінің кестелерінде көрсетілгендей, зерттелетін қанның биохимиялық көрсеткіштері деңгейінің жоғарылауы байқалмайды. Сонымен, зертханалық тышқандардың қанын биохимиялық зерттеу барысында енгізілген мөлшерлерге қарамастан жалпы ақуыздың жоғарылауы байқалмады. Несепнәр деңгейі іс жүзінде жоғарылаған жоқ. Тәжірибелік топтың зертханалық жануарларындағы глюкоза, холестерин, жалпы билирубин, АЛТ және АСТ деңгейлері бақылау тобының нәтижелерінен ерекшеленбеді ($p < 0,05$).

Осылайша, зерттелетін эфир майын енгізу зертханалық тышқандардың қанының негізгі биохимиялық көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер тудырмайды.

Эксперименттік жануарлардың жалпы жағдайы мен мінез-құлқын бақылау нәтижесінде нормадан ауытқулардың жоқтығы анықталды. Сонымен, бүкіл экспериментті бақылау кезінде салмақ жоғалтудың болмауы және жануарлардың бақылау тобында да, тәжірибелі топтарында да дене салмағының өсуі байқалды.

Алынған нәтижелер *Dracosephalum nutans* L. эфир майының уытты әсерінің жоқтығын көрсетеді.

Dracosephalum nutans L. эфир майының клиникаға дейінгі сынақтары оның өткір спецификалық емес уыттылығы жоқ екенін көрсетті. Тексіз ақ тышқандарға асқазан ішіне бір рет енгізгенде қол жеткізуге болатын ең жоғары мөлшер 1500 мг/кг құрайды және ол қауіпсіз болып табылады.

500, 1000, 1500 мг/кг мөлшерде эфир майын жедел енгізгеннен кейін 7 және 14 күн ішінде эксперименттік тышқандарды бақылау нәтижелерін талдау барысында жануарлардың сыртқы түріне, жалпы жағдайына, дене салмағына және мінез-құлқына теріс әсерлер, сондай-ақ қанның биохимиялық параметрлеріне және ағзаның негізгі физиологиялық функцияларына теріс әсерлер байқалмады.

Осылайша, алынған эксперименттік деректер *Dracosephalum nutans* L. эфир майының сыналатын үлгісін Е.А. Лужников бойынша V класқа – іс жүзінде уытты емес заттарға жатқызуға мүмкіндік берді. Тәжірибелерде LD₅₀

анықталмады, өйткені 1500 мг/кг дейінгі эфир майының максималды дозасын енгізу жануарлардың өліміне әкелмеді.

6.2 *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. сығындыларының, *Dracosephalum nutans* L. эфир майының және оның негізіндегі гелдің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу

Қазіргі кезде көптеген дәрілерге төзімді микроорганизм штамдарының қалыптасуы және олардың микроб популяциясында белсенді таралуы орын алуда, бұл зенге қарсы және микробқа қарсы бар жаңа құралдарды іздеуді өзекті етеді. Синтетикалық препараттармен бірге дәрілік өсімдік шикізаттарынан жасалған дәрілік құралдарға сұраныс күннен-күнге артуда. ДӨШ құрамындағы биологиялық белсенді заттар құрылысы бойынша да әсер етуі бойынша адам организміндегі табиғи компоненттермен ұқсас болып келеді және жанама әсерлері болмайды [159].

Сынақ үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігін анықтау 2.2-бөлімде сипатталған дискілі-диффузиялық әдісін қолдану арқылы жүзеге асырылды. Зерттеулер Қазақ «ҚМУ» биомедицина кафедрасында жүргізілді (Қосымша Н).

Dracosephalum nutans L. и *Dracosephalum ruyschiana* L. сығындылары 70% этил спиртіңде ерітілді. Кіші және үлкен дозасы бар ерітінділердің концентрациясы еселік қатынаста болды (1:2) - 0,025; 0,05 г үлгі (сығынды) массасы және сәйкесінше 0,25 мл және 0,5мл еріткіште ерітілді.

Статистикалық өңдеу орташа арифметикалық және стандартты қате есептеле отырып параметрлік статистика әдісімен жүргізілді. Зерттеудің нәтижелері 43- кестеде көрсетілген. 100 мкл эфир майы 1:1, 1:2 қатынаста ДМСО сұйылтылды.

Кесте 43 - Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелер

| <i>мм</i> <i>Шифр</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 | <i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615 | <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 |
|---|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 0,25 мл еріткішке 0,025 г үлгінің дозасында | | | | | | |
| <i>D.ruyschiana</i> (70%)сығынды | 11± 0,3 | 11±0,15 | 12±0,18 | 9±0,23 | 9±0,5 | 10± 0,1 |
| <i>D.nutans</i> (70%)сығынды | 13 ± 0,1 | 12±1 | 9±0,3 | 13 ± 0,15 | 9±0,1 | 12±0,15 |
| 0,5 мл еріткішке 0,05 г үлгінің дозасында | | | | | | |
| <i>D.ruyschiana</i> (70%)сығынды | 12± 0,5 | 14±1 | 13±0,14 | 10±0,5 | 9±1 | 12± 0,6 |

43-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------------------------------------|----------|----------|-----------|----------|---------|----------|
| <i>D.nutans</i> (70%) сығынды | 14 ± 1,2 | 12±0,1 | 10±0,15 | 14 ± 0,3 | 9±0,3 | 12±0,1 |
| Эфир майы және оның негізіндегі гель | | | | | | |
| Эфир майы (ЭМ) | 25±0,2 | 26±0,3 | 23±0,05 | 14±0,5 | 10±1 | 10±0,3 |
| 1:1 (ЭМ):(ДМСО) | 22±0,15 | 23±1,2 | 21±0,9 | 12±0,2 | 10±1,2 | 10±0,5 |
| 1:2 (ЭМ):(ДМСО) | 20 ± 0,5 | 21 ± 0,5 | 20 ± 0,18 | 14± 1 | 10±0,5 | 10± 0,21 |
| ЭМ негізіндегі гель | 20 ± 0,2 | 21 ± 0,3 | 20 ± 0,15 | 14± 0,23 | 10±0,16 | 10± 0,3 |
| Бензилпенициллин натрий тұзы | 16 ± 0,1 | 14 ± 0,1 | 14 ± 0,1 | 15 ± 0,1 | 12±1 | - |
| Цефтриаксонның натрий тұзы | 20±0,3 | 19±0,17 | 18±0,7 | 19±0,5 | 19±1 | - |
| Эвкалипт майы | - | 14 ± 0,1 | 14 ± 0,1 | - | - | - |
| Диметилсульфоксид | - | - | - | - | - | - |
| (70%) этил спирті | 10 ± 0,1 | 10± 0,1 | 10± 0,1 | 9 ± 0,1 | 9 ± 0,1 | 8 ± 0,1 |
| Нистатин | - | - | - | - | - | 21 ± 0,2 |

Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігі сынақ штамдарының өсуінің (мм) тежелу аймақтарының диаметрі бойынша бағаланды. Өсудің тежелу аймақтарының диаметрі 10 мм-ден аз тостағандағы жаппай өсу бактерияға қарсы белсенділіктің болмауы, 10-15 мм - әлсіз белсенділік, 15-19 мм-орташа белсенділік, 20 мм-ден жоғары - айқын белсенділік деп бағаланды [160].

Микробқа қарсы белсенділікті зерттеу нәтижесінде *D.nutans* (эфир майы) үлгісі және эфир майын ДМСО 1:1, 1:2 қатынаста сұйылтқан кезде *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* грам-оң бактерияларының штамдарына қатысты айқын микробқа қарсы белсенділікті және *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс бактерияларына қарсы әлсіз белсенділікті және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына әлсіз белсенділікті көрсететіні анықталды.

D.nutans ЭМ негізіндегі гель үлгісі *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* грам-оң бактериялардың штаммына қатысты айқын бактерияға қарсы белсенділікті және *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс бактерияларына және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы әлсіз белсенділікті көрсетеді.

D.ruyschiana (70%) және *D.nutans* (70%) сығындылары үлгілері *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* грам-оң,

Escherichia coli, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс бактерияларына қарсы және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына әлсіз микробқа қарсы белсенділікті көрсетті.

70% этил спирті *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* грам-оң бактерияларының штамдарына қатысты әлсіз микробқа қарсы белсенділікті және *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс бактерияларына қарсы және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы белсенділік көрсетпеді. Екінші бақылау үлгісі ретінде қолданылған диметилсульфоксид бактериялар мен ашытқы саңырауқұлаққа қарсы белсенділік көрсетпеді.

7 DRACOCEPHALUM NUTANS L. ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕГІ ГЕЛЬ ӨНДІРІСІНІҢ ТЕХНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ

Алынған нәтижелер жоғары техникалық- экономикалық тиімділікке ие, өйткені *Dracoscephalum nutans* эфир майы негізінде гель алу технологиясы әзірленген, ол әртүрлі биологиялық белсенділікке ие *Dracoscephalum nutans* өсімдік шикізатынан дәрілік құралды өндіріске енгізу және өсімдік тектес отандық шикізат негізіндегі дәрілік заттардың ассортиментін кеңейтуге мүмкіндік береді. *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі гель өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесін жасамас бұрын, әсер етуші зат болып табылатын *Dracoscephalum nutans* L. жер үсті бөлігінің эфир майының құнын есептеп алу керек (кесте-44).

Кесте 44–*Dracoscephalum nutans* L. эфир майының техникалық-экономикалық негіздемесі

| № | Атауы | Өлшем бірлігі | Жұмсалы нормасы | Бағасы, теңге | Жалпы құны, теңге |
|---|--------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|-------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ | | | | | |
| 1 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. шөбі | кг | 7267 | 500 | 3 633500 |
| 2 | Сусыз натрий сульфаты | кг | 10 | 1300 | 13000 |
| 3 | Гексан х.т. | кг | 10 | 5600 | 56000 |
| Жалпы соммасы | | | | | 3 702500 |
| ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР | | | | | |
| 1 | Шыны флакондар | дана | 10000 | 40 | 400000 |
| 2 | Этикетка | дана | 10000 | 5 | 50000 |
| | Негізгі заттардың амортизациясы | | | 40000 | 40000 |
| | Басқа қосымша заттар | | | 30000 | 30000 |
| Жалпы соммасы | | | | | 520000 |
| 1 | Еңбекақы +шегерімдер | | | | 100000 |
| 2 | Түрлі шығындар | | | | 10000 |
| Жалпы соммасы | | | | | 110000 |
| Соңғы өндірістік өзіндік құн | | | | | 4 332 500 |
| ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН | | | | | |
| 1 | Өндірістік өзіндік құн | | | | 4 332 500 |
| 2 | Әкімшілік шығындар | | | 30% | 1 299 750 |
| 3 | Коммерциялық шығындар | | | 20% | 866 500 |
| Жалпы сомасы | | | | | 6 498 750 |
| <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майының 1 құтысының өзіндік құны | | | | | 649,8 |
| <i>САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН БАҒА</i> | | | | | |

44-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|-------------------|---|---|-----|-----------|
| 1 | Жалпы өзіндік құн | | | | 6 498 750 |
| 2 | Рентабельділік | | | 30% | 1 949 625 |
| Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы (10 000 бірлік) | | | | | 8 448 375 |
| <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майының 1 құты үшін бағасы | | | | | 844,8 |

Dracoscephalum nutans L. эфир майының 1 құтысының өзіндік құны 649,8 теңгені, ал сатуға ұсынылатын төменгі бағасы 844,8 теңгені құрады. Жобаның рентабельділігі 30% болса, өтелу мерзімі 3 жыл 4 айды құрайды. Ары қарай осы *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының есептелген бағасын негізге ала отырып, *Dracoscephalum nutans* L. эфир майының негізіндегі гель өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесі есептелді (кесте 45).

Кесте 45—*Dracoscephalum nutans* L. эфир майының негізіндегі гелдің техникалық- экономикалық негіздемесі

| № | Атауы | Өлшем бірлігі | Жұмсалы нормасы | Бағасы, теңге | Жалпы құны, теңге |
|------------------------------|---|---------------|-----------------|---------------|-------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ | | | | | |
| 1 | <i>Dracoscephalum nutans</i> L. эфир майы | кг | 50 | 84483 | 4 224 150 |
| 2 | Na КМЦ | кг | 200 | 3500 | 700000 |
| 3 | Глицерин | кг | 100 | 980 | 98000 |
| 4 | Твин-80 | кг | 10 | 3400 | 34000 |
| 5 | Тазартылған су | кг | 640 | 40 | 25600 |
| 5 | | | | | 5 081 750 |
| ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР | | | | | |
| 1 | Туба | дана | 10000 | 120 | 1 200000 |
| 2 | Қорап | дана | 10000 | 35 | 350000 |
| 3 | Қолдану жөніндегі нұсқаулық | дана | 10000 | 15 | 150000 |
| 4 | Скотч | м | 50 | 200 | 10000 |
| 5 | Этикетка | дана | 200 | 3 | 6000 |
| 6 | Гофра қорап | дана | 200 | 160 | 320000 |
| 7 | Басқа қосымша заттар | | | 30000 | 30000 |
| Жалпы соммасы | | | | | 2 039000 |
| БАСҚА ШЫҒЫНДАР | | | | | |
| 1 | Еңбекақы +шегерімдер | | | | 100000 |
| 2 | Түрлі шығындар | | | | 10000 |
| Жалпы соммасы | | | | | 110000 |
| Соңғы өндірістік өзіндік құн | | | | | 7 230750 |
| ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН | | | | | |
| 1 | Өндірістік өзіндік құн | | | | 7 230750 |

45-кестенің жалғасы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|-----------------------|---|---|-----|-------------|
| 2 | Әкімшілік шығындар | | | 30% | 2 169225 |
| 3 | Коммерциялық шығындар | | | 20% | 1 446 150 |
| ЖАЛПЫ СОМАСЫ | | | | | 10 846 125 |
| <i>D. nutans</i> L. эфир майы негізіндегі гельдің 1 құтысының өзіндік құны | | | | | 1084,6 |
| <i>САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН БАҒА</i> | | | | | |
| Жалпы өзіндік құн | | | | | 10 846 125 |
| Рентабельділік | | | | | 30% |
| Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы (10 000 бірлік) | | | | | 14 099962,5 |
| <i>D. nutans</i> L. эфир майы негізіндегі гельдің 1 құтысының өзіндік құны | | | | | 1409,9 |

Гельдің бір данасы үшін өзіндік құны 1084,6 теңге, ал көтерме бағасы 1409,9 теңгені құрады. Рентабельділігі 30% болып есептелгендегі *Dracoscephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі гель өндірісінің өтелу мерзімі 3 жыл 4 айды құрады. Осылайша, өнімнің ұсынылған техникалық-экономикалық негіздемесі өнеркәсіптік масштабта дәрілік құралды шығарудың орындылығын көрсетеді.

ТҰЖЫРЫМ

Алынған нәтижелер бойынша Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 1 мақала, халықаралық Scopus деректер базасына енгізілген шетелдік ғылыми басылымдарда 3 мақала жарияланды. Халықаралық конференция материалдарында 3 мақала, пайдалы патент үлгісі алынды. Жалпы, ұсынылған диссертациялық жұмыстың ғылыми-әдістемелік деңгейі ашық ғылыми баспасөзде жарияланған заманауи аналогтарға сәйкес келеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген диссертациялық зерттеулердің нәтижесінде төмендегі қорытындылар тұжырымдалды:

1.1 *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. таралу ареалы және ресурстары зерттелді. Таралу ареалын зерттеу нәтижесінде *Dracoscephalum nutans* L. мен *Dracoscephalum ruyschiana* L. Қазақстан аумағында, оның ішінде Қарағанды облысында кеңінен таралған деген қорытынды жасалды. Ресурстарды зерттеу нәтижелері көрсеткендей, *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. эксплуатациялық қоры сәйкесінше 14,5 тонна және 9,5 тонна, мүмкін болатын шикізатты жылдық жинау көлемі сәйкесінше 7,3 және 5,7 тонна.

1.2 *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттарының фармакогностикалық талдау негізінде макроскопиялық, микроскопиялық белгілері бойынша идентификацияланды. Гистохимиялық құрамы анықталды.

Жапырақтардың, сабақтардың көлденең кесінділерінде және *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. гүлдерінің беттік кесінділерінде жүргізілген гистохимиялық сынақтардың нәтижесінде эфир майлары, фенолды қосылыстар, флавоноидтар табылды, сондай-ақ олардың окшаулануы анықталды:

- эфир майлары – эфир-майлы бездерде және басты түкшелерде;
- фенолды қосылыстар – жапырақ склеренхимасында және хлоренхимасында, сабақтың қабық және өткізгіш аймағында, қысқа шыбықтың өткізгіш аймағында және механикалық ұлпасында;
- флавоноидтар - жапырақ мезофилінде; бұрыштық колленхимада, эпидермисте, хлоренхимада және сабақтың тамырлы-өткізгіш байламдарында; хлоренхимада және қысқа шыбықтың өткізгіш байламдарында.

1.3 *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. жинау, дайындау технологиясы жасалды.

2. *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. сапа спецификациясы жасалып, олардың сақтау мерзімін анықталды. 24 ай ішінде біріншілік қаптамадағы *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* өсімдік шикізаттарының тұрақтылығын сынау кезеңінде тұрақтылықтың сапа параметрлері регламенттелетін шекті мөлшерінде болды және алынған деректер шикізаттар бойынша нормативтік құжаттама жобасына енгізілді.

3.1 *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. ультрадыбыстық әсермен сығынды алудың параметрлері таңдалды: экстрагент-70% этанол ерітіндісі, 40 кГц ультрадыбыстық жиілікте, 30 минут бойы экстракция үрдісі 2 рет қайталанды. Ультрадыбыстық экстракция нәтижесінде алынған қою сығындының ең көп мөлшері үшін *D. nutans* L. 4,5 г құрады, *D. ruyschiana* L. шикізаты үшін 4,2г құрады. Перколяция әдісімен сәйкесінше *D. ruyschiana* L. және *D. nutans* L. үшін 2,0 г және 2,5 г құрады.

3.2 Сығындылардың химиялық құрамы ЖТСХ әдісімен анықталынды. *Dracoscephalum ruyschiana* L. және *Dracoscephalum nutans* L. құрамындағы басым

фенолдық қосылыстар сәйкесінше 44,76 және 19,54 мг/г розмарин қышқылы болып табылады. Сондай-ақ, *Dracocephalum nutans* L. үшін басым болып, кверцетин-3' - глюкозид 47,96 мг/г табылды.

3.3 Ультрадыбыстық әсермен алынған *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. сығындыларына биологиялық белсенділігіне скрининг жүргізу нәтижесінде, қою сығындыларының микробқа қарсы белсенділігі анықталды.

- *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. сығындыларының *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* грам-оң, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс бактерияларына қарсы және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына әлсіз микробқа қарсы белсенділікті көрсетті.

Осыған орай, сығындылар айқын биологиялық белсенділік танытпағандықтан, олардың негізінде дәрілік құрал жасалмады.

4.1 *Dracocephalum nutans* және *Dracocephalum ruyschiana* L. эфир майлары гидродистилляция әдісімен алынды:

нәтижесінде, *Dracocephalum nutans* эфир майының шығымы 0,6% құрады, ал *Dracocephalum ruyschiana* шөбінде эфир майының іздері ғана табылғанына байланысты, оның химиялық құрамын одан әрі зерттеу мүмкін болмады. Осыған орай субстанцияның биологиялық белсенділігіне скрининг және оның негізінде дәрілік құрал жасалмады.

4.2 *Dracocephalum nutans* эфир майының химиялық құрамында келесі компоненттері табылды : 1,8-цинеол-34%, 2-барнанон – 9 %, эндо-борнеол - 2,5%, камфен – 2,6%, α -пинен-2,6%.

4.3 *Dracocephalum nutans* эфир майының сапа спецификациясы жасалды және сақтау мерзімі анықталды.

5. *Dracocephalum nutans* эфир майы негізінде гель түріндегі дәрілік құрал жасалды құрамында:

- белсенді зат– 5,0 г *Dracocephalum nutans* L. эфир майы бар, қосалқы заттар: натрий КМЦ (20,0 г) - гель түзуші, твин-80 (1,0 г)-эмульгатор, глицерин (10,0) – пластификатор, тазартылған су.

Гельдің сапа спецификациясы жасалды және сақтау мерзімі (18ай) анықталды.

Dracocephalum nutans L. эфир майы негізінде алынған гельдің техникалық-экономикалық негіздемесі дайындалды. *Dracocephalum nutans* L. эфир майы негізінде алынған гельдің бір данасы үшін өзіндік құны 1084,6 теңге, ал көтерме бағасы 1409,9 теңгені құрады. Рентабельділігі 30% болып есептелгендегі *Dracocephalum nutans* L. эфир майы негізіндегі гель өндірісінің өтелу мерзімі 3 жыл 4 айды құрады.

6. *Dracocephalum nutans* эфир майының жедел уыттылығы және биологиялық белсенділігі анықталды. 500, 1000, 1500 мг/кг мөлшерде *Dracocephalum nutans* L. эфир майын жедел енгізгеннен кейін 7 және 14 күн ішінде эксперименттік тышқандарды бақылау нәтижелерін талдау барысында жануарлардың сыртқы түріне, жалпы жағдайына, дене салмағына және мінез-құлқына теріс әсерлер, сондай-ақ қанның биохимиялық параметрлеріне және ағзаның негізгі

физиологиялық функцияларына теріс әсерлер байқалмады. Осылайша, алынған эксперименттік деректер субстанцияның сыналатын үлгісін V класқа – іс жүзінде улы емес заттарға жатқызылды.

7. *Dracosephalum nutans* эфир майының және эфир майының негізіндегі гельдің микробқа қарсы белсенділігі зерттелді. Нәтижесінде *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* грам-оң бактерияларының штамдарына қатысты айқын микробқа қарсы белсенділікті, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс бактерияларына қарсы және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына әлсіз белсенділікті көрсететіні анықталды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБМЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Послание Главы государства народу Казахстана от 1 сентября 2020 года «Казахстан в новой реальности: время действий». URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000002020> 10.04.2023.
- 2 Указ Президента Республики Казахстан № 636 от 15 февраля 2018 года «Об утверждении Национального плана развития Республики Казахстан до 2025 года и признании утратившими силу некоторых указов Президента Республики Казахстан» (с изм. и доп. от 13.04.2023 года). URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U1800000636> 15.04.2023.
- 3 Распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан № 132-р от 6 октября 2020 года «Об утверждении Комплексного плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы» URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/R2000000132> 10.04.2023.
- 4 Постановление Правительства Республики Казахстан № 846 от 20 декабря 2018 года «Об утверждении Концепции развития обрабатывающей промышленности Республики Казахстан на 2023 – 2029 годы» (с изм. и доп. от 28.03.2023 года). URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000846> 10.04.2023.
- 5 Sarsenbayev K. N. Medicinally important plants of Kazakhstan //Vegetation of Central Asia and Environs. – 2018. – С.263-289.
- 6 Пережогин Ю. В., Куликов П. В. Новые виды флоры Казахстана //Вестник Оренбургского государственного университета. – 2017. – №. 3 (203). – С. 78-80.
- 7 Бекмухамедов Э. Л. и др. Лекарственная флора Казахстана. – 2022.
- 8 The Plant List ,www.theplantlist.org
- 9 Думачева Е.В., Чернявских В. И., Бородаева Ж.А. Биологические ресурсы семейства Lamiaceae Lindl. в условиях мелового юга среднерусской возвышенности // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.;
- 10 Acimovic M. et al. Chemical composition, antioxidant, and antimicrobial activity of *Dracocephalum moldavica* L. essential oil and hydrolate //Plants. – 2022. – Т. 11. – №. 7. – С. 941
- 11 Сабиева А. и др. Морфологическое исследование *Dracocephalum nutans* L. и *Dracocephalum ruyschiana* L. //Сучасні аспекти створення лікарських засобів: тези допов. С. – 2021. – Т. 89. – С. 169.
- 12 Егорова П. С. К интродукции *Dracocephalum nutans* L.(змееголовника поникшего) в Якутском ботаническом саду //Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – №. 1 (135). – С. 82-86.
- 13 Уланов М. С., Бадмаев В. Н. Традиционная медицина калмыков: историко-культурологический анализ //Новые исследования Тувы. – 2018. – №. 4. – С. 8.
- 14 Тадеева К. В. Обзор лекарственных растений применяемых при стрессе //Молодые ученые в решении актуальных проблем науки. – 2022. – С. 207-211.
- 15 Денисова Г. Р..2011. Жизненные формы видов рода *Dracocephalum*. В сб.: Материалы Всерос. конф. «Проблемы сохранения растительного мира Северной Азии и его генофонда», посвященной 65-летию Центрального сиб. бот. сада и

100-летию со дня рождения профессоров К. А. Соболевской и А. В. Куминовой. Новосибирск. С. 59- 61.

16 Данилова Надежда Софроновна, Иванова Наталья Сергеевна, Борисова Саргылана Захаровна Эколого-биологические особенности и структура ценопопуляций *Dracocephalum ruyschiana* в Центральной Якутии // Природные ресурсы Арктики и Субарктики . 2012. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekologo-biologicheskie-osobennosti-i-struktura-tsenopopulyatsiy-dracosephalum-ruyschiana-v-tsentralnoy-yakutii>

17 Ишмуратова М.Ю., Матвеев А.Н., Ивлев В.И., Мырзалы Г.Ж. Полезные растения во флоре горы Улытау (Карагандинская область) // Материалы IV Международной научно-практической конференции «Изучение, сохранение и восстановление естественных ландшафтов», 2014. - С. 33-35.

19 Ghavam M., Manca M.L., Manconi M. & Vacchetta G. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils obtained from leaves and flowers of *Salvia hydrangea* DC. ex Benth.// Scientific Reports | (2020) 10:15647 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73193-y>

20 Zeng Q. et al. Chemical constituents of plants from the genus *Dracocephalum* //Chemistry & Biodiversity. – 2010. – Т. 7. – №. 8. – С. 1911-1929.

21 Uritu C. M. et al. Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review //Pain Research and Management. – 2018. – Т. 2018.

22 Raja R. R. et al. Medicinally potential plants of Labiatae (Lamiaceae) family: an overview //Research journal of medicinal plant. – 2012. – Т. 6. – №. 3. – С. 203-213.

23 Karpiński T. M. Essential oils of Lamiaceae family plants as antifungals //Biomolecules. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 103.

24 Venkateshappa S. M., Sreenath K. P. Potential medicinal plants of Lamiaceae //American international journal of research in formal, applied and natural sciences. – 2013. – Т. 1. – №. 3. – С. 82-87.

25 Xu Z. et al. Lamiaceae //Identification and Control of Common Weeds: Volume 3. – 2017. – С.181-265.

26 Zhabayeva A. N. et al. Production technology of stomatological gel «matripindent» //XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (ISCNC 2019). – С. 257.

27 Абдукаюмов И. А., Сакипова З. Б. Перспективы разработки технологии и стандартизации лекарственных средств из аянии кустарничковой «*Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak» //Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №. 3. – С. 236-238.

28 Vadekova K. Z. et al. The study of antimicrobial and antifungal activity of extracts *origanum vulgare* L //Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения. – 2020. – С. 379-384.

29 Bahramsoltani R. et al. The genus *Tamarix*: Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology //Journal of ethnopharmacology. – 2020. – Т. 246. – С. 112245.

30 Naderifar M., Sonboli A., Gholipour A. Pollen morphology of Iranian *Dracocephalum* L.(Lamiaceae) and its taxonomic significance //Bangladesh Journal of Plant Taxonomy. – 2015. – Т. 22. – №. 2. – С. 99.

- 31 Baiseitova A. M., Aisa H., Janar J. Chemical constituents of *Dracocephalum nutans* //International Journal of Biology and Chemistry. – 2015. – Т. 8. – №. 2. – С. 90-97.
- 32 Denisova G., Rahimov S. The effect of the height gradient on morphological traits of *Dracocephalum nutans* L //BIO Web of Conferences. – EDP Sciences, 2021. – Т. 38. – С. 00024.
- 33 Kubitzki K. (ed.). Flowering Plants· Dicotyledons: Lamiales (except Acanthaceae including Avicenniaceae). – Springer Berlin Heidelberg, 2004.
- 34 Kyrkjeeide M. O. et al. Conserving on the edge: genetic variation and structure in northern populations of the endangered plant *Dracocephalum ruyschiana* L.(Lamiaceae) //Conservation Genetics. – 2020. – Т. 21. – С. 707-718.
- 35 Abdullaeva H. S., Khodzhimatov O. K. *Dracocephalum* L. Genus (Lamiaceae) in Uzbekistan's Flora //Bulletin of Bryansk Department of Russian Botanical Society. – 2016. – Т. 2. – С.3-8.
- 36 Yusupova Z. A. et al. Lamiaceae oilasining efir moyiga boy bo'lgan bazi turlarining morfologiyasi //Scientific Impulse. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 692-695.
- 37 Erdemoglu N. et al. Antioxidant activities of some Lamiaceae plant extracts //Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. – 2006. – Т. 20. – №. 1. – С. 9-13.
- 38 Panizzi L. et al. Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae //Journal of ethnopharmacology. – 1993. – Т. 39. – №. 3. – С. 167-170.
- 39 Abdullaeva N. S. et al. The Genus *Dracocephalum* L. in the Phytogeographical Regions of Uzbekistan //American Journal of Plant Sciences. – 2019. – Т. 10. – №. 09. – С. 1527.
- 40 Melsuly S. Y. et al. Component composition and biological activity of essential oils of genus *Dracocephalum* L. //Химия растительного сырья. – 2016. – №. 4. – С. 83-88
- 41 Проценко М. А. и др. Противогриппозная активность экстрактов растений семейства Lamiaceae //Химия растительного сырья. – 2021. – №. 2. – С. 181-190.
- 42 Sadraei H., Asghari G., Kasiri F. Comparison of antispasmodic effects of *Dracocephalum kotschyi* essential oil, limonene and α -terpineol //Research in Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Т. 10. – №. 2. – С. 109.
- 43 Saeidnia S. et al. Two new monoterpene glycosides and trypanocidal terpenoids from *Dracocephalum kotschyi* //Chemical and pharmaceutical bulletin. – 2004. – Т. 52. – №. 10. – С. 1249-1250.
- 44 Selenge E. et al. Flavone tetraglycosides and benzyl alcohol glycosides from the Mongolian medicinal plant *Dracocephalum ruyschiana* //Journal of Natural Products. – 2013. – Т. 76. – №. 2. – С. 186-193.
- 45 Lazarski G. et al. New locality of *Dracocephalum ruyschiana* (Lamiaceae) in Kampinos National Park //Fragmenta Floristica et Geobotanica Polonica. – 2018. – Т. 25. – №. 2. – С. 292-294.

- 46 Lazarević P. et al. On the distribution of *Dracocephalum ruyschiana* (Lamiaceae) in the Balkan Peninsula //Phytologia balcanica. – 2009. – T. 15. – №. 2. – C. 175-179.
- 47 Sonboli A. et al. Composition, cytotoxicity and antioxidant activity of the essential oil of *Dracocephalum surmandinum* from Iran //Natural Product Communications. – 2010. – T. 5. – №. 2. – C. 1934578X1000500234.
- 48 Sonboli A., Gholipour A., Yousefzadi M. Antibacterial activity of the essential oil and main components of two *Dracocephalum species* from Iran //Natural Product Research. – 2012. – T. 26. – №. 22. – C. 2121-2125.
- 49 Pouraboli I. et al. Antidiabetic, antioxidant, and antilipid peroxidative activities of *Dracocephalum polychaetum* shoot extract in streptozotocin-induced diabetic rats: In vivo and in vitro studies //Pharmaceutical biology. – 2016. – T. 54. – №. 2. – C. 272-278.
- 50 Khodaei M. et al. Chemical analysis and anti-bacterial effect of essential oils from three different species of *Dracocephalum* in Iran //American Journal of Essential Oils and Natural Products. – 2018. – T. 6. – №. 3. – C. 31-34.
- 51 Kim S. H., Shin T. Y. Effect of *Dracocephalum argunense* on mast-cell-mediated hypersensitivity //International archives of allergy and immunology. – 2006. – T. 139. – №. 2. – C. 87-95.
- 52 Chang Y. D. et al. Several factors affecting on seed germination of *Dracocephalum argunense* Fischer ex Link //Korean Journal of Plant Resources. – 2009. – T. 22. – №. 3. – C. 236-241.
- 53 Kim S. H. et al. Action of *Dracocephalum argunense* on mast cell-mediated allergy model //Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2006. – T. 29. – №. 3. – C. 494-498.
- 54 Denisova G. R. et al. Ontomorphogenesis and assessment of state of *Dracocephalum argunense* (Lamiaceae) coenopopulation on the border of its range //Botanicheskiĭ Zhurnal. – 2018. – T. 103. – №. 4. – C. 427-440.
- 55 Smelansky I., KOROLUYK A., Artemov I. Protection of steppe communities and plant conservation: a case of one Russian territory //URL: http://savesteppe.org/docs/2004_Smelansky_et_al-Protection-of-steppe-communities.pdf (5.1. 2016). – 2004.
- 56 Polyakova M. A. et al. Online Resource 3: Species list (species with constancy above 5%, mean non-zero cover (%) for the 132 10-m² plots) //Algae. – T. 30. – C. 1.33.
- 57 Мелиева Ш. О. и др. Эфирное масло и летучие компоненты *Dracocephalum diversifolium* //Химия растительного сырья. – 2020. – №. 2. – С. 87-92.
- 58 Melieva S. O. et al. Essential oil and volatile components of *Dracocephalum diversifolium* //XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (ISCNC 2019). – C. 142.
- 59 Ciocîrlan N. Contributions to the mobilization, research and capitalization of medicinal Lamiaceae species in the Botanical Garden (I) of ASM //Revista Botanică. – 2017. – T. 15. – №. 2. – C. 82-91.

60 Halimi M. et al. Green synthesis of nanosilver particles from extract of *Dracocephalum Lindbergii* //Asian Journal of Nanoscience and Materials. – 2018. – T. 1. – №. 1. – C. 19-24.

61 Rezazadeh R., Firoznia A., Halimi M. A comparative study of chemical compounds and antibacterial activity of medicinal plants of *Dracocephalum Lindbergii* Rech. f and *Dracocephalum subcapitatum* (kuntze) Lipsky growing in North Khorasan province, Iran //Journal of Kerman University of Medical Sciences. – 2019. – T. 26. – №. 2. – C. 126-135.

62 Asaadi A. M. Study on Ecological Characters and Artificial Revegetation of *Dracocephalum Lindbergii* Rech. f Medicinal Herb in Godali Salakh Area of Bojnourd //Degradation and Rehabilitation of Natural Land. – 2021. – T. 2. – №. 4. – C. 13-22.

63 Bakhtiyari Z. et al. The most common treatment and algorithm for the use of plants under the name of Lemon Balm is offered in Iranian herbal medicine shops and markets //Complementary Medicine Journal. – 2023. – T. 13. – №. 1. – C. 0-0.

64 Asaadi, A. M. (2022). A Survey of Floritic, Life Forms, and Chorology of Plants in Akhardaghe Watershed (North Khorasan province, Iran). *ECOPERSIA*, 10(2), 133-151.

65 Li S. M. et al. Chemical constituents of *Dracocephalum forrestii* //Planta medica. – 2009. – T. 75. – №. 15. – C. 1591-1596.

66 Weremczuk-Jeżyna I. et al. Transformed shoots of *Dracocephalum forrestii* WW Smith from different bioreactor systems as a rich source of natural phenolic compounds //Molecules. – 2020. – T. 25. – №. 19. – C. 4533.

67 Weremczuk-Jeżyna I. et al. The protective function and modification of secondary metabolite accumulation in response to light stress in *Dracocephalum forrestii* shoots //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – T. 22. – №. 15. – C. 7965.

68 Li G. P. et al. New monoterpenoids from *Dracocephalum forrestii* aerial parts. – 2007.

69 Weremczuk-Jeżyna I., Kuźma Ł., Grzegorzyc-Karolak I. The effect of different light treatments on morphogenesis, phenolic compound accumulation and antioxidant potential of *Dracocephalum forrestii* transformed shoots cultured in vitro //Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2021. – T. 224. – C. 112329.

70 Weremczuk-Jeżyna I. et al. The Effect of the Stress-Signalling Mediator Triaccontanol on Biochemical and Physiological Modifications in *Dracocephalum forrestii* Culture //International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – T. 23. – №. 23. – C. 15147.

71 Shanayda M. I. et al. The results of introductional and phytochemical researches of species genera *Dracocephalum* L. (*D. grandiflorum* L. and *D. moldavica* L.) under condition of North Forest-Steppe and Western Podillja of Ukraine //Plant Introduction. – 2008. – T. 38. – C.65-71.

72 Myoung L. S. et al. Pollen morphology of the family Lamiaceae in Mongolia //Journal of Korean Nature. – 2012. – T. 5. – №. 2. – C. 169-179.

73 Zibzeev E. G., Igay N. V. Class Salicetea herbaceae Br.-Bl. 1948 in Altai-Sayan mountain region.

74 Shi Q. Q. et al. Anti-hepatitis, antioxidant activities and bioactive compounds of *Dracocephalum heterophyllum* extracts //Botanical Studies. – 2016. – T. 57. – C. 1-11.

75 Numonov S. R., Usmanova S. K., Aisa H. A. Chemical composition of *Dracocephalum heterophyllum* //Chemistry of Natural Compounds. – 2013. – T. 49. – C.511-513.

76 Lv Y. et al. Preparation and Antioxidant Activities of Phenylethanoids from *Dracocephalum heterophyllum* //Separations. – 2022. – T. 9. – №. 5. – C. 111.

77 Zhang C. et al. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of Tibetan herbal medicine *Dracocephalum heterophyllum* Benth //Natural Product Research. – 2008. – T. 22. – №. 1. – C. 1-11.

78 Singh, N., Kaul, V. K., Megeji, N. W., Singh, V., & Ahuja, P. S. (2008). Essential oil composition of three accessions of *Dracocephalum heterophyllum* Benth. cultivated at Palampur, India. *Natural Product Research*, 22(11), 927-936.

79 Zheng W. et al. Protective effects of *Dracocephalum heterophyllum* in ConA-induced acute hepatitis //Mediators of Inflammation. – 2016. – T. 2016.

80 Dang J. et al. Integrated chromatographic approach for the discovery of gingerol antioxidants from *Dracocephalum heterophyllum* and their potential targets //Analytical Methods. – 2022. – T. 14. – №. 41. – C. 4133-4145.

81 Korolyuk E. A., An'kova T. V. Chromosome numbers in some vascular plants from the highlands of south-east Altai, Republic of Altai, Russia //Botanica Pacifica: A journal of plant science and conservation. – 2019. – T. 8. – №. 1. – C. 159-163.

82 Timoshok E. E. et al. Primary successions of vegetation on the young moraines in the Severo-Chuiskiy Center of Glaciation (Central Altai) //Contemporary problems of ecology. – 2020. – T. 13. – C.36-47.

83 Denisova G., Cheryomushkina V. Morphogenesis of some Siberian species of the genus *Dracocephalum* (Lamiaceae) //Plant, fungal and. – 2009. – C. 6.

84 Zhou S. et al. Chemical composition, phytotoxic, antimicrobial and insecticidal activity of the essential oils of *Dracocephalum integrifolium* //Toxins. – 2019. – T. 11. – №. 10. – C. 598.

85 Golshani S. et al. Antinociceptive effects of the essential oil of *Dracocephalum kotschyi* in the mouse writhing test //J Pharm Sci. – 2004. – T. 7. – C. 76-9.

86 Moradi H., Ghavam M., Tavili A. Study of antioxidant activity and some herbal compounds of *Dracocephalum kotschyi* Boiss. in different ages of growth //Biotechnology reports. – 2020. – T. 25. – C.e00408.

87 Торсуев Н.А. , Вейнеров И.Б. , Бухарович М.Н., Гольдштейн Л.М.) [Developing pharmacy practice: a focus on patient care. Handbook – 2006 Edition

88 Cai Z. M. et al. 1, 8-Cineole: A review of source, biological activities, and application //Journal of Asian natural products research. – 2021. – T. 23. – №. 10. – C. 938-954.

89 Moo C. L. et al. Antimicrobial activity and mode of action of 1, 8-cineol against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* //Scientific reports. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 20824.

90 Aldoghaim F. S., Flematti G. R., Hammer K. A. Antimicrobial activity of several cineole-rich Western Australian Eucalyptus essential oils //Microorganisms. – 2018. – Т. 6. – №. 4. – С. 122.

91 Juergens L. J. et al. Anti-inflammatory effects of 1, 8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: a novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? //Synergy. – 2017. – Т. 5. – С. 1-8.

92 Горенкова Е. В., Деникаева Э. А. Перспективы применения гелей на основе календулы лекарственной (calendulae officinalisl.) //студент года 2022. – 2022. – С. 225-229.

93 Гуломкодилов Ж. Х., Петрусевич В. П. Разработка методик контроля качества геля на основе флавоноидов с ранозаживляющей активностью. – 2023.

94 Галямова В. Р. Разработка ранозаживляющего, противомикробного и противовоспалительного геля на основе солодки //Наталья Сергеевна. – 2015. – С. 161.

95 Грибкова Е. И., Полякова И. Д., Джавахян М. А. Определение конкурентных свойств геля на основе сухого экстракта арники и каштана //Современная медицина. – 2013. – С. 63.

96 Игнатовец О. С. и др. Разработка рецептуры фитопрепарата на основе флавоноидов лекарственных растений. – 2023.

97 Воробьева О. А. Разработка и стандартизация фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы : дис. – ОА Воробьева.–Н. Новгород., 2016.–145 с, 2016.

98 Колесникова А. Г., Максимова М. А. Использование фитопрепарата бакпан как уникальных биологически активных комплексов, полученных из лекарственных растений //Москва. – 2023. – Т. 30. – С. 31.

99 Казахская национальная юридическая фирма Aequitas. Фармацевтический рынок Казахстана. История, основные направления развития и текущее состояние. –2015. – URL: <https://aequitas.kz/> (Дата обращения: 12.05.2021 г.)

100 Реестр лекарственных отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, разрешенных к медицинскому применению и реализации на территории РК, http://register.ndda.kz/category/search_prep 27.02.2024

101 Тлеубаева М.И., Жыкбаева Р.Е., Датхаев У.М., Абдуллабекова Р.М., Ишмуратова М.Ю., Мырзабаева Н.Е. Анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов растительного происхождения в республике Казахстан // Вестник КазНМУ. 2020. №1-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-farmatsevticheskogo-rynka-lekarstvennyh-preparatov-rastitelnogo-proishozhdeniya-v-respublike-kazahstan> (дата обращения: 27.02.2024).

102 Семкина О. А. и др. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов)(обзор) //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39. – №. 9. – С. 45-48.

- 103 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Изд-во Высшая школа, 1960. – 206 с.
- 104 Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. – М.: Изд-во Медицина, 1977. – 256 с.
- 105 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений. – М.: Изд-во МГУ, 1980. – 560 с. 118 Эзау К. Анатомия семенных растений. – М.: Изд-во Мир, 1980. – Т. 1. – 580 с.
- 106 Эзау К. Анатомия семенных растений. – М.: Изд-во Мир, 1980. – Т. 2. – 350 с.
- 107 Анели Н.А. Атлас эпидермы листа. – Тбилиси, 1975. – 108 с.
- 108 Тулебаев Е.А. Фармакогностическое изучение и перспективы применения в медицине *Filipendula vulgaris*, *Filipendula ulmaria*, произрастающих на территории Центрального Казахстана: дис. ... д-ра философии (PhD): 6D110400 – Фармация // НАО «Казахский Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова». – Алматы, 2023. – 163с.
- 109 Азимханова Б.Б. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья клоповника широколистного (*Lepidium Latifolium* L.) и фармацевтическая разработка фитопрепаратов на его основе: дис. ... док. философии (PhD): 6D074800 - Технология фармацевтического производства / НАО «Казахский Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова». – Алматы, 2022. - 165 с.
- 110 Государственная фармакопея РФ XIII online, ОФС.1.5.3.0008.1 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». - 2016. - 4 с.
- 111 Кахраманова С.Д., Боков Д.О., Самылина И.А. Количественное определение полисахаридов в лекарственном растительном сырье. // Фармация. - 2020. - № 69 (8). - С. 5–12. 144
- 112 Духанина И.В., Айрапетова А.Ю., Лазарян Г.Д. и др. Количественное определение аминокислот в пыльце (обножке) // Хим.-фарм. журн. - 2006. - Т. 40, № 2. - С. 22–23.
- 113 Государственная фармакопея Республики Казахстан: в 1 т. – Алматы:Издательский дом «Жибек жолы», 2009. – т.1.
- 114 Сатмбекова Д.К. Разработка состава и разработка мягких лекарственных форм на основе Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus* L.): дис...PhD док. -Алматы. - 2018. - С.181.
- 115 Киекбаева Л.Н. Echinops L. туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған экстрактың технологиясын жасау және стандарттау: дис. ...док.PhD: 6D074800 . - Алматы. - 2018. – 175 б.
- 116 Левая Я.К. Фармацевтическая разработка готовой лекарственной формы на основе биологически активных веществ шалфея степного: дис. ... док. философ. (PhD): 6D074800 - Технология фармацевтического производства / НАО «Казахский Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова». – Алматы, 2023. – 142 с.
- 117 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.12.1890 – 04: утв. 4 марта 2004 г.

118 Лабинская А.С. и др. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований: Учебное пособие/ Под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной // М.: Медицина, 2004 – 576 с.

119 Atazhanova G. et al. Component Composition and Antimicrobial Activity of *Dracocephalum nutans* L. Essential Oil // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2023. – Т. 16. – №. 10. – С. 4881-4885.

120 Sabiyeva A. et al. Anatomical study of *Dracocephalum ruyschiana* L. and *Dracocephalum nutans* L. // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2023. – Т. 16. – №. 3. – С. 1193-1198.

121 Sabiyeva A. et al. Histochemical analysis of aerial part of *Dracocephalum ruyschiana* L. and *Dracocephalum nutans* L. growing in the Territory of Central Kazakhstan // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2022. – Т. 15. – №. 9. – С. 3831-3835.

122 Абжалиева А. О. Фитохимический анализ растения спирея иволистная (*Spiraea salicifolia*), произрастающего в восточном Казахстане // Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2024. – Т. 4. – №. 2 (Special Issue). – С. 275-276.

123 Дехконов Р. и др. Фитохимический анализ растения павлония, произрастающего в Намангане. – 2023.

124 Байдюк С. И. Систематизация и оценка методов экстрагирования фитосырья // Вестник современных исследований. – 2021. – №. 5-2. – С. 4-8.

125 Коккозов Д. Н. и др. Ультразвуковая экстракция полыни гладкой // Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине. – 2016. – С. 475-477.

126 Елапов А. А., Кузнецов Н. Н., Марахова А. И. Применение ультразвука в экстракции биологически активных соединений из растительного сырья, применяемого или перспективного для применения в медицине (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – №. 4. – С. 96-116.

127 Абашкин И. А. и др. Методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья (обзор) // Химия и технология органических веществ. – 2021. – №. 2. – С. 43-59.

128 Подолина Е. А. и др. Ультразвуковая экстракция и УФ-спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов и дубильных веществ в надземной части василька синего // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – №. 2. – С. 28-35.

129 Костикова В. А. Определение оптимальных условий экстракции для исследования состава фенольных соединений *spiraeabedulifolia* Pall. Методом ВЭЖХ // Химия растительного сырья. – 2017. – №. 1. – С. 159-162.

130 Черногород, Л. Б. Эфирные масла видов рода *achillea* (asteraceae), содержащие фрагранол / Л. Б. Черногород, Б. А. Виноградов // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42, № 2. – С. 61-68. – EDN НТАУКТ.

131 Рахимжанова А., Канатбекова Г., Кикбаева Б. ШҚО кейбір эфир майлы дәрілік өсімдіктерден алынған экстрактылардың биологиялық көрсеткіштерін зерттеу //Scientific Collection «InterConf». – 2023. – №. 157. – С. 257-264.

132 Hanif M. A. et al. Essential oils //Essential oil research: trends in biosynthesis, analytics, industrial applications and biotechnological production. – 2019. – С.3-17.

133 Жданова П. А., Демина Л. Н., Меньшикова В. К. Получение эфирного масла из биомассы //Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК–продукты здорового питания. – 2020. – №. 2. – С. 44-50.

134 Вяльцева К. Ю. и др. Получение и исследование эфирного масла лимонграсса (C` Citratus), выращенного в условиях Центрально-Черноземного региона //Фундаментальные исследования. – 2015. – №. 5-2. – С. 265-268.

135 Карпенко К.Ю. Разработка технологии геля на основе Na-КМЦ // Форум молодых ученых. 2018. №12-2 (28). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-tehnologii-gelya-na-osnove-na-kmts>

136 Bhing S. D. et al. Formulation development and evaluation of antimicrobial polyherbal gel //Annales Pharmaceutiques Françaises. – Elsevier Masson, 2017. – Т. 75. – №. 5. – С. 349-358.

137 Butera A. et al. Home oral care of periodontal patients using antimicrobial gel with postbiotics, lactoferrin, and aloe barbadensis leaf juice powder vs. conventional chlorhexidine gel: A split-mouth randomized clinical trial //Antibiotics. – 2022. – Т. 11. – №. 1. – С. 118.

138 Sharma N., Bansal V., Sahu J. K. Plant-based gels //Engineering Plant-Based Food Systems. – Academic Press, 2023. – С. 131-150.

139 Song Z. et al. Carbopol 940 hydrogel containing curcumin-loaded micelles for skin delivery and application in inflammation treatment and wound healing //New Journal of Chemistry. – 2022. – Т. 46. – №. 8. – С. 3674-3686.

140 Milanović M. et al. Insight into the interaction between carbopol® 940 and ionic/nonionic surfactant //Journal of Surfactants and Detergents. – 2015. – Т. 18. – С. 505-516.

141 Yusuf A. L. et al. Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Buah Pare (Momordica Charantia L.) Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940 //Pharmacy Genius. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 50-61.

142 Заливская А.В., Жилиякова Е.Т. Анализ основ стоматологических гелей для лечения гингивита // Научные результаты биомедицинских исследований. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-osnov-stomatologicheskikh-geley-dlya-lecheniya-gingivita>

143 Cahyani I. M., Putri I. D. C. Formulation of peel-off gel from extract of Curcuma heyneana val & zipp using carbopol 940 //Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences. – 2018. – Т. 2. – №. 2.

144 Денисова М. Н., Будаева В. В., Минаев К. М. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза как основной компонент полисахаридных реагентов (обзор) //Ползуновский вестник. – 2016. – №. 4-1. – С. 5-9.

145 Бочек А. М., Шевчук И. Л., Калюжная Л. М. Свойства водных растворов смесей метилцеллюлозы с поливиниловым спиртом //Журнал прикладной химии. – 2006. – Т. 79. – №. 12. – С. 2031-2036.

- 146 Липатов В. А., Кудрявцева Т. Н., Северинов Д. А. Применение карбоксиметилцеллюлозы в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов //Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2020. – Т. 8. – №. 2. – С. 269-283.
- 147 Леванова С. В. и др. Научные и технологические особенности синтеза новых сложноэфирных пластификаторов на основе возобновляемого сырья //Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2021. – Т. 64. – №. 6. – С. 69-75.
- 148 Улащик В. С. Физико-химические свойства кожи и действие лечебных физических факторов //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95. – №. 1. – С. 4-13.
- 149 Keller J. D. Sodium carboxymethylcellulose (CMC) //Food hydrocolloids. – CRC Press, 2020. – С. 43-109.
- 150 Канунникова Т. В. Косметические гели на основе настоев лекарственных растений //Инновационные решения актуальных проблем в области ветеринарии. – 2021. – С. 22-25.
- 151 Беляцкая А. В. и др. Средство для лечения повреждений кожи и способ его получения (варианты). – 2020.
- 152 Рыбин Е. А., Аксенчик К. В. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза и способы ее получения //Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития. – 2017. – С. 30.
- 153 Давыдова А. В., Джавахян М. А., Тертичная Ю. М. Выбор вспомогательных веществ для геля антимикробного действия //Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2016. – №. 4. – С. 33-39.
- 154 Подорожная М. Г., Гладух Е. В. Разработка состава и технологии геля ранозаживляющего действия //Norwegian Journal of development of the International Science. – 2018. – №. 20-1. – С. 54-58.
- 155 Бузлама А. В. и др. Разработка состава геля на основе хитозана //Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – №. 1. – С. 82-87.
- 156 Сушинская О.А., Голяк Н.С., Царенков В.М. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм // Вестник фармации. 2019. №4 (86). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-issledovaniya-vysvobozhdeniya-lekarstvennyh-veschestv-iz-naruzhnyh-lekarstvennyh-form>.
- 157 Анурова М. Н. и др. Определение реологических оптимумов вагинальных гелей //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №. 2. – С. 46-51.
- 158 Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
- 159 Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S. K. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review //Journal of pharmaceutical analysis. – 2016. – Т. 6. – №. 2. – С. 71-79.

160 Tleubayeva M. I. et al. Component composition and antimicrobial activity of CO₂ extract of *Portulaca oleracea*, growing in the territory of Kazakhstan //The Scientific World Journal. – 2021. – T. 2021.

ҚОСЫМША А

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**ПАТЕНТ
PATENT**

№ 8038

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL



(21) 2023/0380.2

(22) 05.03.2022

(45) 05.05.2023

(54) Салбыраған жыланбас (*Dracoscephalum nutans* L.) эфир майының микробқа қарсы зат ретінде қолданылуы
Применение эфирного масла змееголовника поникшего (*Dracoscephalum nutans* L.) в качестве антимикробного средства
Use of a dragonhead essential oil (*Dracoscephalum nutans* L.) as an antimicrobial agent

(73) «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (KZ)
Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды» (KZ)
«Karagandy Medical University» Non-profit joint stock company (KZ)

(72) Сабиева Асель (KZ) Sabieva Asel (KZ)
Ахметова Сауле Балтабаевна (KZ) Akhmetova Saule Baltabayevna (KZ)
Атажанова Гаянә Абдулкахимовна (KZ) Atazhanova Gayane Abdulkakhimovna (KZ)
Марченко Александр Борисович (KZ) Marchenko Alexandr Borisovich (KZ)
Курмантаева Гулниса Колбашевна (KZ) Kurmantaeva Gulnisa Kolbashevna (KZ)
Лосева Ирина Викторовна (KZ) Losseva Irina Viktorovna (KZ)



ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Н. Әбілқайыров
Н. Абулкаиров
N. Abulkairov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМҚ директорының м.а.
И.о. директора РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Executive director of RSE «National institute of intellectual property»

ҚОСЫМША Б

Для служебного пользования. Экз. № _____

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

УТВЕРЖДЕН

Председатель Правления - Ректор
НАО «Медицинский университет

Кагананды»



А.А. Турмухамбетова

09 2023 г.

М.П.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на получения геля

«Антимикробный гель на основе эфирного масла *Dracosephalum nitans L.*»

Срок действия регламента до «04» 09 2026 г.

Кагананда – 2023

ҚОСЫМША В

- Акт внедрения в учебный процесс Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

УТВЕРЖДАЮ
Декан Школы фармации
Лосева И.В.
31 09 2023г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС, ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРЕДПРИЯТИЙ

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

Результаты научно-исследовательской работы на тему «*Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum Ruyschiana* L. негізінде микробқа қарсы жаңа дәрілік құралдарды жасау», проводимой в рамках запланированной диссертационной работы Рамазановой А. на соискание степени PhD по специальности «ТФП»

2. Краткая аннотация: в учебный процесс Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды» внедрены результаты работы по дисциплине «Фармакогнозия» для студентов образовательных программ 6В10103 «Фармация» и 6807204 «Технология фармацевтического производства» в раздел: «Фармакогностическое изучение растений, содержащих эфирные масла».

3. Эффект от внедрения: Повышение уровня подготовки специалистов в области ботаники, фармакогнозии и фитохимических исследований;



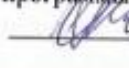
- Расширение сведения по ассортименту новых лекарственных растений Казахстана;

- Выполнение исследований, связанных с определением и описанием изученного сырья в соответствии с нормативными документами РК, принципами «Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin» (GACP - Надлежащая практика) и выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения) и «Good Manufacturing Practice» (GMP - Надлежащая производственная практика).

4. Место и время внедрения: школа фармации НАО «МУК», 2022-23 учебный год.

5. Форма внедрения: Информация о данных видах растительного сырья включена в лекционный курс, тематику СРС, методы фармакогностического изучения сырья включены в лабораторный практикум.

- Материалы к настоящему акту рассмотрены на заседании Совета школы фармации (протокол № 1 от «31» 09 2023г.)

Члены комиссии по обеспечению
Качества Школы фармации  Исабаева М.Б.
Руководитель образовательной программы «Технология
Фармацевтического производства»  Власова Л.М.
Руководитель образовательной программы
«Фармация»  Лосева И.В.

ҚОСЫМША Г

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРҒЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ

«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМИ-
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАМАМА ОРТАЛЫҒЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫНЫҢ
АСТАНА ҚАЛАСЫНДАҒЫ ФИЛИАЛЫ



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ

ФИЛИАЛ АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»
В ГОРОДЕ АСТАНА

010000, Қазақстан Республикасы
Астана қаласы, Пушкин көшесі, 15Б, ННП
тел.: 8 (7172) 27-42-13
E-mail: nenti_astana@mail.ru

010000, Республика Казахстан
город Астана, улица Пушкина, 15Б, ННП
тел.: 8 (7172) 27-42-13
E-mail: nenti_astana@mail.ru

Исх. № 03-04/85
09 - 02 2024 ж.

Рамазанова (Сабиева) А.

На письмо
от 05.02.2024 г.

Филиал АО «Национальный центр государственной научно-технической экспертизы» в городе Астана предоставляет информацию о наличии публикаций Рамазановой (Сабиевой) Асель в научных изданиях, входящих в международные информационные ресурсы Web of Science (Clarivate Analytics) и Scopus (Elsevier).

«Research Journal of Pharmacy and Technology» (India), ISSN: 0974-3618, годы охвата в Scopus 1997, 2005, с 2011 года по 2023 год. Предметная область – фармакология, токсикология и фармацевтика: фармакология, токсикология и фармацевтика (разное); медицина: фармакология (медицинская).

Статьи Рамазановой (Сабиевой) А.:

1. Sabiyeva A.; Ishmuratova M. Yu.; Atazhanova G.A.; Smagulov M.K.; Gurmantayeva G.K.; Ashirbekova B.B.; Taiken A.A. Anatomical study of *Dracosephalum ruyschiana* L. and *Dracosephalum nutans* L. // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2023. – V. 16. – Iss. 3. – P. 1193 - 1198.

Статья выявлена в базе данных Scopus. В момент ее опубликования в 2023 году журнал «Research Journal of Pharmacy and Technology» за 2021 год имел CiteScore равный 1,3, процентиль по фармакологии, токсикологии и фармацевтике (разное) – 58, процентиль по фармакологии (медицинская) – 29. На момент защиты диссертации в 2024 году журнал «Research Journal of Pharmacy and Technology» имеет CiteScore за 2022 год имеет CiteScore равный 1,3, процентиль по фармакологии, токсикологии и фармацевтике (разное) – 48, процентиль по фармакологии (медицинская) – 27.

2. Sabiyeva A.; Yu Ishmuratova M.; Atazhanova G.A.; Smagulov M.K.; Zhuravel I.A. Histochemical Analysis of Aerial part of *Dracosephalum ruyschiana* L. and *Dracosephalum nutans* L. growing in the Territory of Central Kazakhstan // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2022. – V. 15. – Iss. 9. – P. 3831 - 3835.

001427

ҚОСЫМША Д

УТВЕРЖДАЮ

Декан биолого-географического факультета
КарУ им. академика Е.А. Букетова

С.Там С.А. Талжанов

«*ГЕОГРАФИЯ*» 2023г.
«*ФАКУЛЬТЕТ*»

ОТЧЕТ

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОВЕДЕНИИ РЕСУРСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЗАПАСОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ

Согласно Постановлению Правительства РК № 1034 от 31 октября 2006 года «Об утверждении Перечней редких и находящихся под угрозой исчезновения видов растений и животных» виды растений *Dracocephalum nutans* L. и *Dracocephalum ruyschiana* L. не входит в список редких и находящихся под угрозой исчезновения видов растений. Однако, для планирования заготовок необходимы ресурсные исследования, что позволяет планировать объемы сбора на определенной территории. Данный аспект является актуальной задачей ботаники и фармакогнозии.

Цель работы: проведение ресурсного обследования запасов травы *Dracocephalum nutans* L. (змееголовник поникающий) и *Dracocephalum ruyschiana* L. (змееголовник Руша) на территории Центрального Казахстана в рамках научно-исследовательской работы PhD-докторанта Рамазановой А. по теме «*Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. негізінде микробка қарсы жаңа дәрілік құралдарды жасау» по специальности 6D07201– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы».

Объекты обследования: надземные органы *Dracocephalum nutans* L. и *Dracocephalum ruyschiana* L.

Перечень обследованных районов Карагандинской области:

Карагандинская область: Осакаровский, Каркаралинский и Шетский районы.

Методы обследования:

Ресурсное обследование, включающее распространение вида, оценка площади зарослей: определение урожайности (плотность сырьевых запасов надземных органов в пересчете на воздушно-сухой вес), так же определение возможных объемов изъятия (сбора) сырья двух видов змееголовника с учетом эксплуатационных запасов. Обследования проводили в соответствии с методикой, изложенной в Приказе и.о. Министра экологии и природных ресурсов РК № 103 от 30 марта 2023 года «Об утверждении Методики проведения ресурсного обследования запасов растительных ресурсов и определения лимитов их использования».

Ключевые места зарослей определяли по отношению растений к влаге:

1. *Dracocephalum nutans* L. – мезоксерофит, предпочитает почвы легкого механического состава, умеренно увлажненные, не сильно требователен к плодородию. Предпочитает открытые солнечные участки. Места обитания данного вида приурочены к остепненным и настоящим лугам, склонам сопки и межсопочным понижениям, зарослям кустарников, опушкам хвойных и смешанных лесов.

2. *Dracocephalum ruyschiana* L. является типичным мезофитом, предпочитает более богатые и увлажненные почвы, хорошо выносит затенение. Данный вид обитает по влажным лугам, на опушках лесов, вдоль ручьев, на лугах, вдоль родников.

Площадь заросли определяли, приравнивая ее очертания к геометрической фигуре (квадрату) и измеряли параметры (длину, ширину), необходимые для расчета площади этой фигуры. При неравномерном расположении растений на территории образовали отдельные пятна в пределах растительного сообщества, сначала определяли площадь

ҚОСЫМША Е

ЗАКЛЮЧЕНИЕ о видовой принадлежности растительного сырья

На основании анализа представленного PhD докторантом Рамазановой (Сабиевой) Асель образцов сырья лекарственных растений подтверждаем:

1 Образцы сырья, собранные в июне 2021 года в окрестностях лагеря КарУ в горах Каркаралы (Каркаралинский район Карагандинской области, координаты: N 49,43323; E 75,48386), в фазе конца бутонизации - массового цветения, действительно являются змеголовником поникающим (*Dracosephalum nitans* L., сем. Lamiaceae).

2 Образцы сырья, собранные в июле 2021 года на горной территории лесничества Каркаралинского государственного национального парка (аркаралинский район Карагандинской области, координаты: N 49,46431; E 75,39002), в фазе массового цветения, действительно являются змеголовником Руша (*Dracosephalum ruyschiana* L., сем. Lamiaceae).

Гербарные образцы заложены на хранение в фонд биолого-географического факультета (QAR).

Зав.кафедрой ботаники
НАО «Карагандинский университет
имени академика Е.А. Букетова»,
к.б.н.



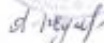
С.У. Тлеуменова

Профессор-исследователь кафедры ботаники
НАО «Карагандинский университет
имени академика Е.А. Букетова»,
к.б.н., профессор



М.Ю. Ишмуратова

Ассоциированный профессор кафедры ботаники
НАО «Карагандинский университет
имени академика Е.А. Букетова»,
PhD



А.Г. Жумина

ҚОСЫМША Ж

Проект нормативного документа на ЛРС
«Змееголовник поникший трава»

УТВЕРЖДЕН

Председатель Правления - Ректор

НАО «Медицинский университет

Караганды»

А.А. Турмухамбетова

от « 04 » 09 2013 г.



СОГЛАСОВАН

РГП на ПХВ «Национальный центр
экспертизы лекарственных средств
и медицинских изделий» КМ и ФК

МЗ РК _____

« _____ » _____ 20 _____ г.

ПРИКАЗ

РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля МЗ РК

от « _____ » _____ 20 _____ г.

№ _____

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного растительного сырья

Dracosephalum nitans subsp. subarcticum Kuvaev

Салбыраган жыланбас шөбі

Змееголовник поникший трава

Семейство Яснотковые/Губоцветные (*Lamiaceae/Labiatae*).

Сбор сырья в фазу цветения май-июнь.

Наименование и страна организации-производителя

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна организации-упаковщика

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Область применения - сырье для получения лекарственного средства на основе змееголовника поникшего

НД РК 42-

Срок введения установлен с

« _____ » _____ 20 _____ г.

Вводится впервые

Срок действия до

« _____ » _____ 20 _____ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА НЕ РАЗРЕШАЕТСЯ

ҚОСЫМША 3

Проект нормативного документа на ЛРС
«Змееголовник Рюйша трава»

УТВЕРЖДЕН

Председатель Правления -Ректор
НАО «Медицинский университет

Караганды»

А.А. Турмухамбетова

от « 09 » 20 23 г.



СОГЛАСОВАН

РГП на ПХВ «Национальный центр
экспертизы лекарственных средств
и медицинских изделий» КМ и ФК

МЗ РК _____

« _____ » _____ 20 _____ г.

ПРИКАЗ

РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля МЗ РК

от « _____ » _____ 20 _____ г.

№ _____

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного растительного сырья

Dracocephalum ruyschiana var. *japonicum* A.Gray

Рюйша жыландас шөбі

Змееголовник Рюйша трава

Семейство Яснотковые/Губоцветные (*Lamiaceae/Labiatae*).

Сбор сырья в фазу цветения июль.

Наименование и страна организации-производителя

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна организации-упаковщика

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Область применения - сырье для получения лекарственного средства на основе змееголовника Рюйша

НД РК 42-

Срок введения установлен с

« _____ » _____ 20 _____ г.

Вводится впервые

Срок действия до

« _____ » _____ 20 _____ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА НЕ РАЗРЕШАЕТСЯ

ҚОСЫМША И

| | |
|---|---|
| УТВЕРЖДЕН | |
| Председатель Правления - Ректор НАО «Медицинский университет Казахстан» | |
|  А.А. Турмухамбетова | |
| от « 04 » 09 2023 г. | |
| СОГЛАСОВАН | ПРИКАЗ |
| РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК _____ «__» _____ 20__ г. | РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК от «__» _____ 20__ г. № _____ |

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Торговое наименование лекарственной формы

Dracosperhalum nutans L. эфир майы

Эфирное масло *Dracosperhalum nutans* L.

Салбыраган жыланбас эфир майы

Лекарственная форма – Эфирное масло *Dracosperhalum nutans* L.

Международное непатентованное наименование

Эфирное масло *Dracosperhalum nutans* L.

Наименование и страна организации-производителя

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна организации-упаковщика

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

НД РК 42-

Срок введения установлен с

«__» _____ 20__ г.

Вводится впервые

Срок действия до

«__» _____ 20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА НЕ РАЗРЕШАЕТСЯ

ҚОСЫМША К

Проект нормативного документа на производство геля на основе эфирного масла
Dracocephalum nutans L.

УТВЕРЖДЕН

Председатель Правления -Ректор

НАО «Медицинский университет

Караганды»

А.А. Турмухамбетова

от «09» 2013 г.



СОГЛАСОВАН

РГП на ПХВ «Национальный центр
экспертизы лекарственных средств
и медицинских изделий» КМ и ФК

МЗ РК _____

«__» _____ 20__ г.

ПРИКАЗ

РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля МЗ РК

от «__» _____ 20__ г.

№ _____

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Торговое наименование лекарственной формы

Микробка карсы эсер ететін гель

Гель антимикробного действия

Лекарственная форма – гель

Международное непатентованное наименование
(при его отсутствии - общепринятое (группировочное) наименование,
при отсутствии последнего – химическое наименование)

Дозировка: 5%

Наименование и страна организации-производителя

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

Наименование и страна организации-упаковщика

НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан.

ИД РК 42-

Срок введения установлен с

«__» _____ 20__ г.

Вводится впервые

Срок действия до

«__» _____ 20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА НЕ РАЗРЕШАЕТСЯ

ҚОСЫМША Л

«Утверждаю»

Проректор по стратегическому развитию, науке и
международному сотрудничеству НАО



Турмухамбетова А. А.
2022 г.

Изучение острой токсичности образца ЭФМ

Цель - изучение острой токсичности образца ЭФМ.

Материалы и методы исследования.

Эксперименты поставлены в соответствии с требованиями по изучению новых фармакологических веществ [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Москва, 2000]. В экспериментах использованы беспородные белые мыши. Животные находились на обычном рационе вивария. Каждая группа состояла из 10 животных, всего исследовано 40 мышей. Контрольные и опытные животные находились в аналогичных условиях и имели одинаковую исходную среднюю массу, контролируемую еженедельным взвешиванием для коррекции вводимой дозы вещества.

Опыты выполняли, соблюдая необходимые правила проведения работ с использованием экспериментальных животных. Исследуемое вещество вводили животным внутривенно однократно, в дозе 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 1500 мг/кг (по 10 животных в каждой опытной группе). Контролем служили животные, получавшие, в эквивалентном объеме внутривенно дистиллированную воду, которую использовали в качестве растворителя.

Содержание животных соблюдалось в полном соответствии с санитарными нормами, с постоянным доступом к пище и воде. За 24 часа до введения испытуемого вещества, животных лишали доступа к пище. После введения исследуемого образца животные получали доступ к пище через 6 часов.

Общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности составляет 14 суток. В первый день после введения препарата животные находились под непрерывным наблюдением. Регулярно фиксировали общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, динамику массы тела и изменение массы внутренних органов.

Для оценки биохимического показателя крови провели определение в сыворотке крови лабораторных мышей комплекса наиболее информативных показателей активности ключевых ферментов метаболизма – общего белка, мочевины, холестерина, глюкозы, билирубина общего и связанного, активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (таблица 4). Для определения биохимического показателя крови использовали анализатор Biochem SA.

Данные обрабатывались традиционными методами вариационной статистики и отображались как среднее арифметическое (M) и его стандартная

ҚОСЫМША М

КеАҚ «Қарағанды медициналық университеті» Биоэтика бойынша комитеттің шешімі

Отырыс № 12

Мерзімі (К/А/Ж) 18.01.2021ж.

Хаттама № 12

Тағайындалған нөмір 36

| Хаттаманың атауы: «Dracoserphalum putanum L. және Dracoserphalum Ruyschiana L. негізінде микробка қарсы жана дәрілік құралдарды жасау» | | | | | |
|--|------------------------|---|-------|----|----|
| Негізгі зерттеуші: | | Сабиева Асель | | | |
| Институт: | | КеАҚ ҚМУ | | | |
| Қаралған элементтер | | <input checked="" type="checkbox"/> Тіркелген <input type="checkbox"/> Тіркелмеген | | | |
| Қайта қаралуы <input type="checkbox"/> иә <input checked="" type="checkbox"/> жоқ | | Алдыңғы қараудың мерзімі: | | | |
| Шешімі: | | <input checked="" type="checkbox"/> Рұқсат етілді (Р) <input type="checkbox"/> Ұсыныстармен рұқсат етілді (Ұсын.) <input type="checkbox"/> Қайта өтініш (ҚӨ) <input type="checkbox"/> Рұқсат етілмеді (РЕ) | | | |
| №. | БЭЖ мүшелерінің дауысы | Шешімі | | | |
| | | Р | Ұсын. | ҚӨ | РЕ |
| 1. | Вистерничан О.А. | ✓ | | | |
| 2. | Мацевская Л.Л. | ✓ | | | |
| 3. | Қуаныш Ж.М. | ✓ | | | |
| 4. | Агеев Д.В. | ✓ | | | |
| 5. | Ахмадиярова Б.С. | ✓ | | | |
| 6. | Бакирова Р.Е. | ✓ | | | |
| 7. | Блок О.Г. | ✓ | | | |
| 8. | Жолдаспаева Е.С. | | | | |
| 9. | Калиева Ш.С. | ✓ | | | |
| 10. | Касапиди Д.И. | ✓ | | | |
| 11. | Молотов-Лучанский В.Б. | ✓ | | | |
| 12. | Никифорова С.А. | ✓ | | | |
| 13. | Омаркулов Б.К. | ✓ | | | |
| 14. | Понамарева О.А. | ✓ | | | |
| 15. | Сорокина М.А. | ✓ | | | |
| 16. | Тудеутаева С.Т. | ✓ | | | |

Ескерту: Р – Рұқсат етілді; Ұсын. – Ұсыныстармен рұқсат етілді;
ҚӨ – Қайта өтініш; РЕ – Рұқсат етілмеді

Қолтаңбасы:

Төраға: PhD, ассоциирленген профессор Вистерничан О.А.

Мерзімі: 18.01.2021 ж.



Жауапты хатшы:
Қуаныш Ж.М.

ҚОСЫМША Н



АКТ

Результатов выполненных работ в учебной микробиологической лаборатории по испытанию на антимикробную активность на базе кафедры биомедицины НАО «Медицинского Университета Караганды»

Наименование проведенных работ:

Испытания на антимикробную активность 8 образцов (паспорт прилагается)

1. ЭЗР 70
2. ЭЗР 90
3. ЭЗР вод
4. ЭЗП 70
5. ЭЗП 90
6. ЭЗП гель
7. ЭЗП вод
8. ЭЗП ЭМ

Цель проведенных работ:

Изучение антимикробной активности 8 образцов по отношению к тест-культурам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и к дрожжевому грибку *Candida albicans*.

Задачи исследования:

1. Оценка антибактериального действия 9 образцов по отношению к тест-культурам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и к дрожжевому грибку *Candida albicans*.