

«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ

ӘОЖ 615.451.16:582.929

Қолжазба құқығында

ЖҰМАҚАНОВА БАҒДА САҒЫНАЙҚЫЗЫ

***THYMUS L.* ӨСІМДІГІНІҢ КЕЙБІР ТҮРЛЕРІНІҢ ФИТОХИМИЯЛЫҚ
ТАЛДАУЫ ЖӘНЕ ЖАҢА ФИТОСУБСТАНЦИЯ АЛУ**

6D110400 – «Фармация»

Философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін дайындалған диссертациясы

Ғылыми кеңесшілер:

Сакипова З.Б. – фарм.ғ.д., профессор

Кесикова А.А. – фарм.ғ.к.

Шетелдік кеңесші:

Anna Malm – фарм.ғ.д. профессор

Skalicka-Wozniak K. - PhD, қауым. профессор

Қазақстан Республикасы

Алматы, 2024

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	5
КІРІСПЕ	6
1 ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ АУМАҒЫНДА ӨСЕТІН ДӘРІЛІК ӨСІМДІКТЕРДЕН ПРЕПАРАТТАР АЛУ ӨНДІРІСІНІҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ	10
1.1 Қазақстан Республикасында өсімдік тектес дәрілік препараттардың номенклатурасы мен өндіру перспективаларын талдау	10
1.2 <i>Thymus</i> L. туысы өсімдіктерін зерттеудің қазіргі жағдайы	13
1.3 ЕАЭО талаптары шеңберінде фитосубстанцияны стандарттаудың заманауи аспектілері	36
Бірінші бөлім бойынша тұжырымдама	40
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	43
2.1 Зерттеу материалдары	43
2.2 Зерттеу әдістері	44
3 <i>THYMUS</i> L. ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІНІҢ КЕЙБІР ТҮРЛЕРІНІҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАЛУЫ	57
3.1 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> өсімдік шикізаттарын зерттеудегі идентификациялау аспектілері	57
3.2 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> өсімдік шикізаттарының химиялық құрамын анықтау	68
3.3 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> шикізатының фармацевтика-технологиялық параметрлерін анықтау	75
3.4 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> өсімдік шикізаттарын стандарттау	80
3.5 Зерттелетін дәрілік өсімдік шикізаттарының тұрақтылығын зерттеу, жарамдылық мерзімдерін және сақтау шарттарын белгілеу	87
Үшінші бөлім бойынша тұжырымдама	88
4 <i>THYMUS MARSCHALLIANUS</i> ЖӘНЕ <i>THYMUS SERAVSCHANICUS</i> ЭКСТРАКТТАРЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ТАҢДАУ, ҚАУІПСІЗДІГІН ЖӘНЕ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІК ПРОФИЛДЕРІН АНЫҚТАУ	89
4.1 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> экстракттарын алу технологиясын таңдау	89
4.2 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> экстракттарын алудың технологиялық процестерін валидациялық бағалау	92
4.3 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> сулы-спиртті экстракттарының химиялық құрамын хроматографиялық әдістермен анықтау	106
4.4 <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> сулы-спиртті	111

	экстракттарының сапасын бағалау	
4.5	ICH Q1A тұжырымдамасы аясында <i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> экстракттарының тұрақтылығын зерттеу, сақтау мерзімдерін белгілеу	114
	Төртінші бөлім бойынша тұжырымдама	116
5	<i>THYMUS MARSCHALLIANUS</i> ЖӘНЕ <i>THYMUS SERAVSCHANICUS</i> ЭКСТРАКТТАРЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІК ПРОФИЛІН БАҒАЛАУ	118
5.1	<i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> экстракттарының қауіпсіздігін бағалау	118
5.2	<i>Th. marschallianus</i> және <i>Th. seravschanicus</i> экстракттарының фармакологиялық белсенділік профилін анықтау	125
5.3	<i>Th. seravschanicus</i> фитосубстанциясын алудың техника-экономикалық негіздемесі	129
	Бесінші бөлім бойынша тұжырымдама	131
	ҚОРЫТЫНДЫ	133
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР	136
	ҚОСЫМШАЛАР	148

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер жасалды:

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі № 360-VI ҚРЗ Кодексі

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

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

«Дәрілік заттарды таңбалау мен қадағалау және медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» ҚР ДСМ 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау және тасымалдау қағидаларын бекіту туралы» ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практикасы қағидаларын бекіту туралы Еуразиялық экономикалық комиссия кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімі

Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы № 69 шешімі

МЕМСТ 7.1-2003 Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Құрастырудың жалпы талаптары мен ережелері

МЕМСТ 7.32-2017 Ақпарат, кітапхана баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-зерттеу жұмысы туралы есеп. Рәсімдеу құрылымы мен ережелері

МЕМСТ 8.417-2002 Өлшем бірлігін қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Шама бірліктері

МЕМСТ 1770-74 (ИСО 1042-83, ИСО 4788-80) Зертханалық өлшегіш шыны ыдыстар. Цилиндрлер, стакандар, колбалар, түтіктер. Жалпы техникалық шарттар

МЕМСТ 29251-91 Зертханалық шыны ыдыстар. Бюреткалар. 1 бөлім. Жалпы талаптар

МЕМСТ 17768-90 Дәрілік заттар. Орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау

МЕМСТ 33772-2016 Қағаз және аралас материалдардан пакеттер

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ААҚ	Ашық акционерлік қоғам
АҚ	Акционерлік қоғам
АТХ	– анатомиялық-терапиялық-химиялық жіктелуі
ББЗ	– биологиялық белсенді зат
ББҚ	– биологиялық белсенді қосылыс
ГСХ	– газсұйықты хроматография
ГХ-МС	– газ хроматографиясы-масс спектрометрия
ДӨШ	– дәрілік өсімдік шикізаты
ДДҰ	– дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
ДЗ	– дәрілік заттар
ДП	– дәрілік препараттар
ЕАЭО	– Еуразиялық экономикалық одақ
ЕО	– Еуропалық одақ
ЖШС	– жауапкершілігі шектеулі серіктестігі
ЖЭСХ	– жоғары эффектілі сұйықтық хроматографиясы
ҚазҰМУ	– Қазақ ұлттық медицина университеті
ҚазҰУ	– Қазақ ұлттық университет
ҚР	– Қазақстан Республикасы
МБК	– минималды бактерицидтік концентрация
МИК	– минималды ингибиторлық концентрация
МФ	– мемлекеттік фармакопея
МФК	– минималды фунгицидтік концентрация
НҚ	– нормативтік құжат
ОҚМА	– Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы
ӨТДП	– өсімдік тектес дәрілік препараттар
РМК	– Республикалық мемлекеттік кәсіпорын
ТМД	– Тәуелсіз Мемлекеттер Достастығы
ТЭН	– техника-экономикалық негіздеме
ШЖҚ	– Шаруашылық жүргізу құқығындағы
ФБ	– фармакопеялық баптар
ХҒӨХ	– халықаралық ғылыми-өндірістік холдинг
DRPH	– 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
GACP	– Good Agricultural and Collection Practice for medicinal plants

КІРІСПЕ

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Диссертациялық жұмыс *Thymus marschallianus* Willd. және *Thymus seravschanicus* Klokov L. дәрілік өсімдік шикізаттарының (ДӨШ) фитохимиялық құрамын салыстырмалы түрде зерттеуге және фармакопоялық сападағы өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алуға арналған.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

Қазіргі уақытта отандық фармацевтикалық индустрия үшін басты мақсаттардың бірі импортты алмастыру болып табылады. Фармацевтикалық өндірісті дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған Кешенді жоспары шеңберінде Қазақстан Республикасында өсетін өсімдіктер негізінде дәрілік препараттар өндірісін ұйымдастыруға басты назар аударылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметтері бойынша, әлем халқының шамамен 80%-ы өсімдік тектес препараттарды қолданады. Бұл тенденция адам ағзасына жағымсыз әсерлердің төмендігімен, осындай препараттармен ұзақ мерзімді терапия процесінде физиологиялық тәуелділіктің болмауымен және экономикалық қол жетімділікпен түсіндіріледі [1].

Фармацевтикалық өнеркәсіпті дамыту бағыттарының мақсаттары мен міндеттерін іске асыру үшін фармакологиялық белсенді заттардың көзі ретінде отандық табиғи шикізатты ұтымды пайдалану бойынша кешенді зерттеулер жүргізу қажет. Осыған байланысты біздің еліміздің аумағында өсетін перспективалы өсімдік фармацевтикалық субстанциясы ретінде *Lamiaceae* тұқымдасының *Thymus* L. туысына жататын өсімдіктердің кейбір түрлерінің химиялық құрамын зерттеу қызығушылық тудырады.

Қазақстан флорасында жебірдің 27 түрі [2] ұсынылған және олардың екеуі: *Thymus vulgaris* L. және *Thymus serpyllum* L. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясына қақырық түсіретін, микробқа қарсы, анальгетикалық әсер ететін дәрілік өсімдік құралы ретінде кіреді. Оннан астам дәрілік препараттар құрамына *Thymus vulgaris* L. және *Thymus serpyllum* L. сығындылары кіреді. Сонымен қатар, жебір сығындылары жалпы күшейтетін, қабынуға қарсы, седативті құрал ретінде қолданылатын диеталық қоспалар номенклатурасында да бар [3].

Медицина мен фармацияда қолдану ықтималдығын ескере отырып, биологиялық белсенді заттардың әлеуетті көздері ретінде *Thymus* L. туысы өсімдіктерін зерттеу маңызды болып табылады. Маршалл жебірі (*Thymus marschallianus* Willd) және Зеравшан жебірі (*Thymus seravschanicus* Klokov L) туралы ақпараттың жетіспеушілігі оларды биологиялық белсенді қосылыстардың көзі ретінде дәрілік өсімдіктердің номенклатурасын одан әрі зерттеуге және кеңейтуге көптеген мүмкіндіктер бар екендігін көрсетеді. Осы түрлердің әлеуетін ашу үшін олардың химиялық құрамын анықтау және зерттеу, оның ішінде эфир майлары мен басқа да биологиялық белсенді қосылыстарды талдау, сондай-ақ фармакологиялық белсенділік профилін зерттеу өзекті болып табылады.

Ғылыми жұмыстың мақсаты: *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізаттарын салыстырмалы фитохимиялық зерттеу және олардың негізінде фармакопоялық сападағы өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алу.

Мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды:

1. *Thymus* L. туысына жататын *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* ДӨШ-ның сәйкестендіру параметрлері мен фитохимиялық құрамын салыстырмалы аспектіде зерттеу;

2. *Th. marschallianus* Willd. және *Th. seravschanicus* Klokov L. дәрілік өсімдік шикізаттарының фармацевтика-технологиялық параметрлерін анықтау және стандарттау;

3. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарын алудың технологиясын әзірлеу және технологиялық процесті валидациялау;

4. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының қауіпсіздігі мен фармакологиялық белсенділік профилін зерттеу;

5. Өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алудың техникалық-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеу нысандары: *Th. marschallianus* Willd. және *Th. seravschanicus* Klokov L., *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттары.

Зерттеу әдістері: фармакопоялық және фармакопоялық емес әдістер: физикалық, физика-химиялық, фармацевтика-технологиялық, биологиялық және статистикалық.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет:

- *Th. marschallianus* Willd. және *Th. seravschanicus* Klokov L. шикізаттарын идентификациялауға мүмкіндік беретін морфологиялық және анатомиялық диагностикалық белгілері салыстырмалы түрде анықталды;

- зерттеуге алынған екі жебір түрлерінің сулы-спиртті экстракттарының химиялық құрамын заманауи физика-химиялық әдістерімен (ОФ-ЖЭСХ/ФД, ЖЭСХ/ИЭН-ККВ-МС/МС және ГХ-МС) зерттеу жүргізілді. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарына салыстырмалы фитохимиялық зерттеулер жүргізілді. RP-HPLC/PDA және HPLC/ESI-QTOF-MS әдістері екі экстракттардың құрамында кейбір айырмашылықтар бар екенін көрсетті. HPLC/ESI-QTOF-MS әдісімен *Th. marschallianus* экстрактысының құрамында – 21, ал *Th. seravschanicus* - 15 қосылыстар идентификацияланды. *Th. marschallianus* сулы-спиртті экстракттысының құрамында 11 флавоноид анықталып, оның 9-ы флавон және 2 флаванон топтарына жататындығы дәлелденді. Флавоноидар арасында лютеолин және олардың гликозидтері, лютеолин-7-*O*-рутинозидтер, лютеолин-7-*O*-глюкозидтер, лютеолин-7-*O*-глюкуронидтер, лютеолин-7-*O*-дипентозидтер және лютеолин-7-*O*-(6"-3-гидрокси-3-метилглутарил)-глюкозидтері, апигенин және олардың гликозидтері, апигенин-7-*O*-глюкозидтер, апигенин-7-*O*-глюкуронидтер және апигенин-7-*O*-рамноглюкуронидтер, сондай-ақ диосметин глюкуронидтер идентификацияланды. Флавоноидар арасында эриодиктиол мен нарингениннің болуы анықталды. Сулы-спиртті экстракттысы *Th. seravschanicus* құрамында

сегіз флавоноид қосылыстары анықталды, олардың алтауы флавоноиддар: лютеолин-7-*O*-рутинозид, лютеолин-7-*O*-глюкозид, лютеолин-7-*O*-глюкуронид, лютеолин-7-*O* - (6" - 3-гидрокси-3-метил-глутарил)-глюкозид, апигенин-7-*O*-глюкуронид және диосметин глюкуронид. Флавоноиддар тобынан эриодиктиол мен нарингенин қосылыстары анықталды. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының құрамындағы полифенолды қосылыстарды сандық анықтау ОФ-ЖЭСХ/ФД әдісімен жүргізілді. *Th. marschallianus* фенол қышқылдарының арасында протокатех қышқылының ($2,08 \pm 0,01$ мг/г құрғақ сығынды) басым екендігі анықталды, *Th. seravschanicus*-та розмарин ($3,33 \pm 0,01$ мг/г құрғақ сығынды) және протокатех қышқылдары ($3,06 \pm 0,01$ мг/г құрғақ сығынды) доминанттық көрсетті. *Th. seravschanicus* құрамында *Th. marschallianus*-қа қарағанда флавоноидтардың мөлшерінің едәуір жоғары екендігі анықталды. Жалпы, *Th. seravschanicus* құрамындағы қосылыстардың көпшілігінің мөлшері *Th. marschallianus*-қа қарағанда үш есе жоғары болды. Полифенолдардың жалпы мөлшері (TPC) галл қышқылына (GAE) қайта есептеу арқылы көрсетілді, бұл көрсеткіш *Th. seravschanicus*-та ($228,83 \pm 39,44$ мг GAE/г) *Th. marschallianus*-пен ($186,01 \pm 16,11$ мг GAE/г) салыстырғанда біршама жоғары болды;

- зерттеуге алынған жебір экстракттары гексан фракцияларының ұшпа қосылыстарына ГХ-МС әдісімен талдау жүргізілді, нәтижесінде *Th. marschallianus* құрамында – 14 және *Th. seravschanicus* құрамында - 15 қосылыстар анықталды. Екі түр де екі монотерпенді спирттер: тимол және карвакролдың болуымен сипатталды. *Th. marschallianus* ұшпа фракциясы бірнеше сесквитерпеноидтардың (β -бисаболен, спатуленол, виридифлорол) және эвгенолдың (фенилпропаноидтар) болуымен ерекшеленді. *Th. seravschanicus* ұшпа фракциялары негізінен монотерпеноидтардан тұрды. Аталған тимол мен карвакролдан басқа, *p*-цимол, лимонен, карвон және тимохинонның болуы расталды. Екі экстрактың да гексан фракциялары май қышқылдары мен олардың эфирлерінің болуымен сипатталды. *Th. marschallianus* ұшпа фракциясында гексадекан, линол, линолен қышқылдары және олардың этил эфирлері табылды. *Th. seravschanicus* ұшпа фракциясында май қышқылдарының барлық метил эфирлері анықталды;

- фармакологиялық белсенділіктің профилі зерттелді, зерттелген екі түрдің де қауіпсіз екендігі және биологиялық белсенділіктің белгілі бір деңгейі бар екендігі анықталды. Екі экстрактта DPPH-ны жою белсенділігі бойынша ұқсас антиоксиданттық қасиеттерді көрсетті: EC50 *Th. marschallianus* үшін - $24,23 \pm 0,29$ г/мл және *Th. seravschanicus* үшін - $21,47 \pm 1,63$ г/мл көрсетті. Зерттеуге алынған екі экстрактың АП (антиоксиданттық белсенділік индексі): *Th. marschallianus* үшін - $2,45 \pm 0,03$ және *Th. seravschanicus* - $2,78 \pm 0,21$ көрсетті. *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстрактысының (МИК=0,625-10 мг/мл) грам-оң және грам-теріс бактериялардың стандартты штамдарына сезімталдығы *Th. marschallianus*-қа (МИК = 2,5-10 мг/мл) қарағанда жоғары болды. Айта кету керек, *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракты *Helicobacter pylori* ATCC 43504 (МИК = 0,625 мг/мл) штамына қарсы жоғары белсенділікті көрсетті, *Th. marschallianus*

үшін микроорганизмнің осы түріне МИК көрсеткіші 2,5 мг/мл-ді құрады. Екі экстрактта *Candida* туысына жататын ашытқы саңырауқұлақтарының стандартты штамдарына қарсы бірдей белсенділік (МИК = 5 мг/мл) көрсететіні анықталды, сонымен бірге экстракттардың фунгицидтік белсенділігі МФК/МИК 2 - 4 аралығында болды;

- «Fitoleum» ЖШС (Есік қ., Қазақстан Республикасы) отандық фармацевтикалық компаниясында тәжірибелік-өнеркәсіптік масштабта биологиялық белсенді заттарды максималды шығыммен бөліп алуға мүмкіндік беретін *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарын алудың оңтайлы тәсілдері таңдалды;

- фармакопоялық сападағы өсімдік фармацевтикалық субстанциялары алынды және техникалық-экономикалық негіздеме жүргізілді.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидалар:

Салыстырмалы аспектіде *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* дәрілік өсімдік шикізаттарын кешенді фармакогностикалық зерттеу нәтижелері;

Th. marschallianus және *Th. seravschanicus* негізінде ББЗ-дың максималды шығыммен өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын алудың оңтайлы технологиясын тәжірибелік негіздеу нәтижелері;

Салыстырмалы аспектіде *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының химиялық құрамын зерттеу нәтижелері;

Th. marschallianus және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарының қауіпсіздігі мен фармакологиялық белсенділік профилін зерттеу нәтижелері.

Технологияны трансферлеу, *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының тәжірибелік-өнеркәсіптік өндірісін валидациялық бағалау;

Th. seravschanicus фитосубстанциясын өндірудің техникалық-экономикалық негіздемесі.

Практикалық маңыздылығы, күтілетін нәтижелер:

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау саласында медицина практикасына енгізу үшін жебірдің фармакопоялық түрлерін кеңейту.

«Fitoleum» ЖШС (Есік қ., Қазақстан Республикасы) фармацевтикалық компаниясында тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларға шикізаттарды жинау және дайындау бойынша технологиялық нұсқаулықтар әзірленді және енгізілді, өндірілді (21.05.2018 жылғы «Маршалл жебірі шөбі» нормативтік құжаты және 21.05.2018 жылғы «Зеравшан жебірі шөбі» нормативтік құжаты);

«Fitoleum» ЖШС отандық фармацевтикалық компаниясында тәжірибелік-өнеркәсіптік жағдайда биологиялық белсенді заттарды максималды шығыммен бөліп алуға мүмкіндік беретін *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* -тан өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алу тәсілі әзірленді (Енгізу актісі, 08.10.2018 ж.);

Th. marschallianus және *Th. seravschanicus* -тен өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын алуға және өндіруге арналған технологиялық регламенттер әзірленді және бекітілді, «Fitoleum» ЖШС (Есік қ., Қазақстан Республикасы), өндірістің технологиялық процесінің валидациясы жүргізілді (М және Н қосымшалары);

Helicobacter pylori грам-теріс бактерияларына қатысты белсенділігі бар экстракт алу тәсілі әзірленді, жүргізілген зерттеулердің басымдығы ҚР пайдалы модельдерінің 04.02.2022 жылғы мемлекеттік тізілімінде тіркелген № 6830 «Жебір экстрактын алу тәсілі» пайдалы модельге патентімен (П қосымшасы) және 21.12.2023 жылғы №41427 авторлық куәлігімен (Р қосымшасы) қорғалған;

Th. marschallianus және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарының бактерияға, ашытқы саңырауқұлақтарға қарсы және антиоксиданттық белсенділігін зерттеу нәтижелері Люблин қ. медицина университетінің (Польша) фармацевтикалық микробиология кафедрасының ғылыми-білім беру процесіне, ДӨШ-нің осы түрлерін фармакогностикалық зерттеу нәтижелері С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ Фармация мектебінің фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының оқу процесіне енгізілді (Енгізу актілері, С және Т қосымшалары).

Автордың жеке үлесі. Диссертациялық жұмысты орындау барысында зерттеудің барлық нәтижелерін автор өз бетінше алды, бұл ізденушінің фармацевтикалық өндіріс технологиясы саласындағы ғылымға қосқан жеке үлесін көрсетеді.

Диссертациялық жұмыста тұжырымдалған нәтижелердің, қорғауға шығарылатын зерттеудің негізгі нәтижелері, қорытындылардың дұрыстығы эксперименттік материалдың ауқымды көлемімен негізделген, заманауи сертификатталған жабдықтар мен валидацияланған әдістерді пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда жүргізілген өз зерттеулерінің нәтижелерімен, сондай-ақ әдеби деректермен салыстырумен толық расталған.

Жұмысты апробациялау:

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға» Халықаралық VII ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы қ., Қазақстан, 2018 ж.); «Косметологиялық практикадағы безеу ауруын және терінің басқа да проблемаларын түзетудің заманауи әдістері» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Харьков қ., Украина, 2019 ж.); «Қазіргі ғылым. Ғылыми зерттеулерді басқару және стандарттар» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Прага қ., Чехия, 2020 ж.) материалдарында баяндалған және жарияланған.

Жарияланымдар туралы мәліметтер:

Зерттеу нәтижелері бойынша 9 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: Scopus және Web of Science Core Collection дерекқорына кіретін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдағы мақала – 1; ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар - 4; Халықаралық ғылыми-практикалық конференциялардағы тезистер мен мақалалар (Украина, Қырғызстан, Қазақстан) – 4; пайдалы модельге патент – 1, фармакологиялық профилін белгілеуге авторлық куәлік - 1.

Зерттеу міндеттерінің ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы. Диссертациялық жұмыс «Фармацевтика және медицина

өнеркәсібін дамыту жөніндегі 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспарын» іске асыру бағыты бойынша және С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің «Қазақстанның этнофармацевтикалық флорасын зерттеу» (10.07.2015 ж. №0115РК0245) инициативалық жобасы аясында орындалды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс компьютерде басылған мәтіннің 150 бетінде көрсетілген, 44 кесте, 48 сурет, 163 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ 18 қосымшалардан тұрады. Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлімнен, өз зерттеулерінің үш бөлімінен, тұжырымдар мен қорытындыдан тұрады.

1 ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ АУМАҒЫНДА ӨСЕТІН ДӘРІЛІК ӨСІМДІКТЕРДЕН ПРЕПАРАТТАР АЛУ ӨНДІРІСІНІҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ

1.1 Қазақстан Республикасында өсімдік тектес дәрілік препараттардың номенклатурасы мен өндіру перспективаларын талдау

Ұзақ уақыт қолданғанда ағзаға жұмсақ әсер ететін әрі қауіпсіз политерапевтикалық белсенділігі бар ДП-ды өндіру фармацевтикалық ғылымының перспективалық бағыттарының бірі болып табылады. Осыған байланысты ғалымдардың дәрілік өсімдіктерге және олардың негізінде жасалған препараттарға деген қызығушылығының артқаны байқалады, оның құндылығы ББЗ-дың табиғилығына байланысты [4].

Фитопрепараттарды қолдану санының өсуі қазіргі уақытта дамушы елдерден эмигранттармен бірге дамыған елдерге дәстүрлі препараттардың өтуі, синтетикалық ДП-дың жанама әсерлерінен аулақ болуға ұмтылумен, созылмалы аурулардың үлесінің артуымен, сондай-ақ егде жастағы адамдар санының өсуімен түсіндіріледі [5 - 8].

Әртүрлі этиологиядағы ауруларды емдеуде, соның ішінде басқа дәрілік құралдармен емдеу қиын болған кезде өсімдік құрамындағы ББЗ-дың кешенді әсерінің жоғары тиімділігі көптеген зерттеулермен расталған. Мысалы, бүгінгі күні аралас инфекцияларды емдеуге қолданылатын жартылай синтетикалық немесе синтетикалық препараттар аз. Сондай-ақ ДӨШ-ның кейбір түрлері мен олардың ББЗ-ның кешені вирусқа (сарымсақ; батпақты иір тамыры, андыз және т. б.), протозойға (андыздың тамыры мен тамырсабағы; алхоры жемісі; жусан шөбі және т.б.), бактерияға (қайың бұршіктері; шәйқурай шөбі; түймедақ гүлдері және т. б.), саңырауқұлақтарға (қайың бұршіктері немесе жапырақтары; лаванда шөбі; құлмақ бұршігі және т. б.) және т.б. инфекцияларға қарсы белсенділік көрсетеді [9 - 13].

Ежелгі заманнан бері халықтық медицина тұнбалар, лосьондар, дәрілік шөптерден экстрактылары түрінде әртүрлі ауруларды емдеуде 10 мыңнан астам өсімдік түрін қолданған [14]. Әдеби деректердің контент-талдауы қазіргі уақытта өсімдік тектес дәрілік препараттар (ӨТДП) нарықта тіркелген ДП-дың жалпы санының шамамен 10% құрайтынын көрсетеді. Сонымен қатар, мамандардың болжауынша, 2020 жылдан 2030 жылға дейін ДӨШ-қа жалпы қажеттілік орта есеппен 17,8% - ға артады [15].

Қазақстанда 6000-нан астам өсімдіктер өседі, олардың 26 %-ы дәрілік өсімдіктерге жатады. Оның ішінде ағаш түрлерінің 68 түрі, бұталардың 266 түрі, бұталар мен жартылай шөптердің 433 түрі, көпжылдық шөптердің 2598 түрі және бір жылдық шөптердің 849 түрі бар, 500 - ге жуық түрі эндемик болып табылады [16]. Барлық алуан түрліліктің ішінде ресми медицинада тек 230 түрі пайдаланылады, оның тек 1,5 %-ы ғана зерттеліп, ҚР-ның ДЗ-ның мемлекеттік тізіліміне енгізілген [17, 18].

Қазақстан Республикасында ӨТДП-ын өндіру перспективалары мен ұсынымдарын талдау осы саланың жергілікті өсімдіктер негізінде

фармацевтикалық индустрияны дамыту мүмкіндігінің әлеуетін бағалауға мүмкіндік береді.

Фитопрепараттар нарығының құрылымына қатысты бастапқы ақпаратты өңдеу және талдау үшін біз маркетингтік құралдарды қолдана отырып, топтастыру мен жіктеудің статистикалық әдістерін қолдандық. ҚР ДЗ-ның мемлекеттік тізілімінің деректері бойынша Қазақстанда 12.02.2023 ж. ДП-дың 7394 атауы тіркелгені анықталды. Олардың ішінде синтетикалық және биологиялық препараттар 96 %, ӨТДП 4% құрайды.

Қазақстан нарығында тіркелген ӨТДП-дың жалпы саны 294 атауды құрайды, оның негізгі үлесі ДЗ-ға шаққанда – 77.71 %, гомеопатиялық препараттарға – 16.29 %, ДӨШ-на – 6 % келеді.

Сондай-ақ дәрілік қалыптар бойынша өсімдік препараттарына талдау жүргізілді: капсулалар – 7 %, пастилкалар – 4 %, бальзамдар – 1 %, тамшылар – 5 %, түйіршіктер – 2%, кремдер – 2%, фитошайлар - 32%, ұнтақтар – 2%, сироптар -12 %, майлар – 8 %, дражелер - 2%, жақпамайлар - 2%, суппозиторийлер – 9 %, таблеткалар – 12 %.

Әрі қарай талдау көрсеткендей, бұл препараттардың көп бөлігі жақын және алыс шетелдерден импортталады, ал 130 өнім атауын отандық кәсіпорындар шығарады. Яғни, отандық өндірістегі құрамында ДӨШ-ы бар препараттардың үлесі ~ 44 %-ды, синтетикалық препараттардың үлесі ~9-15 %-ды құрайды.

Біз отандық фармацевтикалық нарықта ұсынылған ӨТДП-дың өндірушілері мен ассортименті бойынша талдау жүргіздік. Қазақстандағы қолданылып жүрген осы сипаттағы ДП-дың негізгі өндірушілері: Гербион – 22 %, Қызылмай – 27 %, Бионорика – 13 %, Хималая – 9 %, Зерде-Фито – 22 % және басқалары – 7 %. Қазақстанның фармацевтикалық нарығы үшін фитопрепараттарды жеткізуші негізгі елдер Ресей, Украина, Белоруссия, жергілікті өндірушілер, сондай-ақ, Еуропа елдері болып табылады. Өсімдік тектес ДЗ тобының танымал өндірушілерінің қатарында Bionorika (Германия), KRKA d.d., Novo-Mesto (Словения), Farmaprim SRL (Молдова), Pharma Wernigerode GmbH (Германия), «Нижфарм» ААҚ (Ресей), «Химфарм» АҚ (Қазақстан), «ДКП» «Фармацевтическая фабрика» ААҚ (Украина), «Борисов медициналық препараттар зауыты» ААҚ (Беларусь), «Синтез» ААҚ (Ресей), «ГНЦЛС» ААҚ (Украина), «Татхимфармпрепараты» АҚ (Ресей) және т. б. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында фармакотерапиялық топтар бойынша ӨТДП-дың ассортименті АТХ-жіктемесіне сәйкес олардың дәрілік нысандары 1 - кестеде келтірілген.

Кесте 1 – Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы ӨТДП-дың ассортименті

№	АТХ классификациясы бойынша фармакотерапиялық топ	Саны, %
1	2	3
1	А Ас қорыту жолдары және метаболизм	27.4
2	В Қан және гемопоэз	0.85
3	С Жүрек-тамыр жүйесі	0.85

1 – кестенің жалғасы

1	2	3
4	D Дерматология	2.6
5	G Несеп-жыныс жүйесі және жыныстық гормондар	16.2
6	J Жүйелі қолдануға арналған микробқа қарсы препараттар	3.4
7	L Ісікке қарсы препараттар. Иммуномодуляторлар	5.1
8	M Тірек-қимыл жүйесі	1.7
9	N Жүйке жүйесі	2.6
10	R Тыныс алу жүйесі	23.9
11	V Басқа препараттар	15.4

ҚР Мемлекеттік тізіліміне жүргізілген талдау нәтижесінде ӨТДП түрлі этиологиядағы ауруларды емдеудің алдын алу үшін қолданылатыны анықталды. Дәріхана ұйымдарының ассортиментінде ӨТДП-дың шамамен:

- асқазан-ішек жолдарына – 27.4 %;
- тыныс алу жүйесіне – 23.9 %;
- несеп-жыныс жүйесіне – 16.2 % аурудың алдын алу үшін қолданылады. Шет елдер арасында импорттың көшбасшысы Пәкістан (Гербион), Германия (Бионорика), Үндістан (Хималая), басқа өндірушілер 7 % құрайды. ҚР өндірушілері 49 % құрайды. Қолдану әдісіне сәйкес пероральды қолдануға арналған дәрілік қалыптар басым екендігі анықталды [19].

Қазақстанның фармацевтикалық нарығының импортқа тәуелділігі жағдайында отандық дәрілік шикізаттар негізінде жаңа ДЗ-ды жасау фармацевтика саласының өзекті міндеті болып табылады. Қазақстанда ӨТДП-дың өндіру фармацевтика саласын өсімдік шикізатымен қамтамасыз етумен тікелей байланысты. Тұрақты шикізат базасымен өндірісті қамтамасыз ету, сондай-ақ ДӨШ-ның сапасын қамтамасыз ету дәрілік өсімдіктерді дәрілік өсімдіктерді өсіру және жинау тиісті тәжірибесінің стандартының (GACP) талаптарын қатағаттандыратын жағдайда өсіру арқылы мүмкін болады. Халықтың жоғары өмір сүру сапасын қамтамасыз ету үшін елдің дәрілік саясатын жетілдіру мәселелері «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» кодексте, ҚР-ның 2050 жылға дейінгі даму стратегиясында және Министрліктің Стратегиялық жоспарында көрсетілген. ҚР-ның Стратегиялық даму жоспарына сәйкес 2025 жылға қарай барлық фармацевтикалық кәсіпорындарда халықаралық сапа стандарттарын енгізу, дайын өнімнің сапасын бақылау жүйесінен әзірлеу және өңдеу кезінде сапаны қамтамасыз ететін жүйеге көшу міндеті қойылды [20, 21].

Табиғи текті ДЗ-ды дұрыс пайдалану үшін сапасын бақылау әдістерін жетілдіріп, заман талабына сай стандарттау қажет. Ең алдымен, ӨТДП-дың сапасы шикізатқа, нақтыланған жинау тәжірибесінің принциптеріне сәйкестігіне, өсімдік шикізатын жинаудан кейінгі өңдеуге және көптеген басқа факторларға байланысты.

ДЗ-ды фармакогностикалық талдаудың инновациялық әдістерін енгізу бұл саланың дамуына алып келді. Қазіргі заманғы спектрлік және басқа да физика-химиялық әдістер (жұқа қабатты хроматография, газ-сұйықтық хроматография,

жоғары эффективті сұйықтық хроматографиясы, ядролық магниттік-резонансты спектроскопия және басқа әдістер) ӨТДП-дың фитохимиялық талдауына және оларды стандарттауда ғылыми негізделген тәсілдерді енгізуге мүмкіндік берді. Инновациялық технологияларды қолдану дәрілік өсімдіктерден ББЗ-ды жоғары мөлшерде бөліп алуға, соның негізінде заманауи жоғары дәрежедегі тиімділікке ие ӨТДП өндіруге мүмкіндік береді. Дәл осындай технологиялар арқылы аталған препараттарға деген қызығушылық қайта жанданып, фармацевтикалық нарықта жаңа және қолданыстағы дәрілердің де тиімділігі артты [21, 22].

Қазіргі уақытта ДП-дың белсенді заттының белгілі бір дозасын қолдану арқылы өндірілуіне байланысты жеке фармакологиялық және емдік дозаны есептеуге болады. Мұндай ДП-ды өндіру дәл стандартталған өсімдік экстрактыларын қолданатын заманауи технологиялардың нәтижесінде мүмкін болды [23].

Бүгінгі таңда ӨТДП-дың нарығы айтарлықтай кеңейді. Бұған ықпал еткен факторлардың ішінде мыналарды атап өткен жөн:

- өсімдік шикізатынан өндірілетін ДЗ-ды стандарттау тәсілдерін оңтайландыру;
- ӨТДП-дың дәрілік шикізатын химиялық стандарттаудың жаңа тәсілдерін қолдану;
- зерттелетін объектілерді өсімдіктердің фармакологиялық белсенді химиялық компоненттерінің стандартты үлгілерімен салыстыру арқылы сапалы және сандық талдау әдістерін әзірлеу [24]. Фармакологиялық белсенділікті, қауіпсіздік пен тұрақтылықты талдау және бағалау әдістерін жетілдіру де ӨТДП нарығының кеңеюіне ықпал етті [25].

Фитотерапияның қолданылуын кеңейту үшін, оның принциптерін ұстану маңызды, оның ішінде қауіпсіздік принципі - фитотерапияның негізгі принципі болып табылады. Экзогендік факторлардың (пестицидтер, улы металдар), эндогендік улы қосылыстардың болуы дәрілік өсімдіктердің уыттылығына әкеледі [26 - 28].

Қазақстандағы жаңа түпнұсқа препараттар құрамын белсенді әзірлеушілер университеттер (эль-Фараби атындағы ҚазҰУ, С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, ОҚМА, А. Бектуров атындағы химия ғылымдары институты, «Фитохимия» ХҒӨХ) мен ғылыми орталықтар болып табылады. Олардың негізінде 50-ден астам ДЗ әзірленіп, өндіріске енгізілді [29 - 31].

1.2 *Thymus L.* туысы өсімдіктерін зерттеудің қазіргі жағдайы

Thymus L. туысы өсімдіктерінің ботаникалық сипаттамасы және таралуы. Ерінгүлділер тұқымдасына (*Lamiaceae*) жататын ең ірі туыстың бірі - *Thymus L.*, туыс құрамына 250-ге жуық таксондар (215 түр және 36 түр тармағы) кіреді. *Thymus L.* туысы туралы алғашқы жүйелі мәліметтерді Швед таксономисті Карл Линнейдің еңбектерінен табуға болады (1738; 1748; 1753; 1767). Қазіргі уақытта осы өсімдіктер туысының көлемін шетелдік таксономистер үлкен екі туыс астына: *Thymus* мен *Coridothymus* және 8 секцияға: *Micantes Velen.*, *Mastichina (Mill.) Benth.*, *Piperella Willk.*, *Teucrioides Jalas*, *Pseudothymbra Benth.*, *Thymus*, *Hypodromi (A.Kern.) Halacsy*, and *Serpyllum (Mill.) Benth (Jalas, 1971)*.

Географиялық таралуы жағынан бұл туыс өсімдіктері Еуропа, Азия, Солтүстік Африканың құрлықтарының аймақтарын қамтиды және Гренландияның оңтүстігін алып жатыр. Негізгі коммерциялық түрлері болып табылатын *Th. vulgaris* L., *Th. serpyllum* L. және *Th. pulegioides* L. осы туыстың орталығы саналатын Жерорта теңізінің айналасында кең тараған [32 - 34].

Thymus L. туысы өсімдіктері ғалымдарды ғасырлар бойына қызықтырып келеді, себебі оның құрамындағы эфир майлары, флавоноидтар мен май қышқылдары сияқты екіншілік метаболиттердің мөлшерде болуы бұл өсімдіктердің медицинада және косметика-порфюмерия өндірісінде жоғары сұраныста болуымен байланысты. Туыстың және жекелеген түрлердің жаңа өсу орындарына бейімделу процесінде микроэволюциялық процестер жүрді. Жаңа түрлер, кіші түрлер, хемо- және экотиптер пайда болды. Бұл жағдай өсімдік құрамына да әсер етті. Ерінгүлділер эфир майларының химиялық құрамы туралы заманауи зерттеулерді қорытындылай келе, *Thymus* L. туысы өсімдіктерін екі үлкен топқа бөлуге болады. Бірінші топқа эфир майының құрамында хош иісті монотерпенді фенол (тимол, карвакрол) және олардың биосинтетикалық қосылыстары (*g*-терпинен, *p*-цимен) басым рөл атқаратын түрлер жатады. Бірақ түрге сәйкес белгілер екінші түрде де кездесуі, бір түрдің ішіндегі әртүрлі кіші түрлердің өсімдіктері мүлдем басқаша иіс шығаруы да мүмкін [35, 36].

Thymus L. туысы жүйелік тұрғысынан өте күрделі топ болып табылады. Кейбір авторлар көптеген ұсақ түрлерді ажыратады, ал басқалары оларды кіші түрлер және гибридогендік формаларға жатқызуды ұсынады. Түрлердің сипаттамасы тек химиялық ғана емес, сонымен қатар тұқым түрінің морфологиялық белгілерінің модификациясына байланысты да өте күрделі болып табылады (2 - кесте) [37 - 39].

Кесте 2 – *Thymus* L. туысының кейбір түрлерінің морфологиялық ерекшеліктері

Морфологиялық белгілері	<i>Thymus</i> L. туысының кейбір түрлері			
	Шырмауық жебір	Кәдімгі жебір	Маршалл жебірі	Паллас жебірі
1	2	3	4	5
Гүл (гүл шоқтары)	Ашық қызғылт-күлгін, ұзындығы 6-8 мм	Екі ерінді, төменгі ерін терең үш бөлікке бөлінген, сырты қысқа түктермен жабылған	Боз қызғылт, түтіктәрізді, екі ерінді, жоғарғы ерні ойық, ал төменгі жағы шығыңқы үш қалақшалы	Ашық қызғылт, сирек ақ, ұзындығы 7 мм-ге дейін, қысқа түтігі бар
Гүл (тостағанша)	Тар қоңыраулы, ұзындығы 4-4, 5мм	Қоңыраулы, ұзындығы 3-5мм, жұтқыншағында үшбұрышты тістері және	Қоңыраулы, ұзындығы шамамен 2,5мм, шетінде ұзын жіп тәрізді бес бірдей үшкір бұрышты тістері бар	Күлгін түсті, тар қоңыраулы, ұзындығы 3,5–4 мм, екі ерінді, жоғарғы ерінде пленкалы жиегі бар үш кішкентай

2 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
		қысқа түктері бар		үшбұрышты тістері және төменгі еріннің екі тар үшкір, орақ тәрізді қисық тістері бар
Гүлшоғыры	Өте тығыз басты, тостағаннан әлдеқайда қысқа, қысқа түкті	Гүлдер шиыршықтарда, жапырақтардың қолтықтарында-жартылай шиыршықтарда жиналады	Цилиндр тәрізді, төменгі бөлігінде үзік-үзік, гүлшоғырларының осі түкті	Бас тәрізді ықшамдалған гүлшоғырлардағы гүлдер
Жапырақтары	Қарама-қарсы, кішкентай, сопақша, жұмыртқа немесе ланцет тәрізді, тұтас, қысқа, лупамен қарағанда айқын көрінетін эфир майы бездері бар	Өте кішкентай (ұзындығы небары 0,5–1 см), қою жасыл түсті, қарама-қарсы орналасқан, қысқа сағақтарға бекітілген, пішіні ұзын-ланцеттәрізді, тұтас, түбіне қарай иілген. Жапырақ тақтасы нүктелі бездермен жабылған	Ұзындығы 8-20 мм және ені 1,5-10 мм ұзын сопақша, сопақша немесе ланцет тәрізді, жалаңаш немесе шашыраңқы түкті, шетінде тек сирек кірпікшелері бар негізде, бүйір тамырлары көрінбейді, нүктелік бездер көп, бірақ өте ұсақ және байқалмайды	Тығыз, қатты, төменгі жағында қатты шығыңқы тамырлары бар, сызықты, ұзындығы 8-15 мм және ені 0,7-2,5 мм, отырықшы, түбінен пластинаның ортасына дейін кірпікшелі бездері бар. Сабак жапырақтарының қолтықтарында әдетте жақсы дамыған аксиларлы жапырақтардың шоғырлары болады
Сабактар	Жер бетінде жайылып өсетін, кейбір жерлерде бағынышты тамырлар беретін, тармақталған, төменгі бөлігінде сүрленген, көптеген өсіп келе жатқан вегетативті	Тік немесе өсіп келе жатқан, төменгі бөлігінде ағаш, жоғарғы бөлігі тармақталған. жебірдің барлық бұтақтары шөптесін, тетраэдрлі, сұрғылт түкті, қысқартылған бүйірлік өсінділері бар	Барлық қарларында салыстырмалы түрде біркелкі түкті (салбыраңқы тік түктері, әсіресе гүлшоғыры астында байқалады)	Гүлшоғырлармен бітетін қалың бағандармен және қысқа жатық өскен ұрықсыз өсінділері; гүл шоғырының астындағы гүлді өсінділер қысқа, төмен бағытталған жабысыңқы түктері болады

2 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
	және генеративті бұтақтары бар			
Тіршілік формасы	Биіктігі 2-10 см болатын бұталар	Биіктігі 20-30 см болатын бұталар	Биіктігі 10-25 см болатын бұталар	Бұта, биіктігі 8–15 см

Туыс өкілдері өсімдік жамылғысын қалыптастыруға белсенді қатысады, олардың ішінде көптеген құнды эфир майлары, дәрілік, бал, сәндік үшін және жемшөп өндіруге арналған өсімдіктер бар. Медицинада, тамақ және консервілеу өнеркәсібінде, ал кейбіреулері тіпті парфюмерияда кеңінен қолданылады. Сонымен қатар, жебірлерді сәндік және фитонцидті өсімдіктер ретінде көгалдандыру үшін өсіру перспективасы зор. Заманауи фармацияда емдік маңызы бар тасшөп шөптері (*Th. serpyllum* L.) және оған жақын түрлер - Маршалл жебірі (*Th. marschallianus* Willd.), сондай-ақ мәдени түрде өсірілген кәдімгі жебір (*Th. vulgaris* L.) [40].


Thymus L. туысы өсімдіктерінің тіршілік формасы – жатаған немесе тік өсетін, сабағы немесе діні түп жағынан сүректеніп қатайып кеткен, тік немесе көтеріңкі гүлді бұтақты, хош иісті жартылай бұталар болып келеді. Жапырырақтарының пішіні, өлшемі және жүйкеленуі бойынша алуан түрлі болып келеді. Жапырақ тақтасының жиегі тұтас немесе кейбір Қиыр Шығыстағы өсетін түрлерінде телімді, дерлік барлық түрлердің жапырақ тақтасының жиектері кірпікшелі болып келеді. Көбіне жапырақтары сағақты, қондырмалы жапырақ түрлері сирек кездеседі. Қызғылт, күлгін және ақ түсті ұсақ гүлдері шоғырбас немесе сопақша пішінді гүлшоғырын құрайды. Гүлдері қос жынысты, аталық саны – 4, аналық саны – 1, тостаған жапырағы мен күлте жапырақтар саны – 5. Гүл тәжі қос ерінді, үстіңгі еріннің бас жағында ойығы бар, ал төменгі бөлігі үш жапырақты болып келеді. Гүлдеу мерзімі мамырдан тамызға дейін созылады, тамыз-қыркүйек айларында ұсақ, қара, домалақ немесе эллипс пішінді жемістер (жаңғақтар) береді.

Қазақстанда 27 түрі тараған, еліміздің дерлік барлық аймақтарында өседі. Төменде 3 - кестеде еліміздің флорасында таралған түрлердің зерттелу дәрежесі туралы мәліметтер келтірілген.

Кесте 3 – Қазақстан флорасында өсетін *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің зерттелу дәрежесі

№	Түрдің атауы	Түр туралы мәліметтер	Әдебиеттер
1	2	3	4
1	<i>Th. marschallianus</i> Willd.	Фитохимиялық құрамы.	М. Niculae, 2019 Н.Л. Жа, 2010

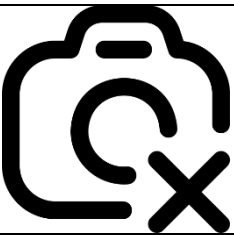





3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
1		Антимикробтық және антиоксиданттық әсері. Эфир майларының құрамы. Антимикробтық әсері. Гипергликемияға әсері. Генетикалық байланысы. Биохимиялық синтездер. Ісікке қарсы әсері	S.E. Melsovich, 2010 O.G. Shapoval, 2023 J. Cheng, 2016 A.C. Sevastre-Berghian, 2023 I. Sostaric, 2012 W. Hong, 2012 A.S. Sheremetyeva, 2021
2	<i>Th. minussinensis</i> Serg. 	Эндемик. Географиялық таралуы	Е Таловская, 2019
3	<i>Th. serpyllum</i> L. 	Генетикалық байланысы. Химиялық құрамы. Антиоксиданттық және антимикробтық әсерлері. Антогенетикалық құрылымы	M. Kryvtsova, 2022 Y. A. Banaeva, 1998 R. Morales – Lagascalía, 1997 L. Penkovska – Lesya, 2019
4	<i>Th. schischkinii</i> Serg. 	Географиялық таралуы.	Г. А. Болботов, 2022
5	<i>Th. narymensis</i> Serg. 	Эндемик. Географиялық таралуы	A.V. Verkhosina, 2019
6	<i>Th. sibiricus</i> (Serg.) Klokov & Des.-Shost.	Мәліметтер жоқ	-

3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
6			
7	<p><i>Th. altaicus</i> Klokov & Des.-Shost.</p> 	<p>Эфир майларының құрамы. Фунгицидтік әсері. Географиялық таралуы.</p>	<p>J. Jenis, 2014 M. Zhao, 2023 Y Xu, 2011</p>
8	<p><i>Th. mugodzharius</i> Klokov & Des.-Shost.</p> 	<p>Эфир майларының құрамы. Изопреноид қосылыстар. Онтогенезі. Гепатопротекторлық әсері. Эфир майларының құрамы.</p>	<p>G.A. Atazhanova, 2018 G.A. Atazhanova, 2016 Е.Б. Таловская, 2017 А. Казбекова, 2017 Л.А. Сарсенбаева, 2016</p>
9	<p><i>Th. pseudola</i></p> 	<p>Эндемик. Мәліметтер жоқ.</p>	<p>-</p>
10	<p><i>Th. proximus</i> Serg.</p> 	<p>Химиялық құрамы, антиоксиданттық, бактерияға қарсы әсері. Аллелопатикалық, фитотоксикалық және инсектисидтік әсерлерін бағалау.</p>	<p>H.L. Jia, 2010 H.L. Jia, 2021</p>
11	<p><i>Th. crebrifolius</i> Klokov</p>	<p>Фенолды қосылыстарды зерттеу.</p>	<p>S.A. Ivashenko, 2021</p>





3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
11		Макроскопиялық диагностикалық белгілері. Микробтарға қарсы әсері.	А.М.Аkhmetalimova, 2017 Е.У. Lakomkina, 2023
12	<i>Th. asiaticus</i> Serg. 	Мәліметтер жоқ	-
13	<i>Th. guberlinensis</i> Iljin 	Фитохимиялық құрамы. Биологиялық белсенділігі. Антиоксиданттық әсері.	L.I. Alekseeva, 2012 B.S. Zhumakanova, 2018 Г.И. Гиреев, 2012
14	<i>Th. irtyschensis</i> Klokov 	Географиялық таралуы.	В.М. Васюков, 2023
15	<i>Th. cuneatus</i> Klok. 	Мәліметтер жоқ.	-
16	<i>Th. incertus</i> Klokov 	Биологиялық белсенділігі.	Н. З. Мамадалиева, 2020

3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
17	<p><i>*Th. stepposus</i></p> 	Мәліметтер жоқ.	-
18	<p><i>Th. Lavrenkoanus</i> Klok.</p> 	Эфир майларының құрамы. Географиялық таралуы.	G. A. Atazhanova, 2018 B. M. Васюков, 2014
19	<p><i>Th. seravschanicus</i> Klokov</p> 	Химиялық құрамы, микробқа қарсы және антиоксиданттық әсері.	B. S. Zhumakanova, 2021
20	<p><i>Th. karatavicus</i> Dmitrieva ex Gamajun.</p> 	Морфологиялық вариациясы, биологиясы. Эфир майларының құрамы.	Е. Б. Таловская, 2019 Е. Б. Таловская, 2022 Г. А. Атажанова, 2018
21	<p><i>Th. roseus</i> Schipcz.</p> 	Микробқа қарсы әсері. Мәденилендіру. Фитохимиялық құрамы.	Z. Musa, 2022 Е. Б. Таловская, 2017 О. А. Mohamad, 2022
22	<p><i>Th. rasitatus</i> Klokov</p>	Микробқа қарсы әсері. Фитохимиялық құрамы. Бактерияға қарсы әсері.	С. Ивасенко, 2021 А.М. Ахметалимова, 2018 Г.А. Утегенова, 2017

3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
22			
23	<p><i>Th. Eremita</i></p> 	<p>Микробқа қарсы әсері. Фитохимиялық құрамы.</p> <p>Анатомиялық диагностикалық параметрлері.</p>	<p>С. Ивасенко, 2021 А.М. Ахметалимова, 2018 А.М. Ахметалимова, 2018</p>
24	<p><i>Th. mugodzharicus</i> Klokov & Des.-Shost.</p> 	<p>Химиялық құрамы, эфир майларының компоненттік құрамы.</p> <p>Онтогенез, тіршілік формасы</p>	<p>Г. А. Atazhanova, 2018 Г. А. Atazhanova, 2016 Е.Б. Таловская, 2017</p>
25	<p><i>Th. kazakstanicus</i> Klokov.</p> 	<p>Мәліметтер жоқ.</p>	<p>-</p>
26	<p><i>Th. kirgisorum</i> Dubj.</p> 	<p>Таксономия және географиялық таралуы.</p>	<p>В.О. Начичко, 2019</p>
27	<p><i>Th. petraeus</i> Serg.</p> 	<p>Морфологиялық вариациясы, биологиясы, онтогенезі Химиялық құрамы.</p>	<p>Е.Б. Таловская, 2020 Е.Б. Колегова, 2009 Г.А. Атажанова, 2018</p>

Н. В. Павлов редакциясымен шығарылған 9 томдық Қазақстан флорасының 7 - томында *Th. kazakstanicus* Klok. және *Th. stepposus* жеке түрлер ретінде берілген [41], ал «Plantarium» өсімдіктер түрлерінің онлайн атласында бұл түрлер, сәйкесінше, *Th. kirgisorum* Dubj. және *Th. marschallianus* Willd түрлерінің синонимдері ретінде берілген. *Th. narymensis* Serg., *Th. proximus* Serg., *Th. crebrifolius* Klokov., *Th. asiaticus* Serg., *Th. cuneatus* Klok., *Th. avrenkoanus* Klok., *Th. eremita*, *Th. petraeus* Serg. түрлерінің фотосуреттері электрондық немесе жазбаша баспаларда кездеспеді [42]. Кестедегі мәліметтерден көріп отырғанымыздай, елімізде тараған *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің басым бөлігі кешенді зерттелмеген және кейбір түрлер туралы мәліметтер мүлдем табылмады.

Thymus L. туысының көптеген түрлерінің таралу ауқымының кеңдігі және шикізат қорының жеткілікті болуы практикалық қолдану перспективаларын айқындайды [43 - 46].

***Thymus* L. туысы өсімдіктерінің химиялық құрамы.** *Scopus* сайтында жарияланымдарға талдау нәтижесі *Thymus* L. туысы өсімдіктерін зерттеу нәтижелері бойынша 7131 ғылыми еңбектер соңғы он жылда 196 -дан (2013 ж.) 301 -ге (2023 ж.) дейін өскенін, яғни әлемдік ғалымдардың осы туыс өсімдіктерін зерттеуге қызығушылықтарының артқанын көрсетеді. Аталған сайтта тіркелген еңбектердің 1564-і *Thymus* L. өсімдіктерінің құрамындағы екіншілік метаболиттер құрамын зерттеу бағытында жасалынған жұмыстар болып табылады [47].

Thymus L. туысының өсімдіктерінің құрамы биологиялық белсенді заттар тобы кең спектрінің, атап айтқанда, эфир майы, флавоноидтар, фенол қышқылдары, органикалық қышқылдар, аминқышқылдары, сапониндер, таниндер және минералды тұздар иондарының бай көзі. Алайда, түрлердің алуан түрлілігіне, олардың географиялық таралуына, өсу ортасына байланысты ДӨШ-тың фитохимиялық құрамы айтарлықтай өзгереді. Медицинада, косметологияда, тамақ өнеркәсібінде және басқа салаларда кеңінен қолданылып жүрген *Thymus* L. өсімдіктері эфир майларының құрамына 40-тан 80-ге дейінгі қосылыстар кіреді, олардың ішінде ең маңыздысы тимол, карвакрол, *p*-цимол, α -терпинолен, борнеол және т.б. кіреді. Олар үшқыш, төмен молекулалы терпенді қосылыстар және өсімдік шикізатын бұмен айдау арқылы оңай бөлініп алынады. және қолданылады. Бұл химиялық құрамдастарды өсімдіктің барлық мүшелерінен, яғни бүршіктері, гүлдері, жапырақтары, сабақтары, бұтақтары, тұқымдары, жемістері, тамырларынан бөліп алуға болады және олар өсімдіктің секреторлық жасушаларында, қуыстарда, каналдарда, эпидермис жасушаларында сақталады [48 - 50]

Thymus L. туысы өсімдіктерінің химиялық құрамын салыстырмалы түрде зерттеу үшін компоненттік құрамды бөлек, яғни эфир майларын, фенолды және басқа биологиялық белсенді заттар тобын жеке қарастыру қажет.

Эфир майлары. Монотерпендер - *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің эфир майларының құрамындағы ең маңызды және жоғары мөлшердегі қосылыстар тобы болып табылады. Құрамындағы сесквитерпендер соншалықты маңыздылыққа ие емес. Монотерпендердің доминантты компоненттері: тимол

(10 – 64 %), карвакрол (0.4 – 20.6 %), *p*-цимен (9.1 – 22.2 %), α -пинен (0.9 – 6.6 %), линалоол (2.2 – 4.8 %), 1,8-цинеол (0.2 – 14.2 %), γ -терпинен, (5-10 %), камфен, α -терпинен, β -пинен және терпинен-4-ол. Олардың арасында тимол (2-изопропил-5-метилфенол), карвакролдың изомері жебір туысы өсімдіктеріне тән өткір иісі мен ащы дәміне жауапты. Олардың екеуіде монотерпенді фенолды қосылыстар болып табылады және олар осы туыс өсімдіктерінің маркерлік қосылыстары болып есептеледі. Олардың екеуі де *p*-цименнің монотерпенді фенол туындысы. Өсімдіктерде монотерпендердің түзілу жолдары 1 - суретте келтірілген.

Thymus L. туысы өсімдіктерінің эфир майларының компоненттік құрамы және проценттік мөлшері өсімдік түрлерінің өсу орнына, тіршілік ету ортасына, биіктігіне, өсімдіктің даму фазасына және т.б. факторларға тікелей байланысты [51 - 56].

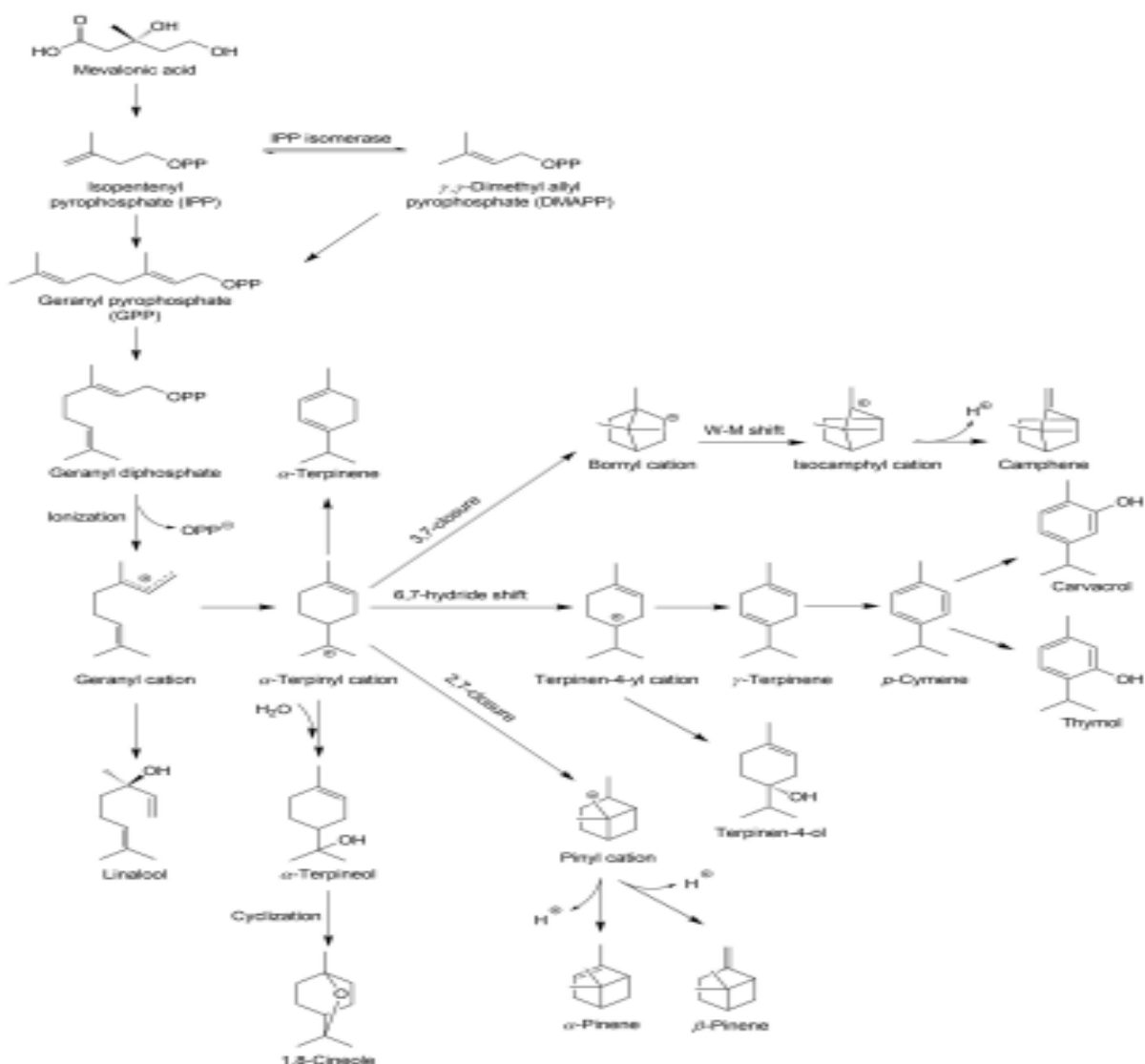
Бір түрдің ішінде эфир майының негізгі компоненттеріне сәйкес сол түрдің бірнеше хемотиптері анықталған. Мысалы, Қытай зерттеушілері Нинся-Гуюань аймағынан жиналған *Th. quinquecostatus* құрамы бойынша карвакролды хемотипке жатқызса, Шаньдун провинциясынан жиналған осы түрді *p*-цимен хемотипіне жатқызады [57].

Thymus L. туысы өсімдіктерін эфир майының құрамына қарай бірнеше хемотиптерге жіктеуге болады: олардың бірінде компоненттерден тимол мен карвакрол мөлшері жоғары болса, екіншілерінде α – терпениол, үшіншілерінде гераниол және т.б. басым. *Thymus L.* туысының өкілдері үшін тұраралық және түрішілік деңгейде эфир майларының құрамдас құрамына полиморфизм тән. Мысалы, Солтүстік бөлікте өскен әр түрлі жебір түрлері үшін эфир майлары құрамында карвакрол мөлшері (21-37 %) тимолдан (10-17 %) жоғары. Сондай-ақ құрамында 33 % линалол және оның ацетаты бар жебір майының хемотипі де белгілі [58 - 60].

Айта кету керек, *Thymus L.* туысы өсімдіктері эфир майларының компоненттік құрамы мен олардың мөлшеріне жинау фазасы мен экстракциялау әдістері де тікелей әсер етеді. Li X. және оның әріптестері өздерінің ғылыми мақаласында терпеноидтар биосинтезінің 2 жолын сипаттайды (сурет 1). Біріншісі - жасуша цитазолында жүретін мевалонаттық (MVA) жол, екіншісі – жасуша пластидтерінде метилэритритрофосфаттық (MEP) жолымен жүретін биосинтез. Нәтижесінде бес көміртекті негіз түзушілер - изопентенилпирофосфат (IPP) және диметилаллилпирофосфат (DMAPP) синтезделеді. Монотерпендер синтезі пластидтерде жүреді және геранилпирофосфаттың (GPP) синтезінен басталады. Ол өз кезегінде тұрақсыз катион α -терпенилді түзеді, кейінірек олар кешенді терпенсинтазалар әсерінен γ -терпинен 1,8-цинеол немесе α -терпинен сияқты спецификалық монотерпендерге айналады [61 - 63]. ,

Жоғарыда көрсетілгендей, эфир майларының компоненттік құрамы және проценттік мөлшері өсімдік түрлерінің өсу орнына, тіршілік ету ортасына, теңіз деңгейінен биіктігіне, өсімдіктің даму фазасына және т.б. факторларға тікелей байланысты. Мысалы, Kulevanova S. және басқалары Македония флорасында

өсетін *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің бірнеше таксондары эфир майларының құрамын GC және GC-MS әдістерімен зерттей келе, барлық үлгілерде дерлік бірдей компоненттік құрамды болатынын, бірақ әртүрлі пайызда кездесетіндігін зерттеген. Үлгілердің кейбірінде тимол, карвакрол, линалол, α -терпинол, терпинил ацетаты, *p*-цимен және γ -терпинен доминанттық көрсетсе, екіншілерінде гераниол, линалол және сабинен гидраты жоғары мөлшерде болған. Бірдей таксоннан алынған эфир майының құрамында қоршаған орта жағдайының ерекшеліктеріне байланысты айырмашылықтар анықталса, керісінше бірдей қоршаған орта жағдайындағы әртүрлі таксондардан алынған эфир майларының құрамында керемет ұқсастық табылған. Алынған нәтижелерді қорытындылай келе, авторлар қоршаған ортаның бірдей жағдайында таксондарда құрамында бірдей компоненттері бар эфир майлары түзіледі, қоршаған орта факторларының өзгерісі тіпті бірдей таксондар эфир майларының құрамындағы өзгерістерге әкеледі деген қорытынды жасайды [64].



Сурет 1 - *Thymus* L. өсімдіктеріндегі негізгі монотерпендердің биосинтезделу жолы

Thymus L. эфир майлары кең химиялық полиморфизмге ие, ол тек белгілі бір химотипті анықтайтын негізгі компоненттермен ғана шектелмейді, сонымен қатар май компоненттері жоғарыда ааталғандай бірнеше факторларға байланысты өзгереді. Cavar Z. және оның әріптестері жылы, құрғақ климаттық аймақтарда осы туыс өсімдіктерінде фенолды қосылыстар биосинтезіне артықшылық берілетінін, ал басқа, фенолды емес қосылыстар салқын және ылғалды жерлерде көп мөлшерде синтезделуге бейім екендігін дәлелдеген [65].

Венгриялық авторлар тобы *Thymus* L. туысының төрт түріне жататын жиырма таксонның эфир майларының компоненттерін таксономиялық маркерлер ретінде қолдануға болатындығын анықтап, олардың арасындағы корреляцияны зерттеді. Әртүрлі таксондар мен географиялық аймақтардың эксперименталды түрде өсірілген популяциялары өсімдік үлгілері эфир майларын GC/MS әдісімен талдай отырып, төрт түрдің бірнеше хемотиптерін ажыратты. Монотерпендер бойынша тимол, р-цимен, γ-терпинен, тимол метил эфирлі және карвакрол метил эфирлі хемотиптерге ажыратса, сесквитерпендер мөлшері бойынша β-кариофиллен, гермакрен D, β-бисаболол, β-кадинен, эпибисаболол хемотиптеріне ажыратты [66].

Болгариялық зерттеушілер тобы өз флорасындағы *Thymus* L. туысының 10 түрінің эфир майлары құрамына GC-MS әдісімен талдау жасап, 118 қосылысты идентификациялады. Зерттеу қорытындысы бойынша *Th. moesiacus*, *Th. jankaе*, *Th. vandasii*, *Th. longicaulis* және *Th. sibthorpii* негізгі немесе басым компонент ретінде линалолдың (19.37–35.21 %) болуымен сипатталса, *Th. pulegioides*, *Th. glabrescens*, *Th. callieri* және *Th. rannonicus* α-терпинил ацетаты (66.79 %), тимол (63.96 %), карвакрол (42.65 %) және гермакренмен сипатталды. *Th. thracicus* эфир майы құрамын β-мирцен (16.53 %), цис-сабиненгидрат (13.58 %), τ-кадинол (13.24 %) және элеменол (11.29 %) басымдылығымен аралас моно/сесквитерпен химотипі ретінде анықтады [67].

Әлсіз қышқыл немесе бейтарап рН және К, Са, Mg, Mn, Fe, Co, Cr бар топырақта өсетін *Th. rannonicus* тимол (25–41 %)/р-цимен (17–38 %), ал тек известі субстратта өсетін *Th. praecox* гераниол (18–23 %)/гермакрен D (14–16 %)/β-кариофиллен (4–12 %) хемотипіне жататындығы анықталды. Бұл зерттеуде авторлар Венгрия флорасында өсетін екі түрдің эфир майларының құрамына топырақтың әсерін анықтаған, яғни топырақтың құрамы да әсер етуші фактор ретінде қарастырылады [68].

Украина ғалымдары өз зерттеулерінде Карпат аймағының табиғи флорасының *Thymus* туысы түрлерінің эфир майларының құрамы популяцияның микроклиматтық жағдайларына байланысты екендігін анықтады. Эфир майларының мөлшері *Th. serpyllum* мен *Th. pulegioides* 7–9 мл және *Th. marschallianus* 3.5 мл құрады. Сонымен қатар, зерттеу нәтижелері күн шуақты жерлерде өсетін *Th. serpyllum* мен *Th. pulegioides* карвакрол мен р-цименнің доминаттық жасайтын моно- және бициклді монотерпеноидты химотипіне жататындығын көрсетті. Қарағайлы ормандардың шетінде өсетін осы түр - *Th. serpyllum* мен тығыз өсімдік жамылғысы бар шалғындарда өсетін *Th. pullegioide*

ациклді және бициклді монотерпен химотипіне ие. *Th. Marschallianus* α -терпинеол және карвакрол хемотипіне жатқызылды [69].

Th. serpyllum L.-да тимол мөлшері - 0.212-1.013 %, карвакрол - 0.086-1.403 %, фенолдар қосындысы - 0.374-1.615 %, яғни тимолдың басымдылығы көрінеді [70]. Тыныс алу органдарын емдеу үшін қолданылатын өсімдік шикізатының ацетонитрилді экстрактыларының ұшқыш фракциясының құрамдас бөлігін зерттеу үшін А.Н. Кузьменко бірқатар авторлармен бірге өсімдік шикізатын және оның негізіндегі өсімдік жинақтарындағы шикізаттың әр түрі үшін газ-сұйық хроматография әдісімен стандарттауға мүмкіндік беретін маркерлік заттар жиынтығын ұсынды. Жебірдің ұшпа фракциясы үшін терпеноидтарға жататын γ -терпинен және *D*-гермакрен арнайы қосылыстар ретінде ұсынылды. Өсімдік шикізатының белгілі бір түрі – жебір шөбінің «маркерлері» бола алатын қосылыстардың басқа кластарынан линалол, *L*-цитрал, цис-неролидол, циклогексадекан идентификацияланды [71].

Орталық Сібір ботаникалық бағында өсірілген лимонды хош иісті *Th. serpyllum* L. вегетациялық кезеңдер бойынша эфир майлары зерттелді. Эфир майының константалары және оның компоненттік құрамы анықталды. Эфир майының құрамында 37 қосылыс табылды, олардың 16-сы анықталды: мирцен, *p*-цимен, лимонен, терпинен, камфора, борнеол, терпинеол-4, гераниол, цитронеллол, тимол, карвакрол, дез-кариофиллен, дез-кадиен, дез-муролен, дез-бисаболен. Зерттелген майдың негізгі құрамдас бөлігі гераниол (60.32 %) болды, ал жебір тектес өсімдіктердің эфир майларына тән тимол (1.21 %) және карвакрол (0.40 %) аз мөлшерде болды. Вегетациялық кезеңдердегі эфир майының құрамын зерттеу көрсеткендей, майдың максималды мөлшері гүлдену кезеңінде тиесілі болды (0.80 %), бүршіктену кезеңінде оның мөлшері 0.12 % құрайды [72].

Алтайдың әртүрлі аймақтарында өсетін жебір эфир майының химиялық құрамын зерттеу өсімдіктердің гүлдену кезеңінде жер үсті бөліктерінен алынатын май шығымы 0.5-1.0 % құрайтынын көрсетті, ал эфир майының құрамы биіктікке тәуелді екендігі анықталды. Зерттелетін эфир майының үлгілерінде 80-ге дейін компонент табылды. Хромато-масспектроскопия әдісімен майдың 94-99 % құрайтын 64 қосылыс анықталды. Майдың құрамы үлгіге байланысты өзгерді, алайда зерттелген барлық үлгілер фенолдар (тимол және карвакрол) мен неролидолдың құрамымен ерекшеленетін 2 топқа бөлінді. Бір топта тимол мен карвакрол өте аз мөлшерде неролидол басым компонент болды. Екінші топта негізгі компоненттер тимол мен карвакрол болды, олардың құрамында неролидол аз болды. Сонымен қатар, зерттелген гераниол үлгілерінде іс жүзінде жоқ екендігі атап өтілді. Бұл эфир майларының монотерпен бөлігіндегі басым компоненттер: 1,8-цинеол, цис-терпинеол, *p*-цимол, дезин-терпинен қосылыстары болды [73].

Кавказ флорасындағы *Th. serpyllum* L. эфир майын зерттеу кезінде екі химотип анықталды. Бірінші хемотип: тимол (76.1 – 81.5 %), *p*-цимен, карвакрол, β -кариофиллен, α -терпинеол; екінші хемотип: карвакрол (49.0 – 62.0 %), тимол (21.5 – 29.7 %), *p*-цимен, β - кариофиллен, α -терпинеол [74].

Украин ғалымдары Запорожье облысының әртүрлі аудандарында дайындалған жебірдің эфир майын салыстырмалы газ-хроматографиялық зерттеу жүргізді. Зерттелген май үлгілерінде тимол мен карвакрол мөлшері жоғары болды. Зерттелген эфир майларындағы осы фенолдардың құрамы мен қатынасы өзгереді, олардың көпшілігінде тимол басым, ал Васильев ауданынан алынған үлгіде карвакрол жоғары болды [75].

Беларуссия флорасындағы *Th. serpyllum* L. эфир майында 18 компонент табылды, оның ішінде: α -пинен (4.1 %), β -пинен (9.9 %), γ -терпинен (21.4 %), *p*-цимол (19.0 %), α -терпинеол (6.9 %), тимол (9.52 %), карвакрол (0.65 %) болды. Жебірдің басқа түрлеріндегі эфир майының негізгі компоненттері: камфен (1,75–12.62 %), β -мирцен (2.26–14.61 %), 1,8-цинеол (0–23.12 %), камфора (4.24–27.59 %), β -кариофиллен (1.12–22.64 %), борнеол (2.02–33.39 %) және кариофиллен оксиді (3.79–28.70 %). Эфир майының құрамындағы тимол мен карвакрол үлесі тиісінше 0–3.59 % және 0–3.69 % құрайды [76].

Әзірбайжанның әртүрлі аудандарынан жиналған *Th. migricus* эфир майын зерттеу кезінде оның құрамы 0.27 %-дан 2.33 %-ға дейін өзгергені анықталды. Әр түрлі үлгілердің эфир майының сапалық құрамында айтарлықтай айырмашылықтар байқалды. Зерттелген эфир майының үлгілерінде тимол мен карвакролдың жалпы мөлшері кем дегенде 78.7 % құрады. Тимолдың ең көп мөлшері Абовян ауданында (81.5 %) және Камо маңында (76.1 %) жиналған өсімдіктердің эфир майында байқалды, ал басқа үлгілерде карвакрол басым болды. Тасшөп жебір шөптерін жинаудың оңтайлы уақытын анықтау үшін өсімдіктердің даму кезеңіне байланысты эфир майы мен оның құрамындағы негізгі компоненттер анықталды. Өсімдіктердің даму процесінде ондағы эфир майының мөлшері едәуір артып, гүлдену кезеңінде максимумға жеткені көрсетілген. Негізгі компоненттердің құрамына келетін болсақ, өсімдіктердің дамуы кезінде майдағы тимол мөлшерінің төмендеу тенденциясы байқалды [77, 78].

Кашмир (Үндістан) аумағынан алынған *Th. serpyllum* L. жебірден эфир майы бөлініп алынды, оның өнімділігі 0.67 % құрады. Эфир майының құрамында: *p*-цимол (22.6 %), цингеберен (14.69 %), терпинен (10.71 %), дезинен (15.15 %), ваза-пинен (3.91 %), линалилацетат (3.91 %), камфен (3.33 %), лимонен (2.64 %), борнеол (2.23 %), гераниол (2.01%), линалол (1.39 %), карвакрол (49.52 %), тимол (8.14 %), эвгенол (4.34 %), изоэвгенол (1.36 %). Куллудан (Үндістан) алынған осы түрдің эфир майы құрамында: терпинен (3.6 %), линалол (3.1 %), цитронеллал (0.4 %), борнеол (5.6 %), карвакрол (5.0 %), тимол (64.6 %), борнилацетат (5.4%), дель-ионон (0.6 %), неролидол (2.6 %). Үндістаннан осы түрдің басқа үлгісіндегі эфир майының негізгі компоненттері тимол (60 %) және карвакрол (2 %) болды. Бұл *Th. serpyllum* L. үлгісіндегі эфир майының мөлшері 0.5 % құрады [79, 80].

Литва флорасының жебір эфир майының негізгі компоненттері: 1,8 – цинеол (16.3–19.0 %), β -кариофиллен (9.6–11.3 %), мирцен (9.7–10.7 %), *D*-гермакрен, камфора. Венгрия жебірінің эфир майында карвакрол мөлшері жоғары болды (39.5 – 45.9 %); одан басқа эфир майының құрамында тимол, *p*-цимен, линалол, нерол анықталды. Пәкістан мен Қытайдан табылған жебір эфир майында

тиісінше 42.6 % және 23.9 % тимол басым болды. Тимолдан басқа Пәкістан флорасының жебір эфир майында: р-цимен, карвакрол, борнеол, терпенен-4-ол, ал Қытай флорасында – 2,4,5-триметилбензил спирті (16.9 %), р-цимен(16.3 %), карвакрол (10.6 %), *o*-бутилфенол бар екені анықталды. Зерттеулер нәтижесі Финляндия флорасының жебір эфир майы өсімдіктердің 5 химотипінің болатынын көрсетті: 1-монотерпен көмірсутектері (33 %), 1,8-цинеол (12.5-15.0 %), гермакра-1, 5-диен-4-ол (3-12 %), *D*-гермакрен (10.0-12.0 %), гермакра-1, 4-диен-6-ол; 2-монотерпен көмірсутектері (30 %), 1,8-цинеол (26 %), β -кариофиллен, *D*-гермакрен, гедикариол; монотерпен көмірсутектері (27 %), 1,8-цинеол (19 %), *D*-гермакрен, β - кариофиллен, камфора; 4-линалол (21.9-43.8 %), линалил ацетаты (8.9-17.6%), β -кариофиллен, 1,8-цинеол, камфора; 5-1,8-цинеол (17.2-27.6 %), мирцен (15.4-22.4 %), β -кариофиллен (6.8-19.1 %), камфора, линалол [81, 82].

Маршалл жебірі тасшөп жебіріне қарағанда кеңірек таралғаны көбірек сипатталған және бүкіл Ресейде, соның ішінде Орталық қаражер аймақтарында жербірдің бұл түрі тасшөп жебірмен бірге жиналады. Маршалл жебірінің эфир майы және оның құрамдас бөлігі де жақсы зерттелген. Саратов облысының аумағында өсетін Маршалл жебірінің эфир майының құрамы бойынша (1.15 %) тасшөп жебірінен (0.23 %) асып түсетіні анықталды. Н.А. Дурнова авторларымен бірге Саратов облысында Маршалл жебірінің эфир майын зерттей отырып, жер үсті бөлігінен алынатын эфир майының шығымы 0.91 % құрағанын анықтады. Эфир майының құрамында немесе 95.82% құрайтын 20 компонент анықталған. Эфир майының негізгі компоненттері *p*-цимен (20.99%) және тимол (54.61 %) болды. Сур С.В. авторлармен бірге Запорожье облысының флорасы жебірінің 3 түрін, соның ішінде Маршалл жебірін де зерттеді. Эфир майы шикізаттан фармакопоялық әдіспен су буымен айдау арқылы бөлінді, майдың шығымы 0.80 %-дан 3.30 %-ға дейін болды. Газохроматографиялық анықтамада Маршалл жебірі шөптерінен алынған эфир майын 3 топқа бөлді. Зерттелген эфир майларының көпшілігінде тимол мен карвакрол мөлшері жоғары болды (36.8-71.4 %) және борнеолдың үлесі айтарлықтай (1.1-12.6 %), сонымен қатар монотерпенді көмірсутектердің жоғары мөлшері (19.3-44.4 %) байқалды. Бұл топтың эфир майының құрамындағы тимол мен карвакролдың мөлшері бойынша Ресейдің әртүрлі аймақтарынан және басқа елдерден жиналған жебірдің жақын түрлерінің эфир майынан асып түседі. Эфир майларының екінші тобында фенолдардың мөлшері төмен (7.0-38.8 %) және негізгі компоненттер ретінде құрамында терпинол (14.1-45.9 %) және монотерпен көмірсутектері болды. 3-ші топта эфир майының үлгілері гераниолдың (33.7-70.2 %) және геранилацетаттың (5.5-13.3 %) жоғары құрамымен ерекшеленді, неральдің (0.7-6.4 %) және гераниалдың (1.7-10.1 %), сондай-ақ монотерпенді көмірсутектердің төмен мөлшері болды [83 - 85].

Іле Алатауының әртүрлі биіктіктерінде өсетін *Thymus marschallianus* Willd екі популяциясының эфир майы зерттелді. ГСХ-талдау әдісімен 49 компонент табылып, оның 35-і анықталды. Биіктік өзгергерсе де эфир майының құрамында айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ [86].

Неміс ғалымдары Маршалл жебірінің бүршіктері мен жапырақтарынан алынған эфир майының құрамын зерттеді. Олар бұл түрдің майларының жебір тұқымдасының басқа өсімдік өкілдеріне қарағанда құрамында айырмашылық бар екенін анықтады. Мысалы, тимол, жүргізілген зерттеулерге сәйкес, эфир майында тек ерекше жағдайларда және аз мөлшерде пайда болады. Бұл май, әдетте, майдың жалпы құрамындағы үлесі 10 %-дан асатын 5-6 тотыққан терпеноидтардың болуымен сипатталады. Жапырақтарда бұл монотерпендер терпен спирттері гераниол және нерол, олардың ацетаттары: линалилвалерианат, сондай-ақ гераниол және нерал альдегидтері ретінде болады. Гераниол мен нерал цитраль деп аталатын стереоизомерлі қоспа. Цитраль Маршалл жебірі эфир майына тән компонент. Зерттелетін эфир майында сесквитерпендер, атап айтқанда кариофиллен және кадинен көмірсутектері, сондай-ақ терпеноид неролидол көп мөлшерде табылды [87].

Грузияда өсетін Маршалл жебірінің эфир майын газ-сұйық хроматография әдісімен зерттеу барысында 8 компонент анықталды, олардың негізгісі гераниол (30.28 %) [88].

Қазақстан флорасы Маршалл жебірінің эфир майын зерттеу оның құрамында *p*-цименнің (22.4 %), тимолдың (20 %), γ -терпиненнің (19.3%), β -бисаболеннің, тимил-метил эфирінің [89] болатынын көрсетті.

Әр түрлі елдерде *Th. pulegioides* L. эфир майы да зерттелді, лимон иісі бар және лимон иісі жоқ өсімдіктер ретінде зерттелді. Чехословакияда эфир майларының құрамы бойынша төрт химотипке жатқызылған өсімдіктер табылды: тимол, цитраль, линалилацетат және фенхон [90].

Словакияда *Th. pulegioides* L. бес химотипі табылды: тимол, карвакрол, цитраль-гераниол, линалол және фенхон. Далматиядан алынған эфир майының негізгі компоненттері гераниол (45 %) және линалол (29 %) болды [91].

Ұлыбритания өсетін *Thymus pulegioides* L. эфир майы 4 химотипке жатады: тимол (38.3 %), линалол (68.9 %), гераниол (36.4 %), карвакрол (28.1 %). Норвегияда, Румынияда, Югославияда бұл өсімдіктің тек екі химотипі табылды: тимол және карвакрол. Португалиялық жебірдің эфир майының бір ғана - тимол химотипі табылды [92].

Масс-спектрометрия газ-сұйық хроматография әдістерімен италиялық жебіршөбінің гүлдері мен жапырақтарынан алынған эфир майын зерттеу нәтижесі 63 компонентті анықтауға мүмкіндік берді. Алынған эфир майы өсімдіктің даму кезеңіне байланысты 57.3 %-дан 62.5 %-ға дейін өзгеретін құрамында терпинен, диоксимен, тимол және карвакролдың жоғары мөлшерімен сипатталды. Эфир майы мен фенолдық қосылыстардың мөлшері өсімдіктер толық гүлдегеннен кейін жиналады [93].

Литвада (Вильнюс қаласының маңы) лимон иісі бар *Th. pulegioides* L. барлық зерттелген үлгілеріндегі эфир майының құрамы бойынша цитраль-гераниол химотипіне жатады. *Th. pulegioides* L. эфир майларының құрамы туралы мәліметтерді қорытындылай келе, авторлар оның кем дегенде сегіз химотипі бар деп болжайды: тимол, карвакрол, цитраль, цитраль - 41 гераниол, гераниол, линалол (линалил ацетаты) және фенхон. Жоғарыда аталған

химотиптердің кем дегенде екеуінде лимон иісі бар-цитраль-гераниол және цитраль химотиптері [94].

Беларусь Республикасының аумағында жиналған бүрге жебіршөбінің жапырақтарынан және гүлдерінен эфир экстрактылары алынды, олар газ-сұйық хроматографта хромато-масс спектрометрия әдісімен зерттелді. Зерттелген эфир экстрактыларында 100-ге дейін компонент табылды, 20-дан астам зат анықталды. Шөпте де, жапырақтар мен гүлдерде де эфир экстрактыларының негізгі компоненттері карвакрол (17.46 %- 20.59 %), β -кариофиллен (2.88 – 5.24 %), β -бисаболен (2.07 – 5.7 %), p -цимен (1.49 – 7.05 %), λ -терпинен (4.61 – 7.74%). Гүлдер мен жапырақтарды салыстырған кезде соңғысында β -кариофиллен, λ -терпинен, β -бисаболен және p -цименнің көп мөлшері болды. Алайда, негізгі компоненттің сапалық анықтауы бойынша – карвакрол, олар іс жүзінде ерекшеленбейді. Беларусь флорасы жебірінің эфир майын зерттеу кезінде А.Г. Бузук бірлескен авторлармен 5 химотипті анықтады: 1-тимол + карвакрол + β -цимен + β – кариофиллен; 2-карвакрол + β -цимен + α – терпинен; 3-карвакрол + γ -терпинен + β – кариофиллен; 4-карвакрол + метил карвакрол эфирі; 5-карвакрол. Барлық оқшауланған химотиптердің жалпы ерекшелігі – олардың құрамында жоғарыда аталған қосылыстармен қатар β -бисаболеннің едәуір мөлшерінің болуы. Тимол мен карвакролдың ең қызықты хош иісті компоненттеріне келетін болсақ, зерттелген барлық үлгілердің шамамен 25 % ғана осы қосылыстардың екеуі де айтарлықтай мөлшерде болады. Барлық басқа жағдайларда эфир майының құрамында карвакрол сандық түрде басым болады. Бұл айтарлықтай қызығушылық тудырады, өйткені фармакологиялық әсер ету тұрғысынан карвакрол тимолға қарағанда биологиялық белсенділік спектрі бойынша белгілі бір артықшылықтарға ие және уыттылығы төмен [95].

Th. pulegioides L. тасшөп жебірмен салыстырғанда эфир майының жинақталуында үлкен айырмашылық бар, сәйкесінше 0.11 – 1.4 % және 0.12-0.27 % құрайды. Украинада жиналған *Th. pulegioides* L. шөптеріндегі эфир майының мөлшері 3.00 ± 0.25 % құрады [96]. Эфир майының болуы *Th. calcareus* L. және *Th. pallasianus* L. шөптерінде де анықталған [97].

Саратов облысында өсетін *Th. pallasianus* L. жерүсті бөлігінің эфир майының сапалық және сандық құрамы зерттелді. Гүлдеу кезеңінде *Th. pallasianus* L. жерүсті бөлігінен эфир майының шығымы 1.09 % құрады. *Th. pallasianus* L. эфир майының құрамында 19 компонент анықталды, олардың негізгілері α -терпиненил ацетаты (48.5 %), *транс*- α -терпинеол (32.8 %) болды, сондықтан бұл май фенолдық емес түрге жатқызылды [98].

Украина флорасының *Th. dimorphus* L. эфир майынан карвакрол (13.1 %), γ -терпинен (12.7 %), 1,8-цинеол, p -цимен, β -цимен табылды [99].

Брянск облысының аумағында өсетін *Th. pulegioides* L. және Курск облысының аумағында өсетін *Th. dimorphus* L. эфир майының құрамдас бөлігі зерттелді. Нәтижесінде *Th. pulegioides* L. шөптеріндегі эфир майының мөлшері 0.95 %-ға дейін, ал *Th. dimorphus* L. жебір шөптерінде 0.15 %-ға жеткені анықталды. Кәдімгі жебір мен Қырым шөптерінің эфир майының сапалық және сандық құрамы анықталды. Қырым жебірінің эфир майында сапа

көрсеткіштерінің сандық мөлшері жоғары екендігі дәлелденді. Ресейде (Забайкалье өлкесі, Бурятия Республикасы, Иркутск облысы) және Моңғолияда өсетін Байкал жебір шөптерінің эфир майының химиялық құрамы зерттелді. Эфир майының құрамы бойынша Байкал жебірі тасшөп жебірге жақын және карвакрол химотипіне жатады [100].

Әдебиеттік шолу нәтижелері көрсетіп отырғандай, *Thymus L.* өсімдіктері эфир майларының мөлшері және компоненттік құрамы кей жағдайларда тіпті бірдей түрлердің өзінде айтарлықтай айырмашылықтарға ие. Бұл жағдайды, яғни эфир майларының мөлшерінің кең диапозонда ауытқуларын *Thymus L.* эфир майлары бойынша 1960 – 1989 жылдар аралығындағы 140-қа жуық ғылыми материалдарға әдеби шолу жүргізген германия ғалымы Elisabeth Stahl-Biskup [82] GC бағанасының ұзындығы, диаметрі және аналітикалық әдістердің әр түрлілігімен түсіндіреді.

Фенолды қосылыстар. *Thymus L.* туысына жататын өсімдіктердің белсенді заттар тобының мөлшері жағынан ең жоғарысы фенолдық қосылыстар. Ғалымдардың зерттеген түрлерінде фенолдық қосылыстар құрамына фенилпропаноидтар, флавоноидтар, фенолкарбон қышқылдары мен иілік заттар кіреді.

Флавоноидтар жасыл өсімдіктер арасында кең таралған табиғи фенолды қосылыстардың негізгі топтарының бірін құрайды, оларды өсімдіктің әртүрлі мүшелерінен: жапырақтары, гүлдері, қабығы, жемістерінен табуға болады. Флавоноидты агликондардың құрылымының бірнеше түрі болуы мүмкін, олардың барлығы С6-С3-С6 позициясында орналасқан 15 көміртек атомының ядросы бар, яғни, үшінші сақинаны құра алатын немесе құрмайтын үш көміртекті тізбекпен байланысқан екі хош иісті сақина. Флавоноидты агликондардың негізгі құрылымдары биосинтездің жалпы жолымен байланысты, оған шикимикалық және поликетидтік жолдың прекурсорлары кіреді. Бірінші флавоноид екі жолдың бірігуінен кейін бірден пайда болады және барлық басқа құрылымдар пайда болатын халкон болып көрінеді. Биосинтез процесінде әртүрлі деңгейлерде гидроксил топтарының қосылуы немесе жоғалуы, метилдену немесе изопренилдену, димеризация, бисульфаттардың түзілуі және ең бастысы гидроксилдердің немесе флавоноид ядросының гликозилденуі реакциялары болуы мүмкін. Мұның бәрі құрылымдардың алуан түрлілігіне әкеледі, қазіргі уақытта 2000-ға жуық флавоноидтар белгілі [101].

Ресейлік ғалымдары О.А. Винокуров, О.В. Тринеева, А.И. Сливкин жоғарыда аталған өсімдік түрлерінің құрамындағы флавоноидтарға зерттеулер жүргізген және олардағы спектралды зерттеулер нәтижесінде окситоптардың орналасу ретін көрсеткен [102].

Көптеген әлемдік ғалымдардың *Thymus L.* туысының кейбір түрлерінің фенолдық қосылыстарына жасаған зерттеулеріне шолу жасалды. Бірқатар зерттеулер Орталық Ресейдің аймақтарында кең таралған *Th. cretaceus L.* гүлдеу кезеңінде шөптеріндегі фенолдық қосылыстарды зерттеуге арналған. Зерттелген өсімдіктің фенолдық қосылыстар құрамында флавоноидтар, оксикорич қышқылдары, кумариндер, таниндер болды. Фенолдық қосылыстарды бөліп алу

70 % этил спиртімен экстракциялау арқылы жүзеге асырылған, еріткішті қайта айдау арқылы экстракттан бөліп алды, төрт хлорлы көміртегімен липофильді қоспалардан тазартылды. Тазартылған су экстрактылары диэтил эфирімен, этил ацетатымен селективті экстракция әдісімен фракцияланды. Флавоноидтардың, оксикорич қышқылдарының, кумариндердің қоспасын бөлу қағазды препаративті хроматографиямен бағаналы препаративтік хроматография қоса алғандағы әдіспен жүргізілген [103 - 105].

Бөлінген заттардың құрылымы бастапқы қосылыстар мен олардың туындыларының физикалық және химиялық қасиеттеріне, УФ- және ИҚ-спектрлерінің, әртүрлі еріткіш жүйелеріндегі R_f шамаларына негіздей отырып, классикалық химиялық және физика-химиялық талдау әдістерімен анықталды [106, 107].

Фенолды қосылыстардың ішінде қабынуға және микробқа қарсы белсенділігі бар таниндер көптеген ғалымдардың қызығушылығын тудырды, олар жебір туыстас өсімдіктерде аз зерттелген. Курск ғалымдары өсімдіктердің жаппай гүлдеу кезеңінде Курск, Орел, Белгород, Брянск және Воронеж облыстарында жиналған жебірдің келесі түрлерінің шөптерінде осы ББҚ-дың класын зерттеуге арналған жұмыстарды жүргізді: *Th. serpyllum*, *Th. pulegioides* L., *Th. marschallianus*, *Th. calcareus*, *Th. pallasianus*, *Th. dimorphus*, *Th. Czhernjajevii* [108]. Сапалық реакциялармен жебір туысының жоғарыда аталған түрлерінде таниндерінің болуын растайтын нәтижелер алынды [109].

Таниндерді сандық анықтау екі әдіспен жүргізілді: перманганатометриялық және комплексометриялық [110]. Нәтижелер 4 - кестеде келтірілген.

Кесте 4 - Жебірдің кейбір түрлерінің құрамындағы таниндердің мөлшері

Өсімдік, жинау мерзімі мен орны	Таниндердің құрамы, %	
	Перманганатометриялық әдіс	Комплексометриялық әдіс
<i>Thymus marschallianus</i>	14,70±0,59	9,50±0,39
<i>Thymus pulegioides</i>	13,70±0,59	7,60±0,28
<i>Thymus vulgaris</i>	16,02±0,72	11,15±0,48
<i>Thymus tauricus</i>	22,68±0,30	9,10±0,10
<i>Thymus eubajcalensis</i>	14,00±0,20	8,50±0,02
<i>Thymus collinus</i>	12,04±0,20	6,54±,15
<i>Thymus pallasianus</i>	12,37±0,22	9,34±0,24

Тритерпен қосылыстары. Тритерпен қосылыстары урсол, олеанол, дигидроурсол және 3-гидроксиоман-12-ен-20 қышқылымен ұсынылған.

Th. dimorphus құрамында бейтарап тритерпеноидтардың мөлшері 2.16 %, ал тритерпен қышқылдарының мөлшері 3.96 %, ал *Th. serpillum* шөбінде сәйкесінше 1.62 % және 2.96 % құрайды [111].

Жебір туысы өсімдіктерінің фармакологиялық белсенділігі және медицинада қолданылуы. *Thymus* L туысы өсімдіктерінің балғын немесе кептірілген жерүсті бөліктері өзінің дәмі жағымды, тағамдық және дәрілік

құндылығына орай тағамдық, косметикалық, парфюмериялық өнімдерде және емдеу үшін дәрілік заттар ретінде ғасырлар бойы қолданылып келген.

Жебір туысы өсімдіктерінің жер үсті бөліктері біздің дәуіріміздің бірінші ғасырында Диоскоридтің жұмысынан алғашқы жазба дәлелдер табылғаннан бері дәрілік құндылығы үшін кеңінен қолданылып келеді, олардың кейбір түрлерінің этнологиялық қолданылуы 5 - кестеде келтірілген [112].

Кесте 5 – *Thymus* L туысының кейбір түрлерінің халық медицинасында қолданылуы

Түрлер	Өсімдік бөліктері	Медицинада қолданылуы	Таралуы
1	2	3	4
<i>Th. algeriensis</i>	Жер үсті бөлігі	Тыныс алу жолдары, ас қорыту жүйесінің ауруларын емдеу үшін және түсікке қарсы дәрілік құрал ретінде	Ливия, Тунис, Марокко, Алжир
<i>Th. comosus</i>	Жер үсті бөлігі	Бүрек тастарында, бронхитте, астмада, диареяда, метеоризмде, және асқазан құрысуларында	Босния, Герцеговина
<i>Th. bovei</i>	Жер үсті бөлігі	Асқазан-ішек және тыныс алу жүйелерінің ауруларын емдеуде	Иордания
<i>Th. broussonetii</i>	Жапырағы, гүлі	Диарея, безгек, жөтел, ас қорыту бұзылыстары және көптеген инфекцияларда	Марокко
<i>Th. cilicicus</i>	Жер үсті бөлігі	Асқазан ауруы және жөтелде тыныштандырғыш ретінде	Шығыс Жерорта теңізі аймағында
		Асқазан, тіс ауруларында ауырсынуды басу үшін және транквилизатор ретінде	Туркия
<i>Th. capitatus</i>	Жапырағы	Қақырық түсіретін, спазмолитикалық, антисептикалық, дерматит-терді және ревматикалық ауырсынуды емдеуге арналған құрал ретінде	Португалия, Испания, Кипр, Италия, Греция
<i>Th. daenensis</i>	Жапырағы, гүлі	Антисептикалық, жөтелге қарсы, жел айдайтын және суық тиюді емдеуге арналған құрал ретінде	Иран
	Жер үсті бөлігі	Тоник, ас қорыту, спазмолитикалық, қабынуға қарсы және қақырық түсіретін агент ретінде	Иран
<i>Th. longedentatus</i>	Жер үсті бөлігі	Тыныштандырғыш, қанды тазартқыш, бүйрек тастарында, бронхит, астма, диарея, метеоризмде және асқазанның құрысуында қолданылады	Босния, Герцеговина
<i>Th. longicaulis</i>	Жер үсті бөлігі	Суық тиюді, тұмауды, жөтелді, нефритті және асқазанның ауырсынуын емдеу үшін	Жерорта теңізі аймақтары
	Гүлшоғыры	Жөтелге және тұмауға қарсы тоник ретінде	Италия

5 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
	Жапырағы	Тұмауда, жөтелде, суық тиюде, ас қорыту бұзылуында, ревматизмде және әлсіздікті емдеуде	Италия
<i>Th. maroccanus</i>	Жапырағы, гүлі	Диареяға, безгекке, жөтелге, ас қорыту бұзылыстарын емдеуге және көптеген инфекцияларға қарсы құрал ретінде	Марокко
<i>Th. praecox</i>	Жер үсті бөлігі	Тыныштандырғыш, бүйрек тастары, бронхит, астма, диарея, метеоризм және асқазанның құрысуы үшін қолданылады.	Босния, Герцеговина
	Шөбі	Суық тиюді емдеуде, ынталандырушы және седативті құрал ретінде	Сербия
<i>Th. pubescens</i>	Жер үсті бөлігі	Спазмолитикалық, антисептикалық, жөтелге және қақырық түсіруші құрал ретінде	Иран
<i>Th. pulegioides</i>	Жер үсті бөлігі	Тыныштандырғыш, қанды тазартқыш ретінде, бүйрек тастарында, бронхитте, астамада, диареяда, метеоризмде және асқазан құрысуында	Босния, Герцеговина
	Гүлшоғыры	Тыныс алу жолдарының деконгестанты, асқазан-ішек жолдарының дезинфекциялық құралы және іш жүргізетін дәрі ретінде	Италия
	Жер үсті бөлігі	Суық тию, тұмауды емдеу құралы ретінде	Италия
<i>Th. satureioides</i>	Жапырағы, гүлі	Диарея, безгек, жөтел, ас қорыту бұзылыстарын емдеу құралы ретінде	Марокко
<i>Th. serpyllum</i>	Жер үсті бөлігі	Спазмолитикалық, антисептикалық, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін құрал ретінде	Иран
		Седативті құрал ретінде	Шығыс Балкан аймағы
		Ревматизмді емдеуде	Италия
		Етеккір циклінің бұзылуын емдеу үшін	Индия
		Антигельминтикалық құрал	Пакистан
		Антисептик ретінде, экземаны емдеуде, ісінуді басуда	Испания, Ирак, Болгария
		Диареяға қарсы	Каталония, Балеар аралдары
		Бронхитті, көкжөтелді, тамақ ауруын, өткір фарингитті емдеуде	Ұлыбритания
Жұқпалы жараларды, жараларды, микоздарды, себореяны және майлы теріні емдеуде және шаштың түсуін тоқтатуда	Румыния		

5 – кестенің жалғасы

		Жұтқыншақтың қабынуында, спазмолитикалық және жөтелге қарсы құрал ретінде	Испания
<i>Th. spicata</i>	Жер үсті бөлігі	Қант диабетін, гиперхолестеринемияны, жоғары сезімталдықты, ішектің құрысуын, бас ауыруын, тыныс алу жолдарының ауруларын, тұмауды және атеросклерозды емдеу құралы ретінде	Туркия
<i>Th. vulgaris</i>	Жер үсті бөлігі	Қақырық түсіргіш, спазмолитикалық, антигельменттік, диуретикалық, жөтелге және бронхитке қарсы құрал ретінде	Ирак
		Катаральға қарсы құрал ретінде	Испания
	Асқазан-ішек ауруларын, безеуді, стоматитті және қабынуларды емдеуде	Франция, Португалия, Испания, Греция, Италия, Иран, Жаңа Зеландия	
	Жараларды, сүйелдерді, гематомаларды емдеу құралы ретінде	Румыния	
	Гүлшоғыры	Суық тию мен кеуде инфекцияларында, тамақ ауруларында, терінің қабынуы және ауыз қуысының инфекциясында, гипертонияда, жүрек-қан тамыр, аскорыту ауруларында, ревматизм мен артритте және циститте	Испания
		Антисептик құрал ретінде, ішектің қабынуына қарсы, ауыз қуысының және кез-келген жараларды дезинфекциялауда, конъюнктивитте, қызыл иектің қабынуы кезінде, катаральды құрал ретінде, диуретик ретінде	Испания
<i>Th. zygoides</i>		Асқазан-ішек ауруларын, тыныс алу жолдарының ауруларын және тұмауды емдеуде	Түркия

Кестеден көріп отырғанымыздай, *Thymus* туысының өсімдіктері асқазан-ішек жолдарының, ас қорыту, тыныс алу жолдарының және несеп шығару жолдарының ауруларында, сонымен антисептикалық құрал ретінде белсенділік көрсететіндігі дәлелденген. Жебір өсімдіктерінің жаңа және кептірілген жер үсті бөліктері тамақ өнеркісібінде шөптен жасалған сусындар жасауда қолданылады, сонымен қатар етке, кондитерлік өнімдерге, тұздықтарға, жаңа салаттарға және т. б. қосылады.

Бүгінгі күні жебір эфир майларының, оның жеке компоненттерінің экстрактылары негізінде бактерияға, ашытқы саңырауқұлақтарына, вирусқа қарсы және т. б. қасиеттері бар дәрілік препараттар: «Пертуссин», «Алталекс»,

«Антисептин», «Витаон», «Ментоклар гель», «Ментоклар карманный ингалятор», «Соматон», «Коделак бронхо с чабрецом», «Гербион с первоцветом», «Коделак фито», «Бронхикум С», «Бронхикум ТП», «Туссимаг», «Бронхипрет», «Сбор Фитоседан № 3», «Эвкабол», «Эликсир Бронховит», «Сбор Стопал» әзірленеді және кеңінен қолданылады [113].

Жоғарыда келтірілген деректерге сүйене отырып *Thymus* туысының өсімдіктерінің медицинада қолдану перспективасы зор екенін тұжырымдауға болады.

1.3 ЕАЭО талаптары шеңберінде фитосубстанцияны стандарттаудың заманауи аспектілері

Аурулардың алдын алу және емдеу мақсатында өсімдік тектес ДЗ-ды қолдану өзектілігін жоғалтпайды. Бұл созылмалы ауруларды емдеуде ерекше маңызы бар, себебі дәрілік өсімдіктер мен олардың негізіндегі препараттардың адам ағзасына кешенді әсерінің ерекшелігі және жанама әсерлерінің болмауына байланысты.

Жалпы, әлемдік фармацевтикалық нарықта ӨТДП және биологиялық белсенді қоспаларды тұтынудың өсуі байқалады. Бұл ретте отандық фармацевтикалық нарықтағы осы санаттағы ДП-дың үлесі 17 %-ды құрайды. Еуропалық Одақ елдерінде ұқсас өнімдер фармацевтикалық нарықтың жалпы көлемінің 10 %-ын құраса, Жапония мен Оңтүстік-Шығыс Азия елдерінде бұл көрсеткіш 40 %-ға дейін жетеді. Соңғы жылдары, ӨТДП-дың жаһандық нарығының тұрақты өсуі байқалады, ВВС Research компаниясының мәліметі бойынша, алдағы жылдары ӨТДП-дың әлемдік нарығы жыл сайын 6.6 %-ға өседі деп күтілуде [114].

Өсімдік шикізатынан алынған ДП-ды фармацевтикалық нарыққа шығару жолындағы маңызды буын стандарттау мәселелері болып табылады. Осы күнге дейін ДӨШ мен фитопрепараттарды химиялық стандарттаудың жаңа тәсілдері ұсынылды, сондай-ақ өсімдіктердің фармакологиялық белсенді химиялық элементтерінің стандартты үлгілерін пайдалана отырып, сапалық және сандық талдау әдістемелері әзірленді [115]. ӨТДП нарығының кеңеюі оларды стандарттау тәсілдерін оңтайландырумен ғана емес, сонымен қатар, фармакологиялық белсенділікті, қауіпсіздік пен тұрақтылықты талдау және бағалау әдістерін жетілдірумен байланысты [116].

Сапаны бақылау жүйесінің дамуы қазіргі ғылымның дамуымен қатар жүреді. ДӨШ-дың сапасын фармакогностикалық талдаудың әртүрлі әдістерін күрделі физикалық, химиялық және физика-химиялық әдістері толықтыруда. Дүние жүзіндегі фитотерапиялық препараттарға деген қызығушылық олардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне қойылатын талаптардың артуымен бірге жүреді, өйткені ДӨШ-нан өндірілетін дәрілердің көпшілігі рецептсіз босатылатын ДП санатына жатады. Мұндай құралдардың сапасы, тиімділігі және қауіпсіздігі оларды өндірудің көптеген технологиялық ерекшеліктеріне байланысты. Осыған байланысты оларды стандарттауға жоғары талаптар қойылады, бұл көбінесе мәлімделген фармакологиялық қасиеттер мен қауіпсіздік параметрлерінің

қайталануына байланысты [117]. Отандық медициналық практикаға ДӨШ-ның жаңа түрлерінің, оның негізінде алынған фитосустанциялар және оның негізінде алынатын фитопрепараттар санының артуы стандарттау және сапаны бақылау жүйесін жетілдіру қажеттілігіне алып келді. ДЗ-дың сапасына, тиімділігіне және қауіпсіздігіне кепілдік тек дәрі-дәрмектерді ғана емес, сонымен қатар жаңа жиналған және кептірілген шикізатты стандарттау болып табылады [118].

Әлемдік тәжірибеде ДЗ сапасының Мемлекеттік стандарты «Фармакопея» деп аталатын және бір немесе бірнеше мемлекет деңгейінде жарияланатын жинаққа кіретін фармакопеялық баптар (ФБ) немесе монографиялар болып табылады. Қазақстан, Ресей, Беларусь, Қырғызстан және Армения Еуразиялық экономикалық одақтың (ЕАЭО) мүшесі болып табылады, сондықтан көптеген салаларда, соның ішінде фармацевтика өнеркәсібінде Бірыңғай экономикалық кеңістікте жұмыс істеледі. 2016 жылғы 1 қаңтардан бастап ДЗ және медициналық мақсаттағы бұйымдар бірыңғай қағидалар бойынша препараттарды тіркеу және сараптау рәсімінен өткеннен кейін ЕАЭО аумағында еркін айналымда болады [119]. Бұл ЕАЭО аумағында ДЗ сапасына қойылатын талаптарды біріздендіру үшін перспективалық мүмкіндіктер туғызады, бұл фармацевтикалық сектор жұмысындағы халықаралық өзара іс-қимылды едәуір жеңілдетеді.

ЕАЭО-қа мүше мемлекеттердің мемлекеттік фармакопеяларын (МФ) үйлестіру ұлттық фармакопеялық талаптарды үйлестірудің әлемдік тәжірибесін пайдалана отырып жүргізілетінін атап өту маңызды. ЕАЭО фармакопеясын әзірлеу кезінде ең алдымен ЕАЭО-ға мүше мемлекеттердің фармакопеяларының, сондай-ақ әлемде жұмыс істейтін негізгі фармакопеялардың ережелері ескерілді.

Шетелдік ғалымдардың зерттеулері нәтижесінде барлық талданған фармакопеяларда ДӨШ-на арналған жалпы ФБ және ДӨШ-ның жекелеген түрлерінің талдауы бойынша ФБ немесе монографиялар бар екендігі анықталды. Қарастырылған барлық фармакопеяларда ДӨШ-ның сапасын бақылауға арналған негізгі параметрлері ұқсас. Сонымен қатар, ДӨШ-ын жеке шикізат үшін белгіленген параметрлер мен стандарттау тәсілдерінде ЖФБ және жеке ФБ немесе монографияларда ерекшеліктер бар екені анықталды. Барлық фармакопеяларда ДӨШ-на және ӨТДП-ға келесі ЖФБ болды: «ДӨШ және ӨТДП-дан сынамалар алу», «Дәрілік өсімдік шикізаты», «ДӨШ негізіндегі дәрілік заттар», «ДӨШ және ӨТДП-дың микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу техникасы», «Бөгде қоспалар», «Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл құрамын анықтау», «ДӨШ және ӨТДП ылғалдылығын анықтау», «ДӨШ және ӨТДП-дағы таниндерінің құрамын анықтау», «ДӨШ және ӨТДП эфир майының құрамын анықтау», «ДӨШ және ӨТДП-дағы қалдық пестицидтердің құрамын анықтау», «Микробиологиялық тазалық», «ДӨШ құрамындағы ауыр металдарды анықтау». Ал, «ДӨШ-ын буып-түю, таңбалау, тасымалдау», «Құрамында жүрек гликозидтері бар ДӨШ-дың белсенділігін бағалаудың биологиялық әдістері», «Қорлардың зиянкестермен зақымдану дәрежесін анықтау» сияқты регламенттеуші баптар тек қана Ресей Федерациясының фармакопеясында келтірілген. Шикізаттың морфологиялық топтарының сипаттамасы – шөптер, жапырақтар, гүлдер, қабықтар, жер асты мүшелері (тамырлар, пиязшықтар,

түйнектер, пиязтүйнектер), жемістер, тұқымдар, бүршіктер, бүрлер – ҚР және РФ XIV МФ-да келтірілген. Ph. Eur. 8.0-де «ДӨШ және ӨТДП-дағы радионуклидтер мен экстрактивті заттардың құрамын анықтау» деген жеке ЖФБ жоқ, алайда радионуклидтердің құрамын анықтау «Өсімдік препараттары («Herbaldrugs»)» ЖФБ-қа кіреді [120].

ЕФ-да экстрактивті заттарды анықтау әдіснамасының жоқтығын ДӨШ-ында белсенді заттарды идентификациялау талаптарымен негіздеуге болады, бұл өз кезегінде сапаны жақсартуға ықпал етеді.

ҚР және РБ фармакопейлары ЕФ-мен үйлестірілген, сондықтан КСРО мен РФ фармакопейларына тән емес «Лептестік және лептестік индексі, «Ащы көрсеткіші», «Ісіну коэффициенті», «Афлатоксин В1 және охратоксин А» сияқты нақты көрсеткіштерді қарастырады. Бұл көрсеткіштерді ЕАЭО Фармакопейасына енгізу олардың ДӨШ сапасына әсерін және қажеттілігін негіздеуді мұқият зерттеуді талап етеді. ДӨШ-дағы жеке ФБ-ды (монографияларды) талдау барысында барлық талданатын фармакопейларға енгізілген ДӨШ стандарттаудың бірқатар параметрлері анықталды. Әлемнің көптеген елдерінде ДӨШ сапасын бақылау мынадай бірыңғай параметрлер бойынша анықталады:

- «Идентификация» – ДӨШ макро- және микроскопиялық сипаттамаларын және ББЗ-дың негізгі топтарын анықтау бойынша фитохимиялық талдауды қамтиды;
- «Сынаулар» – ылғалдылық (кептіру кезінде массаның жоғалуы), жалпы күл, хлорсутек қышқылында ерімейтін күл, бөгде қоспалар, ауыр металдар, радионуклидтер, микробиологиялық тазалықты анықтайды;
- «ББЗ негізгі топтарының сандық анықтауы», белгілі бір затқа шаққандағы мөлшері анықталады.

Аталған елдердің МФ ФБ құрылымында және кейбір параметрлердің терминологиясында бірқатар айырмашылықтар бар. ДӨШ-дағы барлық ФБ немесе монографиялар нақты шикізатты анықтаудан (сипаттамадан) басталады. Ресей Федерациясының XIV МФ ФБ ББЗ негізгі топтар бойынша сандық анықтаулар көрсетілмеген. Ресей Федерациясының XIV МФ «Негізділік» және «Ылғалдылық» критерийлері басқа елдердің фармакопейларында «Идентификация» және «Кептіру кезінде массаның жоғалуы» деп аталады.

ДӨШ-ын стандарттаудағы критерийлер бойынша анықталған ерекшеліктер жүйеленді (6 - кесте).

Кесте 6 – Дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау критерийлері

Критерийлер	РФ МФ XIV	ҚР МФ	БР МФ	Ph. Eur. 8.0
1	2	3	4	5
Макроскопиялық зерттеу	Шикізаттың ұсақталу дәрежесіне байланысты (тұтас, ұсақталған, ұнтақталған)	Шикізаттың ұсақталу дәрежесіне байланысты (тұтас, ұсақталған шикізат)	Ұнтақтау дәрежесіне байланысты емес, тек тұтас шикізат -	

6 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
Микроскопиялық зерттеу	Ұнтақталу дәрежесіне байланысты (тұтас, ұсақталған, ұнтақталған шикізат)	Ұнтақталған және тұтас ДӨШ зерттеу	Ұнтақталу дәрежесіне байланысты	Тек ұнтақталған ДӨШ зерттеу
Диагностикалық белгілердің суреттері	Фотосуреттер бар	Суреттермен сирек белгіленеді	Суреттермен белгіленбеген	Суреттер бар
ББҚ негізгі топтарын анықтау әдістері	ЖҚХ: ДӨШ-тің 55-тің 22-сі	ЖҚХ: ДӨШ 56-ның 36-сы	ЖҚХ: ДӨШ-тің 123-тің 92	ЖҚХ: ДӨШ-тің барлығы
	ЖЭСХ: ДӨШ 5-тің 3	ЖЭСХ қолданылмайды		
	Реакциялар топтық сапа			Жоқ
ДӨШ-тің 55-тің 22-сі	ДӨШ 56-ның 26-сы	ДӨШ-тің 123-тің 34		
Ұнтақтау дәрежесі	Анықталады	Жоқ		
Эфир майы ДӨШ-тағы суды анықтау	Жоқ	Анықталады		
Ауыр металдар	барлық ДӨШ үшін		барлық ДӨШ үшін емес	
Пестицидтердің қалдық мөлшері	Әр ФБ - да реттеледі		«ДӨШ» ЖФБ-ға кіреді	
Микробиологиялық тазалық				
Ащы көрсеткіш	Жоқ	Анықталады		
Ісіну коэффициенті	Сондай-ақ	Сондай-ақ		
Афлатоксин В1	-	-	Анықталады	
Охратоксин А	-	Анықталады	Жоқ	Анықталады

Ph. Eur. 8.0-да макроскопиялық зерттеу тек тұтас ДӨШ үшін, ал микроскопиялық зерттеу тек ұнтақталған ДӨШ үшін жүргізіледі, осыған байланысты диагностикалық белгілердің ерекшелігінің ұнтақтау дәрежесіне тәуелділігін толық бағалау мүмкін емес. Ph. Eur. 8.0-дағы ББЗ-дың топтарын анықтау үшін жұқа қабатты хроматографияның (ЖҚХ) неғұрлым ақпараттық және объективті әдісі ұсынылады, ал ЕАЭО елдерінің фармакопояларында ДӨШ-тың кейбір түрлері үшін тек сапалық реакциялар қолданылады. ДӨШ-дың ұнтақтау дәрежесі маңызды көрсеткіш болып табылады, өйткені ол шикізаттың морфологиялық ерекшеліктері мен химиялық құрамымен бірге БАЗ экстракция процесін сипаттайды [121]. Бірақ бұл көрсеткіш тек Ресей Федерациясының фармакопоясында регламенттелген. Сонымен қатар, аталған елдің фармакопоясында «Эфирмайлы ДӨШ-дағы судың сандық мөлшерін анықтау» көрсеткіші берілмеген.

ЕАЭО және ЕО елдерінің фармакопояларындағы ДӨШ-ын стандарттау критерийлерін салыстырмалы ақпараттық-талдамалық зерттеу көрсеткендей, ДӨШ сапасын бағалау параметрлерінің көп бөлігі біріздендірілген. Жалпы тенденциялар да, белгілі бір айырмашылықтар да анықталды. Критерийлер (микотоксиндердің құрамы, ұсақталу дәрежесі, эфир-майлы ДӨШ-дағы суды анықтау және т.б.) анықталды, оларды ДӨШ-дағы сапа стандарттарына енгізуді негіздеу үшін одан әрі зерттеу қажет. Алынған нәтижелер ЕАЭО кеңістігі үшін оларды үйлестіру мақсатында ДӨШ-ның сапасын бақылауға қойылатын талаптарды одан әрі зерделеу үшін алғышарттар болып табылады [122].

2014 жылғы ЕАЭО туралы шарттың 30-бабында тиісті фармацевтикалық практика стандарттарына сәйкес ДЗ-дың ортақ нарығын қалыптастыру декларацияланды. Мұндай нарық келесідей көрсеткіштермен:

- мүше мемлекеттердің ДЗ айналымы саласындағы заңнамасының талаптарын үйлестіру және біріздендіру;
- Одақ аумағында айналыстағы ДЗ-дың сапасына, тиімділігі мен қауіпсіздігіне қойылатын міндетті талаптардың бірлігін қамтамасыз ету;
- ДЗ айналымы саласында бірыңғай қағидаларды қабылдау қағидаттарына негізделуге тиіс;
- ДЗ-дың сапасын, тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау кезінде зерттеу мен бақылаудың бірдей немесе салыстырмалы әдістерін әзірлеу және қолдану;
- мүше мемлекеттердің ДЗ-дың айналысы саласындағы бақылау (қадағалау) саласындағы заңнамасын үйлестіру;
- мүше мемлекеттердің тиісті уәкілетті органдарының ДЗ-дың айналысы саласындағы рұқсат беру және бақылау-қадағалау функцияларын іске асыруымен сипатталады.

Сонымен қатар, 2014 жылы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде ДЗ айналымының бірыңғай қағидаттары мен ережелері туралы келісім жасалды. 5 мүше мемлекеттердің ФБ (жалпы және жеке) дәйекті үйлестіру арқылы Одақтың фармакопоялық талаптарын белгілеу үшін шаралар қабылдау қажеттілігі туралы ереже белгіленген. ЕАЭО шеңберінде МФ-ларды үйлестіру ЕАЭО-да ДЗ-дың ортақ нарығының жұмыс істеуінің базалық негізі болып табылады. Бұл ретте ДЗ-дың айналымға қабілеттілігі, зияткерлік меншікті қорғау жөніндегі талаптарды, сондай-ақ ЕАЭО шеңберінде ішінара іске асырылған ДЗ-ды клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеу қағидаларын үйлестіру бағытында да ынтымақтастықты жүзеге асыру қажет [123].

ЕАЭО Фармакопоясында сапа стандарттарына тәсілдер де белгіленген, олар ФБ-да белгіленіп, ДЗ-ға, қосалқы заттар мен материалдарға оларды тиісті сапа жүйесі шеңберінде өндірген жағдайда ғана қолдануға болады және қаралатын объектілердің фармакопоялық стандарттар талаптарына тұрақты сәйкестігін қамтамасыз етуі тиіс. Сонымен қатар, фармакопояда келтірілген барлық сынақтар мен әдістер ресми болып табылатындығын және фармакопоялық сапа стандарттарының негізін құрайтындығын атап өткен жөн.

Монографияларда белгіленген химиялық құрылымдағы фармацевтикалық субстанциялары бар ДП-дан айырмашылығын көрсететін бөлігінде дәрілік

өсімдік препараттарының (оның ішінде дәрумендер мен минералды компоненттері бар) сапасына қатысты мәселелер сипатталған. Жеке компоненттері бар препараттар немесе нақты белгіленген химиялық құрамы бар компоненттер қоспасы ӨТДП ретінде қарастырылмайды

ӨТДП-да қосымша дәрумендер немесе минералды компоненттер болуы мүмкін. Бұл жағдайда ӨТДП-дың сапасы, әрбір витамин мен минералды компонентке арналған спецификациялар мен құжаттама ЕАЭО-ның ДЗ айналысы саласындағы заңнамасына енгізілген актілерде белгіленген талаптарға сәйкес келуі керек [124].

Бірінші бөлім бойынша тұжырымдама

1. Әдеби деректерге шолу және Қазақстан Республикасының өсімдік тектес дәрілік препараттар нарығына талдау әлемдік фармацевтика нарығында осы препараттар түріне деген сұраныстың жоғары екенін және ҚР ДЗ-дың мемлекеттік тізілімінде тіркелген 7394 дәрілік препараттардың (12.02.2023 ж) 4 % осы санатқа тиесі екенін көрсетті. Қазіргі таңда, Қазақстан нарығында тіркелген ӨТДП-дың жалпы саны 294 атауды құрайды, оның негізгі үлесі ДЗ-ға шаққанда – 77.71 %, гомеопатиялық препараттарға – 16.29 %, ДӨШ-на – 6 % келеді. Дәрілік қалыптар бойынша өсімдік ӨТДП-на талдау пайыздық көрсеткіш түрінде келесі мәліметтерді алуға мүмкіндік берді: капсулалар -7%, пастилкалар – 4 %, бальзамдар – 1 %, тамшылар – 5 %, түйіршіктер – 2 %, кремдер – 2 %, фито-шайлар – 32 %, ұнтақтар – 2 %, сироптар -12 %, майлар – 8 %, дражелер -2 %, жақпамайлар -2 %, суппозиторийлер – 9 %, таблеткалар -12 %. ӨТДП-дың өндірушілері мен ассортименті бойынша талдау нәтижелері осы қатардағы дәрілік препараттардың көп бөлігі Ресей, Украина, Белоруссия, Индия және Еуропа елдерінен импортталатындығын, ал отандық өндірістегі құрамында ДӨШ-ы бар препараттардың үлесі ~44 %-ды құрайтындығын көрсетті. Қазақстан фармацевтикалық нарығында осы сипаттағы ДП-дың негізгі өндірушілері: Гербион – 22 %, Қызылмай – 27 %, Бионорика - 13%, Хималая – 9 %, Зерде-Фито – 22 % және басқалары – 7 %. ҚР-ның фармацевтикалық нарығында фармакотерапиялық топтар бойынша ӨТДП-дың ассортиментіне АТХ-жіктемесіне сәйкес талдау нәтижелері бойынша асқазан-ішек жолдары (27.4%), тыныс алу жүйесі (2.9 %) және несеп-жыныс жүйесі (16.2 %) ауруларының алдын алу үшін қолданылатын дәрілік препараттардың жоғары пайызы анықталды. Сонымен, ҚЗ-ның фармацевтикалық нарығына талдау қорытындысы өсімдік тектес дәрілік препараттарға сұраныстың жоғары екендігін және осы бағытта ҚР ДЗ-дың мемлекеттік тізілімінде отандық өнімнің пайыздық үлесін көтеру өзекті мәселе екенін көрсетті.

2. Соңғы жылдары бактерияға, вирусқа, қабынуға қарсы, нематодцидтік және фунгицидтік қасиеттері бар *Thymus L.* туысы өсімдіктерін зерттеуге қызығушылық артқан. Қазақстан флорасында 27 түрі кездеседі және олардың екеуі: *Th. vulgaris L.* және *Th. serpyllum L.* қақырық түсіретін, микробқа қарсы, анальгетикалық агент ретінде мемлекеттік фармапопегяға кірген. *Th. vulgaris L.* сұйық экстрактысы «Пертуссин», ал *Th. serpyllum L.* сұйық экстрактысы

«Бронхипрет» дәрілік препараттарының құрамына кіреді. Сонымен қатар, жебір шөптерінің сұйық экстракттары седативті құрал ретінде қолданылатын «Пассифит» кешенді препаратының құрамына кіреді. Әдебиеттерге шолу қорытындысы *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің жергілікті түрлерінің басым бөлігінің, соның ішінде *Thymus marschallianus* Willd. және *Thymus seravschanicus* Klokov L. аз зерттелгенін, биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) спектрі және олардың фармакологиялық белсенділігіне кешенді зерттеулер жүргізілмегендігін көрсетті.

3. Әдеби шолу бөлімінде ЕАЭО және әлемдік фармакопеяларда ДӨШ-дағы жеке ФБ-ды (монографияларды) талдау барысында стандарттаудың бірқатар параметрлері салыстырмалы түрде қарастырылды. Әлемнің көптеген елдерінде ДӨШ сапасын бақылау мынадай бірыңғай параметрлер бойынша анықталады: «Идентификация» – ДӨШ макро- және микроскопиялық сипаттамаларын және ББЗ-дың негізгі топтарын анықтау бойынша фитохимиялық талдауды қамтиды; «Сынаулар» – ылғалдылық (кептіру кезінде массаның жоғалуы), жалпы күл, хлорсутек қышқылында ерімейтін күл, бөгде қоспалар, ауыр металдар, радионуклидтер, микробиологиялық тазалықты анықтайды; «ББЗ негізгі топтарының сандық анықтауы», белгілі бір затқа шаққандағы мөлшері анықталады. Әлемдік фармакопея стандарттарына сәйкес *Thymus* L. туысы өсімдіктерін және олардың негізінде алынған өсімдік субстанцияларын стандарттау флавоноидтардың жалпы мөлшерін лютиолинге, эфир майларының мөлшерін тимол және карвакролға есептеу ұсынылған.

Сонымен, әдебиеттік шолу нәтижесі, Қазақстан флорасында жеткілікті қоры бар *Thymus marschallianus* және *Thymus seravschanicus* түрлеріне кешенді зерттеулер жүргізілмегендігін көрсетті. Аталған жебір түрлерін кешенді фармакогностикалық зерттеу және олардың негізінде субстанциялар алу асқазан-ішек жолдарына арналған антибактериялық және қабынуға қарсы дәрілік препараттардың ассортиментін кеңейтуге мүмкіндік береді.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеу объектілері ретінде өсімдік шикізаттары алынды:

- Зеравшан жебірінің жерүсті бөлігі (шөп) (*Thymus seravschanicus* Klokov.);
- Маршалл жебірінің жерүсті бөлігі (шөп) (*Thymus Marschallianus* Willd.).

Өсімдік шикізаты 2018 жылдың мамыр және маусым айларында гүлдеу кезеңінде, Қазақстан Республикасы, Алматы облысы, Күнгеі Алатауының бөктерінде дәрілік өсімдіктерді өсіру және жинау тиісті тәжірибесінің стандартының (GACP) талаптарына сәйкес жиналды және дайындалды.

Жинау мен кептіру арасындағы уақыт 20-22 сағатты құрады. Жиналған шикізаттан бөгде қоспалар алынып тасталды. Кептіру көлеңкеде 25 ± 5 °C температурада арнайы орындарда жүргізілді; гүлшоғырлары бар кесілген бұтақтар 5-10 см қалыңдықта жайылып, белгілі бір уақыт аралығында қабаттар аударылып отырылды.

Шикізат крафт-қағаздан жасалған қаптарға 10 кг-нан салынып, шикізаттың атауы, жиналған орны мен уақыты және таза салмағы көрсетілді, шикізат таңбаланды.

Кептірілген шикізат «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау және тасымалдау қағидаларына бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығында келтірілген талаптарға сәйкес ауаның салыстырмалы ылғалдылығы 50 %-дан аспайтын 18 °C жоғары емес температурада ылғалдан және тікелей күн сәулесінен қорғауды қамтамасыз ететін жағдайларда сақталды.

Жиналған өсімдік шикізаттары «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК қызметкерлерімен анықталды (зеравшан жебірі өсімдігін сәйкестендіру туралы анықтама 18.09.2018 ж. № 01-07-300 (А қосымшасы), Маршалл жебірі өсімдігін сәйкестендіру туралы анықтама 18.09.2018 ж. № 01-07-300-1) (Б қосымшасы).

Өсімдік фармацевтикалық субстанциялары:

- 60 % *Th. marschallianus* сулы-спиртті экстракты;
- 60 % *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракты.

Көмекші заттар

Су, тазартылған Р (ҚР МФ I, Т.2). Мөлдір, түссіз сұйықтық [125].

Этанол, 96% Р (ҚР МФ I, Т. 2). Түссіз, мөлдір, ұшқыш, оңай тұтанғыш сұйықтық. Ылғал тартқыш. Сумен және метиленхлоридпен араласады. Көгілдір түсті түтінсіз жалынмен жанады. Шамамен 78 °C температурада қайнайды [125, 577-582 б.]. Avantor Performance Materials (Гливице, Польша) компаниясынан сатып алынды.

Сусыз құмырсқа қышқылы Р (ҚР МФ I, Т. 1). CH_2O_2 . (M_r 46.03). Құрамында кемінде 98.0 % (м/м) CH_2O_2 бар. Түссіз мөлдір сұйықтық. Коррозия тудырады, сумен және этанолмен, 96 % араласады [126].

Хроматографияға арналған ацетонитрил Р. Хроматографияда қолданылатын ацетонитрил келесі сынақтардан өтуі керек: минималды өткізу

кабілеті: 98.0 %, анықтау 240 нм толқын ұзындығында, салыстыру ерітіндісі ретінде суды қолдана отырып жүргізіледі, минималды тазалық: 99.8 %.

HPLC-MS талдауға арналған еріткіштерді (*хроматографияға арналған су Р, сусыз құмырсқа қышқылы Р, хроматографияға арналған ацетонитрил Р*) J. T. Baker (Phillipsburg, NJ, АҚШ) компаниясы өндірген.

2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) [84077-81-6]. $C_{34}H_{44}N_5O_6$. М.м. 618.74 г/моль. Өндіруші: Sigma Aldrich (Сент-Луис, Миссури, АҚШ).

2.2 Зерттеу әдістері

Микроскопиялық талдау әдістері

Макро- және микроскопиялық талдау жүргізу үшін зерашан жебірінің және Маршалл жебірінің жаңа жиналып, кептірілген жер үсті бөліктері пайдаланылды. Микропрепараттарды дайындау ҚР МФ І, Т. 1 «Дәрілік өсімдік шикізатын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу техникасы» фармакопепялық бабының талаптарына сәйкес жүргізілді [126, Б. 563].

Морфологиялық талдау және сыртқы белгілерді анықтау ҚР МФ І, Т. 1 сәйкес «Шөптер» ФБ бойынша жүргізілді [126, Б. 573].

Этанол, глицерин (*Р*) және тазартылған судың қоспасында 1:1:1 қатынасында алдын ала анықталған өсімдік шикізатын пробиркаға салып, 5 % натрий гидроксиді *Р* ерітіндісін қосып, 5-10 минут қайнатылады. Содан кейін шикізат бөліктері сумен мұқият жуылып, заттық шыныдағы глицерин ерітіндісінің тамшысына салынады.

Микроскопияға арналған объекті жабын шынысымен жабылып, ауа көпіршіктері жойылғанға дейін аздап қыздырылды және салқындағаннан кейін микроскоппен алдымен кіші, содан кейін үлкен үлкейкіш арқылы қаралды.

Көлденең қималар ОЛ-ЗСО 30 (Инмедпром, Ресей) мұздатқыш құрылғысы бар микротомның көмегімен жасалды. Анатомиялық кесінділердің қалыңдығы 10-15 мкм болды. Сандық талдау үшін МОВ-1-15 окуляр-микрометрінің ($\times 10$ объективпен ұлғайтуда) көмегімен морфометриялық көрсеткіштерді өлшеу жүргізілді. Анатомиялық кесінділердің микросуреттері МС 300 микроскопында (Micros, Австрия) САМ V400/1.3М бейнекамерасымен (JProbe, Жапония) түсірілген.

Макроскопиялық белгілерді анықтау үшін өсімдік шикізатының объектілері лупа ($\times 10$) көмегімен және жай көзбен қаралды. Зерттелетін объектілердің өлшемдері сызғыштың көмегімен анықталды. Түсі күндізгі жарықта көзбен және иісі аз мөлшерде шикізатты ысқылағап қарау арқылы бағаланды; дәмі – шикізаттың сулы экстрактысының дәмін көру бойынша белгіленді.

Химиялық талдау әдістері

Сапалық реакциялар. Маршалл жебірінің және зерашан жебірінің шикізатында ББЗ-тың белгілі бір топтарының болуын растау үшін зерттелетін шикізат түріне алдын-ала фитохимиялық талдау ретінде сапалық реакциялар жүргізілді. Зерттелетін объектілердің сапалық құрамына сараптама жүргізу үшін өсімдік мүшелеріндегі ББЗ-дың алдын ала экстракциясы және фракциялануы жүргізілді. Ол үшін ұсақталған шикізатты құрамындағы липофильді заттарды

бөлме температурасында бензол және хлороформмен 48 сағат бойы мұқият тұндырады. Полифенол кешені еріткіштерді жойғаннан кейін 70 % (көл/көл) этанолмен үш рет тұндырылып, термиялық экстракциямен жалғасатын мацерация (24 сағат) әдісін біріктіре отырып 60–65 °С температурада кері тоңазытқышпен алынды.

Сулы-спиртті экстрактың құрғақ қалдығы аз мөлшердегі суда ерітілді. Әр түрлі полярлықтағы органикалық еріткіштермен (эфир, этилацетат) мұқият өңделді, бұл жағдай полифенолдардың ерігіштігіне қарай алдын-ала бөлінуге мүмкіндік берді. Келесі кезекте, алынған экстрактыға келесі жалпы танымал әдістемелермен сапалық реакциялар жүргізілді:

Аминқышқылдары: 1 мл 1 % нингидриннің спиртті *P* ерітіндісі қосылған қоспа 100–105 °С температураға дейін мұқият қыздырылды, күлгін түсті бояудың пайда болуы байқалды.

Гидролизденетін иілік заттар: 1 мл 1% темір-аммоний алюминий ерітіндісі қосылды, кара-көк бояу пайда болды.

Полисахаридтер: 5 мл 95 % спирт *P* (көл/көл) қосылды, ақ тұнбаның түзілуі байқалды.

Сапониндер: 1 мл концентрленген H_2SO_4 ерітіндісі, 1 мл 95 % этил спирті *P* және 1 тамшы 10 % теміркүкірт қышқылы ерітіндісі *P* қосылды, 45 °С температураға дейін қыздырылды, көк-жасыл түсті бояу пайда болды.

Фенол қышқылдары: 2 тамшы бромкрезол жасыл ерітіндісі *P* қосылды; негізгі жасыл түсте сары бояу пайда болды.

Флавоноидтар: 2 тамшы 5 % алюминий хлоридінің спиртті ерітіндісі *P* қосылды, сары түсті бояу пайда болды.

Эфир майлары: хлороформға 1 мл 1% бром ерітіндісі *P* қосылды, көгілдірден көк түске дейінгі бояу пайда болды.

Аскорбин қышқылы: 2 мл 0.1 М калий йодиді *P* қосылды, түссіздену байқалды.

Шикізаттағы ББЗ-дың негізгі топтарын сандық анықтау

Аминқышқылдары. Аминқышқылдарының құрамын анықтау өсімдік шикізатын 50% этанолмен *P* (көл/көл) 1:6 қатынасында 18-25 °С температурада және тәулік бойы мезгіл-мезгіл шайқап экстракциялау арқылы жүргізілді. Экстракт шлифі бар колбаға ауыстырылды және вакуумды айналмалы буландырғышта 40 °С температурада құрғақ қалдыққа дейін буландырылды. Құрғақ қалдық 100-105 °С температурада 6 М хлорсутек қышқылымен *P* гидролизденді. Алынған гидролизат вакуумды роторлы буландырғышта 40 °С температурада құрғағанша буландырылды, алынған концентрат сульфосалицил қышқылының 5 % ерітіндісінде *P* ерітілді. Алынған ерітінді 2500 айн/мин жылдамдықпен центрифугаланды, содан кейін Carlo-ErbaA-420 аминқышқылдарының анализаторында газ сұйықты хроматография әдісімен аминқышқылдарының фракциясының құрамдас бөлігі анықталды.

Илік заттар перманганатометриямен анықталды: шикізаттың дәл сынамасы (1.0 г.) сыйымдылығы 100 мл конустық колбаға салынды, 50 мл ыстық су *P* қосылды және қайнаған су моншасында 2 сағат бойы қыздырылды. Су

экстрактысы декантталды, колбадағы шикізатқа тағы 50 мл ыстық су P қосылды және шикізат жоғарыда көрсетілгендей қайта экстракцияланды. Біріктірілген экстрактылар 100 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға сүзіліп, ерітіндінің көлемін тазартылған сумен P белгіге дейін жеткізілді. Алынған 10 мл ерітінді 500 мл сыйымдылығы бар конустық колбаға ауыстырылды, үстіне 100 мл тазартылған су P , 10 мл индигосульфокышқылы ерітіндісі P қосылды және алтын-сары бояу пайда болғанға дейін 0.02 М калий перманганаты P ерітіндісімен үнемі араластыра отырып титрленді. Сонымен қатар, 100 мл тазартылған судағы P 10 мл индигосульфокышқылы P титрленді. 1 мл 0.02 М калий перманганатының ерітіндісі P гидролизденетін илік заттардың танинге шаққандағы 0,004157 г-на сәйкес келді. Илік заттардың абсолютті құрғақ шикізатқа есептегендегі пайыздық мөлшері (X) 1 формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times 0,004157 \times V \times 100 \times 100}{V_3 \times m (100 - W)} \quad (1)$$

мұндағы V_1 – экстракттың титрлеуге жұмсалған калий перманганаты ерітіндісінің P 0.02 М көлемі, мл; V_2 – бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған калий перманганаты ерітіндісінің P 0.02 М көлемі, мл; V_3 - титрлеуге алынған экстракттың көлемі, мл; V - экстракттың көлемі, мл; m - шикізат сынамаcының салмағы, г; W - шикізатты кептіру кезінде массаның жоғалуы, %.

Индигосульфокышқылы ерітіндісін дайындау. 1 г индигокармин P 25 мл концентренген күкірт қышқылында P ериді және ерітіндінің көлемін тазартылған сумен P абайлап 1 литрге дейін жеткізеді.

Полисахаридтер гравиметриялық әдіспен анықталды: дәл сынама (1.0 г) ұсақталған шикізатты сыйымдылығы 100 мл колбаға салып, 50 мл тазартылған су P қосылды, колба кері тоңазытқышқа қосылды және 1 сағат бойы су моншасында араластырыла отырып, қайнатылды, салқындатылды. Сумен экстракция бірдей жағдайда 30 минут бойы екі рет қайталанды. Су экстрактылары біріктіріліп, үш қабат дәке арқылы сыйымдылығы 250 мл өлшеуіш колбаға сүзілді. Сүзгі тазартылған сумен жуылды, ерітіндінің көлемін тазартылған сумен P белгісіне дейін жеткізді. Алынған 25 мл ерітінді центрифугалы түтікке құйылды, 75 мл 95 % этанол (*көл/көл*) қосылды, араластырылды, су моншасында 60 °С температурада 5 минут қыздырылды. Қоспа 30 минуттан кейін 5000 айн/мин айналу жиілігімен 30 минут ішінде центрифугаланды. Тұнба бетіндегі сұйықтық вакуум астында «ПОР 16» шыны сүзгісі арқылы сүзілді. Содан кейін тұнба сол сүзгіге салынып, 15 мл 95 % (*көл/көл*) этанолмен жуылды. Тұнбаса бар сүзгі 100-105 °С температурада тұрақты массаға дейін кептірілді. Абсолютті құрғақ шикізатқа шаққандағы полисахаридтердің пайыздық мөлшері (X) 2 формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \times 250 \times 100 \times 100}{m \times 25 (100 - W)} \quad (2)$$

мұндағы m_1 - сүзгінің массасы, г; m_2 - тұнбасы бар сүзгінің массасы, г; m – сынамаға алынған шикізаттың массасы, г; W - шикізатты кептіру кезінде массаның жоғалуы, %.

Сапониндер келесі әдіс бойынша анықталды. Ұнтақталған шикізаттың дәл сынамасын (1.0 г) сыйымдылығы 100 мл жалпақ түбі бар колбаға салып, 50 мл 95 % этанол (*көл/көл*) қосылды, қыздырылды және магниттік араластырғышта еріткіш қайнаған сәттен бастап 1 сағат бойы араластырылды. Содан кейін салқындатылды, сүзілді. 10 мл фильтрат сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға ауыстырылды, ерітінді көлемін 95 % этанолмен (*көл/көл*) белгісіне дейін жеткізді, араластырылды. Алынған 5 мл мөлшеріндегі ерітінді тығыз жабылатын пробиркаға ауыстырылды, 5 мл 1% *n*-диметиламинобензальдегид хлорсутек қышқылының 4 М спирт ерітіндісіне *P* қосылды. Пробирка тығынмен жабылып, термостатта 2 сағат бойы 58 ± 0.5 °С температурада қыздырылды. Содан кейін ерітінді 18-25 °С температураға дейін салқындатылды және оптикалық тығыздық 518 нм толқын ұзындығында қабатының қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді. Салыстыру ерітіндісі ретінде 5 мл жұмыс ерітіндісі мен 5 мл 4 М хлорсутек қышқылының спирттегі ерітіндісінің қоспасы қолданылды. Қоспа термостатта 58 ± 0.5 °С температурада сақталды. Абсолютті құрғақ шикізаттағы сапониндердің пайыздық мөлшері (*X*) 3 формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{C \times 0,0101 \times 50 \times 100 \times 100}{m \times 10 (100 - W)} \quad (3)$$

мұндағы *C* - калибрлеу графигі бойынша табылған CoCl_2 мөлшері, граммен; 0.0101 – CoCl_2 концентрациясын қайта есептеу коэффициенті; *m* - шикізат сынамасы массасы, граммен; *W* - шикізатты кептіру кезінде массаның жоғалуы, %.

Флавоноидтар спектрофотометриялық әдіспен анықталды. Ұнтақталған шикізаттың дәл сынамасын (1 г) сыйымдылығы 150 мл шлифтелген колбаға салып, құрамында 1 % концентрленген хлорсутекті қышқылы *P* қосылған 30 мл 90 % этанол (*көл/көл*) қосылды, колба кері тоназытқышқа қосылды, қайнаған су моншасында 1 сағат қыздырылды, бөлме температурасына дейін салқындатылды, сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға қағаз сүзгі арқылы сүзілді. Экстракция жоғарыда көрсетілген әдіспен тағы 2 рет қайталанды, қолданылған сүзгі арқылы сол өлшеуіш колбаға сүзілді, сүзгі 90 % этанолмен (*көл/көл*) жуылды, сүзгі көлемі спиртпен белгіге (*A* ерітіндісі) жеткізілді. 25 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға 2 мл *A* ерітіндісін құйып, 95 % этанолдағы (*көл/көл*) 1 мл 1 % *P* алюминий хлориді ерітіндісі қосылды, ерітіндінің көлемі сол еріткішпен белгіге дейін жеткізілді. 20 минуттан кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығы 430 нм толқын ұзындығында, спектрофотометрде қабат қалыңдығы 10 мм болатын кюветада өлшенді. Салыстыру ерітіндісі ретінде 2 мл *A* ерітіндісіне 95 % этанолды *P* сыйымдылығы 25 мл өлшеуіш колбадағы белгіге дейін жеткізу арқылы дайындалады. Кверцетинге есептегенде флавоноидтар

қосындысының мөлшері және абсолютті құрғақ шикізат пайыз (X) 4 формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{D \times 100 \times 100 \times 25 \times 100}{764,6 \times m \times 2 (100 - W)} \quad (4)$$

мұндағы D - сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы; 764.6 - 430 нм кезінде алюминий хлориді ерітіндісімен кварцетин кешенінің сіңірілуінің үлестік көрсеткіші; W - шикізатты кептіру кезінде массаның жоғалуы, %; m - шикізатты сынамаcы массасы, г.

Эфир майлары Гинзберг әдісімен анықталды: шамамен 1 г (дәл сынама) ұсақталған шикізат сыйымдылығы 300 мл дөңгелек түбі бар колбаға салынды, 100 мл ыстық тазартылған су P құйылды, градуирленген бұрғысы бар кері тоңазытқышты қосып, 4 сағат қыздырылды, эфир майлары градуирленген пробиркаға бумен айдау арқылы жиналды. Құрылғы бөлме температурасына дейін салқындатылғаннан кейін майдың көлемі өлшенді. Эфир майының көлем-салмақтық пайыздардағы (X) құрамы 5 формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{V \times 100 \times 100}{m (100 - W)} \quad (5)$$

мұндағы V - эфир майының көлемі, мл; m - шикізат сынамаcының массасы, г; W - шикізатты кептіру кезінде массаның жоғалуы, %.

Хроматографиялық талдау әдістері

HPLC-ESI-QTOF-MS электр спрейімен иондалған квадрупол-ұшу уақытымен масс-спектрометрлі жоғары тиімді сұйық хроматография

Хроматографиялық талдау 6530b Accurate-mass-QTOF-MS көмегімен теріс ион режимінде HPLC-ESI-QTOF-MS платформасын қолдану арқылы жүргізілді. (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния, АҚШ) ESI-Jet Stream иондық көзі бар масс-спектрометр. Agilent 1260 хроматографы DAD детекторымен, автоматты сынамамен, бинарлы градиент сорғысымен және динамик термостатымен жабдықталған. Еріткіш градиенті: жылжымалы фазалар ретінде 0,1 % құмырсқа қышқылы қосылған су (А еріткіш) және 0,1 % құмырсқа қышқылы қосылған ацетонитрил (Б еріткіш) пайдаланылды. Келесі градиент процедурасы алынды: 0-45 мин, 0-60 % В; 45-46 мин, 60-90 % В; 46-50 мин, 90 % (Б), постинг уақыты 12 мин. Жалпы талдау уақыты 0,200 мл/мин тұрақты ағын жылдамдығымен 57 минутты құрады. Экстрактарға арналған инъекция көлемі 10 мкл. ESI-QTOF-MS талдауы ион көзінің келесі параметрлеріне сәйкес орындалды: ESI қос ағындымен, оң және теріс ион режимі, газ ағынының жылдамдығы (N2): 12 л/мин, бүріккіш қысымы: 35 PSI, буландырғыш температурасы: 300 °C; *m/z* диапазоны 100-1000 масса бірлігі, auto MS/MS тіркеу режимімен, соқтығысудан туындаған диссоциация (CID): 20 эВ сканерлеу жылдамдығымен MS секундына 1 спектр, бір цикл үшін 2 спектр, скиммер: 65 В, фрагментатор: 140 В және октополь RF Peak: 750 В. Қосылыстарды алдын ала тағайындау 20 эВ CID энергиясындағы теріс ион режимінде MS/MS спектрлері

негізінде жасалды. Сәйкестендіру деректерді METLIN дерекқорына енгізілген жазбалармен салыстыру арқылы жүзеге асырылды [127].

Фотодиодтық матрицадағы детектирлеумен біріктірілген жоғары эффективті кері фазалы сұйық хроматография (RP-HPLC/PDA)

Фотодиодтық матрицадағы детектирлеумен біріктірілген жоғары эффективті кері фазалы сұйық хроматография арқылы полифенол компоненттерін талдаудан бұрын жебірдің екі түрінің де құрғақ экстрактылары қатты фазалық экстракцияны (SPE) қолдана отырып тазарту процедурасынан өтті. Осы мақсатта вакуумдық сорғымен (AGA-Labor, Варшава, Польша) қосылған вакуумдық жүйе (SPE-12G; JT Baker) пайдаланылды. Құрғақ экстракты үлгілері 2 мл 80 % метанолда ерітілді (көл./көл.) және сандық түрде метанолмен (10 мл) алдын ала белсендірілген BakerBond октадецил картридждеріне (500 мг, 3 мл) ауыстырылды. Экстракт үлгілері вакуум астындағы картридждер арқылы өткізілді. Кедергі жасайтын гидрофобты заттар (мысалы, хлорофилл) қатты фазада сақталды, ал полифенол компоненттері 80 % метанолмен (көл./көл.) тікелей 10 мл калибрленген колбаларға жуылды. Барлық алынған элюаттардың соңғы концентрациясы 1 мл үлгі ерітіндісіне шаққанда 0.005 г құрғақ зат экстрактысын құрады. Ары қарай, талданатын полифенолдардың әртүрлі сіңіру максимумдарына байланысты 254 нм, 280 нм немесе 325 нм күйге келтірілген автоматты сынама алушы және PDA детекторымен жабдықталған Agilent technologies сұйық хроматографы (Вальдброн, Германия) 1100 сериялы пайдаланылды. Хроматографиялық бөлу Zorbax Eclipse XDB C8 бағанында (150 × 4.6 мм ID, dp = 5 мкм) градиентті элюциямен жүргізілді: А - су + 1 % сірке қышқылы (көл./көл.); В - ацетонитрил: 0 мин-0% В; 0-10 мин - 10-14 % В; 10-25 мин-14-30 % В; 25-35 мин-30-35 % В; 35-50 мин-35-60 % В; 50-57 мин – 60 % В; (изократиялық) жылжымалы фазаның ағынының жылдамдығы 1 мл/мин. Градиент бағдарламасына әрбір жаңа талдауды бастамас бұрын хроматографиялық бағанды теңестіру үшін қосымша 10 мин әсер ету уақыты енгізілді. Бағанның бөлімшесіндегі температура барлық хроматографиялық бөліну кезінде 25 °С деңгейінде сақталды. Анықталған фенолқышқылдарға, олардың туындыларына және флавоноидтарға арналған HPLC сандық әдісінің сызықтығы сыртқы стандарт әдісі негізінде бағаланды. Анықтамалық қосылыстардың ерітінділері 80% (көл./көл) метанолда 0,02-ден 0,1 мг/мл-ге дейінгі бес концентрацияда дайындалды. Әрбір калибрлеу қисығы үшін R² мәндерімен бірге бес нүктелі қисықтар мен регрессия теңдеулері салынды. Хроматографиялық және спектроскопиялық деректер (әрбір сандық анықталатын қосылыстың концентрациясына сәйкес келетін шың аймақтары) үш күн қатарынан жүргізілген анықтамалық заттардың ерітінділерін де, жебір экстракттарының үлгілерін де күнделікті (n=3) талдау үшін жиналды. Шың аудандарының қайталануы стандартты ауытқуды бағалау арқылы анықталды. ± SD (стандартты ауытқу) орташа мәндері енгізілді.

Газ хроматографиясы-масс-спектрометрия (GC-MS)

Құрғақ экстракттарды n-гексанмен ультрадыбысты ваннада бөлме температурасында араластырдық, кейін гексан фракциясы бөліп алынып, GC-MS

көмегімен талдау жүргізілді. Талдау Shimadzu QP2010 Ultra масс-спектрометрімен (Shim-Pol, Польша) қосылған Shimadzu GC-2010 Plus құралында атқарылды. Қосылыстар ZB-5 MS (30 м, ішкі диаметрі 0.25 мм) балқытылған кварц капиллярлық бағанында қалыңдығы 0.25 мкм пленкамен (Phenomenex) бөлінді. Пештің температуралық бағдарламасы 50 °С температурадан басталды, 3 минут ұсталды, содан кейін 5 °С/мин жылдамдықпен 250 °С дейін көтерілді және 15 минут ұсталды. Спектрометрлер электронды соққы режимінде жұмыс істеді, сканерлеу диапазоны 40-500 а.е.м. (атомдық масса бірлігі), иондану энергиясы 70 эВ (электрон-вольт), сканерлеу жылдамдығы 0.20 с. Инжектордың, интерфейстің және ион көзінің температурасы сәйкесінше 280, 250 және 220 °С температурада сақталды. Бөлек инъекция 1:20 бөлу коэффициентімен жүргізілді, тасымалдаушы газ ретінде 1.0 мл/мин ағын жылдамдығымен гелий пайдаланылды. Ұстау индекстері бірдей жұмыс жағдайында *n*-алкандардың (C8-C34) гомологиялық қатарлары бар ерітіндіні талдау арқылы анықталды. Қосылыстар компьютерде енгізілген NIST 2011 және MassFinder 2.1 спектрлік спектрлік кітапханалардың көмегімен анықталды.

Сулы-спиртті экстрактыларындағы полифенолдардың жалпы құрамын анықтау

Екі жебір экстрактыларындағы фенолдардың жалпы мөлшері Кларк [128] және Никавар мен Эсбати [129] авторлар ұсынған түрлендірілген спектрофотометриялық әдіспен анықталды. 96 шұңқырлы планшеттің ұңғымаларына DMSO-да ерітілген дәл 20 мкл экстракт (конц. 10 мг/мл) және 100 мкл жаңадан дайындалған Фолин-Чокальтеу реагенті (1/10 бидистилденген сумен сұйылтылған) қосылды. 5 минуттан кейін 100 мкл 7,5% Na₂CO₃ ерітіндісі қосылды. Қоспалары бар планшеттер бөлме температурасында 60 минут бойы инкубацияланды, содан кейін EPOCH спектрофотометрімен (Biotek, Winooski, VT, USA, Software ver 3.08.01) 760 нм оптикалық тығыздықты толқын ұзындығында өлшенді. Дәл осы әдіспен 7,5–120,0 мкг/мл ($y = 0,054x + 0,029$, $R^2 = 0,996$) концентрация диапазонында стандартты галл қышқылы үшін калибрлеу қисығы салынды. Жалпы фенолдың мазмұны [130] сипатталған формула бойынша есептелді. $\pm SD$ стандартты ауытқудың орташа мәндері ұсынылды.

Фармакопеялық талдау әдістері

Жалпы күл және 10 % хлорсутек қышқылының *P* ерітіндісінде ерімейтін күл сияқты сапалық фармакопеялық көрсеткіштерін анықтау, ұсақталу дәрежесі, қоспалардың құрамы, экстрактивтік заттардың құрамы мен ылғалдылығы Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясында баяндалған әдістемелерге сәйкес жүргізілді.

Өсімдік шикізатының макро - және микроэлементтерін анықтау

Шамамен 1.0 г препарат немесе 3.0-5.0 г ұсақталған дәрілік өсімдік шикізаты (дәл сынама) алдын ала қыздырылған және дәл өлшенген фарфор, кварц немесе платина тигельге салынады, тигель түбіне біркелкі етіп жаяды.

Содан кейін тигельді баяу қызадырады, бұл алдымен затты күйдіруге немесе төмен температурада булануына мүмкіндік береді. Қалған көмір бөлшектерін

жағу да төмен температурада жүзеге асырылады; көмір толығымен жанғаннан кейін жалынды ұлғайтады. Көмір бөлшектері толық жанбаған кезде, қалдық салқындатылады, сумен немесе аммоний нитратының қаныққан ерітіндісімен суланады, су моншасында буландырады, қалдық күйдіріледі. Қажет болса, мұндай операция бірнеше рет қайталаынады.

Қыздыру әлсіз қызыл жалында (шамамен 500 °С) тұрақты массаға дейін күлдің балқуын және тигельдің қабырғаларына күйіп кетпеуін қадағалай отырып жүргізеді. Қыздыру аяқталғаннан кейін тигель эксикаторда салқындатылады, содан кейін алынған күл біркелкі сұр түске дейін 600 °С температурада қайтадан жағылады.

Егер нәтижеге қол жеткізілмесе, қалдық концентрацияланған азот қышқылында ерітеді, содан кейін плитkada қыздырып, азот қышқылын аластайды, содан кейін муфельде 400 °С температурада 30 минут қыздырылады.

Соңғы тұнбада 5 мл HNO₃ (1:1) қыздыру барысында ерітеді. Алынған ерітіндіні плитkada дымқыл тұздарға дейін қыздыру керек. Нәтиже 10-15 мл 1Н HCl немесе 1Н HNO₃-де ериді (екінші нұсқа жақсырақ) және 25 мл өлшеуіш колбаға ауыстырылады, көлемді белгіге жеткізеді.

Сонымен қатар, сол ыдысты қолдана отырып, сол қышқылдың бірдей концентрациядағы ерітіндіні дайындаудан тұратын бос тәжірибе жүргізіледі.

Жоғарыда аталған әдістеме бойынша дайындалған үлгі «Карл Цейс» фирмасының «ASSIN» иаркалы құралында атомдық-адсорбциялық спектроскопия әдісімен зерттелді. Алынған 300 мг күл қалдықтары тұрақты ток доғасында буландырады. Спектрлерді суретке түсіру 2100-3600 А аймақтарында DFS-13 (1А/мм кері сызықтық дисперсия) көмегімен жүзеге асырылады. Эталон кремний негізінде дайындалады. Талдаудың сезімталдығы 10-2-10-5 құрайды. Анықтаудың дұрыстығын бақылау ШМ-М ТСО 2962-84, 2964-84 мыс шламының стандартты үлгісі бойынша жүргізіледі.

Бөгде қоспалар (ҚР МФ I, Т. 1, 2.8.2) [126, Б. 226]

Кептіру кезінде массаның жоғалуы (ҚР МФ I, Т.1, 2.2.32) [126, Б. 91].

Жалпы күл (ҚР МФ I, Т. 1, 2.4.16) [126, Б.129].

Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл (ҚР МФ I, Т.1, 2.8.1) [126, Б. 226].

Дәрілік өсімдік шикізатындағы экстрактивті заттарды анықтау (ҚР МФ I, Т. 1.) [126, Б. 566].

Микробиологиялық тазалық (ҚР МФ I, Т. 1, 5.1.4, 4 санат, 2.6.12, 2.6.13) [126, Б. 479].

Шикізаттағы ауыр металдардың құрамы (ҚР МФ I, Т. 1, 2.4.8) [125, Б.149].

Шикізаттағы радионуклидтердің құрамы «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар» гигиеналық нормативтерін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Ұлттық экономика министрінің 2015 жылғы 27 ақпандағы № 155 бұйрығымен регламенттелді (ҚР МФ I, Т. 1,) [126, Б. 566]

Шикізаттағы пестицидтерді анықтау (ҚР МФ I, Т. 1.) [126, б. 566].

Шикізаттың технологиялық параметрлерін анықтау

Меншікті массаны анықтау әдістемесі. Меншікті масса (d_y) - бұл абсолюті ұсақталған шикізат массасының өсімдік шикізатының көлеміне қатынасы.

Салмағы 5,0 г шикізат (дәл сынама) сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға салынып, көлемнің $2/3$ бөлігіне *тазартылған су* P құйылады және ауаны кетіру үшін мезгіл-мезгіл араластыра отырып, қайнаған су моншада 1,5-2 сағат ұсталады. Колбадан кейін 20°C дейін салқындатылады, көлемі *тазартылған сумен* P белгіге дейін жеткізіледі. Колба шикізатпен және сумен өлшенеді. Белгіге дейін толтырылған сумен колбаның салмағын алдын-ала анықталады. Меншікті масса 6 формула бойынша анықталды:

$$d_y = \frac{Pd}{P+G-F} \quad (6)$$

мұндағы P – абсолюті құрғақ шикізаттың массасы, г; G – су бар колбаның массасы, г; F - су мен шикізаты бар колбаның массасы, г; d -судың тығыздығы, г/см^3 ($d = 0.9982 \text{ г/см}^3$).

Көлемдік массаны анықтау әдістемесі. Көлемдік масса (d_o) бұл белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталмаған шикізат массасының ауамен толтырылған тесіктерді, жарықтар мен капиллярларды қамтитын көлемге қатынасы.

100 мл өлшеуіш цилиндрге 50 мл тазартылған су құйылады. Ұсақталмаған шикізат 10.0 г (дәл сынама) сұйықтықпен (тазартылған су P) өлшеуіш цилиндрге тез орналастырылады және алынған көлемді анықтайды. Өлшеуіш цилиндрдегі көлем айырмашылығы бойынша шикізат салынғанға дейін және одан кейін шикізаттың алатын көлемі анықталады. Көлемдік масса 7 формула бойынша анықталды:

$$d_o = \frac{P_o}{V_o} \quad (7)$$

мұндағы P_o -белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталмаған шикізаттың массасы, г; V_o - шикізатты алатын көлем (көлем айырмашылығы), см^3 .

Сусымалы массаны анықтау әдістемесі. Сусымалы масса (d_H) табиғи ылғалдылықтағы ұсақталған шикізат массасының бөлшектердің тесіктері мен олардың арасындағы бос жерлерді қамтитын шикізат алып жатқан толық көлемге қатынасы ретінде анықталады.

Ұсақталған шикізат өлшеуіш цилиндрге салынып, шикізатты тегістеу үшін аздап шайқалады және оның толық көлемі анықталады. Содан кейін масса анықталады. Сусымалы масса 8 формула бойынша анықталды:

$$d_H = \frac{P_H}{V_H} \quad (8)$$

мұндағы P_H - белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталмаған шикізаттың массасы, г;
 V_H - шикізатты алатын көлем, см³.

Кеуектілікті анықтау әдісі. Кеуектілік (P_C) шикізат бөлшектерінің ішіндегі бос орындардың мөлшерін сипаттайды және меншікті масса мен көлемдік масса арасындағы айырмашылықтың меншікті массаға қатынасы ретінде анықталады. Шикізаттың кеуектілігі 9 формула бойынша есептелді:

$$P_C = \frac{d_y - d_o}{d_y} \quad (9)$$

мұндағы d_y - шикізаттың меншікті массасы, г/см³; d_o - шикізаттың көлемдік массасы, г/см³.

Қуыстылықты анықтау әдістемесі. Қуыстылық (P_J) өсімдік материалының бөлшектері арасындағы бос орындардың мөлшерін сипаттайды, көлемдік және көлемдік массалар арасындағы айырмашылықтың көлемдік массаға қатынасы ретінде анықталады. Шикізаттың кеуектілігі 10 формула бойынша есептелді:

$$P_J = \frac{d_o - d_H}{d_o} \quad (10)$$

мұндағы d_o - шикізаттың көлемдік массасы, г/см³; d_H - шикізаттың сусымалы массасы, г/см³.

Шикізат қабатының бос көлемін анықтау әдістемесі. Қабаттың бос көлемі (V) шикізат қабатының бірлігіндегі бос орындардың салыстырмалы көлемін сипаттайды (бөлшектер ішіндегі және олардың арасындағы бос орындар) және меншікті масса мен көлемді массаның меншікті массаға қатынасы ретінде анықталады. Қабаттың бос көлемі 11 формула бойынша есептелді:

$$V = \frac{d_y - d_H}{d_y} \quad (11)$$

мұндағы d_y - шикізаттың меншікті массасы, г/см³; d_H - шикізаттың сусымалы массасы, г/см³.

Экстрагенттің сіңіру коэффициентін анықтау әдістемесі. 5.0 г ұсақталған шикізат (дәл сынама) өлшеуіш цилиндрлерге салынып, экстрагентпен толтырылады (30 %, 50 %, 70 %, 96 % спирт және тазартылған су) шикізат толығымен жабылатындай етіп және бірнеше сағатқа қалдырылады. Содан кейін шикізат қағаз сүзгісі арқылы басқа өлшеуіш цилиндрге сүзіліп, алынған экстрагенттің мөлшері бекітіледі. Экстрагенттің сіңіру коэффициенті 12 формула бойынша анықталды:

$$X = \frac{V - V_1}{P} \quad (12)$$

мұндағы V - шикізат толтырылған экстрагенттің көлемі, см³; V_1 - шикізатты сіңіргеннен кейін алынған экстрагент көлемі, мл; P - құрғақ шикізаттың массасы.

Экстрактивті заттарды анықтау. Шикізатты ұнтақтау дәрежесінің экстрактивті заттардың шығуына әсерін зерттеу. Экстрагент ретінде тазартылған су мен этил спирті әртүрлі концентрацияда қолданылды: 30%, 50%, 70% және 96%. Кептірілген шикізат мөлшері бойынша ұсақталды, мм: 1.0-3.0, 3.0-5.0 және 5,0-7,0. Эксперимент зерттелетін шикізаттың бес сериясында жүргізілді.

Ұнтақталған шикізаттың белгілі бір мөлшерінің шамамен 1.0 (дәл сынама), сыйымдылығы 200-250 мл конустық колбаға салынып, 50.0 мл еріткіш (су, әр түрлі концентрациядағы этил спирті) қосылады, колба тығынмен жабылады, өлшенеді (0.01 г дейін) және бір сағатқа қалдырылады. Кейін, колбаны кері тоңазытқышқа қосады, су моншасында қыздырады, 2 сағат бойы баяу қайнатады. Салқындағаннан кейін колбаны қайтадан өлшейді, сол тығынмен алдын-ала жабады және массадағы шығын еріткішпен толтырылады. Колбаның ішіндегісін шайқайды және құрғақ қағаз сүзгісі арқылы сыйымдылығы 150-200 мл құрғақ колбаға сүзеді. 25.0 мл сүзінді тамшылатқышпен алдын ала тұрақты массаға дейін кептірілген және дәл өлшенген фарфор табақшаға ауыстырылады және құрғақ су моншасында буланады. Қалдығы бар 100-105⁰С температурада тұрақты массаға дейін кептіріледі, содан кейін сусыз кальций хлориді бар эксикаторда 30 минут салқындатылады және өлшенеді. Құрғақ шикізатқа есептегенде экстрактивті заттардың құрамы (X %) 13 формула бойынша анықталды:

$$X = \frac{m \cdot 200 \cdot 100}{m_1 \cdot (100 - W)} \quad (13)$$

мұндағы m -құрғақ қалдықтың массасы, г; m_1 -шикізаттың массасы, г; W -кептіру кезінде массаның жоғалуы, %.

Технологиялық параметрлерді анықтау (көлемді масса, меншікті масса, көлемдік масса, кеуектілік, қуыстылықты, қабаттың бос көлемі және экстрагенттің сіңіру коэффициенті) әдебиетте келтірілген әдістерге сәйкес жүргізілді.

Экстрактардың құрғақ қалдығының құрамы ҚР МФ I, Т. 1, 2.8.16 сәйкес [126, Б. 235].

Шикізаттың құрғақ экстрактыларының сипаттамасы сыртқы түрі бойынша ҚР МФ I, Т. 1, «Экстрактар» жалпы бабы талаптарына сәйкес келуі тиіс [126 Б. 77].

Зеравшан жебірінің және маршалл жебірінің *экстрактары (шөптерін) анықтау* HPLC және GC-MS әдісімен ҚР МФ I, Т.2, 2.2.27 сәйкес [126, Б. 695].

Зеравшан жебірінің және Маршалл жебірінің *шикізат экстрактарын кептіру кезінде массаның жоғалуы* ҚР МФ I, Т. 1, 2.2.32 сәйкес [126, Б. 91].

Зеравшан жебірінің және маршалл жебірінің *шөп экстрактарындағы ауыр металдар* ҚР МФ I, Т.1, 2.4.8 сәйкес [126, Б. 123].

Зеравшан жебірінің және Маршалл жебірінің шөп экстракттарының микробиологиялық тазалығы ҚР МФ I, Т. 1, 5.1.4, 3 В категориясы, 2.6.12, 2.6.13 санаттарына сәйкес [126, Б. 479].

Экстракттардағы флавоноидтардың мөлшерін сандық анықтау HPLC әдісімен анықталды (ҚР МФ I, Т. 1., 2.2.29) [126, Б. 79].

Биологиялық белсенділікті скрининг әдістері

Экстрактылардың бактерияларға және зең саңырауқұлақтарына қарсы белсенділігін анықтау

Екі экстракты да микробқа қарсы сезімталдықты сынау жөніндегі Еуропалық комитеттің (EUCAST) ұсыныстарына сәйкес сорпаны микро сұйылту арқылы бактерияға және зең саңырауқұлақтарына қарсы белсенділікке тексерілді [131]. Қоректік орта ретінде бактериялар мен зең саңырауқұлақтарының көбеюіне Мюллер-Хинтон сорпасы мен 5% қой қаны бар Мюллер-Хинтон сорпасы қолданылды. Сыналған экстрактылардың минималды ингибиторлық концентрациясы (МИК) Американдық типтік дақылдар коллекциясындағы (АТСС) анықтамалық микроорганизмдер тобы үшін бағаланды, оның ішінде:

- грам-теріс бактериялар үшін: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella Typhimurium* ATCC14028, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Proteus mirabilis* ATCC 12453)ң

- грам-оң бактериялар үшін: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Micrococcus luteus* ATCC 10240, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 10876);

- зең саңырауқұлақтары үшін: *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019.

Экстрактылардың минималды бактерицидтік концентрация (МБК) немесе минималды фунгицидтік концентрациясы (МФС) анықталды. Микробқа қарсы талдаулар бұрын сипатталғандай жүргізілді [132, 133]. Бұл зерттеулерге микроаэрофильді грамтеріс бактерия болып табылатын *Helicobacter pylori* ATCC 43504 штаммы енгізілді. МИК бағалауы бұрын сипатталғандай өсу индикаторы ретінде резазурин сорпасын микро сұйылту әдісімен жүргізілді [134]. Әр эксперимент үш данада қайталанды. МИК, МБК немесе МФК үш мәнінен ең жоғары сипаттағы мәні ұсынылды. Анықтамалық микробқа қарсы агенттер ретінде: грам-позитивті ванкомицин бактериялар, грам-теріс үшін ципрофлоксацин бактериялар және зең саңырауқұлақтары үшін флуконазол қолданылды.

Сулы-спиртті экстрактыларының антиоксиданттық белсенділігін анықтау

Екі жебір экстрактыларының антиоксиданттық белсенділігі Гай және әріптестері [135], ұсынған модификацияланған әдісті қолдану арқылы анықталды. Қысқаша айтқанда, бастапқы ерітінді 10 мг экстрактыны 1 мл DMSO ерітіндісінде еріту арқылы дайындалды. Содан кейін 0,16–10 мг/мл⁻¹ концентрациясында сол еріткіште сұйылтулар сериясы дайындалды. Әр

концентрацияның дәл 0,05 мл 0,15 мл DPPH метанол ерітіндісімен (0,078 мг/мл–1) араластырылды. Қоспалары бар 96 шұңқырлы планшет бөлме температурасында 30 минут бойы қараңғыда инкубацияланды. Сіңіру 515 нм-де өлшенді (Biotek Epoch микропластиналы спектрофотометр, Winooski, VT, АҚШ, бағдарламалық жасақтама нұсқасы 3.08.01). Бастапқы DPPH (EC₅₀) 50 % түсіру үшін қажетті экстракт концентрациясы GEN5 планшетті оқу бағдарламалық құралының көмегімен 4 параметрлік логистикалық регрессия (4LP) арқылы автоматты түрде анықталды. Антиоксиданттық белсенділік басқа жерде сипатталған теңдеуге сәйкес анықталған антиоксиданттық белсенділік индексі (AAI) ретінде де көрсетілді [111]. AAI мәні 14 формулаға сәйкес есептелді.

$$AAI = DPPH_{\text{соңғы концентрациясы}} \text{ (мкг/мл)} / EC_{50} \text{ (мкг/мл)} \quad (14)$$

Тәжірибелер үш рет қайталанды. \pm SD орташа мәндері ұсынылды.

Статистикалық талдау. Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу «Microsoft Excel 2010» бағдарламасының көмегімен, сондай-ақ GraphPad Prism 7.0 бағдарламалық жасақтамасының (Graphpad Software, Сан-Диего, Калифорния, АҚШ) көмегімен жүргізілді. Статистикалық маңыздылығы Стьюденттің t-критерийі арқылы бағаланды, статистикалық мәнділік $p \leq 0,05$ шамасында саналды. Барлық деректер орташа \pm SD түрінде көрсетіледі. Эксперименттер кем дегенде үш рет жүргізілді.

Экстрактарды клиникалық зерттеу әдістері

Зерттелетін экстрактылардың жедел және жеделге жуық уыттылығын зерттеу Б. Атчабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ базасында, екі апталық карантиннен өткен тексіз ақ тышқандарға жүргізілді. Зерттеу жануарларды ұстау виварийдің стандартты жағдайында табиғи және жасанды жарық режимінде, бекітілген тамақ рационын сақтай отырып, арнайы торларда топтарға бөлу арқылы жүргізілді. Жануарлар массасына және жынысына қарай топтарға іріктеліп, таңбалау жүзеге асырылды. Жасалынған манипуляциялар С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ Жергілікті этикалық комиссиясының отырысы мақұлдаған зерттеу хаттамасына, «Тиісті клиникалық емес практика» және «Тәжірибелер үшін немесе өзге де ғылыми мақсаттарда пайдаланылатын омыртқалы жануарларды қорғау туралы» Еуропалық конвенцияның қағидаттарына сәйкес жүргізілді.

3 *THYMUS* L. ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІНІҢ КЕЙБІР ТҮРЛЕРІНІҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАЛУЫ

3.1 *Thymus marschallianus* және *Thymus seravschanicus* өсімдік шикізаттарын зерттеудегі идентификациялау аспектілері

Тұтас және ұсақталған шикізатты стандарттау А – макроскопия (морфологиялық – сыртқы белгілері), В – микроскопия (анатомиялық – диагностикалық белгілері), С – сапалық (гистохимиялық) реакциялар және D – хроматографиялық көрсеткіштер бойынша идентификациялау болып табылады.

Макро- және микроскопиялық талдаулар дәрілік өсімдік шикізатын (ДӨШ) анықтаудың негізгі әдістері болып табылады.

Макро- және микроскопиялық зерттеу нәтижесінде зеравшан жебірінің морфологиялық ерекшеліктері алғаш рет анықталды. Зеравшан жебірі шикізатының негізгі морфологиялық және анатомиялық-диагностикалық белгілеріне жебірдің келесі екі түрінің белгілерімен салыстырмалы талдау жүргізілді: Маршалл жебірі (*Thymus marschallianus* Willd.) және фармакопоялық түрі – тасшөп жебірі (*Thymus serpilium* L.).

Макроскопия. *Thymus* L. туысының (2 түрі) шөптерінің морфологиялық ерекшеліктерін зерттеу гербарий үлгілері, жаңа жиналған өсімдіктер және құрғақ шикізат бойынша жүргізілді. Морфологиялық тұрғыдан *Thymus* L. туысының барлық түрлері жатық немесе тік сабақты шөпті гүлді жартылай бұталар. Барлық ұқсастықтарға қарамастан, туыс түрлері сабақтарының, жапырақтарының, күрделі гүлшоғырларының сипаттамаларында, тостағаншалары мен сыырғыштарының құрылымы мен орналасуында бірқатар маңызды айырмашылықтар бар, бұл оларды идентификациялау үшін пайдалануға мүмкіндік береді (2 – сурет).



Thymus serpilium L.



Thymus marschallianus
Willd.



Thymus seravschanicus
Klokov

Сурет 2 – *Thymus* L. туысының өсімдіктері

Маршалл жебірінің және зерашан жебірінің морфологиялық белгілерін зерттегенде, жебірдің фармакопоялық түрі *Thymus serpyllium L.* белгілерімен салыстырғанда, зерттеулеріміздің нәтижелері мен әдеби деректерді жүйеледік [125, Б.735]. 7 – Кестеде аталған өсімдіктердің сыртқы белгілерін салыстырмалы талдау деректері келтірілген.

Кесте 7 – *Thymus L.* туысы өсімдіктерінің кейбір түрлерінің морфологиялық белгілерінің салыстырмалы сипаттамасы

Морфологиялық белгілері	Түрлері		
	<i>Thymus serpyllium L.</i>	<i>Thymus marschallianus Willd.</i>	<i>Thymus seravschanicus Klokov</i>
1	2	3	4
Тіршілік формасы	Биіктігі 2-13 см болатын бұталар	Биіктігі 12-25 см болатын бұталар	Биіктігі 4-8 см болатын бұталар
Гүл (тәжі)	Күлгін немесе қызыл, екі ерінді, ішкі беті тығыз түсіңкі келген.	Бозғылт күлгін, қысқа түтік, шұңқыр.	Тәжі шамамен 7 мм, қызғылт-күлгін.
Гүл (тостағанша)	Тостағаншаның сыртқы жағы түкті, тостағаншаның тістерінің жиек бойында кірпікшелі түктері бар	Ұзындығы шамамен 2,5 мм қоңырау тәрізді, бес бірдей өткір бұрышты тістері бар, шетінде ұзын жіп тәрізді	Тар қоңырау тәрізді, ұзындығы 4-5 мм, төменгі жағында қысқа түкті күлгін, жоғарғы еріннің тістері ланцентті, өткір, жиегінде ұсақ қылшықтары бар, бірақ кірпікшелері жоқ
Гүлшоғыры	Өте тығыз басты	Ұзындығы 4-тен 20 см-ге дейін созылған, 2-7 иілген төменгі мутовкалары, жоғарғылары жақын орналасқан, кейде тығыз басты	Тығыз басты
Жапырағы	Қарама-қарсы жапырақтары ұзындығы 3-тен 12 мм-ге дейін және ені 4 мм-ге дейін, эллиптикалық немесе сопақша ланцет тәрізді, қысқа сағақты, жиегі бүтін түрлерінің шеттері ішке қарай қайырылмаған, бірнеше ұзын қылшық түктері бар.	Отырықшы, сопақша-эллиптикалық, ұзындығы 12,5-30 мм, ені 2,5-5 мм, сына тәрізді ұшы бар, жасыл түсті, жіңішке, түбінде сирек кірпікшелері бар, бетінде анық емес нүктелі безді, жалаңаш немесе өрескел қылшықтары бар, бүйір жүйкелері айқындалмаған.	Жапырақтары сағақты, жіңішке, бірдей емес, көбінесе ұзын-эллиптикалық, пластинаның төменгі бөлігіндегі шетінде бірнеше қысқа кірпікшелері бар, жалаңаш, бүйір жүйкелері 3-4 жұп, жіңішке, сәл көрнекті, байқалмайтын, нүктелі бездер шашыраңқы, бірақ

7 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
			азды-көпті байқалатын, төменгі жапырақтары бұтақтардың түбінде тығыз орналасқан, ерте түсетін, ұзынша-эллиптикалық, қысқа сағақты, ұзындығы 2-3 мм және ені шамамен 1 мм, жұмыртқа тәрізді, ортасынан төмен қарай жалпақтанған.
Сабағы	Қалыңдығы 1,5 мм-ге дейін, цилиндр тәрізді немесе айқын емес тетраэдрлік, жасыл, қызыл немесе күлгін түсті, түкті, ескі сабақтары жуанданған, қоңыр түсті.	Олар салыстырмалы түрде біркелкі түкті.	Жіңішке діңгектермен, ұрықсыз, шөгінді өсімділермен аяқталады, гүлшоғырдың астына қысқа, төмен қарай иілген түктермен түсетін гүлді бұтақтар көтеріледі.

Зерттеу нәтижесінде зеравшан жебірінің ерінгүлділер тұқымдасының өкілдеріне тән морфологиялық белгілері бар екендігі анықталды. Бұл түрдің айрықша диагностикалық ерекшелігі - салыстырмалы түрде үлкен жапырақтары бар, биіктігі 4 см-ден 8 см-ге дейін болатын аласа бұта.

Зеравшан жебірінің шөптерін макроскопиялық зерттеу барысында дәрілік өсімдік шикізатының морфологиялық белгілері анықталды:

А) тұтас шикізат ретінде - ашық жасыл түсті шөбі алынды. Сабақ жапырақтарының ұзындығы 4-14 мм, ені 2-4 мм, төменгі жапырақтары ұзын сағақты, кейде көлемі пластинкаға тең, жоғарғы жағы ұзынша-эллипс тәрізді, бірте-бірте негізге қарай қысқа жапырақшаға немесе төменгі жағы кең-жұмыртқа тәрізді, ал жоғарғы жағы эллиптикалық және дөңгелек-ромб тәрізді. Сабақтары дөңгелек немесе айқын еместетраэдрлік, гүлшоғырының астында ұзын перпендикуляр орналасқан түктермен немесе сәл төмен бағытталған, төменгі бөлігінде қысқа иілген түктері бар. Иісі хош иісті, сулы экстарктысының дәмі - ащы дәмді (3 - сурет).

В) ұсақталған шикізат зеравшан жебірінің сабағы мен жапырақтарының кептірілген фрагменттерінен тұрады. Хош иісті, ащы дәмі бар.



а



б

Сурет 3 - *Thymus marschallianus* (а) және *Thymus seravschanicus* (б) шикізаттары

Маршалл жебірі шөбінің макроскопиялық талдауы мынаны көрсетті:

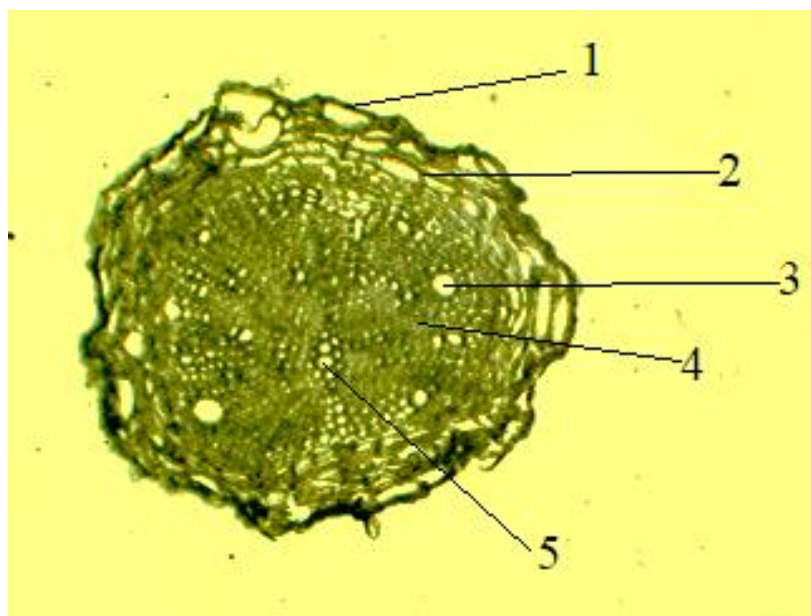
А) Тұтас шикізат дөңгелек немесе айқын емес тетраэдрлік сабақтардан тұрады, ұзын перпендикуляр немесе сәл төмен бағытталған түктерден тұрады, төменгі бөлігінде қысқа иілген түктері бар. Жапырақтары ланцеттіден сызықты-ланцеттіге дейін, ұзындығы 15-24 мм дерлік отырықшы, бетінде жалаңаш немесе сәл байқалатын бүйір жүйкелері бар сирек түкті, негізгі бөлігінің шетінде сирек кірпікшелері бар. Жапырақтың бетінде байқалмайтын эфир майы бездері орналасқан. Гүлшоғыры ұзартылған және 3-7 аралық ораммен үзілген. Тостағанша қоңырау тәрізді, ұзындығы 2.25-2.75 мм, түкті. Тостағаншаның жоғарғы ернінің тістері үшкір бұрышты, шетінде ұзын кірпікшелі. Тәжі шұңқыр тәрізді. Ұзындығы 5 мм, түтігі аз. Жапырақтардың түсі ашық жасыл, тостағаншалар ашық жасыл, тістері қою жасыл, кейде күлгін, тәжі бозғылт күлгін немесе ашық қызғылт. Иісі хош иісті, сулы экстрактысының ащы дәмі бар.

В) Ұсақталған шикізат Маршалл жебірінің кептірілген сабақтарынан, жапырақтарынан, гүлдерінен тұрады, ашық және қою жасыл түсті. Иісі хош иісті. Ащы-дәмді.

Зерттеу кезінде алынған нәтижелер ДӨШ сапа спецификациялары жобасын құрастырғанда «Макроскопия» (идентификация) бөліміндегі белгілерді сипаттау үшін пайдаланылды.

Микроскопия. Зеравшан жебірін микроскопиялық зерттеу

Микроскопиялық зерттеулер екінші тарауда сипатталған әдістемеге сәйкес жүргізілді. *Th. seravschanicus* тамырының көлденең қимасында кіші ұлғайту кезінде (10 х) тамырдың бетінде орташа мөлшердегі еркін жабық перифериялық жасушалар қатарын құрайтын борпылдақ екі қабатты перидерма көрінеді (4-сурет).



1 – перидерма, 2 – бастапқы қыртыс, 3 – қайталама ксилема тамырлары, 4 – флоэма, 5 – бастапқы ксилема тамырлары

Сурет 4 – *Th. seravschanicus* тамырының анатомиялық ерекшеліктері (x 10)

Суретте тамырдың анатомиялық құрлысы көрсетілген: көпбұрышты, дөңгелек жасушалар бір-бірімен тығыз емес байланысқан және радиалды бағытта созылған. Олардың астында азды-көпті концентрлі қабаттарда бастапқы қыртыстың сақтау паренхимасының жасушалары орналасқан. Бастапқы қабықтың қалыңдығы орта есеппен 5.116 мкм құрайды. Жасушалар ұзынша, кесте тәрізді, қабырғалары сәл қалыңдатылған, жасушааралық қуыстар жоқ. Ішкі қабат диаметрі 10.437 мкм болатын орталық цилиндр жасушаларымен ұсынылған. Перицикл жасушалардың бір қабатымен ұсынылған. Флоэма екіншілік және біріншілік ксилема тамырлары арасында шағын жерлерде орналасқан. Бастапқы ксилема метаксилеманың кеңірек тамырына жақындайтын тар ұсақ тамырлардың радиалды тізбектерімен ұсынылған. Екіншілік ксилема үлкен тамырлардан тұрады. Екіншілік ксилема тамырларының диаметрі орта есеппен 0.340 мкм құрады. Орталық цилиндрде механикалық ұлпаның жалғыз жасушалары кездеседі.

Th. seravschanicus тамырының анатомиялық-диагностикалық белгілерін зерттеу нәтижелері бойынша 8 – кестеде келтірілген биометриялық деректер есептелді.

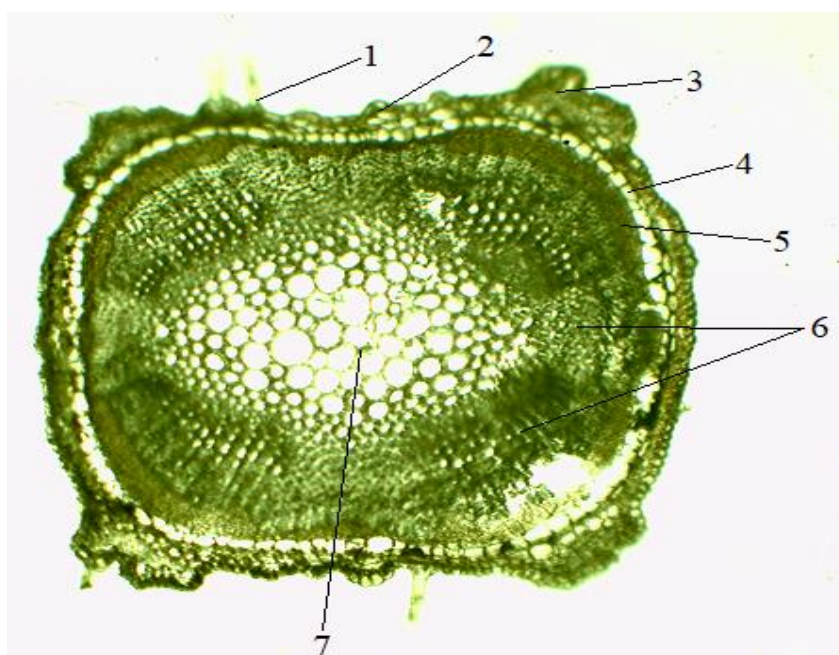
Кесте 8 – *T. seravschanicus* тамырының биометриялық көрсеткіштері

Бастапқы қабықтың қалыңдығы, мкм	Орталық цилиндрдің диаметрі, мкм	Қайталама ксилема тамырларының диаметрі, мкм
1	2	3
5.209	10.437	0.346

8 – кестенің жалғасы

1	2	3
4.664		0.402
4.201		0.202
5.387		0.327
6.118		0.421
5.116		0.340

Зеравшан жебірінің сабағы айқын сараланған төртбұрышты пішінді ерінгүлділер тұқымдасының өкілдеріне тән құрылымға ие (5 - сурет).



1 - эпидерма, 2 - бастапқы қыртыстың паренхимасы, 3 - бұрыштық колленхима, 4 - эндодерма, 5 - флоэма, 6 - ксилема тамырлары, 7 - өзек

Сурет 5 – *Th. seravschanicus* сабағының анатомиялық құрылымы (x 100)

Сабақтың анатомиялық ерекшеліктері. Көлденең қимада сабақ бастапқы қабықтан (бастапқы қабықтың қалыңдығы орта есеппен 7.254 мкм) және орталық цилиндрден (орталық цилиндрдің диаметрі 20.764 мкм) тұрады. Сабақ бір қабат эпидермиспен жабылған. Эпидермис бір қабатты және құрамында аз мөлшерде эфир майлары бар. Қабырғаларда сызықтық трихомалар кездеседі. Шеттерінде трихомалардың саны азаяды. Эпидермистің астында төрт бағытта бұрыштық колленхиманың шоғырлары орналасқан, олар беткейлерде және паренхиманың бір-екі қабатында шоғырланған. Бұрыштық колленхима қабырғаларды толығымен толтырады. Колленхима қабатының қалыңдығы орта есеппен 3.670 мкм құрайды. Негізгі паренхиманың жасушалары кішкентай, дөңгелек пішінді, бос орналасқан. Бастапқы қабық бір қабатты эндодермамен аяқталады. Эндодерма қабаты қабатты үзбейтін жалғыз жасушалармен

ұсынылған. Орталық цилиндр энтодерма жасушаларынан және радиалды сәулелері бар өткізгіш аймақтан тұрады. Орталықта өзектің үлкен дөңгелек жасушалары байқалады. Орталық цилиндр сараланған ксилема тамырларымен және флоэманың елек түтіктерінен тұрады. Қабырғаларындағы өткізгіш байламдар үлкенірек. Ксилема элементтерін зерттегенде, өткізгіш қабырға шоғырын құру екі, кіші өлшемдердің бірігуі арқылы жүреді деген қорытындыға келуге болады. Шоғыраралық камбий склеренхиманың қабығын түзуші жасушалардың 4-5 қабатынан тұрады.

Th. seravschanicus сабағының анатомиялық-диагностикалық белгілерін зерттеу нәтижелері бойынша 9 - кестеде келтірілген биометриялық мәліметтер есептелді.

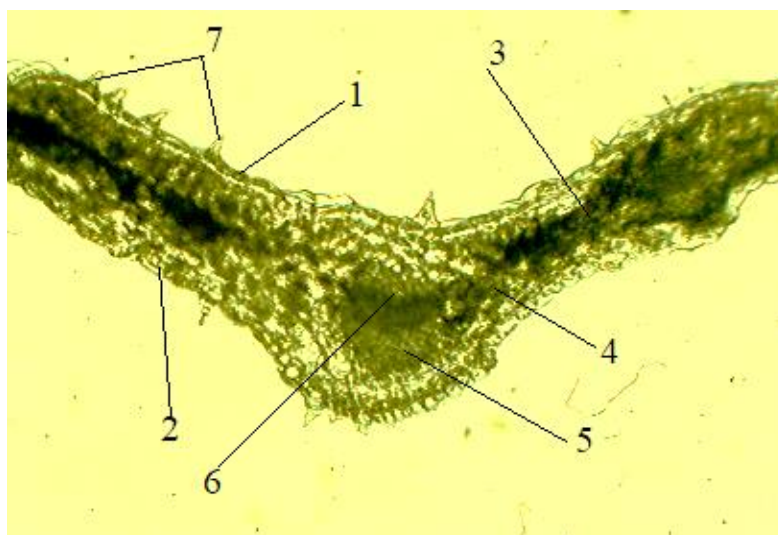
Кесте 9 – *Th. seravschanicus* сабағының биометриялық көрсеткіштері

Бастапқы қабықтың қалыңдығы, мкм	Колленхима қабатының қалыңдығы, мкм	Орталық цилиндрдің диаметрі, мкм
9.255	3.019	20.764
8.623	3.591	
5.081	2.784	
7.234	4.008	
6.075	3.446	
7.254	3.670	

Th. seravschanicus жапырақтарының екі жағында бетінде жабынды, сызықты, бір жасушалы трихомалар болады. Барлық трихомалардың ұзындығы бірдей, бірақ қысқа трихомалар басым. Жапырақ эпидермисінің құрылымында ксероморфты белгілер жасушалардың сыртқы қабығының түсуі және қалындауы болып табылады.

Жапырақтың анатомиялық құрылымы. *Th. seravschanicus* жапырақ эпидермисінің құрылымына келесі сипаттамалар тән: көлденең қимада жоғарғы және төменгі эпидермистің жасушалары көлденең жазықтықта созылған пішінге ие, жоғарғы эпидермистің сыртқы қабырғалары сәл қалыңдатылған. Кутикула жапырақтың жоғарғы жағында көбірек көрінеді, бұл жоғарғы эпидермис жапырағының қалыңдығын көрсетеді. Жапырақ түрі амфистоматты. Устьица екі жағында да бар, төменгі эпидермисте олар әлдеқайда көп. Устьицалар ретсіз орналасқан. Жоғарғы эпидермисте устьицаның пішіні сопақша болады. Микроскоптың көру аймағында $\times 40$ ұлғайту арқылы пішіні дөңгелек сопақша орта есеппен 8-ге жуық устьица жасушаларын бақылауға болады. Периостеальды жасушалардың орналасу сипаты бойынша устьица аппараттың түрі аномоцитті типке жатады, яғни устьицалар эпидермистің басқа жасушаларынан ерекшеленбейтін үш-төрт жасушамен қоршалған. Екі эпидермистегі трихомалық түзілімдер қарапайым жалғыз түктермен ұсынылған. Түктердің түбінде эпидермистің басқа жасушаларынан пішіні бойынша ерекшеленетін екі-үш эпидермис жасушалары бар – олар дөңгелек пішінді. Мезофилл жоғарғы және төменгі эпидермис арасындағы барлық кеңістікті

алады. Бағаналы мезофилл жасушалары 1-2 қатардан тұрады, біркелкі ұзын пішінді, ал борпылдақ мезофилл жасушалары дөңгелектеніп, бос орналасқан. Борпылдақ паренхима 2-3 қатарлы жасушалармен ұсынылған. Борпылдақ және бағаналы мезофиллдің шекарасында орналасқан орталық өткізгіш байламда склеренхималық жабын бар, оның жасушалары байлам бойымен созылған. Кішкентай өткізгіш шоқтар периметрі бойынша жапырақ тақтасының қалыңдығында орналасқан. Байламдар коллатеральды түрде жабық, флоэманың елек түтіктерімен және ксилема тамырларымен ұсынылған (6 - сурет).



1 - жоғарғы эпидермис, 2 - төменгі эпидермис, 3 - бағаналы мезофилл,
4 – борпылдақ мезофилл, 5 - склеренхима, 6 - өткізгіш байлам,
7 -қарапайым түктер

Сурет 6 - *Th. seravschanicus* жапырақ тақтасының көлденең қимасының анатомиялық құрылымы ($\times 100$)

Th. seravschanicus жапырақтарының анатомиялық-диагностикалық белгілерін зерттеу нәтижелері бойынша 10 - кестеде келтірілген биометриялық деректер есептелді.

Кесте 10 – *Th. seravschanicus* жапырақ тақтасының биометриялық көрсеткіштері

Жапырақтың қалыңдығы, мкм	Жоғарғы эпидермис жасушаларының қалыңдығы, мкм	Төменгі эпидермис жасушаларының қалыңдығы, мкм	Бағанды мезофилл, мкм	Борпылдақ мезофилл, мкм	Өткізгіш шоқтардың ауданы, $\times 10^3 \text{мм}^2$
1	2	3	4	5	6
18.887	0.340	0.311	6.229	9.824	0.031
20.128	0.622	0.464	8.224	7.968	0.025
19.793	0.44	0.2	9.78	5.030	0.024

10 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
17.012	0.695	0.380	6.352	8.693	0.027
18.460	0.514	0.409	7.786	9.005	0.035
18.856	0.522	0.354	7.676	8.104	0.028

Кестенің деректері *Th. seravschanicus* жапырағының қалыңдығы орта есеппен 18.856 мкм, жоғарғы эпидермис жасушаларының қалыңдығы – 0.522 мкм, төменгі – 0.354 мкм, бағаналы мезофиллдің қалыңдығы – 7.676 мкм, борпылдақ мезофилл қалыңдығы – 8.104 мкм екенін көрсетеді. Өткізгіш сәулелер ауданының орташа мәні – $0.028 \times 10^3 \text{мм}^2$.

Маршалл жебірін микроскопиялық зерттеу

Сабақ. Эпидермиспен жабылған құрылымның сәулелік емес түрінің көлденең қимасындағы дөңгелек – тетраэдрлік сабақ. Көлденең қимада эпидермис тікбұрышты пішінді жасушалардан түзіліп, қалың қабатты құрайтын ірі тісті кутикуламен жабылған. Интеркостальда, бетінен эпидермис кутикуланың бойлық және жасуша қабырғасының айқын қалындауы бар сәл бұралған дөңгелек – тікбұрышты немесе көпбұрышты жасушалардан түзіледі. Эпидермистің бойлық ұзартылған жасушалары сабақтың қабырғаларында пайда болады, кейде олардың ұштары қиғаш болады (7 - сурет).



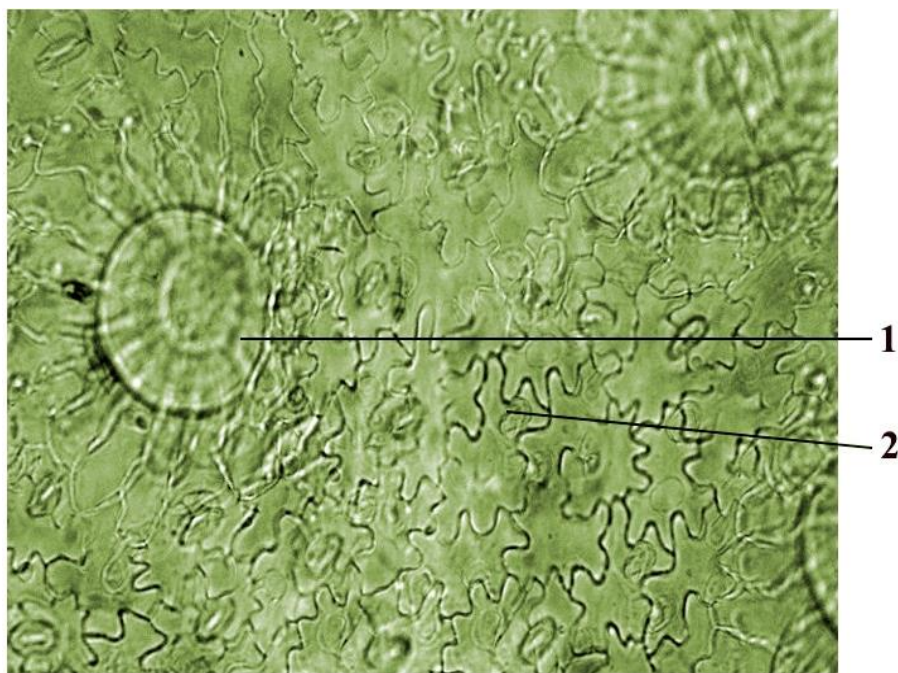
Сурет 7 – *Th. marschallianus* сабақ эпидермисінің анатомиялық құрылымы ($\times 100$)

Эпидермисте түктің 4 түрі кездеседі: қарапайым қалың қабырғалы қақпақ тәрізді түктер бір жасушалы; қарапайым қалың қабырғалы бір-екі жасушалы, сәл сүйелді кутикуламен жабылған; қабырғаларында көбірек орналасқан құрамы түйіршікті аздап сүйелді беті бар қарапайым 3 және 6 жасушалы түктер; сабақта пайда болатын басы көпіршікті бір жасушалы.

Эфир майы бездері сабақтың бетінде көп мөлшерде біркелкі орналасады, эпидермистің 11-15 жасушасымен қоршалған сегіз радиалды дивергентті экскреторлық жасушаларды қамтиды. Бездердің бұл түрі ерінгүлділер тұқымдасының өкілдерінде кездеседі.

Жапырақ. Созылған тік бұрышты эпидермис жасушалары оның түбінде жапырақтың жиегін құрайды. Жапырақтың эпидермисі әр түрлі типтегі түктермен: бір жасушалы қарапайым түктер, олардың үстінгі жағы сәл сүйір, жапырақ бетіне қатысты бұрышта орналасқан; қарапайым қалың қабырғалы ұзартылған бір жасушалы түктер, үстінгі жағы жіңішке үшкір, сүйел тәрізді беті бар; қабырғалары аздап қалыңдалған және сүйелді кутикуламен жабылған (қылшық) қарапайым екі-бес жасушалы түктермен жабылған.

Устьица аппаратының диациттік түрінің болуы байқалды (8 - сурет). Жапырақтың екі жағында эфир майы бездері көптеп түзілген, құрылысына қарай *Lamiaceae* тұқымдасының экскреторлық құрылымдарға жатады, олардың бекінген жерлерінде розетка түзетін 11-15 жасушамен қоршалған.



1 - эфир майы безі; 2 - диацит типті устьица аппараты

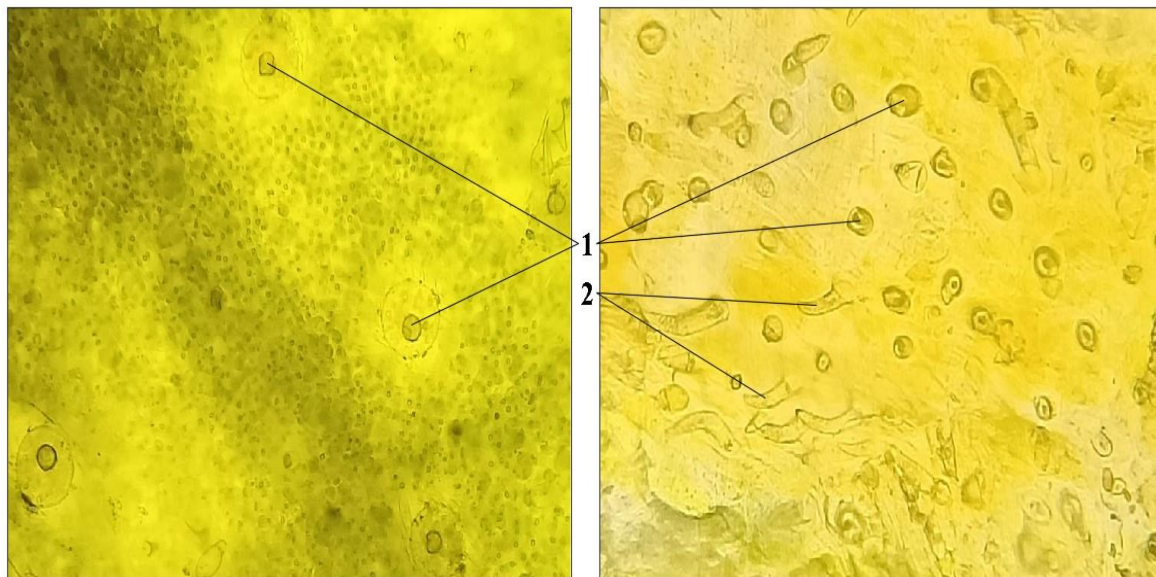
Сурет 8 – *Th. marschallianus* жапырақ тақтасының төменгі жағындағы эпидермис, үлкейтілген ($\times 100$)

Жапырағы төменгі, жоғарғы эпидермиспен жабылған. Ұзартылған тікбұрышты эпидермис жасушалары призмалар түрінде көптеген ұсақ кристалдар кездесетін королла түтігін құрайды.

Жапырақ эпидермисі біркелкі емес, оның төменгі ерні жоғарғы ерніне қарағанда түкті. Жапырақ бойындағы әр түрлі түктердің ішінде: базальды жасушасы түбінде кеңейіп, ұшы үшкір болатын бір жасушалы және көп жасушалы қарапайым сүйелді түктер кездеседі.

Жапырақтың бас түктерінің арасында оның төменгі ернінің эпидермисінде бір жасушалы сабақта орналасқан бір жасушалы ұзартылған дөңгелек басы бар түктер кездеседі, олармен бірге көп жасушалы сабақта пайда болатын дөңгелек бір жасушалы басы бар бас түктер орналасқан.

Эфир майы бездері (9 - сурет) күлте жапырақшалар бетінде көп мөлшерде біркелкі орналасады, сегіз радиалды дивергентті экскреторлық жасушаларды қамтиды.



Сурет 9 – *Th. marschallianus* күлте жапырақшаларының эфир майы бездері

Зерттеуге алынған екі жебір түрлерінің анатомиялық диагностикалық белгілерін анықтау барысында алынған мәліметтер фармакопейалық түрмен салыстыру арқылы 11 – кестеде келтірілген.

Кесте 11 – *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің кейбір түрлерінің анатомиялық диагностикалық белгілерінің салыстырмалы сипаттамасы

Диагностикалық белгілері	<i>Th. serpyllum</i>	<i>Th. marschallianus</i>	<i>Th. seravschanicus</i>
1	2	3	4
Сабақтың эпидермис жасушаларының пішіні	Розеткалы	Тік бұрышты	Тік бұрышты
Трихомалардың болуы	Қысқа, конустық, қалыңдатылған сүйел қабырғалары бар бір жасушалы	Қарапайым бір-екі жасушалы, сүйелді кутикула, бас түктері бар	Сызықтық трихомалар
Трихоманың формасы	Сфералық немесе жұмыртқа тәрізді басы бар бір жасушалы сабақта	Бір жасушалы сабақта пайда болатын көпіршікті басынан тұратын бас түктері	Бір жасушалы басы жұмыртқа тәрізді

11 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
Устица аппаратының типі	Диациит типті	Диациит типті	Аномоциттік тип
Жоғарғы эпидермисі	Көптеген безді жабынды трихомалар	Жасырын түрдегі трихомалар	Бұрыштық колленхималар
Түк түрлері	Қысқа жай шашақты	Жай жуан ұзартылған шашақты	Бір жасушалы шашақты
Эфир майыларының белгілері	Ұзын, бір қатарлы, сегіз жасушалы	Сегіз радиалды ыдыраған жасушалар	Радиалды орналасқан сегіз анық жасушалар

Осылайша, *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізатының сапа спецификациясының жобасын құрастыруға қажетті сәйкестендірудің «Макроскопия» және «Микроскопия» бөліміне сәйкес анатомиялық-диагностикалық көрсеткіштері анықталды [136].

3.2 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* өсімдік шикізаттарының химиялық құрамын анықтау

Сапалық талдау. Зеравшан және Маршалл жебірлерінің құрамындағы ББЗ-дың негізгі топтарын анықтау сапалық реакцияларды қолданумен жүргізілді (12 - кесте).

Кесте 12 – ББЗ-дың негізгі топтарын анықтау үшін шикізаттың сапалық талдау нәтижелері

Сапалық реакция	Реакция нәтижесі	
	<i>Thymus marschallianus</i>	<i>Thymus seravschanicus</i>
1	2	3
Аминқышқылдары		
Нингидрид ерітіндісімен P	Күлгін бояу	Көк-күлгін бояу
Таниндер		
Темір-аммоний алюминийімен	Көк	Көк-қара
Полисахаридтер		
95 % этанолмен	Аморфты тұнба	Аморфты тұнба
Сапониндер		
Концентрацияланған күкірт қышқылымен, этил спиртімен және 10% күкірт қышқылы темір ерітіндісімен	Көк-жасыл бояу	Көк-жасыл бояу
Флавоноидтар		
Алюминий хлоридінің 5 % алкоголь ерітіндісімен	Сары бояу	Сары бояу

12 – кестенің жалғасы

1	2	3
Эфир майлары		
Хлороформдағы 1% бром ерітіндісімен	Ашық көк бояу	Ашық көк бояу
Аскорбин қышқылы		
0,1 М йод ерітіндісімен <i>P</i>	Түссіздену	Түссіздену

Сандық талдау. Зерттелетін шикізаттар құрамындағы ББЗ-дың негізгі топтарын сандық анықтау үшін спектрофотометриялық (сапониндер, флавоноидтар), перманганометриялық (таниндер) және гравиметриялық (полисахаридтер) зерттеу әдістері қолданылды. Сапониндердің құрамын анықтау толқын ұзындығының 518 нм, флавоноидтар (430 – 435) нм диапазонында жүзеге асырылды. Талдау нәтижелері 13 - кестеде келтірілген.

Кесте 13 – Шикізат құрамындағы негізгі ББЗ топтарын сандық анықтау нәтижелері

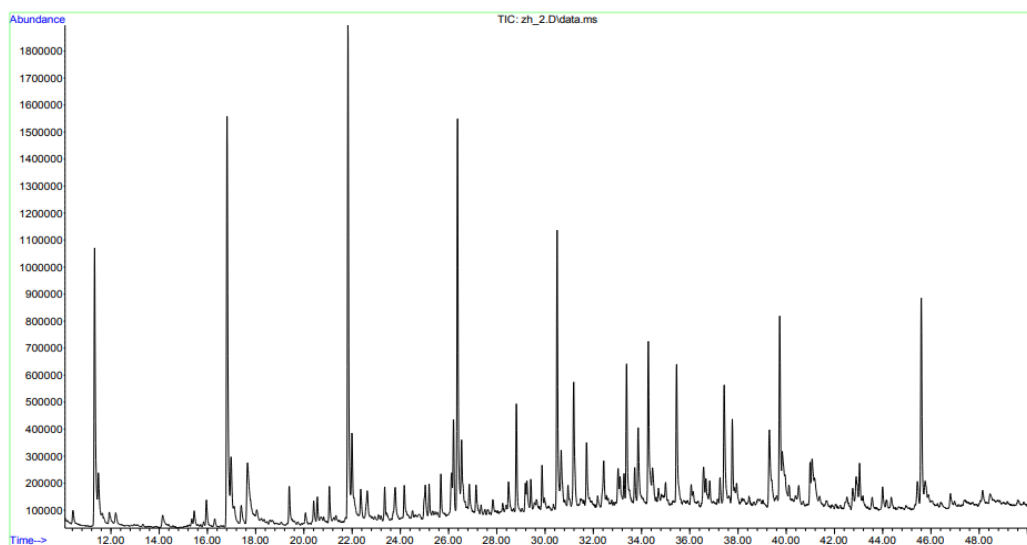
ББЗ классы	Өсімдік шикізаты	
	<i>Thymus marschallianus</i> , %	<i>Thymus seravschanicus</i> , %
Амин қышқылдары	2.23 ± 0.01	3.75 ± 0.01
Таниндер	0.412 ± 0.025	0.327 ± 0.016
Полисахаридтер	2.085 ± 0.121	2.174 ± 0.161
Сапониндер	0.552 ± 0.032	0.358 ± 0.008
Флавоноидтар	2.625 ± 0.024	3.992 ± 0.026
Эфир майлары	1.512 ± 0.004	1.768 ± 0.004

Екіншілік метаболиттерді сандық талдау нәтижелері анықтауға алынған екі жебір түрінің де құрамында эфир майларымен қатар фармакологиялық маңызы жоғары флавоноидтардың мөлшерінің басым болатынын көрсетті.

Әдебиетке шолудан белгілі болғанындай, *Thymus L.* туысы өсімдіктерінің құнды компоненттері эфир майларының құрамына кіретін моно- және сесквитерпеноидтар. Терпендер тобына жатпайтын табиғаттағы эфир майының құрамдас бөліктеріне әртүрлі ароматты қосылыстар Терпен емес табиғаттағы эфир майының құрамдас бөліктеріне әртүрлі ароматты қосылыстар (негізінен фенолды қосылыстар), май қышқылдары, алифатты көмірсутектер және альдегидтер жатады. Бірінші тарауда атап кеткеніміздей, алыс және жақын шетел зерттеушілер *Thymus L.* туысы өсімдіктерінің бірдей бөлігінен алынған эфир майларының компоненттік құрамының ерекше жоғары өзгергіштігін дәлелдеген болатын. Кей зерттеушілер туыс өсімдіктерінің эфир майларының мөлшері мен компоненттік құрамының өзгеруін жинау уақыты және өсу аймағымен байланыстырса, екінші зерттеушілер олардың құрамын зерттеу кезінде қолданылған әдістердің әртүрлілігімен байланыстырады.

Қазіргі уақытта өсімдік эфир майларының химиялық құрамын зерттеудің негізгі әдісі масс спектрлі детектормен жабдықталған газды хроматография болып табылады. Ол капиллярлы бағандарда ұшқыш қосылыстардың күрделі қоспаларын тиімді бөлуге және қолжетімді мәліметтер базасын қолдана отырып қосылыстарды масс-спектрлеріне сәйкес идентификациялауға мүмкіндік береді.

Agilent 7890A/5975C масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматографында *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* эфир майларының құрамын анықтау барысында алынған GC-MS хроматограммалары 10 және 11 – суреттерде бейнеленген.



Сурет 10 – *Th. marschallianus* шикізатының GC-MS хроматограммасы

GC-MS хроматограммасының көмегімен *Th. marschallianus* эфир майларының құрамында 39 қосылыстар анықталды, ұсталу уақыттарына сәйкес анықталған қосылыстар туралы мәліметтер 14 – кестеде келтірілді.

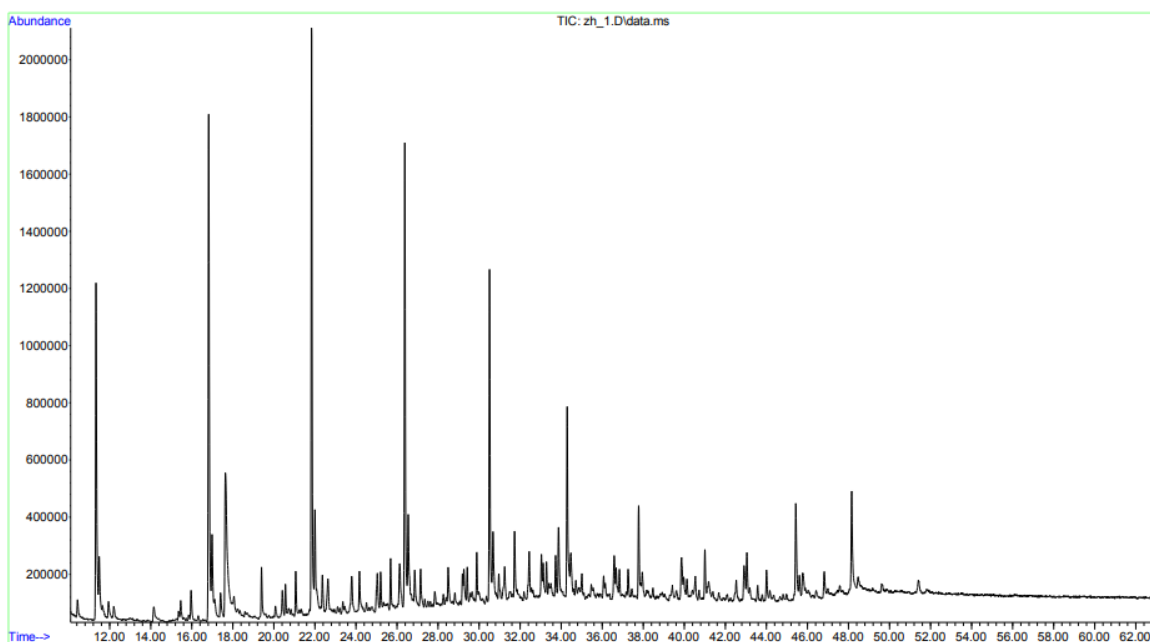
Кесте 14 – *Th. marschallianus* эфир майларының хроматографиялық талдауының нәтижелері

№	Ұсталу уақыты, мин	Қосылыстар	Сәйкестендіру ықтималдығы, %	Пайыздық мөлшері, %
1	2	3	4	5
1	10,43	Undecane, 3-methyl-	83	0,5
2	11,33	Dodecane	94	6,8
3	11,48	2-Methyl-1-undecanol	84	1,4
4	15,46	Tridecane, 5-methyl-	75	0,5
5	15,96	Tridecane, 3-methyl-	79	0,7
6	16,82	Tetradecane	94	11,2
7	16,98	1-Tetradecene	89	2,5
8	17,67	Thymol	80	3,1

14 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
9	19,40	Pentadecane	85	1,0
10	20,41	Pentadecane, 7-methyl-	81	0,7
11	20,56	Pentadecane, 5-methyl-	78	0,7
12	21,06	Pentadecane, 3-methyl-	83	0,8
13	21,83	Carvacrol	94	12,0
14	22,00	Cetene	95	3,7
15	23,79	Pentadecane, 2,6,10,14-tetramethyl-	84	1,4
16	24,17	Heptadecane	81	1,2
17	25,04	Heptadecane, 7-methyl-	79	1,2
18	25,68	Heptadecane, 3-methyl-	83	1,2
19	26,13	Hexadecane, 2,6,10,14-tetramethyl-	73	1,3
20	26,37	Octadecane	93	9,5
21	26,54	1-Nonadecene	86	2,8
22	26,86	1-Octadecanol	77	1,2
23	27,84	Heptadecane, 9-hexyl-	64	0,5
24	28,49	Nonadecane	75	1,1
25	29,41	Octadecane, 2-methyl-	70	0,8
26	30,50	Eicosane	92	6,6
27	32,44	Heneicosane	78	1,6
28	33,03	Nonadecane, 9-methyl-	67	1,0
29	33,28	Heneicosane, 5-methyl-	74	0,7
30	33,72	Heneicosane, 3-methyl-	77	0,8
31	33,86	Dibutyl phthalate	92	2,0
32	34,29	Docosane	90	4,5
33	36,83	Octadecane, 3-ethyl-5-(2-ethylbutyl)-	69	0,8
34	37,26	Docosane, 9-octyl-	72	0,7
35	37,77	Tetracosane	84	2,0
36	39,73	Hexanedioic acid, bis(2-ethylhexyl) ester	91	4,6
37	43,04	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	72	1,5
38	44,00	Tetratetracontane	65	0,6
39	45,60	Squalene	92	5,1

GC-MS нәтижесі *Th. marschallianus* құрамында *Thymus* L. туысы өсімдіктерінде кездесетін жоғары биологиялық маңызға ие тимол (3.1 %) және карвакрол (12.0 %) терпендерінің бар екендігін көрсетті.



Сурет 11 – *Th. seravschanicus* шикізатының GC-MS хроматограммасы

GC-MS хроматограммасының көмегімен *Th. seravschanicus* эфир майларының құрамында 48 қосылыстар анықталды, ұсталу уақыттарына сәйкес анықталған қосылыстар туралы мәліметтер 15 – кестеде келтірілді.

Кесте 15 – *Th. seravschanicus* эфир майларының хроматографиялық талдауының нәтижелері

№	Ұсталу уақыты, мин	Қосылыстар	Сәйкестендіру ықтималдығы, %	Пайыздық мөлшері, %
1	2	3	4	5
1	10,44	Undecane, 3-methyl-	83	0,53
2	11,34	Dodecane	95	6,91
3	11,50	1-Dodecene	87	1,37
4	11,96	3-Dodecene, (E)-	77	0,71
5	12,21	3-Dodecene, (Z)-	63	0,56
6	14,14	Tridecane	80	0,73
7	15,47	Tridecane, 5-methyl-	78	0,53
8	15,97	Tetradecane, 4-methyl-	83	0,71
9	16,83	Tetradecane	95	10,38
10	16,99	1-Tetradecene	87	1,64
11	17,65	Thymol	88	6,18
12	19,41	Pentadecane	89	1,00
13	20,42	Pentadecane, 7-methyl-	81	0,65
14	20,57	Pentadecane, 5-methyl-	81	0,64
16	21,08	Pentadecane, 3-methyl-	86	0,83
17	21,85	Carvacrol	95	11,60

15 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
18	22,01	Cetene	89	2,40
19	22,64	1-Decanol, 2-hexyl-	79	0,95
20	23,80	Hexadecane, 2,6,10-trimethyl-	80	1,25
21	24,18	Heptadecane	85	1,18
22	25,21	Pentadecane, 8-hexyl-	74	0,82
23	25,70	Heptadecane, 3-methyl-	84	1,05
24	26,14	Hexadecane, 2,6,10,14-tetramethyl-	83	1,70
25	26,39	Octadecane	94	9,14
26	26,56	1-Octadecene	86	2,94
27	26,88	E-7-Octadecene	77	1,11
28	27,85	Heptadecane, 9-hexyl-	70	0,60
29	28,50	Nonadecane	78	0,93
30	29,43	Hexadecane, 5-butyl-	71	0,72
31	29,90	Nonadecane, 2,3-dimethyl-	73	0,77
32	30,52	Eicosane	94	6,29
33	30,69	1-Eicosene	82	1,98
34	30,97	1-Eicosanol	68	0,70
35	31,26	1-Eicosene	72	0,98
36	31,73	Phthalic acid, hept-4-yl isobutyl ester	91	1,23
37	32,45	Heneicosane	77	1,40
38	33,13	Hexadecane, 7-methyl-	69	0,78
39	33,29	Octadecane, 3-ethyl-5-(2-ethylbutyl)-	70	0,60
40	33,74	Heneicosane, 3-methyl-	79	0,77
41	33,88	Dibutyl phthalate	94	1,54
42	34,30	Docosane	89	4,12
43	34,47	1-Tricosanol	73	1,12
44	37,27	3-Methyltricosane	70	0,68
45	37,79	Tetracosane	84	1,56
46	41,01	Hexacosane	79	0,85
47	45,45	Nonacosane	81	2,26
48	45,62	Squalene	65	2,12
49	48,17	Tetratetracontane	79	2,14

Әдеби деректерге сәйкес, *Thymus L.* туысы өсімдіктері эфир майларының негізгі компоненттері тимол және карвакрол болып табылады. Талдау нәтижелерінен *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* эфир майларының құрамында карвакролдың (сәйкесінше, 12.0 % және 11.60 %) доминанттық көрсететінін және тимол мөлшерінің *Th. seravschanicus* (6.18 %) эфир майларында *Th. marschallianus* (3.1 %) салыстырғанда екі есеге жоғары екендігін көруге болады.

ДӨШ құрамындағы екі қосылыстың биологиялық маңыздылығы ғылыми тұрғыда дәлелденген. Тимол медицинада анкилостомидоз, трихоцефалез және кейбір басқа гельминтоздарды емдеуде антигельминттік агент ретінде, сонымен қатар, ауыз қуысы және тыныс алу жүйесі қабынуларында антисептикалық агент ретінде қолданылады. Стоматологиялық тәжірибеде - дентинді жансыздандыру үшін, ал фармацевтика өнеркәсібінде - консервант ретінде кеңінен қолданыс тапқан. Карвакрол бактерияға қарсы агент ретінде медицинада қолданыс тапқан, *Escherichia coli* және *Bacillus cereus* бактерияларға қарсы жоғары белсенділігі ғылыми дәлелденген. Тимол мен карвакрол бірдей құрылымдық формулаға ие, тек гидроксиль тобының орналасу орнымен ерекшеленетін изомерлер. Осы ерекшелігі олардың физика-химиялық қасиеттеріне және белсенділігіне айтарлықтай әсер етеді.

Бұл екі маркерлік қосылыстардан басқа *Th. marschallianus* (5.1 %) және *T. seravschanicus* (2.12 %) құрамында скваленнің барлығы анықталды. Сквален адамның майының негізгі компоненттерінің бірі ретінде 13%-ын құрайды. Тері зақымдануының негізгі себептерінің бірі – тотығу процесі. Күн сәулесі адам терісінің беткі қабатында липидтердің асқын тотығу процесін тудырады, бұл оның нашарлауына әкеледі. Ғылыми зерттеулер сквален адамның терісін ультракүлгін сәулеленудің әсерінен немесе кез келген басқа тотығу стрессінен туындаған липидтердің асқын тотығуынан қорғайтынын мәлімдейді [137]. Сонымен қатар, скваленнің медициналық маңыздылығы оның антиоксиданттық, кардиопротекторлық, антиканцерогендік және қабынуға қарсы белсенділігімен сипатталады. Ғалымдар акулалардағы скваленнің жоғары мөлшері жануарлардың осы түріндегі қатерлі ісіктердің болмауымен байланысты деп түсіндіреді. Тамақ диетасында скваленге бай зәйтүнді көп мөлшерде қолданатын Жерорта теңізі аймағының тұрғындарында қатерлі ісік ауруының ең төмен деңгейі анықталған. Сквален циклофосфамидтен туындаған уыттылықта тиімді цитопротектор бола алады. Скваленнің иммуногенділігі төмен және вакциналарда иммунологиялық адъювант ретінде жиі қолданылады, мысалы, маусымдық және 2009 жылғы А (H1N1) пандемиялық тұмауына қарсы жасалған вакциналар құрамына кіреді [138 - 140].

Амин қышқылдары. Заманауи фармацевтика өнеркәсібі көптеген аминқышқылдарға негізделген препараттарды пайдаланады. Оларға метионин, гептраль, церебролизин, глутаргин және т.б. жатады [141]. Адам ағзасына аминқышқылдарының түсу көздерінің бірі – дәрілік өсімдіктер мен олардың негізіндегі препараттар. Аминқышқылдары микроэлементтерге және басқа биологиялық белсенді заттарға оңай сіңетін пішін беру қабілетіне ие, фармакологиялық зиянсыздығын береді және сонымен бірге олардың әсерін күшейтеді. Жебір шөптерінің экстрактыларымен нингидрин реакциясы орындаған кезде қызыл-күлгін түстің пайда болуы, олардың құрамында аминқышқылдарының болуын көрсетеді. Зеравшан жебірі мен Маршалл жебірінің шөптеріндегі аминқышқылдарының құрамын анықтау 2 – бөлімде сипатталған әдістемеге сәйкес газ-сұйық хроматография әдісімен жүргізілді. Алынған талдау нәтижелері 16 - кестеде келтірілді.

Кесте 16 – *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* аминқышқылдық құрамын зерттеу нәтижелері

№	Аминқышқылдары	<i>Th. marschallianus</i> , мг	<i>Th. seravschanicus</i> , мг
1	Аланин	0.29±0.02	0.30±0.01
2	Аргинин	0.25±0.01	0.31±0.02
3	Аспарагиновая кислота	0.05±0.01	0.19±0.01
4	Гистидин	0.11±0.01	0.19±0.01
5	Глицин	0.09±0.01	0.25±0.01
6	Цистин	0.21±0.02	0.20±0.02
7	Серин	0.03±0.01	0.13±0.01
8	Глютаминовая	0.17±0.01	0.16±0.02
9	Тирозин	0.11±0.01	
Алмастырылмайтын аминқышқылдары			
10	Валин	0.21±0.01	0.85±0.01
11	Лейцин	0.17±0.01	0.61±0.01
12	Лизин	0.21±0.01	0.17±0.01
13	Треонин	0.07±0.01	0.05±0.01
14	Метионин	0.05±0.01	0.07±0.01
15	Изолейцин	0.18±0.01	0.21±0.01
16	Фенилаланин	0.06±0.02	0.06±0.02
Жалпы қосынды		2.23±0.01	3.75±0.01

Аминқышқылдар құрамының сапалық және сандық талдауы зерттелген өсімдіктерде 16 бос және байланысқан аминқышқылдары бар екенін көрсетті (олардың 7-і алмастырылмайтын). Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша, тимус туысының өсімдіктері аминқышқылдарының көзі бола алатындығын көрсетеді.

Минералды құрамды анықтау. Табиғи өнімдер әлі де жаңа терапевтикалық заттар үшін маңызды негіз болып табылады (микробқа қарсы, антиоксидантты, ісікке қарсы, липидке қарсы, иммуномодуляциялық және басқалар) және витаминдер мен минералдардың қосымша көздері ретінде саналады. Тиісті концентрациядағы қажетті элементтер (макро- және микроэлементтер) барлық органдардың және метаболикалық және жасушалық процестердің қалыпты жұмыс істеуі үшін маңызды. Атомдық-абсорбциялық спектроскопия әдісімен ААС-30 (Carl Zeiss) спектрометрді құралында зерттеуге алынған өсімдік үлгілерінің құрамында 10-нан астам макро- және микроэлементтер анықталды (17 - кесте).

Кесте 17 – Минералдық құрамын зерттеу нәтижелері

Элементтер	<i>Thymus marschallianus</i> , мг/кг	<i>Thymus seravschanicus</i> , мг/кг
1	2	3
Zn	2.3830	1.5388
Cu	0.03545	0.4389
Pb	-	0.0196

1	2	3
Cd	0.0026	-
Fe	40.22	6.5592
Ni	0.1398	0.1263
Mn	1.7737	1.6090
Ca	208.320	247.640
Mg	99.9050	112.7075
K	964.6750	1115.850
Na	96.550	98.120

Алынған деректерді талдау зерашан жебірі мен Маршалл жебірі шикізаттарының құрамында макронутриенттер бар екенін дәлелдейді: калий > кальций > магний > натрий кему ретіне сай. Құрамында биологиялық маңызы жоғары темір және марганец микроэлементтерінің барлығы анықталды.

3.3 *Th. seravschanicus* және *Th. marschallianus* шикізаттарының фармацевтика-технологиялық параметрлерін анықтау

Дәрілік өсімдік шикізатын немесе жинақтарын экстрагирлеу кезінде экстрактивті заттардың шығуына факторлардың екі тобы әсер етеді: өсімдік шикізатының технологиялық қасиеттері және шикізат бөлшектерінің ішінде және бос экстрагентте масса алмасу процесіне әсер ететін факторлар.

Жүйедегі экстракцияның тепе-теңдік әдістері «қатты дене – сұйықтықта» жүйесінің барлық нүктелеріндегі заттардың бірдей мөлшердегі пайызын болжайды, бұл жағдайда экстрагирленген заттардың экстрактылары экстракция сатыларында ішкі және сыртқы шырындарды түзетін сұйықтық көлеміне пропорционалды түрде таралады. Шикізаттың сіңіру немесе кеуектілік коэффициенті ішкі шырынды түзетін сұйықтық көлемінің өлшемі болып табылады. Жұтылу ісіну және одан кейінгі кезеңінде шикізатпен сіңірілетін экстрагенттің мөлшерін көрсетеді. Бұл көрсеткіштер экстрагенттің белгілі бір мөлшері сиятын бос кеңістікті көрсетеді. Белгілі бір кеуектілікке ие өсімдік шикізаты құрамында экстрактивті заттар мен ылғал болады. Шикізатпен сіңірілетін экстрагенттің көлемі оның кеуектілігіне байланысты. Шикізаттың құрамындағы экстрактивті заттар мен су сіңірілген экстрагентте ериді, сондықтан шикізатта түзілетін ерітіндінің көлемі сіңірілген экстрагенттің көлемінен айтарлықтай көп.

Тиісті сападағы фитопрепараттарды алу үшін, ең алдымен, белгілі бір биологиялық белсенді заттар тобын бөліп алудың оңтайлы әдісін негіздеу, шикізаттың технологиялық параметрлері: меншікті масса, көлемдік масса, жалпы масса, кеуектілік, шикізат қабатының бос көлемі, экстрагенттің сіңірілу коэффициентін анықтау қажет [142].

Зерттелетін өсімдіктердің фармацевтикалық-технологиялық параметрлерін анықтау нәтижелері 18 - кестеде келтірілген.

Кесте 18 – Зерттеуге алынған шикізаттардың технологиялық параметрлерін анықтау нәтижелері

Технологиялық параметрлер	Шикізатты ұнтақтау мөлшері, мм					
	1-3		3-5		5-7	
	<i>Th. seravschanicus</i>	<i>Th. marschallianus</i>	<i>Th. seravschanicus</i>	<i>Th. marschallianus</i>	<i>Th. seravschanicus</i>	<i>Th. marschallianus</i>
Меншікті масса, г/см ³	3.87±0.04	3.80±0.08	3.95±0.14	3.92±0.14	3.43±0.05	3.40±0.05
Көлемдік масса, г/см ³	0.27±0.06	0.22±0.06	0.29±0.02	0.26±0.02	0.31±0.01	0.27±0.01
Жаппай масса, г/см ³	0.51±0.22	0.49±0.22	0.58±0.13	0.56±0.13	0.62±0.07	0.59±0.07
Кеуектілік, г/см ³	0.65±0.1	0.62 ±0.1	0.74±0.26	0.71±0.26	0.91±0.29	0.89±0.29
Борпылдақтық, г/см ³	0.53±0.3	0.50±0.3	0.54±0.01	0.50±0.01	0.57±0.01	0.54±0.01
Шикізат көлемінің бос көлемі, г/см ³	0.70±0.01	0.68±0.01	0.77±0.3	0.74±0.3	0.29±0.32	0.27±0.32

Зерттеуге алынған *Th. seravschanicus* және *Th. marschallianus*, өсімдік шикізаттарының меншікті массасы, сәйкесінше, 3.87±0.04 г/см³ және 3.80±0.08 г/см³ (1 – 3 мм ДӨШ үшін), 3.95±0.14 г/см³ және 3.92±0.14 г/см³ (3 – 5 мм ДӨШ үшін), 3.43±0.05 г/см³ және 3.40±0.05 г/см³ (5 – 7 мм ДӨШ үшін) құрады.

Шикізаттардың кеуектілік бойынша көрсеткіші, сәйкесінше, 0.65±0.1 г/см³ және 0.62±0.1 г/см³ (1 – 3 мм ДӨШ үшін), 0.74±0.26 г/см³ және 0.71±0.26 г/см³ (3 – 5 мм ДӨШ үшін), 0.91±0.29 г/см³ және 0.89±0.29 г/см³ (5 – 7 мм ДӨШ үшін) құрады. Зерттеу нәтижелері бойынша ісіну кезеңінде ішкі шырынның түзілу көлемі жоғары деп тұжырымдауға болады.

Көлемдік масса және борпылдақтық индикаторларының жоғары мәндері шикізаттың борпылдақ және сусымалы екенін сипаттайды. Мұндай көрсеткіштерге ие шикізаттар ісінген кезде ылғалданудың жоғары дәрежедегі жылдамдығын және тез ісінуді қамтамасыз ететін сыртқы шырын көп мөлшерде түзіледі. Сондықтан, *Th. seravschanicus* және *Th. marschallianus* шикізаттарынан экстракт алудың тиімді әдісі - мацерация. Борпылдақ сусымалы шикізатты реперколяция әдісімен экстракциялау кезінде, шикізат перколятордың шүмегін жылдам бітеп тастайды, бұл өз кезегінде экстракт өндірісінің тиімділігін айтарлықтай төмендетеді. Сонымен қатар, мацерация, перколяция әдістерімен алынған экстракттардағы экстрактивті заттардың мөлшері салыстырылып, зерттелген өсімдік шикізаттарынан фенолдық қосылыстардың ең көп мөлшері ультрадыбыстық экстракцияны қолданғанда алынғаны тәжірибе жүзінде дәлелденді. *Th. seravschanicus* және *Th. marschallianus* шикізаттарының

экстрагентті сіңіру коэффициенттерін анықтау нәтижелері 19 - кестеде көрсетілген.

Кесте 19 – *Th. seravschanicus* және *Th. marschallianus* шикізаттарының экстрагентті сіңіру коэффициенттерін анықтау нәтижелері

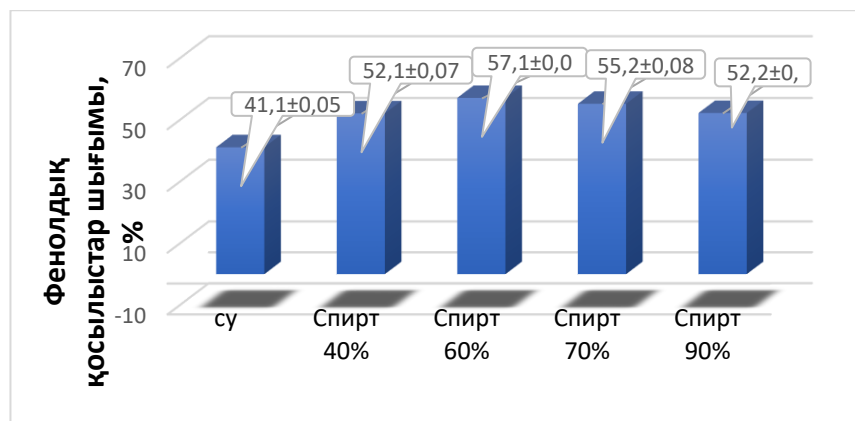
Ұсақталу дәрежесі (мм)	Экстрагентті сіңіру коэффициенті, мл/г					
	1-3 мм		3-5 мм		5-7 мм	
Экстрагенттер	<i>Th. seravschanicus</i>	<i>Th. marschallianus</i>	<i>Th. seravschanicus</i>	<i>Th. marschallianus</i>	<i>Th. seravschanicus</i>	<i>Th. marschallianus</i>
Тазартылған су	3.0±0.02	3.0±0.02	3.2±0.2	3.1±0.2	3.8±0.17	3.6±0.17
Этил спирт 30%	1.21±0.15	1.20±0.15	1.84±0.02	1.82±0.02	1.92±0.16	1.90±0.16
Этил спирт 60%	1.79±0.11	1.77±0.11	1.94±0.08	1.90±0.08	2.43±0.25	2.39±0.25
Этил спирт 70%	2.01±0.12	1.98±0.12	2.21±0.05	2.20±0.05	2.05±0.08	2.01±0.08
Этил спирт 96%	2.55±0.14	2.50±0.14	2.53±0.15	2.51±0.15	2.48±0.15	2.44±0.15

Шикізаттардың экстрагентті сіңіру коэффициенттерін анықтау нәтижелері, оны сығып алғаннан кейін 1.0 г өсімдік шикізатта ұсталатын су мөлшері этил спиртінің 60 % мөлшерінен 37 %-ға артық екенін көрсетті. Демек, жебір шөптерінің сулы экстракты өндірісінде этил спиртіндегі экстрактының эквивалентті мөлшерін алғанға қарағанда, экстрагенттің шығыны көп болады. Алынған деректер бастапқы шикізаттың сапасын бағалау кезінде және шикізаттардан белсенді заттардың максимальды шығуын қамтамасыз ететін экстракция шарттарын белгілеу кезінде пайдаланылды.

Тәжірибелер бес рет қайталанды, нәтижелер статистикалық өңделді. Өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерінің алынған сандық мәндері оның ұнтақталу дәрежесіне тікелей тәуелді екенін көрсетті. Экстрактивті заттардың максимальды шығымы экстрагент – этил спиртінің 60 - тан 96 %-ға дейінгі концентрациясын және ұсақталу дәрежесі 1.0-3.0 мм шикізатты қолданған кезде байқалды.

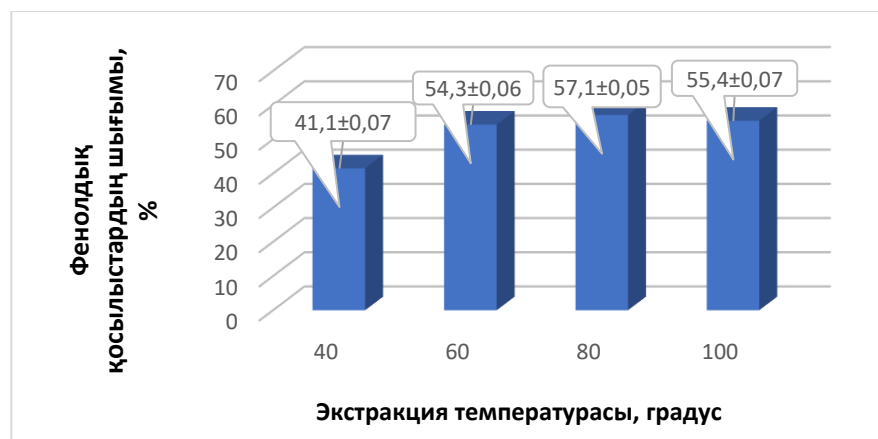
Th. seravschanicus және *Th. marschallianus* шикізаттарының фенол қосылыстарын бөліп алудың оңтайлы режимдерін таңдау жүргізілді: экстрагент, экстракция температурасы, экстракция ұзақтығы, шикізатты ұнтақтау дәрежесі, гидромодуль.

Әр түрлі экстрагенттерді қолданғандағы экстрактивті заттар шығымының салыстырмалы сандық мөшерін анықтау тәжірибелерінің нәтижелері 12-суретте келтірілген. Келтірілген деректерді талдау негізінде экстрактивті заттар жоғары шығымы 60% этил спирті болып табылады, өйткені ол фенол қосылыстарының максимальды шығымын қамтамасыз етеді.



Сурет 12 – Әр түрлі экстрагенттерді қолданғандағы экстрактивті заттар шығымының салыстырмалы сандық мөшері

Экстракцияның температуралық режимін анықтау үшін фенол қосылыстарының шығымына қыздырудың әсері зерттелді. Талдау нәтижелері 13 - суретте келтірілген.

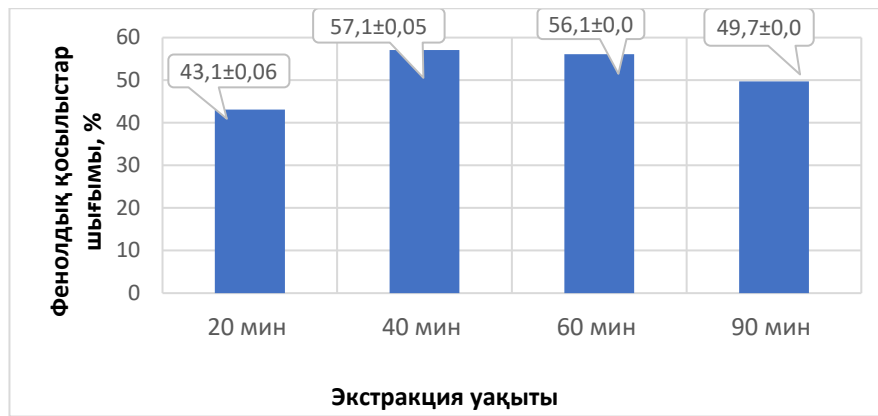


Сурет 13 - Фенол қосылыстары шығымының температураға тәуелділігі

Келтірілген деректерді талдау негізінде фенол қосылыстарының жоғары шығымына 25 °С температурада экстракциялау кезінде қол жеткізуге болатындығы анықталды.

Экстракция ұзақтығын анықтау үшін уақыттың фенолды қосылыстардың шығымына әсері зерттелді. Талдау нәтижелері 14 - суретте келтірілген.

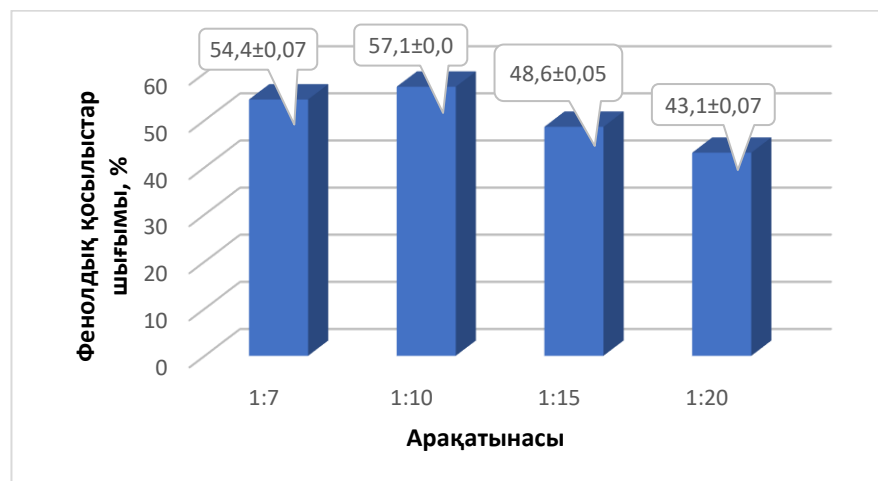
Суретте келтірілген деректерді талдау негізінде фенол қосылыстарының жоғары мөлшерінің шығымы 20 минуттан ультрадыбыс әсерін 2 рет қолданғанда қол жеткізіледі анықталды.



Сурет 14 - Фенолды қосылыстар шығымының экстракциялау ұзақтығына тәуелділігі

Фенол қосылыстары шығымының ұсақтау дәрежесіне тәуелділігін зерттеу үшін диаметрі 1-3 мм, 3-5 мм, 5-7 мм аралығында ұсақталған шикізаттар аталған сәйкес диаметрдегі саңылаулары бар електен өткізілді. ББЗ ең жоғары шығымы 1-3 мм ұсақтау дәрежесіндегі шикізатта байқалатыны анықталды.

Экстракция гидромодулының зерттіліп отырған шикізаттардан алынатын фенол қосылыстары шығымына әсерін зерттегенде 1:5, 1:10, 1:15, 1:20 арақатынасында 1-3 мм аралығында ұсақталған шикізаттардан экстрактылар дайындалды. Экстракция уақыты 40 минутты құрады, ал экстрагент ретінде 60 % этил спирті қолданылды, бұл ББЗ-дың максималды шығымын қамтамасыз етті.



Сурет 15 – Фенол қосылыстары шығымының шикізат:экстрагент қатынасына тәуелділігі

15 - Суретте келтірілген деректерді талдау негізінде фенол қосылыстарының жоғары мөлшері шикізат:экстрагенттің (1:10) арақатынасында болатыны анықталды.

3.4 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* өсімдік шикізаттарын стандарттау

Зеравшан жебірі мен Маршалл жебірінің шикізаттарын стандарттау «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 бұйрығына сәйкес және көрсеткіштер бойынша қазіргі заманғы фармакопейлық талаптарға сәйкес жүргізілді: идентификациялау (А - макроскопия, В - микроскопия, С – жұқа қабатты хроматография, D – газды хроматография); бөгде қоспалар; кептіру кезінде массаның жоғалуы; жалпы күл; хлорсутек қышқылында ерімейтін күл; экстрактивті заттар; микробиологиялық тазалық; сандық анықтау; ауыр металл тұздары; радионуклидтер; орау; таңбалау; сақтау мерзімі; тасымалдау; негізгі фармакологиялық әсер.

Th. marschallianus және *Th. seravschanicus* өсімдік шикізаттарын сәйкестендіру (идентификациялау) келесі көрсеткіштер бойынша жүргізілді:

А. Макроскопия. Тұтас және ұсақталған шикізат үшін шикізаттың макроскопиялық белгілері мына параметрлер бойынша анықталды: сыртқы түрі, пішіні, түсі, дәмі мен иісі.

В. Микроскопия. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* өсімдік шикізатын анатомия-диагностикалық белгілері анықталды: Сабақтың эпидермис жасушаларының пішіні, трихомалардың болуы, трихоманың формасы, устицалардың түрлері, стоматалардың болуы, түк түрлері, эфир майыларының белгілері.

С. Жұқа қабатты хроматография: эфир майларының құрамында тимол және карвакрол, флавоноидтар құрамында лютеолин-7-О-глюкозид маркерлік қосылыстарын анықтауға бағытталған.

D. GC-MS әдісімен *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізатының эфир майларының компоненттік құрамы анықталды. Зерттелген дәрілік өсімдік шикізаттары құрамындағы тимолдың ұсталу уақыты, сәйкесінше – 17.67 және 17.65 мин., ал карвакролдың ұсталу уақыты – 21.83 және 21.85 мин. сәйкес келді.

Нормативтік құжаттамаларға сәйкес қазіргі уақытта міндетті нормалауға жататын дәрілік өсімдік шикізаттар құрамындағы ауыр металдар (қорғасын, кадмий, сынап) және мышьяқтың мөлшері қадағалауға алынады. Бұл элементтер биосфераның басым ластаушыларына жатады және дәрілік өсімдік шикізатында бірінші кезектегі бақылауға жатады. ҚР МФ Т. 3, 2.4.27 сәйкес кадмий мөлшері - 1.0 мг/кг, қорғасын – 5.0 мг/кг, сынап – 0.1 мг/кг және мышьяк 1.0 мг/кг аспауы қажет.

Талдау нәтижелеріде зерттелетін үлгілерде сынап және мышьяк тұздарының жоқ екендігін көрсетті. *Th. seravschanicus* шөбінде - қорғасын, ал *Th. marschallianus* шөбінде кадмий тұздарының іздері анықталған. Алынған талдау нәтижелері зерттеуге алынған екі жебір түрінің құрамындағы аталған элемент мөлшерлерінің нормалардан ауытқымағандығын көрсетті.

Ауыр металдарды анықтау ҚР МФ, Т. 1, 2.4.8, D әдісіне сәйкес атомдық-абсорбциялық спектрометрия көмегімен жүргізілді. Нәтижелер 20 - кестеде көрсетілген.

Кесте 20 - Ауыр металл тұздарын анықтау

Үлгілер	Көрсеткіштер атауы			
	Кадмий, мг/кг	Қорғасын, мг/кг	Сынап, мг/кг	Мышьяк, мг/кг
<i>Thymus seravschanicus</i> шөбі	анықталмады	0.0196	анықталмады	анықталмады
<i>Thymus marschallianus</i> шөбі	0.0026	анықталмады	анықталмады	анықталмады

Радиоактивті ластану фармацевтика өнеркәсібі үшін үлкен проблемаға айналды және дәрілік өсімдіктердің сапасын анықтайтын фактор болып табылады. Дәрілік өсімдіктердің радионуклидтерді атмосферадан да, топырақтан да сіңіру қабілеті тұтынушы халықтың ішкі сәулелену деңгейінің жоғарылауына ықпал етеді. ДДҰ тұтынушылардың денсаулығына қауіп-қатер арнайы радионуклидтерге, қоршаған ортаның ластану деңгейіне, сондай-ақ дәрілік препаратты қолдану ұзақтығына және енгізілетін дозасына байланысты екенін атап көрсетеді. Радионуклидтерді (стронций-90, цезий-137) анықтау гамма-сәулелену спектрометрия әдісімен жүргізілді, талдау нәтижелері 21 – кестеде келтірілді.

Кесте 21 – *Th. marschallianus* және *Th.seravschanicus* құрамындағы радионуклидтерді анықтау нәтижелері

Көрсеткіш атауы	Сынақ әдістеріне АНҚ	НҚ талаптары	Нақты нәтижелер (бк/кг)	
			<i>Thymus marschallianus</i>	<i>Thymus seravschanicus</i>
Стронций-90	ӨОӘ №КЗ 07 00 00303-2019	200 дейін	0.71±0.02	1.19±0.01
Цезий-137	ӨОӘ №КЗ 07 00 00304-2019	600 дейін	3.12±0.02	1.02±0.01

Зерттеу нәтижелері бойынша зерттелетін өсімдіктердегі радионуклидтер рұқсат етілген нормалар шегінде болды.

Дәрілік өсімдік шикізаты қауіпсіздігінің маңызды параметрі «Микробиологиялық тазалық» көрсеткіші болып табылады. Микробиологиялық тазалыққа қойылатын талаптар Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясында келтірілген. Зерттелетін өсімдіктердің микробиологиялық тазалығын анықтау нәтижелері 22 - кестеде келтірілген.

Кесте 22 – *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* субстанцияларының микробиологиялық тазалығын анықтау нәтижелері

Көрсеткіштер атауы	НҚ талабы	Нақты нәтижелер	
		<i>Thymus marschallianus</i>	<i>Thymus seravschanicus</i>
Өміршең аэробты микроорганизмдердің жалпы саны, КТБ/г	10 ⁷ артық емес	2.6×10 ²	2×10 ²
Ашытқы саңырауқұлақтары, КТБ/г	10 ⁵ артық емес	1×10	3×10
<i>E.coli</i> 1.0 г	10 ² артық емес	10-нан аз	10-нан аз

Зерттеу нәтижелері зерттелетін шикізаттың «Микробиологиялық тазалық» критерийіне сәйкес келетінін көрсетті.

Дәрілік өсімдік шикізатындағы қалдық пестицидтерді нормалау пациенттердің қауіпсіздігі тұрғысынан өте маңызды. Зерттелетін шикізаттағы хлорорганикалық қалдық пестицидтерді анықтау газ-сұйық хроматография әдісімен жүргізілді (23 - кесте).

Кесте 23 – Қалдық пестицидтерді анықтау нәтижелері

Шикізат атауы	Көрсеткіштердің атауы				
	(α -ГХЦГ)	(β -ГХЦГ)	(γ - ГХЦГ)	Альдрин	ДДЭ және ДДТ
Шектеулі рұхсат етілген концентрация, мкг/кг	Қосындысы 0.1 мкг/кг артық емес			Рұхсат етілмейді	Қосындысы 0.1 мкг/кг артық емес
Нормативтік құжат	<i>ОФС.1.5.3.0011.15</i> – ДӨШ қалдық пестицидтердің құрамын анықтау, РФ МФ XIV, т. 2 2.8.13 - Пестицид қалдықтары, Еуропалық фармакопея 8.0, т. 1.				
<i>Thymus marschallianus</i>	0.09±0.01	Табылған жоқ	Табылған жоқ	Табылған жоқ	0.00011
<i>Thymus seravschanicus</i>	0.07±0,01	Табылған жоқ	Табылған жоқ	Табылған жоқ	0.00009

ДӨШ құрамындағы пестицидтер қалдығын зерттеу нәтижелері зерттеу нысандарында β -, γ -ГХЦГ изомерлерінің жоқтығын көрсетті, α -ГХЦГ мөлшері *Th. marschallianus* үшін - 0.09±0.01 мкг/кг және *Th. seravschanicus* үшін - 0.07±0,01 мкг/кг құрады. Дихлордифенил трихлорметилметан (ДДТ) және дихлордифенил дихлорметилметан (ДДЭ) пестицидтерінің іздері анықталды. Алынған мәліметтер әлемдік фармакопеяларда белгіленген рұхсат етілген шектік концентрациядан аспады. Осылайша, зерттелетін үлгілер экологиялық қауіпсіздік критерийлері бойынша НҚ талаптарына сәйкес келетіні анықталды.

Өсімдік шикізатына арналған нормативтік құжаттамаға міндетті түрде «Сандық көрсеткіштер» бөлімі кіреді, атап айтқанда: белсенді заттардың құрамы,

ылғалдылығы, хлорсутек қышқылында ерімейтін жалпы күл мен күлдің құрамы, ұсақталу дәрежесі және ҚР МФ әдістемелеріне сәйкес анықталған қоспалардың құрамы.

Маршалл жебірі мен зеравшан жебірі өсімдік шикізаттарының сандық көрсеткіштерін негіздеу бойынша зерттеу нәтижелері 24 - кестеде келтірілген.

Кесте 24 – *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* субстанцияларының сандық көрсеткіштері

Көрсеткіштері	<i>Thymus marschallianus</i> , %	<i>Thymus seravschanicus</i> , %	НҚ сәйкес шекті рұқсат етілген мөлшері, %
Бөгде қоспалар: Қарайған бөлшектер	0.01 ± 0.01	0.12 ± 0.02	Артық емес 2 %
Органикалық қоспалар	-	-	Артық емес 0.5 %
Минералды қоспалар	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01	Артық емес 0.5 %
Кептірген кездегі масса шығыны	7.48 ± 1.24	5.35 ± 1.10	Артық емес 12.0 %
Жалпы күл	6.89 ± 1.57	5.19 ± 0.98	Артық емес 10.0 %
Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл	0.48 ± 0.13	0.51 ± 0,08	Артық емес 2.0 %

Зеравшан жебірі мен Маршалл жебірінің өсімдік шикізатының сандық көрсеткіштері нормаланған көрсеткіштер шегінде болды.

Зерттеуге алынған *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізаттарының сапасын бағалау нәтижелері бойынша сапа спецификациялары жасалды (25 және 26 кестелер).

Кесте 25 – *Th. marschallianus* шикізатының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Талдау әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	<i>Thymus marschallianus</i> Klokov немесе жебірдің маршалл түрінің кептірілген сабақтарынан ажыратылған тұтас жапырақтары және гүлдері. Шөбі тимолға тән хош иісті.	ҚР МФ I, т. 1.
Идентификациясы А. Макроскопия	Ұзындығы 4-12 мм, ені 3 мм-ге дейін болатын, сағақсыз қысқа жапырақтардан тұрады. Пішіні ланцет тәрізді немесе шеті төмен қайырылған кері жұмыртқа тәрізді, екі жағынан сары немесе сұр-жасыл түсті түкпен жабылған кедір-бұдырлы бетті. Жапырақтың орталық жүйкесі жоғарғы бетінде батыңқы, ал астыңғы бетінде бұртиып шығып тұрады. Түтікті гүл	Визуальды ҚР МФ I, т. 1, «Дәрілік өсімдік шикізатын сынау әдістері», «Дәрілік өсімдіктердің морфологиялық топтарын

25 – кестенің жалғасы

1	2	3
	<p>тостағаншасы жасыл түсті, көбінесе күлгін дақтарымен, қос ерінді, олардың жоғарғысы үш тісті артына қайырылған, төменгісі ұзындау екі түкті тісті. Гүлденгеннен кейін тостағаншасы ұзын, түкті қылшықтармен жабылады. Аздаған қос ерінді гүл тажысы тостағаншадан екі есе ұзын, кептіргеннен кейін әдетте қоңыр түсті.</p>	<p>анықтау», «Шөптер»</p>
<p>В. Микроскопия</p>	<p>Шикізаттың түсі сұрғылт-жасыл немесе жасылдау-қоңыр түсті. Хлоралгидрат ерітіндісін Р пайдаланып, микроскоппен қарағанда келесі диагностикалық элементтер байқалады: эпидермальдік жасушалардың қабырғасы иректелген немесе айқын көрінетін таспих тәрізді, лептесік диацит типті; көп санды эфир майлы бездері шар немесе жұмыртқа тәрізді құрылған бірнеше бөліп шығарғыш жасушалардан тұрады, олардың кутиуласы секретпен көбік тәрізді жабындық түзіп, көтеріңкі келеді; безді трихомалардың бір жасушалы сабағы және шар немесе жұмыртқа тәрізді басы болады; шикізаттың жоғарғы бетінің трихомалары бірдей – сүйелді қабырғалы өткір ұшты тістер түрінде; төменгі бетінің трихомалары әр түрлі: тұзу немесе аздап жұмырланған бір жасушалы, көбінесе шынтақ тәрізді иілген екі-үш жасушалы.</p>	<p>ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27</p>
<p>С. Жұқа қабатты хроматография: - эфир майлары - флавоноидтар:</p>	<p>- сыналатын экстрактының хроматограммасында тимол СҮ аймағы деңгейінде қоңыр-қызғылт аймақ байқалады. - сыналатын экстрактының хроматограммасында лютеолин-7-О-глюкозид СҮ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.</p>	<p>ЖҚХ, Т.1.2.2.27</p>
<p>Бөгде қосылыстар: - қарайған бөлшектер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар</p>	<p>12.0 % артық емес 10.0 % артық емес 2.0 % артық емес</p>	<p>ҚР МФ, т. 1, 2.8.2</p>

25 – кестенің жалғасы

1	2	3
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
10% HCl қышқылында ерімейтін күлділік	2.0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.1
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4А санаты талаптарына сәйкес болуы қажет, 1г препаратта рұқсат етіледі: 10^7 аэробты бактериялар көп емес, 10^5 ашытқылар мен зең саңырауқұлақтарынан (суммарлы) 10^5 көп емес, <i>Escherichia coli</i> . 100-ден аспауы рұқсат етіледі.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, т. 2, 2.6.13
Ауыр металдар	Мемлекеттік органның талабы бойынша	
Радионуклидтер	Мемлекеттік органның талабы бойынша	
Сандық анықтау - эфир майларының мөлшері құрғақ шикізатқа шаққанда: -флавоноидтардың мөлшері лютеолин-7-О-глюкозидке шаққанда:	1,0 % кем емес 2,0 % кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12
Қаптау	Шикізат 10 кг үш қабатты крафт-қағаз пакеттерде	ҚР НҚ сәйкес, МЕМСТ 2228-81
Орамдау	Бекітілген орамды қараныз	ҚР НҚ сәйкес
Тасмалдау	МЕМСТ 17768-90Е сәйкес	МЕМСТ 17768-90Е
Сақтау	Жарықтан қорғалған жерде 18°C аспайтын температурада	ҚР НҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	ҚР НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы, бактерияға қарсы, антиоксиданттық	ҚР НҚ сәйкес

Кесте 26 – *Th. seravschanicus* шикізатының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Талдау әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	<i>Thymus seravschanicus</i> Klokov немесе зеравшан жебірі түрінің кептірілген сабақтарынан ажыратылған тұтас жапырақтары және гүлдері. Шөбі тимолға тән хош иісті.	ҚР МФ I, т.1,
Идентификациясы А. Макроскопиясы	Жапырағының ұзындығы 4-14 мм және ені 2-4 мм-ге дейін, қысқа сағақты немесе қондырмалы. Тұтас, ланцет тәрізді	Визуальды ҚР МФ I, т.1,

1	2	3
	<p>немесе шеті төмен қайырылған жұмыртқа тәрізді, екі жағынан сұр немесе сұрғылт-жасыл түкпен жабылған кедір-бұдырлы бетті. Жапырақтың орталық жүйкесі жоғарғы бетінде батыңқы, астыңғы бетінде бұртиып шығып тұрады. Түтікті гүл тостағаншасы жасыл түсті, көбінесе күлгін дақтары бар, қос ерінді, жоғарғы жағында үш тісті артына қайырылған, астыңғы жағында ұзынырақ екі түкті тісті. Гүлденгеннен кейін тостағаншасы ұзын, қасаңды қылшықтармен жабылған. Аздаған қос ерінді гүл тажысы тостағаншадан екі есе ұзын, кептіргеннен кейін әдетте қоңыр түсті</p>	<p>«Дәрілік өсімдік шикізатын сынау әдістері», «Дәрілік өсімдіктердің морфологиялық топтарын анықтау» «Шөптер»</p>
<p>В. Микроскопиясы</p>	<p>Шикізаттың түсі сұрғылт-жасыл немесе жасылдау-қоңыр түсті. Хлоралгидрат ерітіндісін <i>P</i> пайдаланып, микроскоппен қарағанда келесі диагностикалық элементтер байқалады: эпидермальдік жасушалардың қабырғасы иректелген немесе айқын көрінетін таспих тәрізді, лептесік диацит типті; көп санды эфир майлы бездері шар немесе жұмыртқа тәрізді құрылған 12 бөліп шығарғыш жасушалардан тұрады, олардың қутиуласы секретпен көбік тәрізді жабындық түзіп, көтеріңкі келеді; безді трихомалардың бір жасушалы сабағы және шар немесе жұмыртқа тәрізді басы болады; шикізаттың жоғарғы бетінің трихомалары бірдей – сүйелді қабырғалы өткір ұшты тістер түрінде; төменгі бетінің трихомалары әр түрлі: түзу немесе аздап жұмырланған бір жасушалы, көбінесе шынтақ тәрізді иілген екі-үш жасушалы.</p>	<p>ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27</p>
<p>С. Жұқа қабатты хроматография: -эфир майлары: - флавоноидтар:</p>	<p>- сыналатын экстрактының хроматограммасында тимол СҮ аймағы деңгейінде қоңыр-қызғылт аймақ байқалады. - сыналатын экстрактының хроматограммасында лютеолин-7-О-глюкозид СҮ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі</p>	<p>ЖҚХ, Т.1.2.2.27</p>

26 – кестенің жалғасы

1	2	3
	бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.	
Бөгде қосылыстар: -сабағының қалыңдығы 1мм -органикалық қоспалар -минералды қоспалар	5.0 % кем емес 2.0% кем емес 2.0% кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.2
Кептіру кезінде жоғалту салмағы	10.0% кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күл	10.0% кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
Күл, 10% ерімейтін хлор сутек қышқылы	3.0% кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.1
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4А санаты талаптарына сәйкес болуы қажет, 1г препаратта рқсат етіледі 10^7 аэробты бактериялар көп емес, 10^5 ашытқылар мен зең саңырауқұлақтарынан (суммарлы) 10^5 көп емес, <i>Escherichia coli</i> . 100-ден аспауы рұқсат етіледі.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, т. 2, 2.6.13.
Ауыр металдар	Мемлекеттік органның талабы бойынша	
Радионуклидтер	Мемлекеттік органның талабы бойынша	
Сандық анықтау - эфир майларының мөлшері құрғақ шикізатқа шаққанда: -флавоноидтардың мөлшері лютеолин-7-О-глюкозидке шаққанда:	1,0 % кем емес 3,0 % кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12
Қаптау	Шикізат 10 кг үш қабатты крафт-қағаз пакеттерде.	ҚР НҚ, МЕМСТ 2228-81 сәйкес
Орамдау	Бекітілген орамды қараныз	НҚ сәйкес
Тасмалдау	МЕМСТ 17768-90Е сәйкес	МЕМСТ 17768-90Е
Сақтау	Жарықтан қорғалған жерде 18°C аспайтын температурада	НҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы, бактерияға қарсы, антиоксиданттық	НҚ сәйкес

Назаров Б. В. *Thymus L.* туысы өсімдіктерінің экстрактысын алу барысында оның құрамындағы эфир майының, атап айтқанда фенол фракциясының (карвакрол, тимол) құрамына сәйкес оның сапасын белгілеуді ұсынды. Ол тимол мен карвакролды йодо- және броматометриялық әдіспен анықтау әдісін жасады [143]. Алайда, эфир майлары жалпы мөлшерінің вегетациялық кезеңге, таралуына және өсу жағдайларына байланысты кең ауқымда өзгеруіне

байланысты соңғы жылдары ғалымдар аталмыш туыс өсімдіктері немесе олардың экстрактыларының сапасын бағалауды флавоноидтардың құрамы бойынша жүргізуге кеңес береді [144]. Флавоноидтарды сандық анықтау әдістемесін әзірлеу кезінде авторлар алюминий хлоридімен реакциядан кейін пайда болатын кешендердің оңтайлы экстракция жағдайлары мен дифференциалды ультракүлгін спектрлерін зерттеді және жалпы мөлшерін анықтау үшін лютеолинге қайта есептеуді ұсынады. *Thymus serpyllum* сұйық экстрактысының сапасын анықтаудың бұл әдісі қазіргі уақытта, мысалы, «Фармстандарт Томскхимфарм» ААҚ қолданылады және сұйық экстрактыны стандарттау фармакопоялық мақалаға сәйкес кәсіпорындар флавоноидтардың жалпы мөлшері лютеолинге және эфир майларының жалпы мөлшері тимол және карвакролға қайта есептеу арқылы жүзеге асырылады [145].

Әлемдік ғылыми зерттеу және практика нәтижелеріне сүйене отырып, зерашан жебірі мен маршалл жебірі шикізаттарының сапасын бағалау эфир майының құрамына, атап айтқанда тимол мен карвакролдың мөлшеріне және флавоноидтардың жалпы мөлшері лютеолин-7-О-глюкозидке есептеліп жүргізілді.

3.5 Зерттелетін дәрілік өсімдік шикізаттарының тұрақтылығын зерттеу, жарамдылық мерзімдерін және сақтау шарттарын белгілеу

Тұрақтылықты зерттеу «Дәрілік затты өндірушінің дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеу, сақтау мерзімін белгілеу және қайта бақылау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығымен белгіленген талаптарға сәйкес 24 ай бойы жүргізілді шарттарда: температура 25 ± 2 °C және ылғалдылық 60 ± 5 % [146].

Тұрақтылық сынағы крафт-қағаздан жасалған үш қабатты қаптарға оралған *Thymus seravschanicus* және *Thymus marschallianus* шикізаттарының үш сериясына жүргізілді (МЕМСТ 2226-2013 сәйкес) (27 - кесте).

Кесте 27 – *Th. seravschanicus* және *Th. marschallianus* өсімдік шикізаттарының тұрақтылығын сынау нәтижелері

ДӨШ атауы	Серия номері	Жинау уақыты	Зерттеу кезеңділігі, ай
1	2	3	4
<i>Thymus seravschanicus</i> Klokov L. шөбі	01TS2018	Март 2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
<i>Thymus seravschanicus</i> Klokov L. шөбі	02TS2018	Март 2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
<i>Thymus seravschanicus</i> Klokov L. шөбі	03TS2018	Март 2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
<i>Thymus marschallianus</i> Willd. шөбі	01TM2018	Март 2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
<i>Thymus marschallianus</i> Willd. шөбі	02TM2018	Март 2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

1	2	3	4
<i>Thymus marschallianus</i> Willd. шөбі	03TM2018	Март 2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеу барысында зерттеуге алынған ДӨШ-дің барлық серияларында ББЗ-дың сапалық және сандық параметрлері, микробиологиялық тазалығының ауытқу шектері бақылауға алынды. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізаттарының 24 ай ішінде біріншілік қаптамадағы ұзақ мерзімді тұрақтылығын сынау кезеңінде тұрақтылық параметрлері реттелетін нормалар шегінде болды және 2 жыл сақтау мерзімдерін бекітуге мүмкіндік берді.

Зерттелетін шикізаттардың үш сериясының тұрақтылығын сынау, жарамдылық мерзімдерін және ұсынылған сақтау шарттарын белгілеу нәтижелері Е және Ж қосымшаларында келтірілген.

Үшінші бөлім бойынша тұжырымдама

1. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізаттарын стандартизациялау шеңберінде «Идентификация» бөліміне қажетті ДӨШ-ның морфологиялық және анатомиялық-диагностикалық көрсеткіштері анықталды. Зерттеуге алынған екі жебір түрлерінің диагностикалық белгілері фармакопоялық түрмен (*Th. serpyllum*) салыстырылды. Устьица аппаратының типтері бойынша *Th. marschallianus* фармакопоялық түрмен бірдей – диациттік типке, *Th. seravschanicus* – аномациттік типке жататындығы анықталды. Салыстыруға алынған жебір түрлерінде сегіз радиалды жасуша типтегі эфир майларының бездері айқын көрінуі, осы туыс түрлерінің эфир майлы өсімдіктерге жататындығын көрсетеді.

2. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізаттарының химиялық құрамына жүргізілген сапалық және сандық талдау нәтижелері екі түрдің құрамында аминқышқылдары, таниндер, полисахаридтер, сапониндер, флавоноидтар және эфир майларының бар екендігін көрсетті. Аталған биологиялық белсенді заттар тобының соңғы екеуі пайыздық мөлшері бойынша зерттеуге алынған жебірлерде, сәйкесінше, флавоноидтар - 2.425 ± 0.024 және 2.992 ± 0.026 , эфир майлары - 1.512 ± 0.004 және 1.768 ± 0.004 мөлшерімен доминанттық көрсетті.

3. Зерттелетін екі жебір түрінің эфир майларының компоненттік құрамын ГХ-МС әдісімен зерттеу *Th. marschallianus* құрамында – 39 және *Th. seravschanicus* құрамында – 48 қосылыстарды анықтауға мүмкіндік берді. *Thymus L.* туысы өсімдіктерінің маркерлік қосылыстары болып табылатын - тимол және карвакрол қосылыстары, сәйкесінше, *Th. marschallianus* үшін – 3.1 % және 6.18 %, үшін – 12.0 % және 11.60 % -ды құрады. Зерттеуге алынған жебір түрлері құрамында 16 амин қышқылдары мен минералдық құрамы анықталды.

4. Шикізаттардың фармацевтика-технологиялық параметрлерін анықтау нәтижелері экстрагент ретінде 60 -тан 96 % -ға дейінгі концентрациядағы этанол және ұсақталу дәрежесі 1.0 – 3.0 мм шикізатты қолдану кезінде экстрактивті заттардың ең жоғарғы шығымын көрсетті.

4 THYMUS MARSCHALLIANUS ЖӘНЕ THYMUS SERAVSCHANICUS ЭКСТРАКТТАРЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ТАҢДАУ, ҚАУІПСІЗДІГІН ЖӘНЕ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІК ПРОФИЛДЕРІН АНЫҚТАУ

4.1 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарын алу технологиясын таңдау

Өсімдік шикізатынан ББК-ды алудың заманауи технологиялары экстракция процестерін оңтайландыруға бағытталған, бұл өнімнің көбірек шығуын қамтамасыз ету үшін жағдайларды таңдау, экстракция уақытын қысқарту және өнімнің өзіндік құнын төмендету. Бұл мақсаттар үшін ультрадыбыстық, электр өрісі (еріткіш диэлектрик), инфрақызыл жарық (экстракция қоспасын жылыту, тікелей қыздыруға қарағанда жұмсақ), микротолқынды сәулелену, сондай-ақ жоғары қысымды экстракция (500 МПа дейін) сияқты әртүрлі физикалық әдістер жиі қолданылады. Мұндай технологиялар классикалық экстракция әдістерімен салыстырғанда дәрілік өсімдік шикізатынан ББЗ-дың шығымын айтарлықтай арттырады. Сондықтан зерттеліп отырған өсімдік шикізаттарынан экстракция процесін белсендіру механизмі ретінде біз 15-20 кГц-тен жоғары серпімді тербелістер мен толқындардың болуымен сипатталатын ультрадыбыстық әсерді ұсындық. Сұйық ортада ультрадыбыстың әсерінен кавитация – бумен, газбен немесе олардың қоспасымен толтырылған пульсирленген көпіршіктердің массасы пайда болады.

Экстракт алу үшін 2018 жылдың көктем мезгілінде Жоңғар Алатауында ГАСР талаптарына сәйкес жиналған зерашан және Маршалл жебірлерінің кептірілген шөптері қолданылды.

Сапалы экстракттың максимальды шығымын қамтамасыз етуде биоценоздық факторлармен қатар технологиялық факторлар: шикізатты дұрыс таңдай білу, шикізатты ұсақтау, шикізаттың борпылдақтығы мен саңылаулылығы, экстракциялау ұзақтығы мен жылдамдығы, оның температуралық режимі ескерілді. *Th. seravschanicus* және *Th. marschallianus* шикізаттарының фармацевтика-технологиялық параметрлері экспериментальды түрде анықталды зерттеулер нәтижелері де экстракция кезінде ескерілді.

Эксперименттің негізіне экстракциялаудың келесі факторлары алынды:

- ББЗ-дың экстрагенттері (су және су-спирт ерітіндісі, спирт концентрациясы 30%, 60%, 70% және 96%);

- қуаттылығы әр түрлі ультрадыбыстық өңдеу (120 Вт – паспорттық мәннен 30%);

- экстрагентті және шикізатты ультрадыбыстық өңдеу уақыты 15-20 минут;

- экстракция әдісі мацерация.

Зерттелетін объектілерді ультрадыбыстық әсермен өңдеу үшін Bandelin DT 1028 H, Sonorex Digitec сериялы ультрадыбыстық технологиялық аппарат қолданылды:

- механикалық тербелістердің жиілігі – $(25 \pm 1,65)$ кГц

- қуаты – 400 ВА

- ультрадыбыстық әсердің қарқындылығы – кемінде 10 Вт/см²;
- сәулелену бетінің диаметрі – 25 мм.
- ультрадыбыстық тербеліс жүйесі пьезоэлектрлік сақина элементтерінен құралған және ВТ 5 титан қорытпасынан жасалған.

Эксперимент зерттелетін шикізаттардың бес сериясына жүргізілді. Нәтижесінде 60%, 70% және 96% этил спиртінің судағы ерітіндісінде экстрактивті заттар шығымы жоғары болды.

Кептірілген шикізат мөлшері 1-3 мм дәрежесінде ұсақталды. Ұсақтау дәрежесі фазалардың беттік жанасуын анықтайды, ол неғұрлым үлкен болса, диффузия соғұрлым тезірек жүреді. Зеравшан жебірі экстракциясының технологиялық процесінде шикізаттың дисперсиясының төмендеуімен ББЗ шығымдылығының жоғарылау фактісі анықталды (ұнтақтау дәрежесі неғұрлым көп болса, диффузия процесі соғұрлым тезірек жүреді). Алайда, технологияда ұсақ ұнтақталған шикізатты қолдану қиындықтар туғызады және оны процесс барысында жою қажет. Ұсақ ұнтақталған шикізат экстрагентпен целлюлоза массасын құрайды, ол еріткіштің өтуіне үлкен кедергі келтіреді және нәтижесінде экстракцияның жүру процесі баяулайды. Осы процестің жетіспеушілігін жою үшін біз ұсақтау дәрежесі әр түрлі жебір шикізаттарын қолдандық: 1 қабат – дисперсия дәрежесі 2.0 мм – ден 3.0 мм; 2 қабат 2.0 мм-ден 1.5 мм-ге дейін және 3 қабат 1.0 мм-ге дейін. Әр қабаттың биіктігі эксперименталды түрде анықталды:

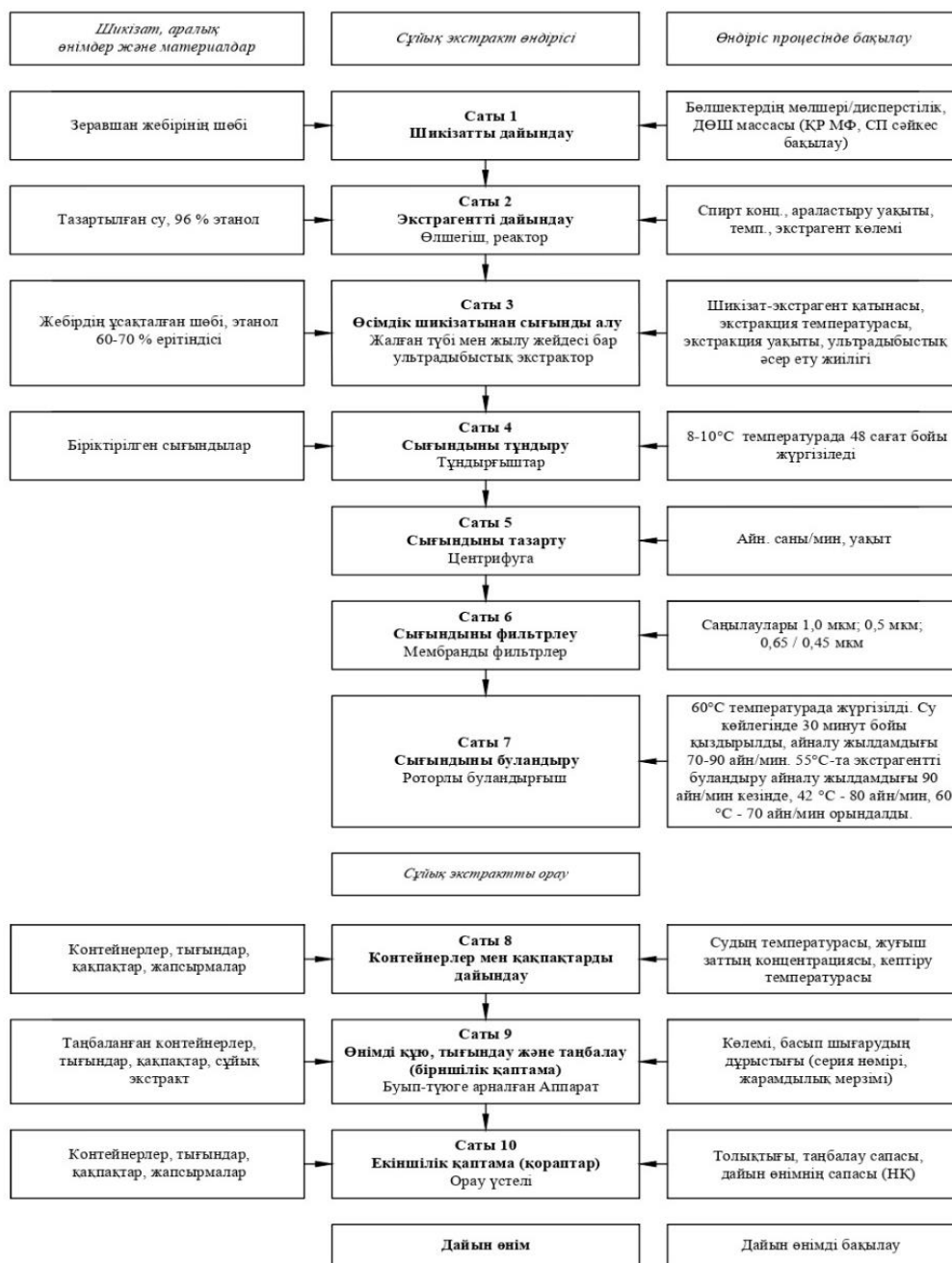
- төменгі (бірінші) қабат – 7 см-ден аспайды,
- ортаңғы (екінші) қабат – 5 см-ден аспайды
- жоғарғы (үшінші) қабат – 3 см-ден аспайды. Қабаттың биіктігі 15 см-ден аспайды. Шикізат қабатының биіктігін одан әрі ұлғайту кезінде экстракциялар тұтқыр болып шықты, гидростатикалық кедергінің жоғарылауы байқалды.

Әртүрлі әдістермен жүргізілген экстракциялаудағы шикізаттың технологиялық параметрлері мен ББЗ экстракциялаудың эффективтілігі 28 - кестеде келтірілді.

Кесте 28 – Әртүрлі экстракциялау әдістерімен *Thymus seravschanicus* ББЗ алу эффективтілігінің негізгі технологиялық көрсеткіштері

Технологиялық көрсеткіштер	Экстракциялау әдісі	
	Ультрадыбыстық экстракция	Перколяция
Шикізатты ұсақтау	Білікті ұсақтағыштарда ұсақтау	Кесу
Шикізат бөлшектерінің өлшемі	1-3 мм-ге дейін	1-3 мм
Экстрагент	60 % этанол <i>P</i>	70 % этанол <i>P</i>
Шикізат:экстрагент	1:10	1:10
Тұндыру уақыты	1 қабат – 1 сағ 2 қабат – 1 сағ 3 қабат – 1 сағ	24 сағ
Экстракция жылдамдығы	5-7 л/сағ (83-117 мл/мин)	2-3 мл/мин
Жалпы экстракция уақыты, сағ	3,5 сағ	36 сағ

Өндірістік процесті мазмұндау. Сұйық экстрактты өндіруде келесі ингредиенттер қолданылды: зерашан және Маршалл жебірлерінің кептірілген шөптері, тазартылған су және 96 % фармокопепялық сападағы этанол.



Сурет 16 – Зеравшан жебірінің шикізатынан сұйық экстракт өндірудің технологиялық сызбасы

Технологиялық процесс мынадай классикалық операциялардан тұрады: өсімдік шикізатын дайындау, экстрагентті дайындау, шикізаттан экстракт алу, экстрактты тазарту, экстрагентті буландыру, орау және таңбалау.

Маршал және зеравшан жебірлерінің тиісті түрде кептірілген жер үсті бөлігі шөп кескіште бөлшектерінің өлшемі 1-3 мм аралығында ұсақталды, ұсақталған

шикізат жалған түбі мен бу көйлегі бар ультрадыбыстық экстракторға салынды, шикізат-экстрагент 1:10 қатынасында концентрациясы 35-45 % этанол ерітіндісі құйылады және 3-5 сағат бойы тұндырылды. Содан кейін экстрагент ағызылады, шикізаттың беті толығымен жабылғанша экстрагенттің жаңа бөлігін құйып, 30-35 °С температурада 15-20 минут бойы 20-25 кГц жиілікте ультрадыбыстың әсерімен экстракциялау жүргізілді. Экстракция процесі екі рет қайталанды. Алынған экстрактылар біріктіріліп, жинақтағышқа құйылды.

Біріктірілген экстрактыларды центрифугалап, шөгіндінің үстіңгі бөлігі декантацияланды және сұйық экстрактқа дейін (1:2) вакуум астында 45-ден 50 °С-қа дейінгі температурада экстрагент бөліп алынды. Алынған сұйық экстрактты бұрандалы мойны бар I класты қоңыр шыны құтыларға құяды.

Зеравшан жебірі сұйық экстракты түріндегі дайын өнім фармакопоялық талаптарға сәйкес келеді.

4.2 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарын алудың технологиялық процестерін валидациялық бағалау

«Fitoleum» ЖШС-де зерттеуге алынған объектілердің сулы-спиртті экстрактысын алудың зертханалық технологиясы тәжірибелік-өндірістік масштабтау жүргізілді. Кәсіптік тәуекелдерді талдау негізінде оңтайлы технологиялық параметрлер таңдалып, маңызды бақылау нүктелері анықталды. Тәуекелді талдау Исикава диаграммасы мен ранжирлеу әдісі арқылы жасалды, оны бағалау және азайту, түзету және ескерту әрекеттер жүйесін (CAPA) қолдану арқылы жүзеге асырылды. Валидацияланатын сериялардың көлемі әрқайсысы 10 кг болды. Валидациялау жұмыстарында қолданылатын технологиялық және зертханалық жабдықтар, сондай-ақ инженерлік жүйелер біліктіліктен өткен және тексерілген. 29 – Кестеде зерттелетін екі жебірдің жер үсті бөлігінен сұйық экстракттар өндірудің технологиялық процесін валидациялау жоспары ұсынылған, онда келесі маңызды кезеңдер келтірілген: шикізатты ұсақтау және дайындау, экстрагентті дайындау, өсімдік шикізатынан экстракт алу, экстрактты центрифугирлеу, экстрактты тұндыру, экстрактты стерильді фильтрлеу, экстрагентті буландыру, біріншілік, екіншілік, транспорттық қаптамаларға орау.

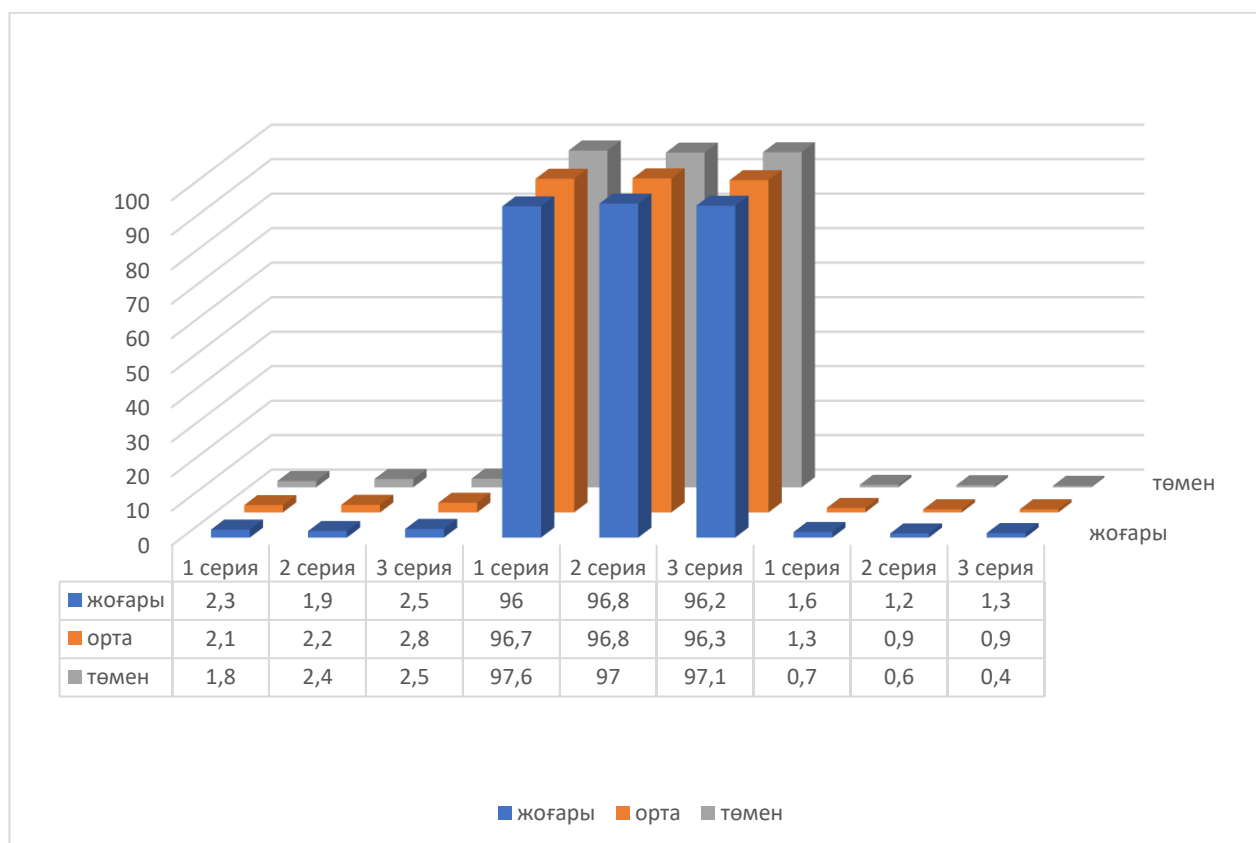
Кесте 29 – *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сұйық экстрактыларын өндірудегі технологиялық процестің валидациялық жоспары

Процесс кезеңдері	Параметрлер	Регламенттелетін нормалар	Бір сериядағы сынама алу саны
1	2	3	4
1 кезең	Шикізат сапасы	НТҚ сәйкес:	15
Шикізатты ұсақтау және дайындау	Шикізат массасы	тех. регл	1
	Ұсақталған шикізат бөлшектерінің өлшемі	± 0.05 кг	1
		(1-3) мм	9 сынама

29 – кестенің жалғасы

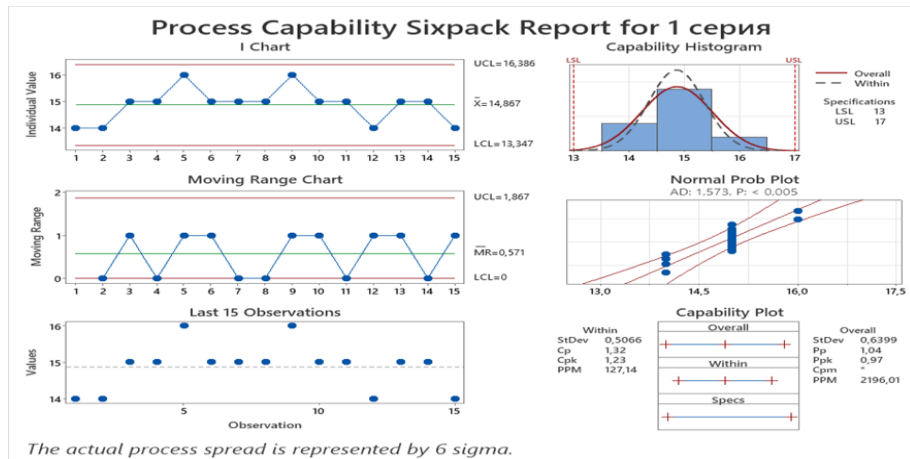
1	2	3	4
2 кезең Экстрагентті дайындау	Бастапқы шикізаттың сапасы Пайдаланылатын шикізаттың массасы (көлемі)	НТҚ сәйкес: тех. регл ± 0.05 кг	9 сынама 1
	Араластыру уақыты	30 мин	1
	Араластыру жылдамдығы	15 айн/мин	Әр 2 мин сайын
	Этанол концентрациясы	59-60 %	15 сынама
3 кезең Өсімдік шикізатынан экстракт алу	Экстракция температурасы	25 °С-тан 35 °С-қа дейін	Әр 1 сағ сайын
	Ультрадыбыс жиілігі	15-25 Гц	Әр 2 мин сайын
	Ультрадыбыстық өңдеу уақыты	15-20 мин	1
	Биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) анықтау	Кәсіпорынның СП сәйкес	9 нүкте
	Этил спиртінің концентрациясы	Кәсіпорынның СП сәйкес	9 нүкте
	Сандық анықтау	Кәсіпорынның СП сәйкес	9 нүкте
4 кезең Экстрактты центрифугирлеу	Центрифугирлеу уақыты	20 мин	1
	Айналу жылдамдығы	3000 айн/мин	Әр 2 мин сайын
	Жартылай өнімнің сапасы	Кәсіпорын СП сәйкес	9 нүкте
5 кезең Экстрактты тұндыру	Тұндыру кезіндегі температура	8 °С-тан жоғары емес	Әр 1 сағ сайын
	Тұндыру уақыты	48 сағ	1
6 кезең Экстрактты стерильді фильтрлеу	Фильтр саңылауларының өлшемдері	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
	Аралық өнімнің сапасы	Кәсіпорын СП сәйкес	9 нүкте
7 кезең Экстрагентті буландыру	Температура	45 °С-тан жоғары емес	Әр 1 сағ сайын
	Айналу жылдамдығы	70-90 айн/мин	Әр 1 сағ сайын
	Қысым	97 мкбар	Әр 1 сағ сайын
8 кезең Біріншілік каптама	Қаптаманы толтыру көлемі	10 г ± 5 %	
	Басында	НТҚ сәйкес: тех. регл, СП	9
	Ортасында		9
	Соңында		9
	Толықтық		
	Басында	СП сәйкес	9
Ортасында		9	
Соңында		9	
Таңбалау сапасы			
Басында	СП сәйкес	9	
Ортасында		9	
Соңында		9	

Зерттеу объектілерінің шикізатын бағалау нормативтік құжат (НҚ) жобасының және Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес келеді. Ұсақталған шикізаттың 9 сынамасында 1-3 мм диапазонында, жинақтың жоғарғы, орта және төменгі жағынан таңдап алынған бөлшектердің өлшемі зерттелді. Алынған 3 сериялы бөлшектердің фракциялық құрамын зерттеу нәтижелері 17 - суретте көрсетілген. Зерттеулер көрсетілген өлшемге сәйкес келмейтін бөлшектердің жалпы алғанда 5 %-дан аспайтынын көрсетті.

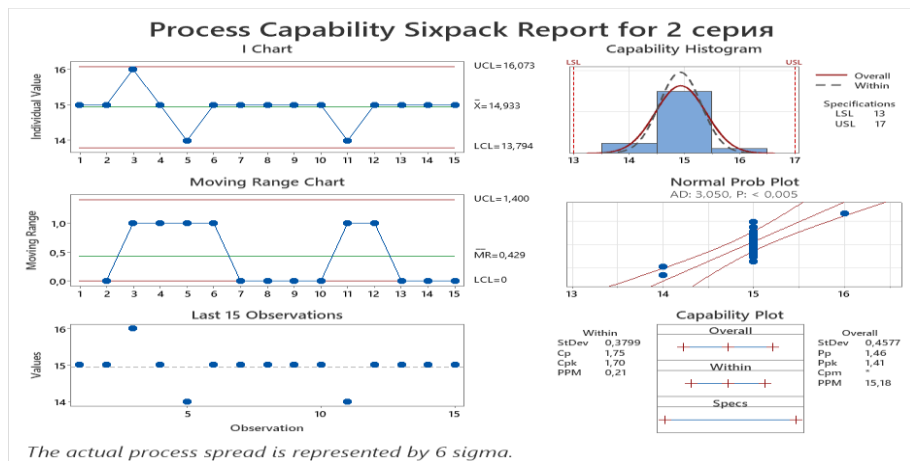


Сурет 17 – Өндірілген үш сериядағы ұсақталған шикізат бөлшектерінің фракциялық құрамын зерттеу нәтижелерінің диаграммасы

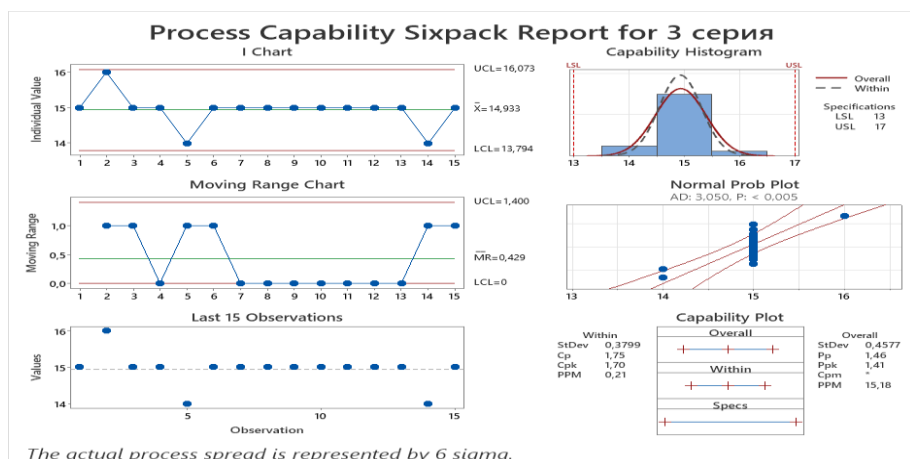
Экстрагентті дайындау үшін 96 % этанол (көл/көл) және фармакопеялық сападағы тазартылған су араластырғышқа құйылып, 30 минут бойы, 15 айн/мин жылдамдықпен араластырылды. Бақылау зерттелетін уақыт диапазонында әрбір 2 минут сайын жүзеге асырылды. Алынған мәндер 6δ шегінде, $RSD 2\%$ - дан аз, араластыру процесі статистикалық түрде араластырғыштың айналу жылдамдығы параметрімен басқарылады, өйткені ол 1 серияға қойылатын талаптарды қанағаттандырады - $C_p (1.32) \geq C_{pk} (1.23) \geq 1$, 2 және 3 сериялар үшін $C_p (1.75) \geq C_{pk} (1.70) \geq 1,0$ (18, 19, 20 - суреттер).



Сурет 18 – Араластырғыштың айналу жылдамдығы параметрінің Шухарт бақылау картасы (1 серия)

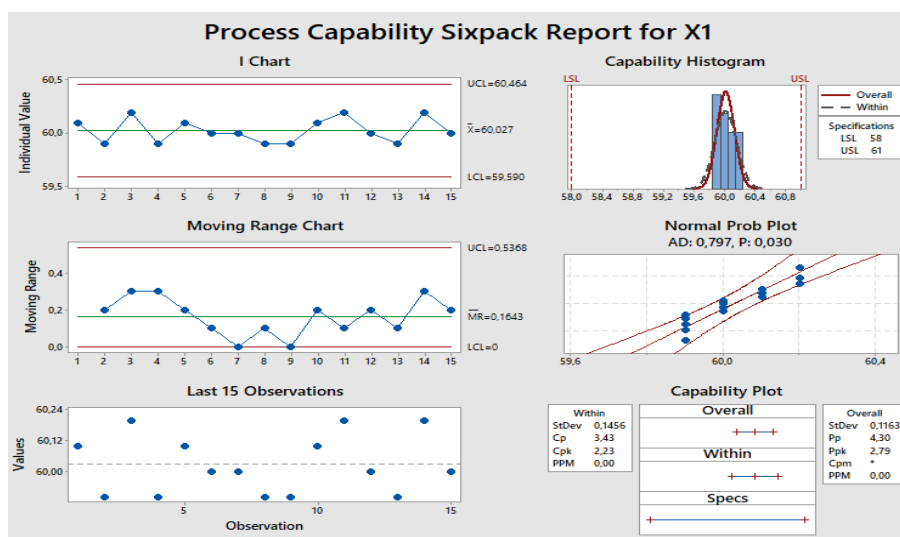


Сурет 19 – Араластырғыштың айналу жылдамдығы параметрінің Шухарт бақылау картасы (2 серия)

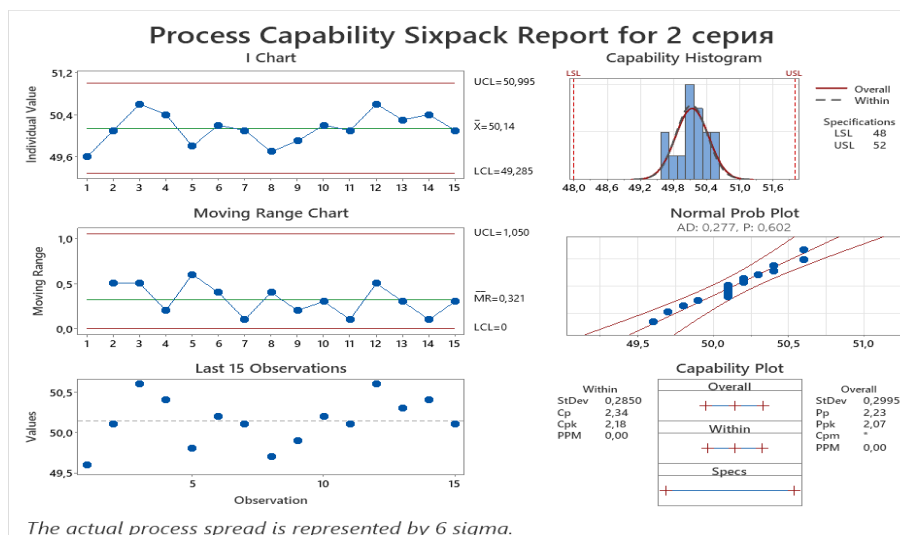


Сурет 20 – Араластырғыштың айналу жылдамдығы параметрінің Шухарт бақылау картасы (3 серия)

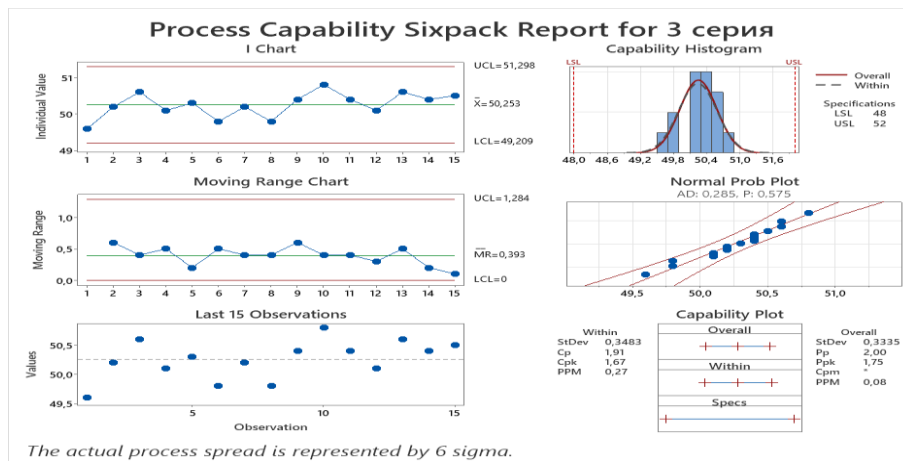
Алынған экстрагенттің сынамалары 9 нүктеден (жоғарғы, төменгі және орта) үш серия бойынша жүргізілді және ондағы этанолдың сандық мөлшері бақыланды. Алынған деректер RSD процесінің қайталану мүмкіндігін 1 %-дан аспайтынын көрсетеді, Шухарттың бақылау карталарында айтарлықтай ауытқулар жоқ (21, 22, 23 - суреттер). Процесс мүмкіндігінің индекстері процесті статистикалық басқаруға болатынын растайды, өйткені ол 1 серияға қойылатын талаптарды қанағаттандырады - $C_p(2,70) \geq C_{pk}(2,29) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p(2,34) \geq C_{pk}(2,18) \geq 1$, 3 серия үшін - $C_p(1,91) \geq C_{pk}(1,67) \geq 1$.



Сурет 21 – Этил спиртінің концентрациясы параметрінің Шухарт бақылау картасы (1 серия)

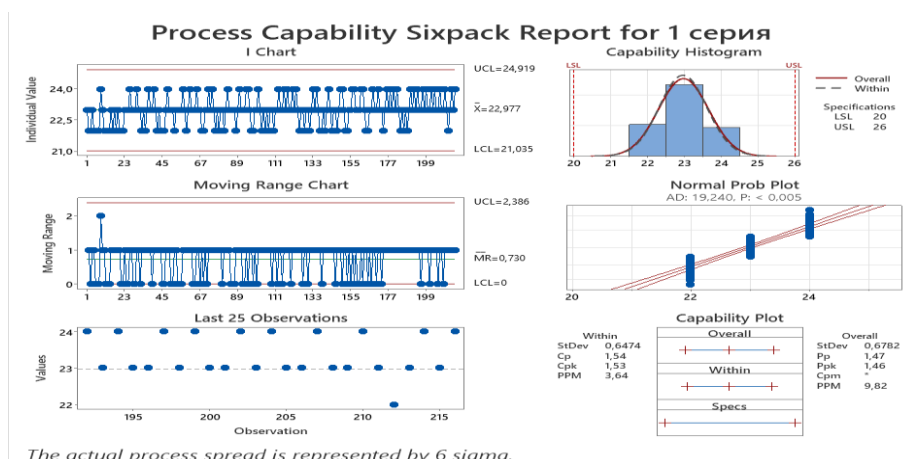


Сурет 22 – Этил спиртінің концентрациясы параметрінің Шухарт бақылау картасы (2 серия)

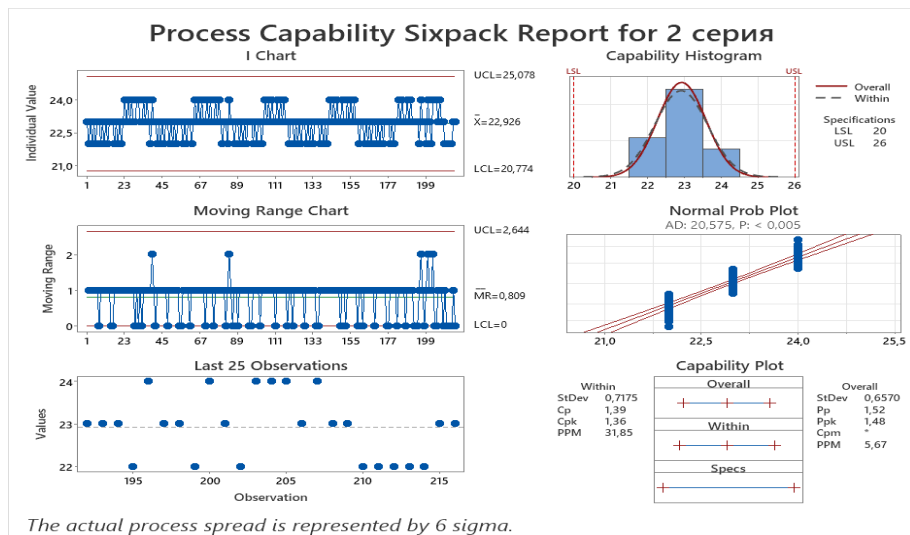


Сурет 23 – Этил спиртiнiң концентрациясы параметрiнiң Шухарт бақылау картасы (3 серия)

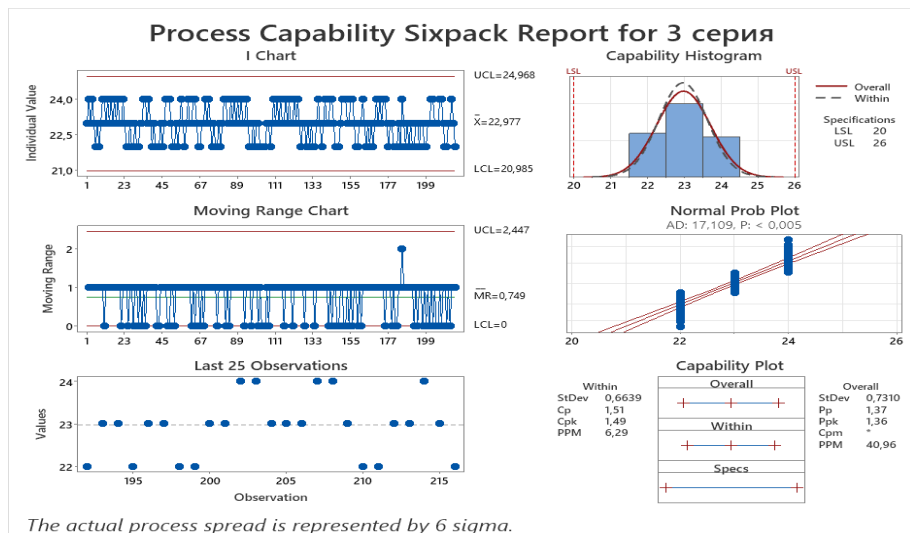
Технологиялық процестiң келесi кезеңi келесi фармацевтика-технологиялық көрсеткiштердi қамтиды: экстракция кезiнде экстрактордағы уақыт пен температура, экстракция кезiнде экстрактордағы ультрадыбыстық жиiлiк, сонымен қатар сапа көрсеткiштерi: биологиялық белсендi заттардың сипаттамасы, идентификациясы, этанол, фенолдық қосылыстардың мөлшерiн сандық анықтау. Әрбiр экстракция кезiнде реакторлардағы температура бақыланды. Алынған деректер процестiң қайталану мүмкiндiгiн көрсетедi: 3 серияға арналған Шухарт бақылау карталарының нәтижелерi көрсетiлген регламенттелетiн шектерден, RSD 2,0 %-дан аспады. Технологиялық процесте ауытқулар анықталған жоқ, процесс тұрақты және реттелетiн нормалар шегiнде болды, 1 серия үшiн «Экстракция кезiндегi экстрактордағы температура» параметрi бойынша процесс мүмкiндiгiнiң индекстерi $C_p (1.54) \geq C_{pk} (1.53) \geq 1$, 2 серия үшiн - $C_p (1.39) \geq C_{pk} (1.36) \geq 1$, 3 серия үшiн - $C_p (1.51) \geq C_{pk} (1.49) \geq 1$ (24, 25, 26 - суреттер).



Сурет 24 – Экстракция кезiнде реактордағы температура параметрi үшiн Шухарттың бақылау картасы (1 серия)

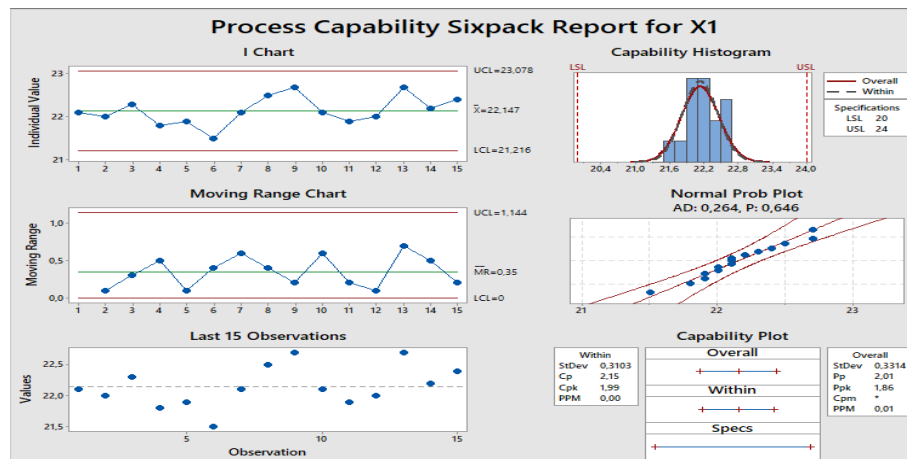


Сурет 25 – Экстракция кезінде реактордағы температура параметрі үшін Шухарттың бақылау картасы (2 серия)

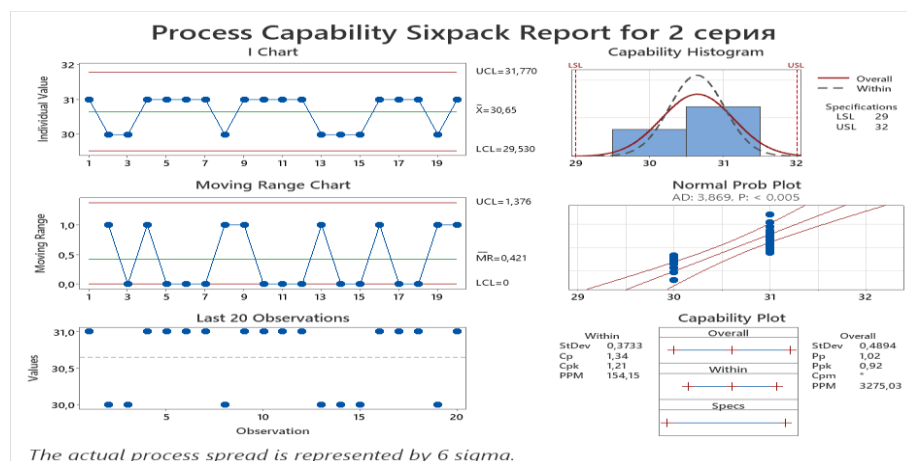


Сурет 26 – Экстракция кезінде реактордағы температура параметрі үшін Шухарттың бақылау картасы (3 серия)

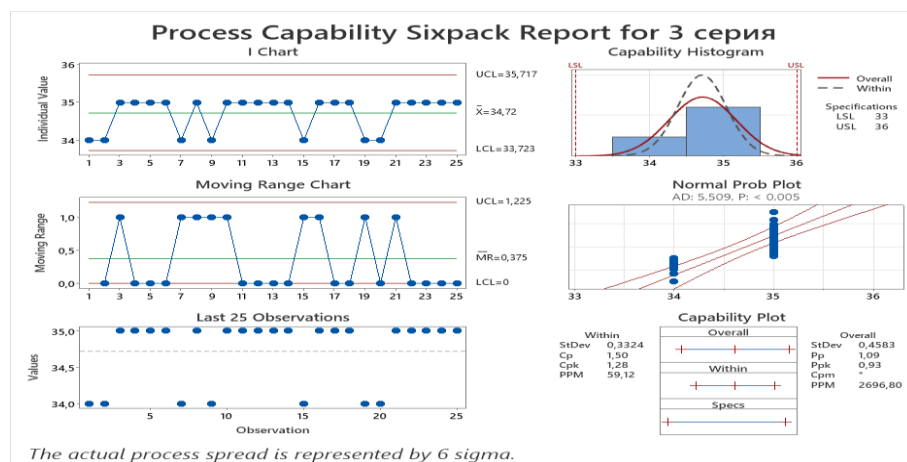
Ультрадыбыстық жиілік 15-20 минут 20-дан 25 Гц-ке дейінгі диапазонға, процесс әр 2 минут сайын бақыланады. Алынған деректер процестің қайталану мүмкіндігін көрсетеді, RSD 1 %-дан аспайды, Шухарттың бақылау диаграммаларында айтарлықтай ауытқулар жоқ (27, 28, 29 - суреттер). 1 серия үшін «ультрадыбыстық жиілік» параметрі бойынша процесс мүмкіндігінің индекстері $C_p (1.54) \geq C_{pk} (1.53) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p (1.39) \geq C_{pk} (1.36) \geq 1$, 3 серия үшін - $C_p (1.51) \geq C_{pk} (1.49) \geq 1$.



Сурет 27 – Экстракция кезінде реактордағы ультрадыбыстық жиілік параметрінің Шухарт бақылау картасы (1 серия)

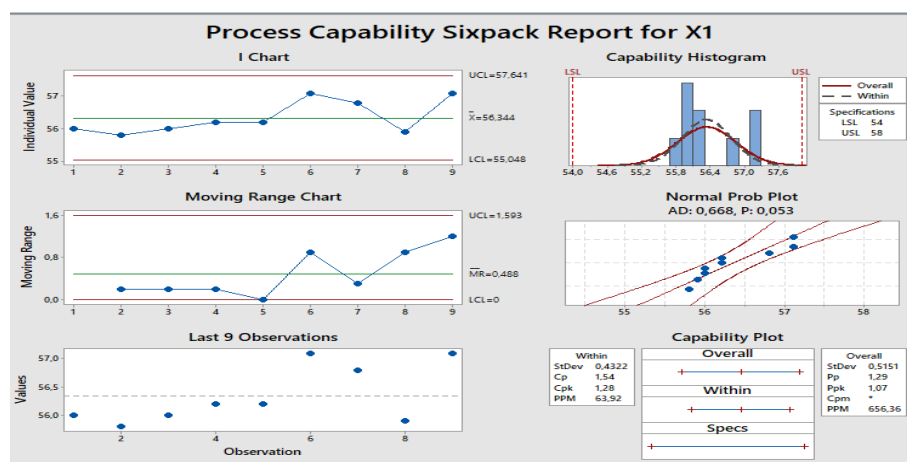


Сурет 28 – Экстракция кезінде реактордағы ультрадыбыстық жиілік параметрінің Шухарт бақылау картасы (2 серия)

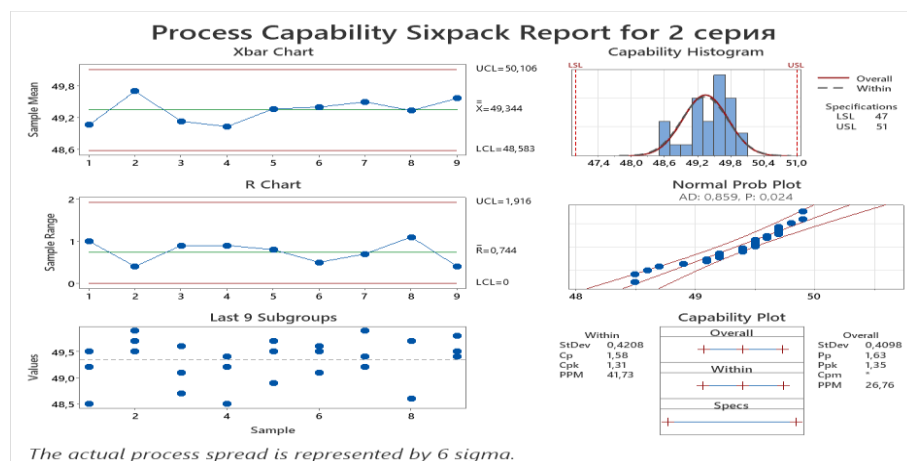


Сурет 29 – Экстракция кезінде реактордағы ультрадыбыстық жиілік параметрінің Шухарт бақылау картасы (3 серия)

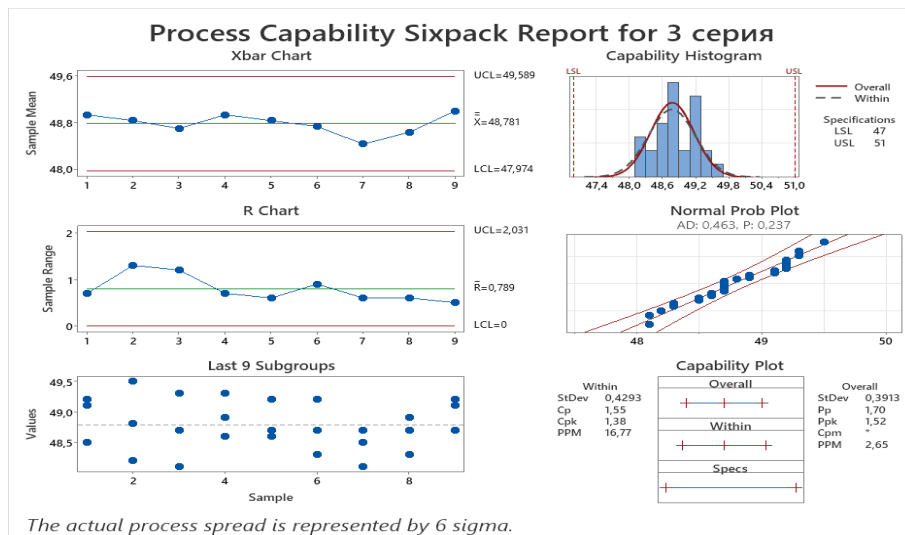
экстрактыларды біріктіргеннен кейін аралық өнім келесі сапа көрсеткіштері бойынша зерттелді: сипаттамасы, ББЗ идентификациясы, этанол, фенолдық қосылыстардың мөлшерін сандық анықтау. Сынама алу 9 нүктеден (жоғарыдан 3 сынама, ортасынан 3 сынама, төменгі жағынан 3 сынама) әрбір сынамадан 3 қайталаумен жүргізілді. Аралық өнімнің сипаттамасы және ББЗ негізгі топтарын анықтау аралық өнімге арналған сапа спецификациясына толық сәйкес келеді. Аралық өнімдегі этанол мөлшері регламенттелетін нормалар шегінде болды. Алынған деректер процестің қайталану мүмкіндігін көрсетеді: RSD 1 %-дан аспайды, Шухарттың бақылау карталарында айтарлықтай ауытқулар жоқ (30, 31, 32 - суреттер). 1 серия үшін «этил спиртінің сандық мөлшері» параметрі бойынша процесс мүмкіндігінің индекстері $C_p (1.38) \geq C_{pk} (1.37) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p (1.58) \geq C_{pk} (1.31) \geq 1$, 3 серия үшін - $C_p (1.55) \geq C_{pk} (1.38) \geq 1$.



Сурет 30 – Экстрактыдағы этил спиртінің сандық құрамы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (1 серия)

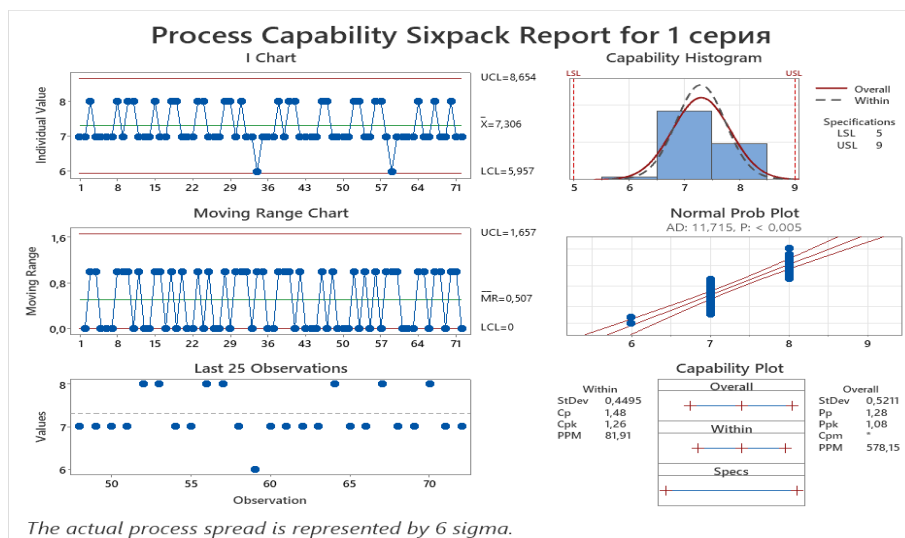


Сурет 31 – Экстрактыдағы этил спиртінің сандық құрамы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (2 серия)

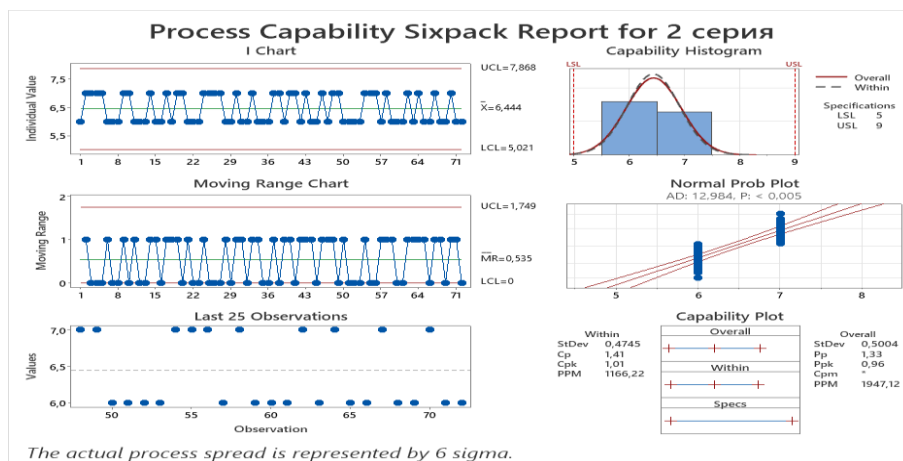


Сурет 32 – Экстрактыдағы этил спиртінің сандық құрамы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (3 серия)

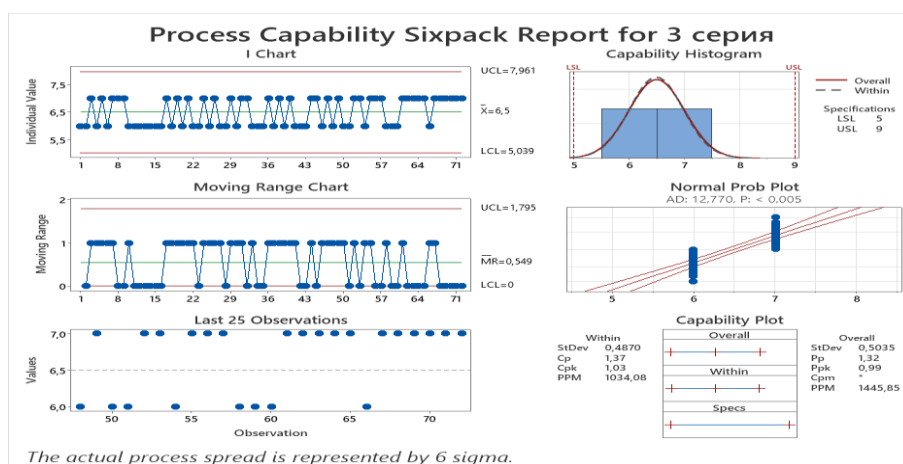
Алынған экстракты 6-8 °С температурада 48 сағат бойы тұндырылды және температура сағат сайын тіркелді. Алынған деректер процестің қайталану мүмкіндігін көрсетеді: RSD 1 %-дан аспайды, Шухарттың бақылау карталарында айтарлықтай ауытқулар жоқ (33, 34, 35-суреттер). 1 серия үшін «температура» параметрі бойынша процесс мүмкіндігінің индекстері $C_p (1.48) \geq C_{pk} (1.26) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p (1.41) \geq C_{pk} (1.01) \geq 1$, 3 серия үшін - $C_p (1.37) \geq C_{pk} (1.03) \geq 1$.



Сурет 33– Тұндыру кезіндегі температура технологиялық параметрінің Шухарт бақылау картасы (1 серия)



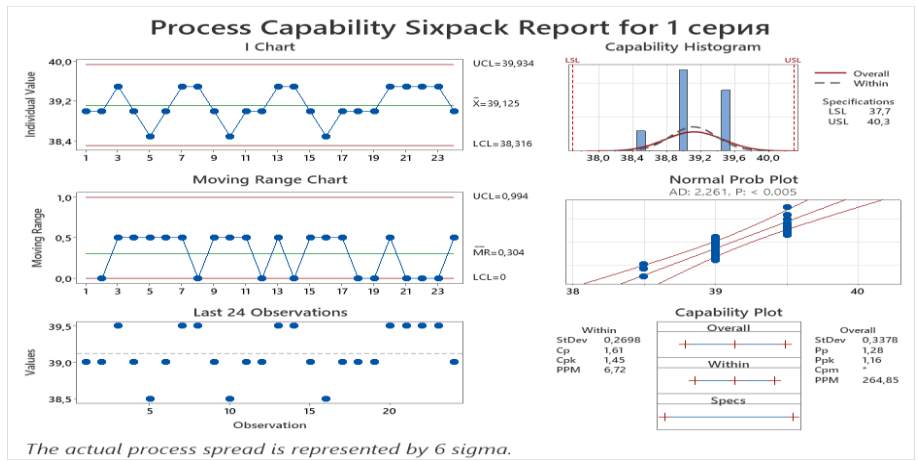
Сурет 34 – Тұндыру кезіндегі температура технологиялық параметрінің Шухарт бақылау картасы (2 серия)



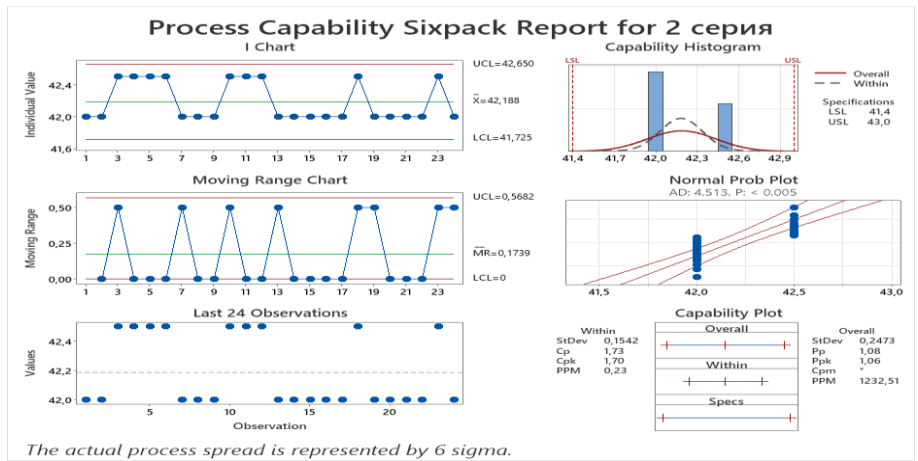
Сурет 35 – Тұндыру кезіндегі температура технологиялық параметрінің Шухарт бақылау картасы (3 серия)

Экстрактыны сүзу үш сатыда, 1,0 мкм; 0,5 мкм; 0,65/0,45 мкм кеуектері бар сүзгілер арқылы жүргізілді. Фильтраттың сапасын (сипаттама, биологиялық белсенді заттардың идентификациясы, этанол, флавоноидтардың мөлшерін сандық анықтау, фильтрация алдындағы деректермен салыстыруға болады.

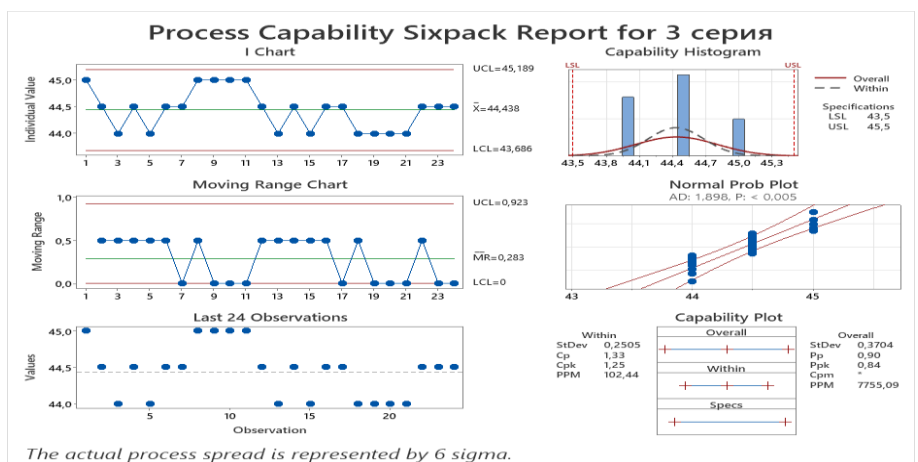
Экстрагентті буландыру 60 °C температурада жүргізілді. Су көйлегінде 30 минут бойы қыздырылды, айналу жылдамдығы 70-90 айн/мин. 55 °C-та экстрагентті буландыру айналу жылдамдығы 90 айн/мин кезінде, 42 °C – 80 айн/мин, 60 °C – 70 айн/мин орындалды. Эксперименттің барлық уақытында айналу жылдамдығы тұрақты болды. Экстрагентті буландыру температурасының параметрі регламенттелетін нормалар шегінде болды. Алынған деректер процестің қайталану мүмкіндігін көрсетеді, RSD 2 %-дан аспайды, Шухарттың бақылау диаграммаларында айтарлықтай ауытқулар жоқ (36, 37, 38 - суреттер). 1 серия үшін «буландыру температурасы» параметрі бойынша процесс мүмкіндігінің индекстері $C_p (1.61) \geq C_{pk} (1.45) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p (1.73) \geq C_{pk} (1.70) \geq 1$, 3 серия үшін - $C_p (1.33) \geq C_{pk} (1.25) \geq 1$.



Сурет 36 – Экстрагентті жою кезіндегі технологиялық параметр - температураның Шухарт бақылау картасы (1 серия)



Сурет 37 – Экстрагентті жою кезіндегі технологиялық параметр - температураның Шухарт бақылау картасы (2 серия)



Сурет 38 – Экстрагентті жою кезіндегі технологиялық параметр - температураның Шухарт бақылау картасы (3 серия)

Дайын өнімдер сапасы регламенттелетін нормалар шегінде болды. Алынған сұйық экстракттар 50 мл-ден қоңыр шыны флакондарға салынды, масса ауытқуы 2 %-дан аспады, таңбалаудың толықтығы мен сапасы НҚ жобасына сәйкес келеді.

Валидациялық сынақтардың нәтижелері бойынша есеп жасалды, онда процестің негізгі параметрлері расталды.

Жүргізілген зерттеулер «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнында бекітілген зеравшан жебірі шөбінен сұйық экстракт алудың тәжірибелік-өнеркәсіптік регламентінде сипатталған технологиялық процестің дұрыстығын куәландырады және технологиялық процесті масштабтаудың сәттілігін растайды.

4.3 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарының химиялық құрамын хроматографиялық әдістермен анықтау

Әдебиетке шолу қорытындысы көрсеткендей, *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің құрамында екіншілік метаболиттерінің арасында маңызды ББЗ тобы ретінде эфир майлары мен полифенолды қосылыстардың компоненттік құрамына терең талдаулар жүргізілген. Үшінші бөлімде ДӨШ-нің химиялық құрамындағы биологиялық белсенді заттар тобына жүргізілген сандық талдау нәтижелері екі зерттеуге алынған жебір түрлерінің құрамында да эфир майлары және флавоноидтардың жоғары мөлшерінің бар екенін көрсетті. Фармакологиялық әсері бойынша эфир майлары негізінен қабынуға қарсы (25 %), бактерияға қарсы (21 %), ауырсынуды басатын (16 %), спазмолитикалық (10 %), жергілікті тітіркендіргіш (8 %) және сирек седативті (5 %) құрал ретінде қолданылады. Ал, көптеген фенолды және полифенолды қосылыстардың ең маңызды қасиеті - олардың тотығу-тотықсыздану реакцияларына және оттегінің белсенді түрлерін бейтараптандыру процестеріне қатысуы. Сонымен қатар, полифенолдардың антимутогендік және канцерогендік белсенділігінің болуы туралы да деректер көп [147].

Зерттеуге алынған екі түрінің де сулы-спиртті экстракттарының компоненттік құрамына алдымен HPLC/ESI-QTOF-MS көмегімен талдау жүргізілді. Екі зерттеу экстрактыларында ларында бар молекулалық иондар мен фрагменттердің m/z мәндері туралы толық ақпарат 30 - кестеде келтірілген. *Th. marschallianus* экстрактысында барлығы 21 қосылыс анықталды. Бұл негізінен фенол қышқылдары және олардың туындылары, флавоноидтар және олардың гликозидтері, сондай-ақ органикалық қышқылдар мен кумариндер болды. Ал, *Th. seravschanicus* экстрактысында 15 қосылыс анықталды, олар флавоноидтар, фенол және органикалық қышқылдар тобына жатады. Бұл жебір түрінде кумариндер анықталмады.

Кесте 30 – *Thymus marschallianus* және *Thymus seravschanicus* ХИМИЯЛЫҚ құрамдарын HPLC/ESI-QTOF-MS әдісімен зерттеу нәтижелері

№	Қосылыстардың атауы	Ұсталу уақыты, мин	Формуласы	Молекулалық ион, [M – H] ⁻	Фрагменттік иондар, [m/z]	ТМ	ТЗ
Органикалық қышқылдар							
1	Хин қышқылы + гексоза ₂	1.594	C ₁₉ H ₃₄ O ₁₇	533.1738	191.0577	+	+
2	Хин қышқылы	2.000	C ₇ H ₁₂ O ₆	191.0577	179.0577	+	+
Фенолды қышқылдар							
3	Протокатех қышқылы 3-О-глюкозид	6.906	C ₁₃ H ₁₆ O ₉	315.0727	153.0108; 109.0290	+	-
4	Гидроксibenзой қышқылы	9.885	C ₇ H ₆ O ₃	137.0249	109.0311	+	+
5	Кофейн қышқылы	17.440	C ₉ H ₈ O ₄	179.0350	135.0437	+	+
6	5-метокси-салицил қышқылы	19.207	C ₈ H ₈ O ₄	167.0350	108.0217	-	+
7	Розмарин қышқылы гидраты	19.897	C ₁₈ H ₁₈ O ₉	377.0878	359.0761; 197.0455; 161.0244	-	+
8	Ферул қышқылы	25.803	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.0516	133.0322; 115.0209	+	+
9	Розмарин қышқылы	27.082	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	359.0780	179.0431; 161.0311; 133.0317	+	+
Флавоноидтар							
10	Лютеолин 7-О-рутинозид	23.493	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593.1512	285.0412; 133.0255	+	+
11	Лютеолин 7-О-глюкозид	24.233	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.0937	285.0405; 133.0289	+	+
12	Лютеолин 7-О-глюкуронид	25.252	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	461.0743	285.0407; 133.0279	+	+
13	Апигенин 7-О-глюкозид	25.986	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.0991	268.0402; 151.0024	+	-
14	Лютеолин 7-О-дипентозид	26.396	C ₂₅ H ₂₆ O ₁₄	549.1267	418.1281; 285.0578	+	-
15	Апигенин 7-О-глюкуронид	27.440	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	445.0781	269.0459; 135.0431; 117.0320	+	+
16	Диосметин глюкурониді	27.909	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂	475.0885	299.0519; 284.0310; 255.0179; 151.0052; 133.0259;	+	+
17	Лютеолин-7-О-(6"-3-гидрокси-3-	28.386	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₅	591.1355	549.1358; 531.1091; 285.0405	+	+

30 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
	метил-глутарил)- глюкозид						
18	Эриодиктиол	30.001	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	287.0579	151.0035; 135.0439	+	+
19	Апигенин 7-О- рамноглюкуронид	30.551	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₄	575.1406	515.1170; 269.0467	+	-
20	Лютеолин	31.453	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.0408	133.0290; 107.0119	+	-
21	Нарингенин	33.346	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	271.0617	151.0037; 119.0536	+	+
22	Апигенин	34.269	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.0462	135.0432; 117.0335	+	-
Кумариндер							
23	Умбелиферон туындысы 1	33.598	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	313.0722	161.0250; 133.0310; 105.0347	+	-
24	Умбелиферон туындысы 2	34.294	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	313.0722	161.0200; 133.0284; 105.0331	+	-

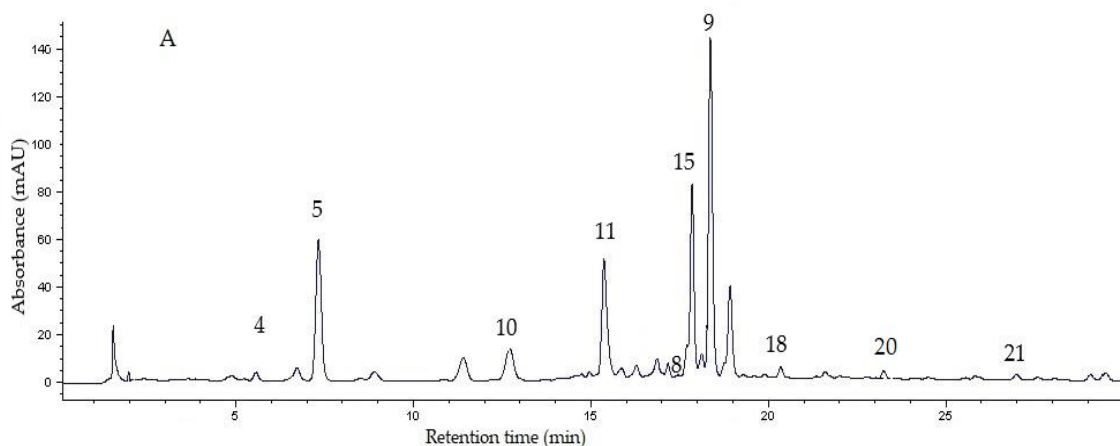
Екі экстракт құрамында да розмарин, кофе, ферул және *p*-гидроксибензой қышқылдарының болуы расталды. *Th. seravschanicus* экстрактысында розмарин қышқылының гидраты қосымша анықталды. *Th. seravschanicus* құрамында 5-метоксисалицил қышқылы, *Th. marschallianus*-та протокатех қышқылы 3-О-глюкозиді табылды. Фенол қышқылдарынан басқа хин қышқылы және хин қышқылы - қант кластері (хин қышқылы + гексоза₂) анықталды.

Th. marschallianus экстрактысында он бір флавоноидтар және флаванон тобына жататын екі қосылыс анықталды. Флавоноидтардың ішінде лютеолин және оның гликозидтері, лютеолин-7-О-рутинозид, лютеолин-7-О-глюкозид, лютеолин-7-О-глюкуронид, лютеолин-7-О-дипентозид және лютеолин-7-О-(6"-3-гидрокси-3-метилглутарил)-глюкозид, апигенин және оның гликозидтері, апигенин-7-О-глюкозид, апигенин-7-О-глюкуронид және апигенин-7-О-рамноглюкуронид және қосымша диосметин глюкуронид анықталды. Флаванондардың арасында эриодиктиол мен нарингениннің болуы расталды. *Th. seravschanicus* құрамында сегіз флавоноид анықталды. Сегіз қосылыстың алтауы: лютеолин-7-О-рутинозид, лютеолин-7-О-глюкозид, лютеолин-7-О-глюкуронид, лютеолин-7-О-(6"-3-гидрокси-3-метил-глутарил)-глюкозид, апигенин-7-О-глюкуронид және диосметин глюкуронид флаванондарға, ал екеуі: эриодиктиол мен нарингенин флаванон тобына жатады.

HPLC/ESI-QTOF-MS талдауынан алынған нәтижелер RP-HPLC/PDA әдісімен қосымша расталды. RP-HPLC/PDA әдісі жоғары сезімталдық және селективтілікпен алдыңғы әдістен ерекшеленеді. Ол қосылыстарды өте төмен концентрацияда (ppt деңгейінен ppm деңгейіне дейін) жоғары спецификалық және сандық түрде анықтауға мүмкіндік береді және күрделі үлгілердегі

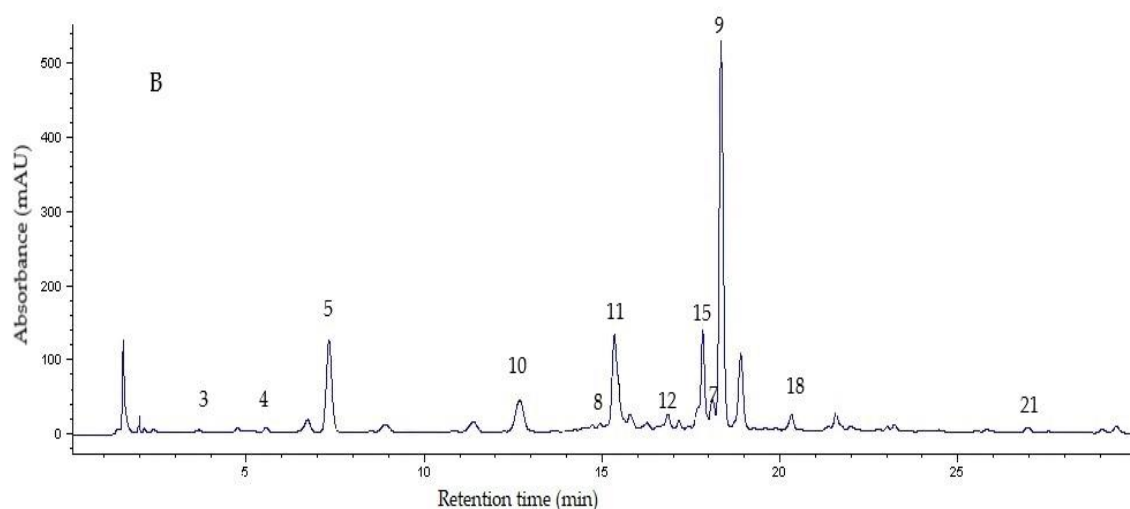
қоспаларды, ластаушы заттарды және қоспаларды анықтаудың бірегей әдісі етеді.

39 - Суретте көрсетілгендей, төрт фенол қышқылы (протокатех қышқылы 3-*O*-глюкозид қышқылы, кофеин қышқылы, ферул қышқылы, розмарин қышқылы) және бес флавоноидтар (лютеолин 7-*O*-рутинозид, лютеолин 7-*O*-глюкозид, апигенин 7-*O*-глюкуронид, эриодиктиол, нарингенин) екі жебір түрінің сулы-спиртті экстракттарында анықталды. Кейбір қосылыстар, мысалы, *p*-гидроксибензой қышқылы, розмарин қышқылы гидраты және лютеолин 7-*O*-глюкуронид *Th. seravschanicus*-та, ал лютеолин тек *Th. marschallianus*-та анықталды. Сыртқы стандартты әдіске негізделген сандық талдау нәтижесі *Th. marschallianus* экстрактысы фенол қышқылдарының ішінде протокатех қышқылы (2.08 ± 0.01 мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде), ал *Th. seravschanicus* құрамында розмарин (3.33 ± 0.01 мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде) және протокатех қышқылдарының ($3,06 \pm 0.01$ мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде) доминантты екенін көрсетті. Флавоноидтар мөлшері *Th. marschallianus*-қа қарағанда *Th. seravschanicus* құрамында әлдеқайда жоғары екендігі анықталды. *Th. seravschanicus* құрамында лютеолин 7-*O*-глюкозид (20.17 ± 0.12 мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде), лютеолин 7-*O*-глюкуронид (16.84 ± 0.05 мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде) және эриодидиктиол (13.54 ± 0.04 мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде) басым болды. *Th. marschallianus* құрамында лютеолин 7-*O*-глюкозид (7.77 ± 0.14 мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде) және апигенин 7-*O*-глюкуронидтің (7.22 ± 0.01 мг/г құрғақ экстрактыға есептегенде) жоғары мөлшері анықталды.



протокатех қышқылы (3), *p*-гидроксибензой қышқылы (4), кофеин қышқылы (5), ферул қышқылы (8), розмарин қышқылының гидраты (7), розмарин қышқылы (9), лютеолин 7-*O*-рутинозид (10), лютеолин 7-*O*-глюкозид (11), лютеолин 7-*O*-глюкуронид (12), апигенин 7-*O*-глюкуронид (13), эриодидиктиол (18), лютеолин (20), нарингенин (21).

Сурет 39 - *Thymus marschallianus* (A) және *Thymus seravschanicus* (B) жерүсті бөліктерінен алынған сулы-спиртті экстракттарының RP-HPLC/PDA хроматограммасы (325 нм)



39 – суреттің жалғасы

Көптеген қосылыстардың мөлшері *Th. marschallianus*-пен салыстырғанда *Th. seravschanicus*-та жоғары болды, тіпті үш есе жоғары мәндерге жетті. RP-HPLC/PDA әдісімен алынған мәліметтер 31 – кестеде келтірілген.

Кесте 31 - RP-HPLC/PDA әдісімен талдау әдістері

*№	Анықталған қосылыстар	Құрамы (мг/г құрғақ экстрактқа шаққанда)	
		<i>Th. marschallianus</i>	<i>Th. seravschanicus</i>
3	Протокатех қышқылы	2.08 ± 0.01	3.06 ± 0.01
4	Гидроксibenзой қышқылы	анықталмады	0.16 ± 0.00
5	Кофейн қышқылы	1.08 ± 0.01	1.92 ± 0.01
8	Ферул қышқылы	0.13 ± 0.00	0.18 ± 0.01
7	Розмарин қышқылы гидраты	анықталмады	1.29 ± 0.01
9	Розмарин қышқылы	1.05 ± 0.01	3.33 ± 0.01
10	Лютеолин 7- <i>O</i> -рутинозид	0.62 ± 0.01	2.10 ± 0.01
11	Лютеолин 7- <i>O</i> -глюкозид	7.77 ± 0.14	20.17 ± 0.12
12	Лютеолин 7- <i>O</i> -глюкуронид	анықталмады	16.84 ± 0.05
13	Апигенин-7- <i>O</i> -глюкуронид	7.22 ± 0.01	6.81 ± 0.06
18	Эриодиктиол	2.29 ± 0.02	13.54 ± 0.4
20	Лютеолин	0.17 ± 0.00	анықталмады
21	Нарингенин	0.32 ± 0.01	0.28 ± 0.01

Ескеру. *Нөмірлеу 15 - кестеде берілген HPLC/ESI-QTOF-MS талдауына сәйкес келеді. ± SD орташа мәндері (n=3) ұсынылды.

Thymus marschallianus және *Thymus seravschanicus* сулы-спиртті экстрактыларында болатын полярлық компоненттерден басқа, ұшқыш қосылыстардың компоненттік құрамына талдау жасалынды. Осы мақсатта екі зерттеуге алынған жөбір түрлері экстрактыларының гександық фракциялары алынды және GC-MS арқылы талданды. Талдау нәтижелер 32 - кестеде берілген. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстрактыларының гександық фракцияларында барлығы, сәйкесінше 14 және 15 қосылыстар анықталды. Жөбірдің екі түрінде де осы туыс өсімдіктеріне тән маркерлік

қосылыстар - тимол және карвакролдың болатыны анықталды. Басқа анықталған терпеноидтар екі түрде де әртүрлі болды. Бұл екі қосылыстан басқа *Th. marshallianus* ұшпа фракциясының құрамында сесквитерпеноидтар да (α -бисаболен, спатуленол, виридифлорол) болды. Фенилпропаноидтарға жататын қосылыс эвгенолдың болуы да расталды. *Th. seravschanicus* ұшпа фракциясы негізінен монотерпеноидтардан тұрды. Аталған тимол мен карвакролдан басқа *p*-цименнің, лимоненнің, карвонның және тимохионның болуы расталды. Сонымен қатар, екі экстрактының гексан фракциялары май қышқылдары мен олардың эфирлерінің болуымен сипатталды. *Th. marschallianus*-та гексадекан, линолен және α -линолен қышқылдары және олардың этил эфирлері анықталған. Керісінше, *Th. seravschanicus* ұшпа фракциясында май қышқылының метил эфирлері анықталды.

Кесте 32 – *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* құрамындағы ұшқыш фракцияларды GC-MS әдісімен зерттеу нәтижелері

№	Анықталған қосылыстар	RI ^a	RI ^b	ТМ	ТЗ
1	<i>p</i> -Цимен	1023	1015		+
2	Лимонен	1027	1025		+
3	Карвонен	1244	1243		+
4	Тимохион	1250	1249		+
5	Тимол	1296	1267	++	++
6	Карвакрол	1304	1278	+	+
7	Эвгенол	1351	1331	+	
8	α -Бисаболен	1505	1503	+	
9	Спатуленол	1578	1572	+	
10	Виридифлорол	1606	1592	+	
11	Метилгексадеканоат	1920	1909		++
12	Гексадекан қышқылы	1961	1951	++	++
13	Этилгексадеканоат	1987	1978	+	+
14	Метиллинолеат	2086	2066		+
15	Метил α -линоленат	2092	2092		++
16	Фитол	2103	2099	+	+
17	Линол қышқылы	2131	2130	+	+
18	α -линолен қышқылы	2138	2113	++	++
19	Этиллинолеат	2152	2153	+	
20	Этил α -линоленат	2158	2166	+	
21	Стеарин қышқылы	2162	2174		+

Ескерту. RI^a - HP-5MS бағанындағы ұсталу индексі, RI^b - Mass Finder 2.1 және NIST 2011 кітапханаларында қолжетімді деректерге негізделген ұсталу индексі. Анықталған қосылыстардың салыстырмалы мөлшері сәйкес хроматограммалардағы шыңдардың беттік ауданына негізделе отырып, жоғары (++) және төмен (+) деп көрсетілді.

4.4 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарының сапасын бағалау

Thymus marschallianus және *Thymus seravschanicus* өсімдік шикізатынан алынған экстрактыларды стандарттау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығы мен мынадай көрсеткіштер бойынша қазіргі заманғы фармакопейлық талаптарға сәйкес жүргізілді: сипаттама, идентификация, органикалық еріткіштердің қалдық саны, ауыр металдардың құрамы, кептіру кезінде массаның жоғалуы, микробиологиялық тазалық, контейнер ішіндегі заттың массасы, терпениодтарды (тимол және карвакролға есептегенде) және флавоноидтарды (лютеолин 7-О-глюкозидке есептегенде) сандық анықтау, орау, таңбалау, тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әсері.

Әдістер екінші тарауда келтірілген. Зерттеуге алынған екі объектінің сулы-спиртті экстракттарының сапасын бағалау нәтижелері 33 және 34 -кестелерде келтірілген.

Кесте 33 – *Thymus marschallianus* сұйық экстрактысының сапасын бағалау нәтижелері

Сапа көрсеткіштері	Зерттеу нәтижелері	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттама	Мөлдір немесе жеңіл опалесценциялы қызыл-қоңыр, спецификалық иісі бар сұйықтық.	ҚР МФ I, 1 т., «Экстракттар» жалпы мақаласы.
Идентификация: Жұқа қабатты хроматография - терпендер - флавоноидтар:	- сыналатын экстрактысының хроматограммасында тимол СҮ аймағы деңгейінде қоңыр-қызылт зона байқалады. - сыналатын экстрактының хроматограммасында лютеолин-7-О-глюкозид СҮ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.27 НҚ сәйкес НҚ сәйкес
Құрғақ қалдық	8 % кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.8.16
Ауыр металдар	0,01 % артық емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.4.8, А әдісі
Салыстырмалы тығыздығы	0,90 г/см ³ кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.5, 2 әдіс
Этанол	50 % кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.9.10, А әдісі, ареометрлік әдіс

33 – кестенің жалғасы

1	2	3
Контейнер ішіндегі заттың массасы	50 мл кем емес	НҚ сәйкес
Микробиологиялық тазалығы	Фитосубстанция ҚР МФ I, 1 том, 5.1.4, 3 B категориясына сәйкес болуы тиіс. 1 мл экстрактта аэробты бактериялардың жалпы саны 10^4 артық емес және саңырауқұлақтардың жалпы саны 10^2 артық емес. 1 мл экстрактта энтеробактериялар және кейбір басқа грамтеріс бактериялар 10^2 арты емес. 10 мл экстрактта <i>Salmonella</i> болмауы тиіс. 1 мл экстрактта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы тиіс.	ҚР МФ I, 1 т., 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау: - терпендердің мөлшері тимолға есептегенде: - флавоноидтардың мөлшері лютеолин 7-О-глюкозидке есептегенде:	0,01 % кем емес 0,1 % кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.28, ГХ ҚР МФ I, 1 т., 2.2.28, ЖЭСХ
Қаптау	I класты қоңыр шыныдан (ҚР МФ I, 1 т., 3.2.1) жасалған фармацевтикалық қолдануға арналған бұрандалы мойны бар шыны флакондарға 50 мл препараттан құйылады. Біріншілік қаптаманың ашылуын бақылауға мүмкіндік беретін полипропиленді қақпақтармен тығындалады. Флакондарға МЕМСТ 7625-86 Е бойынша этикеткалар жапсырылады. Әрбір флакон мемлекеттік және орыс тілдерінде медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге МЕМСТ 7933-89 сәйкес тұтынушы орамаларына арналған картон қораптарға 50 данадан салынды.	НҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	НҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 Е талаптарына сәйкес	МЕМСТ 17768-90 Е
Сақтау	Күннен қорғалған, температурасы 25 °С аспайтын жерде сақтау қажет.	НҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Қақырық түсіретін құрал ретінде	НҚ сәйкес

Кесте 34 – *Thymus seravschanicus* сұйық экстрактысының сапасын бағалау нәтижелері

Сапа көрсеткіштері	Зерттеу нәтижелері	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттама	Қоңырдан қою қоңырға дейін немесе қоңыр түсті, ерекше иісі бар сұйықтық	ҚР МФ I, 1 т., «Экстракттар» жалпы мақаласы.
Идентификация: Жұқа қабатты хроматография - терпендер - флавоноидтар:	- сыналатын экстрактының хроматограммасында тимол СҮ аймағы деңгейінде қоңыр-қызғылт зона байқалады. - сыналатын экстрактының хроматограммасында лютеолин-7- <i>O</i> -глюкозид СҮ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.27 НҚ сәйкес НҚ сәйкес
Құрғақ қалдық	8 % кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.8.16
Ауыр металдар	0,01 % артық емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.4.8, А әдісі
Салыстырмалы тығыздығы	1,00 г/см ³ кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.5, 2 әдіс
Этанол	50 % кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.9.10, А әдісі, ареометрлік әдіс
Контейнер ішіндегі заттың массасы	50 мл кем емес	НҚ сәйкес
Микробиологиялық тазалығы	Фитосубстанция ҚР МФ I, 1 том, 5.1.4, 3 <i>B категориясына</i> сәйкес болуы тиіс. 1 мл экстрактта аэробты бактериялардың жалпы саны 10 ⁴ артық емес және саңырауқұлақтардың жалпы саны 10 ² артық емес. 1 мл экстрактта энтеробактериялар және кейбір басқа грамтеріс бактериялар 10 ² артық емес. 10 мл экстрактта <i>Salmonella</i> болмауы тиіс. 1 мл экстрактта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы тиіс.	ҚР МФ I, 1 т., 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау: - терпендердің мөлшері тимолға есептегенде: - флавоноидтардың мөлшері лютеолин 7- <i>O</i> -глюкозидке есептегенде:	0,1 % кем емес 0,3 % кем емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.28, ГХ ҚР МФ I, 1 т., 2.2.28, ЖЭСХ
Қаптау	<i>I класты</i> қоңыр шыныдан (ҚР МФ I, 1 т., 3.2.1) жасалған фармацевтикалық қолдануға арналған	НҚ сәйкес

1	2	3
	бұрандалы мойны бар шыны флакондарға 50 мл препараттан құйылады. Біріншілік қаптаманың ашылуын бақылауға мүмкіндік беретін полипропиленді қақпақтармен тығындалады. Флакондарға МЕМСТ 7625-86 Е бойынша этикеткалар жапсырылады. Әрбір флакон мемлекеттік және орыс тілдерінде медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге МЕМСТ 7933-89 сәйкес тұтынушы орамаларына арналған картон қораптарға 50 данадан салынды.	
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	НҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 Е талаптарына сәйкес	МЕМСТ 17768-90 Е
Сақтау	Күннен қорғалған, температурасы 25 °С аспайтын жерде сақтау қажет.	НҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Қақырық түсіретін құрал ретінде; Антибактериялдық құрал ретінде.	НҚ сәйкес

4.5 ICH Q1A тұжырымдамасы аясында *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімдерін белгілеу

Тұрақтылыққа ұзақ мерзімді зерттеулер «Fitoleum» ЖШС-де алынған тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларда (35 - кесте) жүргізілді.

Th. marschallianus және *Th. seravschanicus* экстракттары бұрандалы мойны бар, полипропилен қақпақтарымен тығындалған, бірінші рет ашылуы бақыланатын I класты қоңыр шыны құтыларға құйылды.

Кесте 35 – *Th. marshallianus* және *Th. seravschanicus* өсімдік субстанцияларының ұзақ мерзімді тұрақтылық зерттеулерін жүргізу дизайны

Шартты белгі / серия коды	Зерттеу нысаны	Өнімнің шығарылған күні	Сынамалар саны	Зерттеудің жоспарланған кезеңділігі, ай.
1	2	3	4	5
01ТМСЭ2019	<i>Th. marschallianus</i> сұйық экстракты	Наурыз 2019	10 өнім бірлігі	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
02ТМСЭ2019		Наурыз 2019	10 өнім бірлігі	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
03ТМСЭ2019		Наурыз 2019	10 өнім бірлігі	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
01ТЗСЭ2019	<i>Th. seravschanicus</i> сұйық экстракты	Наурыз 2019	10 өнім бірлігі	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
02ТЗСЭ2019		Наурыз 2019	10 өнім бірлігі	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
03ТЗСЭ2019		Наурыз 2019	10 өнім бірлігі	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

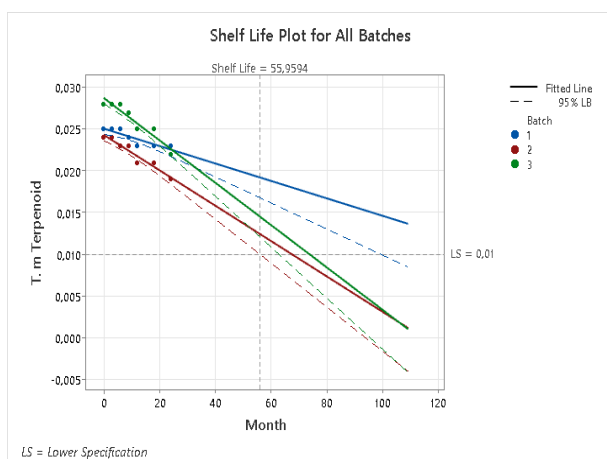
Табиғи термолабильді субстанцияларды зерттеу кезінде сынақтар жүргізу түрі – ұзақ мерзімді, температурасы 25 ± 2 °С және салыстырмалы ылғалдылығы 60 ± 5 %. Уақыт өте келе препараттардың сапасын тексеру кезінде

фармакопепялық әдістер қолданылды, ал қолданылатын әдістер валидациядан/верификациядан өтті.

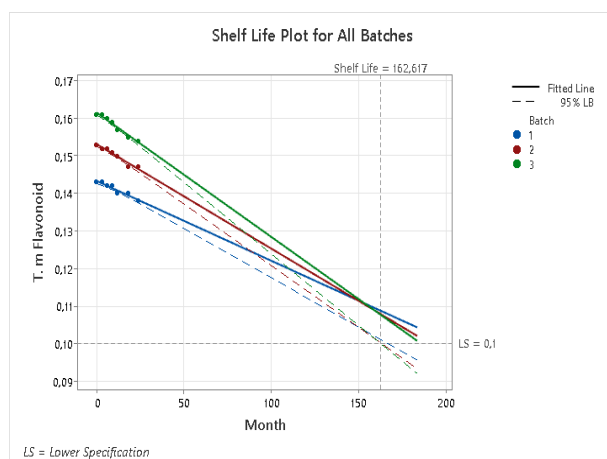
Ұзақ мерзімді тұрақтылыққа зерттеу барысында экстракттардың сипаттамасы, ондағы маркерлік топтардың идентификациясы, зерттелген кезеңдегі микробиологиялық тазалығы спецификация талаптарына сәйкес келді. Сонымен қатар, *Th. marschallianus* экстрактысы үшін терпендердің мөлшері тимолға есептегенде 0.01 %-дан және флавоноидтардың мөлшері лютеолин 7-*O*-глюкозидке есептегенде 0.1 %-дан кем болмады, ал *Th. seravschanicus* экстрактысы үшін терпендердің мөлшері тимолға шаққанда 0,1 %-дан, флавоноидтардың мөлшері лютеолин-7-*O*-глюкозидке шаққанда 0,3 %-дан кем болмады.

Ұзақ мерзімді тұрақтылыққа қойылған *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттар құрамындағы маркерлік қосылыстардың мөлшерінің өзгеруін бағалау қосымша Minitab 20 бағдарламаларының көмегімен жүзеге асырылды. Зерттеуге экстракттардың 3 сериясы алынды.

Minitab 20 бағдарламасының көмегімен жүргізілген регрессиялық талдауға сәйкес *Th. marschallianus* экстрактысының құрамындағы терпендер және флавоноидтар мөлшерінің тұрақтылығына байланысты экстракттың болжамды сақтау мерзімдері, сәйкесінше, 55 және 162 айды құрады (40 - сурет).



а

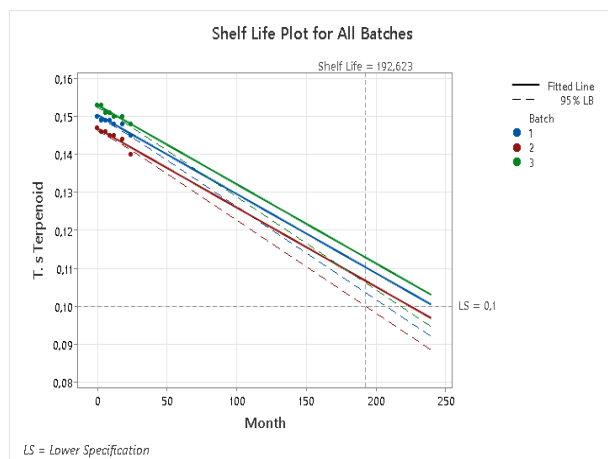


б

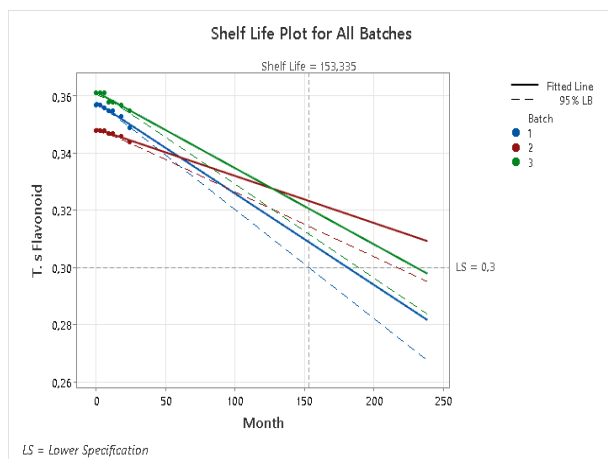
а) терпендердің мөлшері, б) флавоноидтардың мөлшері

Сурет 40 – *Th. marschallianus* экстрактысының тұрақтылығын Minitab 20 бағдарламасымен зерттеу нәтижелері

Minitab 20 бағдарламасының көмегімен жүргізілген регрессиялық талдауға сәйкес *Th. seravschanicus* экстрактысының құрамындағы терпендер және флавоноидтар мөлшерінің тұрақтылығы бойынша экстракттың болжамды сақтау мерзімдері, сәйкесінше, 192 және 153 айды құрады (41 - сурет).



а



б

а) терпендердің мөлшері, б) флавоноидтардың мөлшері

Сурет 41 – *Th. seravschanicus* экстрактысының тұрақтылығын Minitab 20 бағдарламасымен зерттеу нәтижелері

К және Л қосымшаларында нормативтік құжатқа сәйкес алынған фитосубстанциялардың физика-химиялық және микробиологиялық сынақтар кезінде алынған сапа көрсеткіштері тұрақтылығының нәтижелері келтірілген. Зерттелетін экстракттардың үш тәжірибелік-өнеркәсіптік сериясының тұрақтылығын зерттеу кезінде келесі сапа көрсеткіштері зерттелді: сипаттама, идентификация, құрғақ қалдық, экстракттың салыстырмалы тығыздығы, этанол мөлшері, қаптама ішіндегі заттың массасы, микробиологиялық тазалық, биологиялық белсенді заттардың сандық мөлшері. Үлгілерді бақылау кезеңділігі сапаның негізгі көрсеткіштері бойынша жүргізілді: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ай; микробиологиялық тазалық көрсеткіші үшін – 0, 12, 24 ай, бұл шарт белсенді компоненттердің уақыт бойынша тұрақтылығын растауға мүмкіндік береді. Көрсетілген сақтау шарттары мен сақтау мерзімі ішінде біріншілік қаптамаға салғаннан кейін, дайын фитосубстанциялар құрамының уақыт бойынша тұрақтылығымен сипатталды, олардың сапалық және сандық құрамдары регламенттелетін нормалар шегінде болды.

Алынған зерттеу нәтижелері бойынша *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* фитосубстанцияларының болжамды сақтау мерзімдері 24 айды құрады.

Төртінші бөлім бойынша тұжырымдама

1. Ультрадыбысты мацерация оңтайлы экстракциялау әдісі оңтайлы технология ретінде таңдалып, технологиялық процесс валидацияланды. Зерттеу нәтижелері «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнының *Th. seravschanicus* сұйық экстрактын алудың бекітілген тәжірибелік-өнеркәсіптік регламентінде сипатталған процестің дұрыстығын куәландырады және НҚ технологиялық процесті масштабтаудың сәттілігін растайды.

2. Алынған сулы-спиртті экстракттардың химиялық құрамындарын HPLC/ESI-QTOF-MS көмегімен талдау нәтижесінде *Th. marschallianus* экстракты құрамында фенол қышқылдары және олардың туындылары, флавоноидтар және олардың гликозидтері, сондай-ақ органикалық қышқылдар мен кумариндер тобына жататын - 21, ал *Th. seravschanicus* экстрактысында флавоноидтар, фенол және органикалық қышқылдар тобына жататын 15 қосылыстар идентификацияланды. Бұл жебір түрінде кумариндер анықталмады. RP-HPLC/PDA әдісімен сандық талдау нәтижелері *Th. marschallianus* сулы-спиртті экстрактысы құрамында фенол қышқылдары арасында протокатех қышқылы (2.08 ± 0.01 мг/г), ал *T. seravschanicus* құрамында розмарин (3.33 ± 0.01 мг/г) және протокатех қышқылдарының (3.06 ± 0.01 мг/г) доминантты екенін көрсетті. *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстрактысының құрамында флавоноидтар мөлшерінің *Th. marschallianus*-қа қарағанда әлдеқайда жоғары екендігі анықталды. 7-О-глюкозид мөлшері *Th. seravschanicus* құрамында (20.17 ± 0.12 мг/г) *Th. marschallianus*-пен (7.77 ± 0.14 мг/г) салыстырғанда шамамен 3 есеге артық болды.

3. GC-MS көмегімен *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарының гександық фракцияларында барлығы, сәйкесінше 14 және 15 қосылыстар анықталды сулы-спиртті экстракттарының гександық фракцияларында барлығы, сәйкесінше 14 және 15 қосылыстар анықталды талдау жүргізілді. Жебірдің екі түрінде де маркерлік қосылыстар – тимол және карвакролдың барлығы расталды.

4. ҚР МФ I, 1 томы «Экстракттар» дәрілік қалыптар және субстанциялар бойынша жалпы мақалалар бөлімінде келтірілген фармакрпеялық критерийлерге сәйкес алынған сулы-спиртті экстракттарға стандарттау жүргізілді және «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнының *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сұйық экстракттарына НҚ жасалып, бекітілді. Minitab 20 бағдарламасының көмегімен жүргізілген регрессиялық талдауға сәйкес алынған экстракттардың болжамды сақтау мерзімі 2 жылды құрады.

5 *THYMUS MARSCHALLIANUS* ЖӘНЕ *THYMUS SERAVSCHANICUS* ЭКСТРАКТТАРЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІК ПРОФИЛІН БАҒАЛАУ

5.1 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының қауіпсіздігін бағалау

Экстракттардың жедел және жеделге жуық уыттылығын анықтау нәтижелері. *Thymus seravschanicus* Klokov L. және *Thymus marschallianus* Willd. Шикізаты негізіндегі сұйық экстрактының эксперименттік жануарларға жедел және жеделге жуық уыттылық көрсеткіштері бойынша қауіпсіздігін бағалау жүргізілді.

Зерттеулер ҚазҰМУ Б. Атшабаров атындағы ғылыми-зерттеу институтында ҚР номативтік-құқықтық актілеріне, халықаралық стандарттар талаптарына сәйкес және эксперименттік мақсаттарда қолданылатын омыртқалыларды қорғау жөніндегі Еуропа Кеңесінің Конвенциясының ұсынымдарының этикалық ережелері мен нормаларына сәйкес жүргізілді. Зерттеуге алынған экстракт үлгілері фармакологиялық сынақ зертханасына қойылатын талаптарға сай жеткізілді. Барлық үлгілер қолжетімділігі шектеулі бөлмелерде сақталды. Бөлменің температурасы мен ылғалдылығы үнемі бақыланып отырды. Зерттеуге алынған үлгілер туралы мәліметтер 36 - кестеде көрсетілген.

Кесте 36 – Зерттеуге алынған үлгілер туралы мәліметтер

Атауы	<i>Th. seravschanicus</i> Klokov L. және <i>Th. marschallianus</i> Willd.. экстракттары
1-ші үлгі	C - 500 мг/кг. 500 мг сұйық экстракты
2-ші үлгі	C - 2000 мг/кг. 2000 мг сұйық экстракты
3-ші үлгі	C - 5000 мг/кг. 5000 мг сұйық экстракты
4-ші үлгі	Тазартылған су

Зерттеулер клиникалық емес зерттеудің бекітілген дизайнына сәйкес жүргізілді. Тәжірибе қос жыныстағы жыныстық жағынан жетілген, сау жануарларға (тышқандарға) жүргізілді. Ұрғашылар тұмаған және жүкті емес болды. Жануарлар кездейсоқ түрде топтарға бөлінді. Оңтайлы рандомизация көрсеткіші ретінде аурудың сыртқы белгілерінің болмауы және дене салмағына қарай топтардың гомогенділігі қарастырылды ($\pm 10\%$). Бақылаудағы барлық жануарлар бекітілген шараларға сәйкес таңбаланды. Жануарлардың мәзірі үйлестірілген болды, топтағы барлық жануарларға керекті мөлшерде су берілді. Зертханалық жануарлардың қолданылатын түрі және оларды виварийде ұстау шарттары 37 - кестеде көрсетілген.

Тышқандарға 500 мг/кг, 2000 мг/кг және 5000 мг/кг дозалар енгізілді. Бақылау тобындағы жануарларға эквивалентті көлемде су енгізілді. Енгізу көлемі мен экстракт мөлшері әдістемелік нұсқауға сай анықталды.

Кесте 37 – Зертханалық жануарлар және оларды ұстау шарттар

Түрі	Ақ тышқандар
Тұқым	Тексіз ақ тышқандар
Жыныс	Еркек және ұрғашы
Дене салмағы	18-22 г
Жалпы саны	Зерттеуге бақылау тобымен қоса есептегенде барлығы 5 жануарлардан тұратын 4 топ алынды. Жалпы 40 жануар.
Өткізу орны	ҚазҰМУ виварийі
Акклиматация кезеңі	14 күн
Жеке идентификациялау	Таңбалар
Топтарға бөлу әдісі	Жануарлар кездейсоқ түрде топтарға бөлу
Тордағы жануарлар саны	5 дана
Тор өлшемдері	Стандартты
Тор материалы	Пластмасса/тот баспайтын болат
Негізгі мәзір	Үйлестірілген түйіршіктелген жем
Су көзі	Тазартылған су
Ауа температурасы	20 ± 3 °С
Ауа ылғалдылығы	65 %-дан кем емес

Эксперимент барысында жануарлар өлшенді:

- эксперимент басталғанға дейін, эксперименттің екінші, жетінші, он төртінші күні – жедел уыттылықты анықтау кезінде;

- эксперимент басталғанға дейін, екінші, жетінші, он төртінші және жиырма сегізінші күні – жеделге жуық уыттылықты анықтау кезінде;

Эксперименттік жануарлар топтары туралы ақпарат 38 - кестеде келтірілген.

Кесте 38 – Эксперименттік жануарлар топтары

Топ нөмірі	Субстанция аты, енгізілетін доза, енгізу режимі және жолы	Жануарлар саны	Эксперименттен шығу
1	2	3	4
<i>Ақ тышқандар (Жедел уыттылықты анықтау)</i>			
№1 Эксперимент	500 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бір рет, асқазанішілік	5 (2♀ 3♂)	15-ші күнге
№2 Эксперимент	2000 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бір рет, асқазанішілік	5 (3♀ 2♂)	15-ші күнге
№3 Эксперимент	5000 мг/кг / 0,5 мл экстракт, асқазанішілік	5 (3♀ 2♂)	15-ші күнге

1	2	3	4
№4 Бақылау	Тазартылған су / 0,5 мл Бір рет, асқазанішілік	5 (2♀ 3♂)	15-ші күнге
<i>Ақ тышқандар (Жеделге жуық уыттылықты анықтау)</i>			
№1 Эксперимент	500 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	5 (2♀ 3♂)	29-шы күні
№2 Эксперимент	2000 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	5 (2♀ 3♂)	29-шы күні
№3 Эксперимент	5000 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	5 (3♀ 2♂)	29-шы күні
№4 Бақылау	Тазартылған су/ 0,5 мл Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	5 (3♀ 2♂)	29-шы күні

Жедел және жеделге жуық уыттылық ҚР тиісті зертханалық практика стандартының талаптарына сәйкес және жаңа фармакологиялық заттарды эксперименттік зерттеу жөніндегі нұсқаулықтардың негізінде зерттелді. Жануарларға бір рет (жедел уыттылықты анықтау кезінде) және бірнеше рет (жеделге жуық уыттылықты анықтау кезінде) аш қарынға қисық инъекциялық ине болып келетін металл зонд көмегімен асқазанішілік зерттелетін экстракт концентрациясын максималды рұқсат етілген көлемде енгізілді: салмағы 18-22 г тышқандар үшін максималды көлем 0,5 мл.

Жедел уыттылықты анықтау үшін жануарларды бақылаудың жалпы ұзақтығы он төрт күнді, ал жеделге жуық уыттылықты анықтау үшін жиырма сегіз күнді құрады. Эксперименттің бірінші күні жануарлар үздіксіз бақылауда болды. Келесі күндері жануарлардың жалпы жағдайы, олардың мінез-құлқының ерекшеліктері, қозғалыс белсенділігінің қарқындылығы мен сипаты, шаш және тері қабатының күйі, шырышты қабаттардың түсі, тамақ пен суды тұтыну, тактильді, дыбыстық және жарық тітіркендіргіштеріне реакциялар күн сайын тіркелді.

Өлім-жітім – жедел және жеделге жуық уыттылықтың маңызды көрсеткіштерінің бірі. Бұл зерттеуде біз рұқсат етілген ең жоғары дозаларды енгізген кезде де эксперименттік топтарда жануарлардың өлімі байқалмады. Нәтижелер 39 - кестеде келтірілген.

Кесте 39 – Жедел және жеделге жуық уыттылықты тексеру эксперименттеріндегі жануарлардың өмір сүру деңгейі

Эксперименталды жануарлар тобы	Субстанция аты, енгізілетін доза, енгізу режимі және жолы	Өлгендер саны / жануарлардың жалпы саны	Өлім (%)
1	2	3	4
<i>Ақ-тышқандар (Жедел уыттылықты анықтау)</i>			
№1 Эксперимент	500 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бір рет, асқазанішілік	0/5	0,0
№2 Эксперимент	2000 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бір рет, асқазанішілік	0/5	0,0
№3 Эксперимент	5000 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бір рет, асқазан ішілік	0/5	0,0
№4 Бақылау	Тазартылған су 0,5 мл Бір рет, асқазанішілік	0/5	0,0
<i>Ақ тышқандар (Жеделге жуық уыттылықты анықтау)</i>			
№1 Эксперимент	500 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	0/5	0,0
№2 Эксперимент	2000 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	0/5	0,0
№3 Эксперимент	5000 мг/кг / 0,5 мл экстракт Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	0/5	0,0
№4 Бақылау	Тазартылған су / 0,5 мл Бірнеше рет (күнделікті), асқазанішілік	0/5	0,0

Дене салмағы - жануарлардың жалпы жағдайын көрсететін маңызды интегралды көрсеткіштердің бірі. Тәжірибе барысында дене салмағының төмендеуі зерттелетін экстракттардың жануарлар ағзасына жүйелі уытты әсерін көрсетеді. Осы тәжірибеде жануарлардың дене салмағының өзгеруіне бақылау жасалды. Бақылаудағы топ жануарларының дене салмағының динамикасы бақылау тобының ұқсас көрсеткіштерінен айырмашылығы болмады. Барлық жануарларда дене салмағының өсуі байқалды, бұл 40 және 41 - кестелерден көрінеді.

Кесте 40 – Жедел уыттылық экспериментіндегі жануарлардың дене салмағының динамикасы

№	Топ атауы	Масса динамикасы (г), тәжірибе басталғаннан тәулік өткен соң				Дене салмағының өсуі, г
		Фон	24 сағат өткен соң	7 күн өткен соң	14 күн өткен соң	
1	2	3	4	5	6	7
1	№1 топ	♀ 18,7 ± 0,1	♀ 19,3 ± 0,1	♀ 20,5 ± 0,2	♀ 21,5 ± 0,1	♀ +2,9

40 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
		♂ 19,4 ± 0,4	♂ 20,1 ± 0,5	♂ 20,6 ± 0,3	♂ 22,1 ± 0,5	♂ +2,8
2	№2 топ	♀ 18,4 ± 0,3 ♂ 20,4 ± 0,2	♀ 18,7 ± 0,2 ♂ 21,0 ± 0,4	♀ 19,5 ± 0,3 ♂ 21,8 ± 0,2	♀ 21,7 ± 0,6 ♂ 23,2 ± 0,4	♀ +3,3 ♂ +2,8
3	№3 топ	♀ 19,7 ± 0,4 ♂ 18,6 ± 0,2	♀ 20,2 ± 0,1 ♂ 19,2 ± 0,2	♀ 20,7 ± 0,3 ♂ 21,5 ± 0,5	♀ 22,8 ± 0,1 ♂ 23,6 ± 0,2	♀ +3,3 ♂ +5,2
4	№4 топ	♀ 20,4 ± 0,1 ♂ 20,8 ± 0,4	♀ 20,6 ± 0,1 ♂ 20,9 ± 0,4	♀ 21,4 ± 0,2 ♂ 21,2 ± 0,6	♀ 22,6 ± 0,4 ♂ 23,7 ± 0,3	♀ +2,5 ♂ +3,1

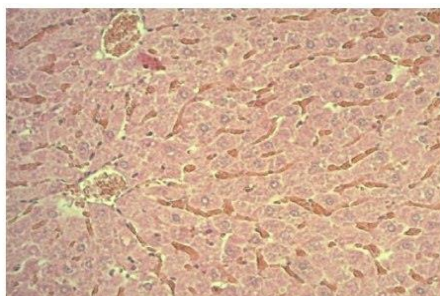
Кесте 41 – Жеделге жуық уыттылық экспериментіндегі жануарлардың дене салмағының динамикасы

№	Топтың атауы	Масса динамикасы (г), тәжірибе басталғаннан тәулік өткен соң					Дене салмағының өсуі, г
		Фон	24 сағат өткен соң	7 күн өткен соң	14 сағат өткен соң	28 күн өткен соң	
1	№1 топ	♀ 20,2 ± 0,3 ♂ 20,7 ± 0,6	♀ 20,4 ± 0,2 ♂ 20,7 ± 0,5	♀ 21,5 ± 0,3 ♂ 22,1 ± 0,3	♀ 22,3 ± 0,4 ♂ 23,1 ± 0,4	♀ 27,2 ± 0,4 ♂ 29,0 ± 0,7	♀ +7,1 ♂ +8,3
2	№2 топ	♀ 18,4 ± 0,5 ♂ 19,5 ± 0,4	♀ 19,0 ± 0,2 ♂ 20,1 ± 0,4	♀ 20,5 ± 0,2 ♂ 21,4 ± 0,5	♀ 22,3 ± 0,6 ♂ 23,4 ± 0,3	♀ 26,2 ± 0,4 ♂ 27,8 ± 0,3	♀ +7,8 ♂ +8,3
3	№3 топ	♀ 20,1 ± 0,4 ♂ 20,7 ± 0,3	♀ 20,2 ± 0,3 ♂ 20,7 ± 0,2	♀ 22,2 ± 0,4 ♂ 22,5 ± 0,3	♀ 23,0 ± 0,7 ♂ 24,1 ± 0,3	♀ 25,4 ± 0,6 ♂ 26,6 ± 0,5	♀ +5,3 ♂ +5,9
4	№4 топ	♀ 18,5 ± 0,6 ♂ 19,2 ± 0,3	♀ 18,7 ± 0,2 ♂ 19,4 ± 0,3	♀ 20,4 ± 0,3 ♂ 21,3 ± 0,5	♀ 23,5 ± 0,3 ♂ 24,0 ± 0,7	♀ 27,1 ± 0,5 ♂ 28,0 ± 0,3	♀ +8,6 ♂ +8,8

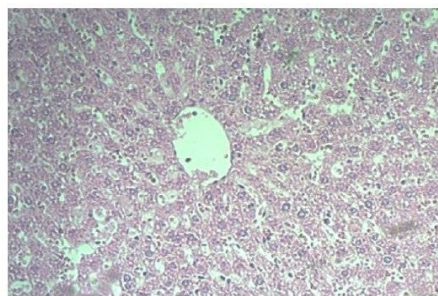
Бақылаудың бірінші күні эксперименттік жануарларда қалыпты өмірлік көрсеткіштерден ешқандай ауытқулар анықталған жоқ. Зерттелетін топ жануарларының сыртқы көрінісі сау болды, тактильді, дыбыстық және жарық тітіркендіргіштеріне сәйкес реакциялар көрсетті, олардың жүн қабаты жылтыр, тегіс, жұмсақ болды. Экстракттарды 14 күн бойы бір реттік енгізу және 28 күн бойы бірнеше реттік енгізу кезіндегі бақылау тобындағы жануарлардың мінез-құлқында, олардың физикалық және функционалдық күйінде патологиялық ауытқуларды анықтаған жоқ. Жедел және жеделге жуық уыттылықты зерттеу бойынша бақылау нәтижесінде екі жыныстағы тышқандар максималды рұқсат етілген көлемді бақылау тобындағы жануарлардың жағдайымен салыстырғанда көрінетін ауытқуларсыз көтергені анықталды.

Зерттеу тобы жануарларын он бесінші және жиырма тоғызыншы тәуліктегі кесу жұмыстары олардың ішкі ағзаларының орналасуы бақылау тобы жануарларының анатомиясынан ерекшеленбейтінін көрсетті. Жүрек сопақша пішінді, көлденең қимада перикардпен жабылған. Өкпе ашық, біркелкі түсті және консистенциялы болды. Бауыр тегіс, біркелкі боялған құрылымды және пішінді болды. Бүйректер қарапайым бұршақ тәрізді. Ішкі органдар әдеттегі түсті және қарапайым консистенциялы болды. Асқазан мен ішекте тамақ қалдықтары болды. Эксперименттік жануарларды кесу кезінде бақылау және эксперименттік топтардағы мүшелер айырмашылығы анықталмады. Ішкі

ағзаларды (бауыр, бүйрек, өкпе) микроскопиялық зерттеу барлық тәжірибелік топтарда патологиялық өзгерістерді анықтаған жоқ. 42-47 Суреттерде экстракттардың жоғары концентрациясын (5000 мг/кг) алған тышқандардың, жедел және жеделге жуық уыттылықты анықтауда бақылау тобы тышқандарының ішкі мүшелерімен салыстырмалы гистологиялық кесінділері көрсетілген.

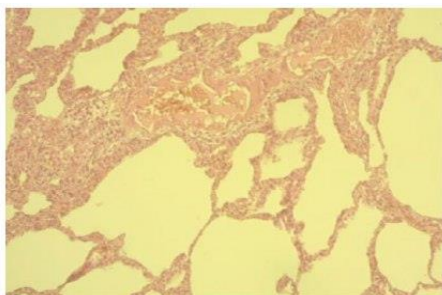


Тәжірибелік топ

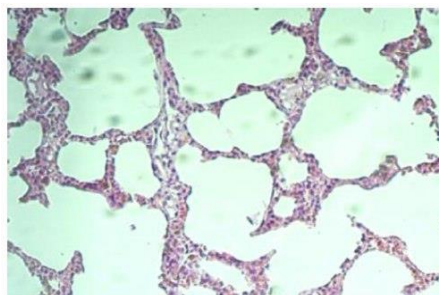


Бақылау тобы

Сурет 42 - Гематоксилин және эозинмен боялған бауырдың гистологиясы (жедел уыттылықтың анықталуы)

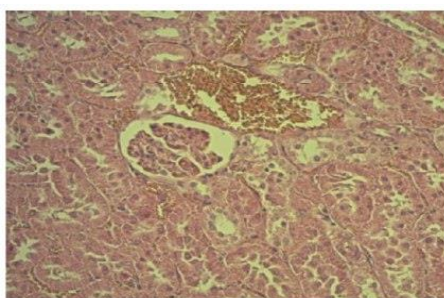


Тәжірибелік топ

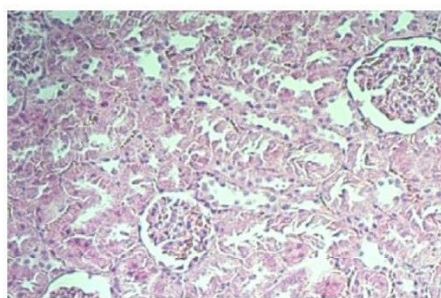


Бақылау тобы

Сурет 43 - Гематоксилин және эозинмен боялған өкпенің гистологиясы (жедел уыттылықтың анықталуы)

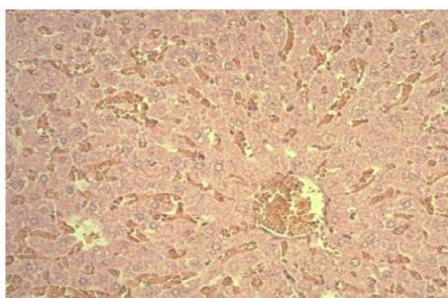


Тәжірибелік топ

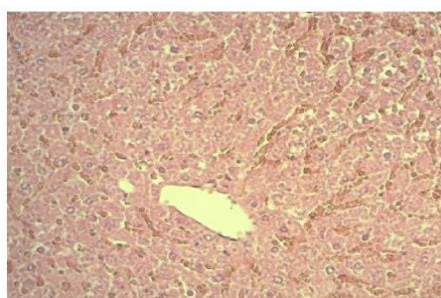


Бақылау тобы

Сурет 44 - Гематоксилин және эозинмен боялған бүйректің гистологиясы (жедел уыттылықтың анықталуы)

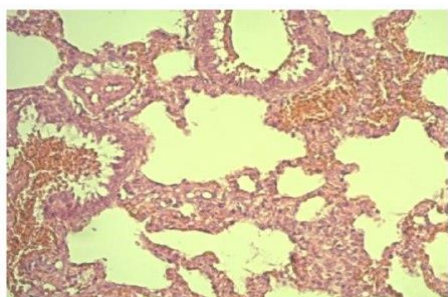


Тәжірибелік топ

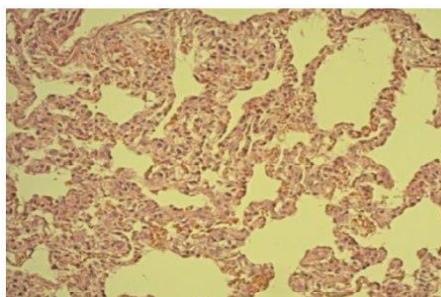


Бақылау тобы

Сурет 45 - Гематоксилин және эозинмен боялған бауырдың гистологиясы (жеделге жуық уыттылықтың анықталуы)

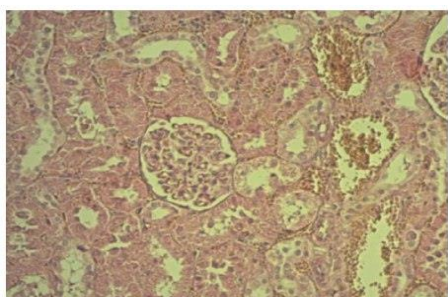


Тәжірибелік топ

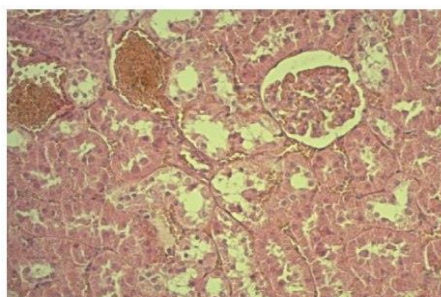


Бақылау тобы

Сурет 46 – Гематоксилин және эозинмен боялған өкпе гистологиясы (жеделге жуық уыттылықтың анықталуы)



Тәжірибелік топ



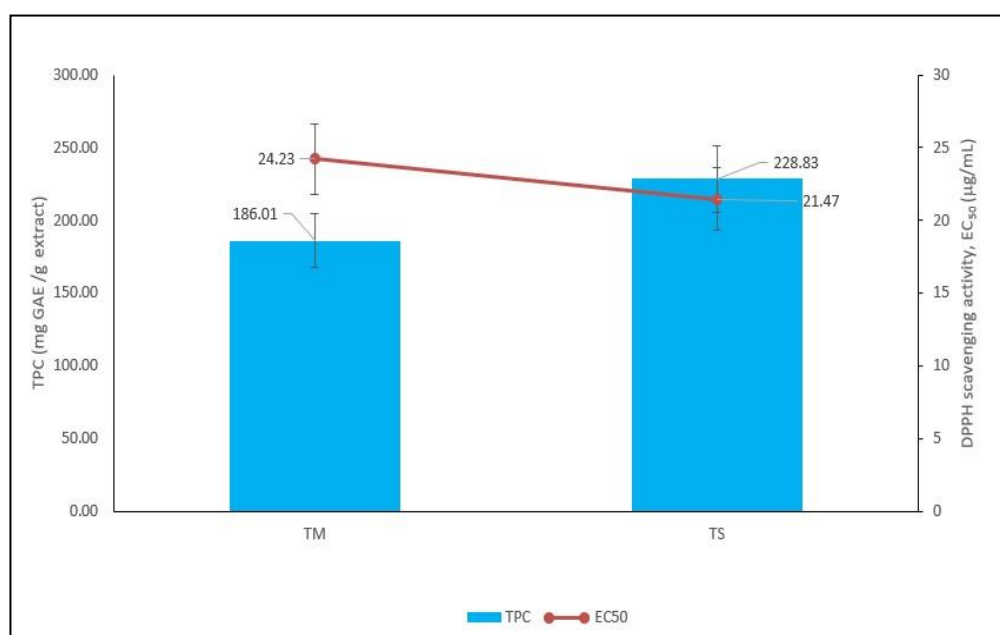
Бақылау тобы

Сурет 47 - Гематоксилин және эозинмен боялған бүйректің гистологиясы (жеделге жуық уыттылықтың анықталуы)

Максималды (5000 мг/кг) концентрациядағы үлгілерді бергенде де эксперименттік жануарлар арасында өлім байқалмады. Эксперименттің постинтоксикациялық кезеңіндегі эксперименттік жануарларды бақылау нәтижелері, сондай-ақ, ішкі ағзалардың гистологиялық зерттеулерінің нәтижелері *Thymus seravschanicus* Klokov L. және *Thymus marschallianus* Willd экстракттарын OECD ұйымының модификацияланған жіктеуіне сәйкес уыттылықтың V класына, яғни іс жүзінде уытты емес заттар қатарына жатқызуға мүмкіндік береді.

5.2 *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының фармакологиялық белсенділік профилін анықтау

Антиоксиданттық белсенділігін анықтау нәтижелері. Галл қышқылының эквиваленттері (GAE/G) ретінде көрсетілген жалпы полифенол мөлшері *Th. seravschanicus* (228.83 ± 39.44 мг GAE/г экстракт) *Th. marschallianus* (186.01 ± 16.11 мг GAE/г экстракт) қарағанда біршама жоғары болды. Екі экстракт та DPPH жою белсенділігі бойынша бағаланған экстракттарға ұқсас антиоксиданттық қасиеттерді көрсетті; EC₅₀ көрсеткіші *T. marschallianus* үшін 24.23 ± 0.29 мкг/мл тең болды, ал *Th. seravschanicus* үшін 21.47 ± 1.63 мкг/мл. ААІ (антиоксиданттық белсенділік индексі) арқылы анықталған екі экстракттың антиоксиданттық белсенділігі *Th. marschallianus* үшін 2.45 ± 0.03 және *Th. seravschanicus* үшін 2.78 ± 0.21 құрады (сурет 48).



Сурет 48 – *Th. marschallianus* (TM) және *Th. seravschanicus* (TS) жер үсті бөліктерінің сулы-спиртті экстракттарының антиоксиданттық белсенділігінің полифенолдардың жалпы мөлшеріне тәуелділігі

Антимикробтық және антифунгальды белсенділігін анықтау нәтижелері. Зерттелетін өсімдіктердің сулы-спиртті экстракттарының антимикробтық және антифунгальды белсенділігін бағалау экстракттардың МИК (минималды ингибиторлық концентрация), МБК (минималды бактерицидтік концентрация) және МФК (минималды фунгицидтік концентрация) мөлшерлерін стандарттармен салыстыру арқылы жүргізілді.

МИК (минималды ингибиторлық концентрация) - бактерия мен ашытқы тәрізді саңырауқұлақтардың көрінетін өсуін тежеу үшін қажет антимикробты агенттің ең төменгі концентрациясы.

МБК (минималды бактерицидтік концентрация) - бактериялардың өліміне әкелетін бактерияға қарсы агенттің минималды концентрациясы.

МФК (минималды фунгицидтік концентрация) - ашытқы тәрізді саңырауқұлақтардың өліміне әкелетін антимикробтық агенттің минималды концентрациясы.

Грам-оң және грам-теріс бактериялардың анықтамалық штамдарының *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарына сезімталдығы экстрактқа, бактериялар тобына және бактериялардың түріне байланысты өзгереді. Жалпы, *Th. seravschanicus* экстракты (МИК = 0.625–10 мг/мл) *Th. marschallianus* (МИК = 2.5–10 мг/мл) экстрактына қарағанда белсендірек болды. Айта кететін жайт, *Th. seravschanicus* экстракты *H. Pylori* қатысты АТСС 43504 (МБК = 0,625 мг/мл), *Th. Marschalianus* (МБК = 2,5 мг/мл) қарағанда белсенді болды. *B. Cereus* АТСС 10876 (МБК/МИК > 4) қоспағанда, екі экстракт та зерттелген бактерия түрлерінің көпшілігінде (МБК/МИК = 1-2) бактерицидтік белсенділікке ие. 42 - Кестеде көрсетілгендей, екі жебірлердің экстракттары да МИК=5 мг/мл бар *Candida* тектес ашытқы саңырауқұлақтардың анықтамалық штамдарына қатысты бірдей белсенділік көрсететіні анықталды. *C. Albicans* АТСС 10231 үшін МФК 10 мг/мл құрады, ал *C. Parapsilosis* АТСС 22019 - 20 мг/мл. Екі экстракт та МФК/МИК = 2-4 фунгицидтік белсенділікке ие.

Кесте 42 – *Thymus marschallianus* (ТМ) және *Thymus seravschanicus* (ТS) жер үсті бөліктерінің сулы-спиртті экстракттарының антимикробтық белсенділігі

Микроорганизмдер	ТМ		ТS		Апигенин	Лютеолин
	МИК (мг/мл)	МБК МФК (мг/мл)	МИК (мг/мл)	МБК МФК (мг/мл)	МИК (мг/мл)	МИК (мг/мл)
<i>Antibacterial activity</i>						
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	2.5	5	1.25	2.5	10	0.625
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	5	5	1.25	2.5	10	0.156
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	20	20	2.5	2.5	10	0.625
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 10240	5	10	2.5	2.5	10	0.313
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	5	20	5	10	10	1.25
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10876	5	>20	2.5	>20	10	0.625
<i>Salmonella Typhimurium</i> ATCC 14028	10	20	10	10	10	10
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	10	10	10	10	10	10
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	10	10	2.5	5	10	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	5	5	1.25	5	10	10

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	10	10	5	10	10	10
<i>Helicobacter pylori</i> ATCC 43504	2.5	2.5	0.625	0.625	1.25	0.625
<i>Antifungal activity</i>						
<i>Candida albicans</i> ATCC 102231	5	10	5	10	5	0.625
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	5	20	5	10	5	0.625
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	5	10	5	10	0.625	2.5

Осы зерттеуде анықтамалық қосылыстар ретінде апигенин мен лютеолин қолданылды. Біз зерттелген бактерия түрлерінің екі флавоноидтарға да сезімталдықтың үлкен айырмашылықтарын көрдік. Апигенин МИК грам-оң және грам-теріс бактериялар үшін 5-10 мг/мл болды, ал *H. Pylori* ATCC 43504 үшін 1.25 мг / мл құрады. Керісінше, лютеолин МИК грам-оң бактериялар үшін 0.156-дан 1.25 мг/мл-ге дейін өзгерді және грам-теріс бактериялар үшін 10 мг/мл болды, ал *H. Pylori* ATCC 43504 үшін 1.25 мг/мл құрады. Зерттелген ашытқы саңырауқұлақтар штаммдарының екі флавоноидтарға әртүрлі сезімталдыққа ие екендігі анықталды. *C. Albicans* ATCC 102231 және *C. parapsilosis* ATCC 22019 апигенинге қарағанда лютеолинге (МИК = 0,625 мг/мл) сезімтал болды (МИК = 5 мг/мл). Керісінше, *C. Glabrata* ATCC 90030 лютеолинге (2,5 мг/мл) қарағанда апигенинге (МПК = 0,625 мг/мл) жоғары сезімталдықты көрсетті.

Жебір туысы өсімдіктері антиоксидантты, бактерияға қарсы және саңырауқұлаққа қарсы антимиқробты қасиеттерді қоса алғанда, көп бағытты биологиялық белсенділігі бар екінші реттік метаболиттердің кең ауқымының құнды және бай көздері болып табылады [148]. Оның ішінде полифенолдар кең таралған. Зерттелген жебірдің екі түрінің де жер үсті бөліктерінің сулы-спиртті экстракттары DPPH сіңіру қабілетін бағалауда бірдей антиоксиданттық белсенділікті көрсетті және жалпы полифенол индексінің мәндері бірдей болды. ААІ арқылы анықталған екі экстрактының да антиоксиданттық белсенділігі өте күшті деп танылды. Шерер және Годой [149] ААІ мәндеріне негізделген антиоксиданттық белсенділікті бағалау критерийлерінің жиынтығын ұсынды. Оларға мыналар жатады: әлсіз (ААІ <0.5), орташа (ААІ 0.5-тен 1.0-ге дейін), күшті (ААІ 1.0-ден 2.0-ге дейін) және өте күшті (ААІ > 2.0).

Әдеби мәліметтерге сәйкес [150], өзбек флорасынан алынған *Th. seravschanicus* метанол экстрактының антиоксиданттық белсенділігі мұнда көрсетілгеннен біршама жоғары болды (IC₅₀ = 15.87±0.44 мкг/мл). Біздің нәтижелерімізден айырмашылығы, Молдавияның солтүстік-шығысында жиналған *Th. marschallianus* сулы-спиртті (70 % көл/көл) экстрактының антиоксиданттық белсенділігі төмен болды (IC₅₀ = 81.2±1.3 мкг/мл). Сонымен қатар, бұл авторлар эксперименталды индукцияланған гипергликемиясы бар

Вистар егеуқұйрықтарына осы лиофилизатталған экстрактың әсерін зерттегендіктен, олардың нәтижелері оның *in vivo* антиоксиданттық қабілетін арттыру арқылы пайдалы әсер ететінін көрсетеді.

Біздің зерттеулерімізде *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* жер үсті бөліктерінің сулы-спиртті экстракты бактерияға қарсы және саңырауқұлаққа қарсы (кандидозға қарсы) белсенділікке ие және зерттелген микробтардың көпшілігіне биоцидтік әсер ететіні көрсетілген. Әдетте микробқа қарсы препараттар, егер МБИК немесе МФК/МИК қатынасы ≤ 4 болса, әдетте бактерицидтік немесе фунгицидтік деп саналады [151]. *Th. seravschanicus*-тің *Th. marschallianus* салыстырғанда біршама жоғары бактерияға қарсы белсенділігі *Th. seravschanicus* флавоноидтары мен фенол қышқылдарының жоғары құрамымен байланысты болуы мүмкін, бірақ бұл қосымша зерттеуді қажет етеді. Жалпы алғанда, екі жебір экстракты үшін алынған МИК мәндеріне келетін болсақ, екі өсімдік экстракты үшін де байқалған МИК ≤ 1 мг/мл олардың назар аударарлық антимиқробтық (бактерияға қарсы) белсенділігін көрсете алатынын және қосымша зерттеулер қажет екенін атап өткен жөн [152]. Алайда, Cuete және Efferth [153] бактериялар мен саңырауқұлақтарға қарсы өсімдік экстракттарының белсенділігін жіктеудің келесі критерийлерін ұсынды: маңызды (МИК < 100 мкг/мл), орташа ($100 < \text{МИК} \leq 625$ мкг/мл) немесе әлсіз (МИК > 625 мкг/мл). *Th. seravschanicus* бактерияға қарсы белсенділігі *Th. marschallianus* салыстырғанда жоғары болуы, *Th. seravschanicus* флавоноидтардың, әсіресе лютеолин туындыларының жоғары болуымен байланысты болуы мүмкін, бірақ бұл қосымша зерттеуді қажет етеді.

Орловская және басқалар [154] Польшадағы ботаникалық бақта өсетін жебірдің 18 түрлі түрінің метанол экстракттарының антимиқробты белсенділігін зерттеді. Тікелей биоавтографиялық анықтау нүктелері арқылы олар *Th. marschallianus* сыналған шөптердің көпшілігіне қарағанда *Bacillus subtilis* ATCC 6633 бактерияларының грам-оң түрлеріне қатысты айтарлықтай жоғары белсенділікке ие екенін анықтады. Алайда, бұл зерттеулерге *Th. seravschanicus* енгізілмеген. Біздің жұмысымызда грам-оң бактериялар грам-теріс бактериялармен салыстырғанда екі экстрактқа да сезімтал екендігі анықталды. Екі экстракт та *B. cereus*-ке ATCC 10876 қарсы бактериостатикалық белсенділігін қоспағанда, негізінен бактерицидтік әсер етті. Бұл бақылаулар *Niculae* және басқалар ұсынған мәліметтерге сәйкес келеді [155]. Олар *S. Aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius* және *Bacillus Cereus* (грам-позитивті бактериялардың өкілдері) қатысты *Th. marschallianus* сулы-спиртті экстрактының (70 % айн /айн) *Salmonella Enteritidis*-пен салыстырғанда жоғары белсенділігін және *Salmonella Typhimurium*-ға (екі түрі де грам-теріс бактерияларға жатады) әсер етпейтінін анықтады. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* эфир майларының бактерияға қарсы белсенділігі басқа дереккөздерде хабарланған [156]. Сонымен қатар, басқа авторлар анықтағандай [157], *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* эфир майлары ашытқы және/немесе зең саңырауқұлақтарына қатысты белсенділікке ие.

Нәтижелер *Th. seravschanicus* жер үсті бөліктерінен алынған сулы-спиртті экстракты *Helicobacter pylori* АТСС 43504 (МИК = 0.625 мг/мл) қатысты ең белсенді екенін және бактерицидтік әсер еткенін көрсетеді. Бұл бақылаулар *Th. seravschanicus*-ті биоактивті қосылыстардың көзі ретінде, әсіресе *H. pylori* белсенділігі ретінде болжам жасайды. Айта кету керек, *H. Pylori* инфекциясы әлем халқы арасында ең көп таралған түрі болып табылады. Созылмалы сипатқа ие бұл инфекция асқазан жарасы мен асқазан қатерлі ісігінің дамуына қатысады. *H. Pylori* антибиотиктерге төзімділігі жақында бүкіл әлемде алаңдаушылық тудырды, бұл емдеу тиімділігіне теріс әсер етеді [158 - 162]. Өткен зерттеулер көрсеткендей, көптеген дәстүрлі дәрілік өсімдіктер *in vitro* жағдайында болашағы зор анти- *H. Pylori* және *H. Pylori* эрадикациясы мен *H. Pylori* -мен байланысты асқазан ауруларының алдын алуға балама және/немесе қосымша үміткерлер ретінде әлеуетті көрсетеді [163].

5.3 *Thymus seravschanicus* фитосубстанциясын алудың техника-экономикалық негіздемесі

Thymus seravschanicus фитосубстанциясын өндірістік масштабта өндірудің мақсаттылығын растау үшін техника-экономикалық негіздемесі есептелді, нәтижелері 43 - кестеде келтірілген. Фармацевтік нарықтағы ультрадыбыс көмегімен алынған түрлі дәрілік өсімдік экстракттарының бағасы 890 теңгеден 1700 теңгеге дейінгі шекте болады. Қазақстан және ТМД елдерінің, алыс және жақын шет мемлекеттер өндірушілері өндірген осы әдіспен алынған *Thymus seravschanicus* Klokov L. экстракты туралы ақпарат жоқ.

Кесте 43 – *Thymus seravschanicus* фитосубстанциясын алудың техника-экономикалық негіздемесі

№	Атауы	Өлшем бірлігі	Жұмсалы нормасы	Бағасы, теңге	Құны, теңге
1	2	3	4	5	6
Негізгі шикізат					
1	<i>Thymus seravschanicus</i> Klokov L. өсімдік шикізаты	кг	10 000	500	5 000 000
2	Этил спирті, 60%	кг	24	1530	3 825 000
Жалпы сомасы					8 825 000
Қосымша материалдар					
1	Шыны флакондар	дана	15000	35	525 000
2	Лейблдар (этикетка)		15000	5	75 000
3	Негізгі заттардың амортизациясы			40000	40 000
4	Басқа қосымша материалдар			5000	5000

43 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
Жалпы сомасы					645 000
Басқа шығындар					
1	Еңбекақы (жалақы) + шегерімдер				120 000
2	Түрлі шығындар				10 000
Жалпы сомасы					130 000
Соңғы өндірістік өзіндік күн					9 600 000
Жалпы өзіндік күн					
1	Өндірістік өзіндік күн				9 600 000
2	Әкімшілік шығындар		30%		2 880 000
3	Коммерциялық шығындар		20%		1 920 000
Жалпы сомасы					14 400 000
<i>Thymus seravschanicus</i> фитосубстанциясының 1 құтысының өзіндік құны					960
Сатуға ұсынылған төменгі баға					
Жалпы өзіндік күн					14 400 000
Рентабельділік					30%
Сатуға ұсынылған төменгі бағаның жалпы сомасы					18 720 000
<i>Thymus seravschanicus</i> фитосубстанциясының 1 құтысының бағасы					1 248

Өнімнің бір данасының өзіндік құны 960 теңгені, көтерме бағасы 1248 теңгені құрады жобаның рентабельділігі 30 % болғанда, 3 жыл 3 ай мерзімде өтелетіндігі анықталды. *Thymus seravschanicus* фитосубстанциясы бойынша есептеулер 44 - кестеде берілген.

Кесте 44 – *Thymus seravschanicus* фитосубстанциясының өндірісі бойынша өтелу және таза пайда табу көрсеткіштері

Дайын өнімнің жылдық шығарылымы: 15000 дана шыны құты				
Өнімнің бір данасының өзіндік құны (теңге)	Өнімнің бір данасының көтерме бағасы (теңге)	Дайын өнімнің жылдық көлемінің құны (теңге)	Таза табыс (теңге)	Өтелуі (жыл)
960	1 248	18 720 000	4 320 000	3 жыл 3 ай

Сонымен, алынған фитосубстанцияның ұтымды технологиясы жасалды. Өнімнің бір данасының өзіндік құны, көтерме бағасы, жобаның рентабельділігі бойынша есептеулер жүргізіліп, техника-экономикалық негіздеме жасалды: бір

кұтының көтерме бағасы 1248 теңгені, жылдық таза табыс 4320000 теңгені, өндірістің өтелу мерзімі – 3 жыл 3 айды құрады.

Бесінші бөлім бойынша тұжырымдама

1. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының қауіпсіздігін бағалау мақсатында «Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а. 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығының 1 – қосымшасы «Тиісті зертханалық практика (GLP) стандарты» қағидаттарына сәйкес жедел және жеделге жуық уыттылықтары тексерілді. Тексіз ақ тышқандарға 5000 мг/кг концентрацияға дейінгі экстракттарды бір реттік және қайталама енгізу барысында LD₅₀ көрсеткішін бақылау мүмкін болмады, себебі эксперименттер нәтижесінде жанурлар өлімі тіркелмеді. Зерттеуге алынған Жебір экстракттары Экономикалық ынтымақтастық ең даму ұйымының (OECD) модификацияланған жіктеуіне сәйкес уыттылық дәрежесі бойынша V класына, яғни іс жүзінде уытты емес заттарға жатқызылды.

2. Зерттеуге алынған *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының жалпы полифенол мөлшерін (TPC) анықтау нәтижелері *Th. seravschanicus* -та (228.83 ± 39.44 мг GAE/г экстракт) *Th. marschallianus* -пен (186.01 ± 16.11 мг GAE/г экстракт) салыстырғанда біршама жоғары екендігін көрсетті. Екі экстрактта DPPH жою бойынша антиоксиданттық белсенділік көрсетті. EC₅₀ көрсеткіші *Th. marschallianus* үшін – 24.23 ± 0.29 мкг/мл және *Th. seravschanicus* үшін – 21.47 ± 1.63 мкг/мл-ге, ал ААІ көрсеткіші, сәйкесінше, 2.45 ± 0.03 және 2.78 ± 0.21 -ге тең болды.

3. Екі экстракттың антимикробтық антифунгальды белсенділіктерін анықтау нәтижелері бактерия мен ашытқы тәрізді саңырауқұлақтардың өсуін тежеуі (МИК) *Th. seravschanicus* (МИК = 0.625–10 мг/мл) сулы-спиртті экстракты үшін *Th. marschallianus*-пен (МИК = 2.5–10 мг/мл) салыстырғанда жоғары белсенділік көрсетті. *Th. seravschanicus* экстрактының *Helicobacter pylori* ATCC 43504 грам-теріс бактерияға қарсы белсенділігі (МБК = 0.625 мг/мл) *Th. marschallianus*-қа (МБК = 2.5 мг/мл) қарағанда айтарлықтай жоғары болды. *V. cereus* ATCC 10876 грам-оң бактерияға қарсы белсенділікті қоспағанда, зерттеуге алынған екі экстрактта тәжірибеге алынған штаммдардың барлығына бактерицидтік белсенділік көрсеті, яғни МВС/МІС арақатынасы 1-2 аралығында болды. Екі экстракт та *Candida* тектес ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы бірдей белсенділік көрсетті (МИК = 5 мг/мл). *C. albicans* ATCC 10231 үшін МФК = 10 мг/мл, ал *C. parapsilosis* ATCC 22019 үшін - 20 мг/мл-ге тең болды. Екі экстракт үшінде МФК/МИК арақатынасы 2–4 арасында болды, яғни фунгицидтік белсенділікке ие екендігі дәлелденді.

4. *Thymus seravschanicus* экстрактысын алудың техника-экономикалық негіздемесі құрастырылды. Өнімнің өзіндік құны 960 тг, ал 1248 тг құрады, жобаның рентабельділігі 30 % болғанда, өтеу уақыты 3 жыл 3 ай мерзімді құрады.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Әдебиеттерге шолу қорытындысы *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің жергілікті түрлерінің басым бөлігінің, соның ішінде *Thymus marschallianus* Willd. және *Thymus seravschanicus* Klokov L. аз зерттелгенін, биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) спектрі және олардың фармакологиялық белсенділігіне кешенді зерттеулер жүргізілмегендігін көрсетті. Қазақстан флорасында жеткілікті қоры бар *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* түрлерін кешенді фармакогностикалық зерттеу және олардың негізінде субстанциялар алу өзекті болып табылады. Диссертациялық жұмыстың практикалық маңызыдылығы асқазан-ішек жолдарына арналған антибактериялық және қабынуға қарсы дәрілік препараттардың асортиментін кеңейту.

2. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шикізаттарын макро- және микроскопиялық зерттеулер негізінде морфолого-анатомиялық диагностикалық белгілері анықталды. ДӨШ-ның химиялық құрамына сапалық және сандық талдаулар жүргізілді. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* құрамында, сәйкесінше, флавоноидтар - 2.625 ± 0.024 және 3.992 ± 0.026 , эфир майлары - 1.512 ± 0.004 және 1.768 ± 0.004 мөлшерімен доминанттық көрсетті. *Thymus* L. туысы өсімдіктерінің маркерлік қосылыстары болып табылатын - тимол және карвакрол қосылыстары, сәйкесінше, *Th. marschallianus* үшін – 3.1 % және 6.18 %, *Th. seravschanicus* үшін – 12.0 % және 11.60 % -ды құрады. Алынған нәтижелерге сүйене отырып ДӨШ-тары стандартталды, «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнында *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* шөптерін дайындау және сақтау бойынша тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттер жасалынды және нормативтік құжаттар бекітілді.

3. Шикізаттардың фармацевтика-технологиялық параметрлері анықталды, экстрагент ретінде 60 -тан 70 %-ға дейінгі концентрациядағы этанол және ұсақталу дәрежесі 1.0 – 3.0 мм шикізатты қолдану кезінде экстративті заттардың ең жоғарғы шығымы алынды. Ультрадыбысты мацерация экстракциялау әдісі оңтайлы технология ретінде таңдалып, технологиялық процесс валидацияланды. Сипатталған процестің дұрыстығы «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнында *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* фитосубстанцияларын алудың тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттері расталды.

Алынған сулы-спиртті экстракттардың химиялық құрамындарын HPLC/ESI-QTOF-MS көмегімен талдау нәтижесінде *Th. marschallianus* экстракты құрамында фенол қышқылдары және олардың туындылары, флавоноидтар және олардың гликозидтері, сондай-ақ органикалық қышқылдар мен кумариндер тобына жататын - 21, ал *Th. seravschanicus* экстрактысында флавоноидтар, фенол және органикалық қышқылдар тобына жататын 15 қосылыстар идентификацияланды. Бұл жебір түрінде кумариндер анықталмады. RP-HPLC/PDA әдісімен сандық талдау нәтижелері *Th. marschallianus* сулы-спиртті экстрактысы құрамында фенол қышқылдары арасында протокатех қышқылы (2.08 ± 0.01 мг/г), ал *Th. seravschanicus* құрамында розмарин (3.33 ± 0.01 мг/г) және протокатех қышқылдарының (3.06 ± 0.01 мг/г) доминантты

екенін көрсетті. *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстрактысының құрамында флавоноидтар мөлшерінің *Th. marschallianus*-қа қарағанда әлдеқайда жоғары екендігі анықталды. 7-О-глюкозид мөлшері *Th. seravschanicus* құрамында (20.17 ± 0.12 мг/г) *Th. marschallianus* -пен (7.77 ± 0.14 мг/г) салыстырғанда шамамен 3 есеге артық болды.

GC-MS көмегімен *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* сулы-спиртті экстракттарының гександық фракцияларында барлығы, сәйкесінше 14 және 15 қосылыстар анықталды сулы-спиртті экстракттарының гександық фракцияларында барлығы, сәйкесінше 14 және 15 қосылыстар анықталды талдау жүргізілді. Жебірдің екі түрінде де маркерлік қосылыстар – тимол және карвакролдың барлығы расталды. Алынған фитосубстанциялар стандартталды және «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнында *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* фитосубстанцияларына нормативтік құжат жобасы бекітілді.

4. *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының қауіпсіздігін бағаланды, зерттеуге алынған фитосубстанциялар Экономикалық ынтымақтастық ең даму ұйымының (OECD) модификацияланған жіктеуіне сәйкес уыттылық дәрежесі бойынша V классқа, яғни іс жүзінде уытты емес заттарға жатқызылды.

5. Зерттеуге алынған *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* экстракттарының жалпы полифенол мөлшерін (TPC) анықтау нәтижелері *Th. seravschanicus* -та ($228,83 \pm 39,44$ мг GAE/г экстракт) *Th. marschallianus* -пен (186.01 ± 16.11 мг GAE/г экстракт) салыстырғанда біршама жоғары екендігін көрсетті. Екі экстрактта DPPH жою бойынша антиоксиданттық белсенділік көрсетті. EC₅₀ көрсеткіші *Th. marschallianus* үшін - $24,23 \pm 0,29$ мкг/мл және *Th. seravschanicus* үшін – 21.47 ± 1.63 мкг/мл-ге, ал AAI көрсеткіші, сәйкесінше, 2.45 ± 0.03 және 2.78 ± 0.21 -ге тең болды. Екі экстракттың антимикробтық антифунгалды белсенділіктерін анықтау нәтижелері бактерия мен ашытқы саңырауқұлақтарының өсуін тежеуі (МИК) *Th. seravschanicus* (МИК = 0.625–10 мг/мл) сулы-спиртті экстракты үшін *Th. marschallianus*-пен (МИК = 2.5–10 мг/мл) салыстырғанда жоғары белсенділік көрсетті. *Th. seravschanicus* экстрактының *Helicobacter pylori* ATCC 43504 грам-теріс бактерияға қарсы белсенділігі (МБК = 0.625 мг/мл) *Th. marschallianus* -қа (МБК = 2.5 мг/мл) қарағанда айтарлықтай жоғары болды. *B. cereus* ATCC 10876 грам-оң бактерияға қарсы белсенділікті қоспағанда, зерттеуге алынған екі экстрактта тәжірибеге алынған штаммдардың барлығына бактерицидтік белсенділік көрсеті, яғни МБК/МИК арақатынасы 1-2 аралығында болды. Екі экстракт та *Candida* тектес ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы бірдей белсенділік көрсетті (МИК = 5 мг/мл). *C. albicans* ATCC 10231 үшін МФК = 10 мг/мл, ал *C. parapsilosis* ATCC 22019 үшін - 20 мг/мл-ге тең болды. Екі экстракт үшінде МФК/МИК арақатынасы 2 – 4 арасында болды, яғни фунгицидтік белсенділікке ие екендігі дәлелденді.

6. *Thymus seravschanicus* экстрактысын алудың техника-экономикалық негіздемесі құрастырылды. Өнімнің өзіндік құны 960 тг, ал 1248 тг құрады,

жобаның рентабельділігі 30 % болғанда, өтеу уақыты 3 жыл 3 ай мерзімді құрады.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

- 1 Постановление Правительства Республики Казахстан №945 от 24.11.22 «Об утверждении Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года».
- 2 Байтенов М. С. Флора Казахстана / М. С. Байтенов. - Алматы : Гылым, 1999. - 401 с.
- 3 Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Изучение отхаркивающей активности растений рода тимьян // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. - №5. – С. 78-80.
- 4 Verma S., Singh S. P. Current and future status of herbal medicines //Veterinary world. – 2008. – Vol. 1. – №. 11. – P. 347-353.
- 5 Zhang J. et al. Quality of herbal medicines: challenges and solutions //Complementary therapies in medicine. – 2012. – Vol. 20. – №. 1-2. – P. 100-106.
- 6 Гагуева А.У., Степанова Э.Ф. Лекарственные препараты отхаркивающего действия. Роль растительных источников в терапии кашля: изученность, ассортимент, востребованность // Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). – 2018. – С. 23-31.
- 7 Багирова В.А., Самылина И.А., Баландина И.А. О порядке рассмотрения и утверждения нормативной документации на лекарственное растительное сырье и препараты растительного происхождения // Материалы II Междунар. Съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – СПб.: Валаам, 1998. – С.13-15.
- 8 Сур С. В., Гриценко Э. Н. Проблемы и перспективы разработки и внедрения современных лекарственных средств растительного происхождения. – 2001. - № 9-10. – С. 10-13.
- 9 Багирова В. А., Баландина И. А., Сокольская Т. А., Воробева О. Н., Алехина Л. Г. Ассортимент лекарственного сырья на фармацевтическом рынке // Новая Аптека. – 2004. - №2. - С. 57-63.
- 10 Wichland M., Bisset N.G. eds. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. – Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994 – 566 p.
- 11 Bent S., Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: a review //The American journal of medicine. – 2004. – Vol. 116. – №. 7. – P. 478-485.
- 12 Николаева В. Г. Некоторые растения, применяемые народной медициной СССР при симптомах бронхиальной астмы // Раст. Ресурсы. – 1979. Т. XV. – Вып. 2. – С. 298 - 301.
- 13 Carmona F., Pereira A. M. S. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings // Revista Brasileira de Farmacognosia. – 2013. – Vol. 23. – №. 2. – P. 379-385.
- 14 Moreira D. L. et al. Traditional use and safety of herbal medicines //Revista Brasileira de Farmacognosia. – 2014. – Vol. 24. – №. 2. – P. 248-257.
- 15 Мелик-Гусейнов В.В. Фитотерапия. Справочник по применению лекарственных растений в традиционной и нетрадиционной медицине / В.В. Мелик-Гусейнов. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2014. – 314 с.

16 Ушбаев К.У., Николов Г.К. Лечебные свойства растений Казахстана // Алматы. – 1994. – 216 с.

17 Лосева И. В. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование: учебно-методическое пособие / И. В. Лосева; НАО МУК. – Карағанды, 2008. - 115 с.

18 Кузнецова М.А. Использование растений в народной медицине // М.: Высшая школа, 1994. – 217 с.

19 Қазақстан Республикасының дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі. URL: https://data.egov.kz/datasets/view?index=gosudarstvenniy_reestr_lekarst (дата обращения 25.10.2023).

20 Қазақстан Республикасының «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» 2020 жылғы 7 шілдедегі №360-VI ҚРЗ Кодексі. URL: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/K2000000360> (дата обращения 28.10.2019).

21 «Қазақстан-2050» Стратегиясы қалыптасқан мемлекеттің жаңа саяси бағыты. URL: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/K12000020507> (дата обращения 28.10.2023).

22 Маматова А.С. Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций. Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD). 6D110400 – Фармация. – Алматы, 2018. – 185 с.

23 Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. Технология лекарств промышленного производства. В 2-х томах. / Под ред. профессора В. И. Чуешова - Х.: Изд. НФАУ, 2014. -412 с.

24 Коничев А.С., Баурин П.В. Традиционные и современные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья: перспективы, достоинства, недостатки // Вестник МГОУ. – 2011. – № 3 –С. 49-53.

25 Zhang J. et al. Quality of herbal medicines: challenges and solutions // Complementary therapies in medicine. – 2012. – Vol. 20. – №. 1-2. – P. 100-106.

26 Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность и эффективность лекарственных растений. – М.: Практ. мед., 2013. – 271 с.

27 Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Кохан С.Т. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов // Фундам.исслед. – 2011. - №6. – С. 85-88.

28 Терешкина О.И., Гуськова Т.А. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты // Фармация. – 2007. - №6. – С. 6-9.

29 Тлеубаева М. И. и др. Анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов растительного происхождения в Республике Казахстан // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2020. – №. 1. – С. 567-569.

30 Омарова Б. А. и др. Обзор казахстанского рынка лекарственных средств растительного происхождения // Фармация Казахстана. – 2015. – №. 6. – С. 7-12.

31 Тулебаев Е. А., Лосева И. В. Состояние фармацевтического рынка лекарственных средств растительного происхождения в республике казахстан //Редакційна колегія та оргкомітет: проф. Малий ВВ (голова), проф. Слободя. – 2019. – С. 245-248.

32 Morales R. The history, botany and taxonomy of the genus *Thymus* //Thyme. – CRC Press, 2002. – P. 15-57.

33 Bartolucci F., Peruzzi L., Passalacqua N. Typification of names and taxonomic notes within the genus *Thymus* L. (Lamiaceae) //Taxon. – 2013. – Vol. 62. – №. 6. – P. 1308-1314.

34 Hartvig P. A taxonomical revision of *Thymus* sect. *Teucrioides* (Lamiaceae) //Plant systematics and evolution. – 1987. – Vol. 155. – P. 197-213.

35 Ушакова И.Т., Харченко В.А. – Тимьян (*Thymus serpyllum* L.) // Научно-практический журнал овощи России. – 2015. - №3(28) – 70 с.

36 Рабжаева А.Н., Жигитжапова С.В., Раднаева Л.Д.. Компонентный состав эфирного масла *Thymus Baicalensis* Serg. (семейство *Lamiaceae*), произрастающего на территории Восточной Сибири и Монголии // Химия растительного сырья. - 2015. - №2. - С. 119-126.

37 Eds Stahl_Biskup E., Saez F. The Genus *Thymus* /London, New York: Taylor, Francis, 2002. - 330 p.

38 Nachychko V. O., Sosnovsky Y. V. Sorting out the muddle: taxonomy and nomenclature of *Thymus porcii* (Lamiaceae) and related nothotaxa, with comments on parent species delimitation // Phytotaxa. – 2021. – Vol. 501. – №. 1. – P. 119–139.

39 Sostaric I. et al. Genetic diversity and relationships among species of the genus *Thymus* L.(section *Serpyllum*) //Flora-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants. – 2012. – Vol. 207. – №. 9. – P. 654-661.

40 Ghasemi Pirbalouti A., Emami Bistghani Z., Malekpoor F. An overview on genus *Thymus* //Journal of Medicinal Herbs,. – 2015. – Vol. 6. – №. 2. – P. 93-100.

41 Флора Казахстана / под редакцией Н. В. Павлова. – Алматы: Издательство «Наука» Казахской ССР, 1964. – Том 7. – 495 с.

42 «Plantarium» өсімдіктер түрлерінің онлайн атласы. URL: <https://www.plantarium.ru/> (дата обращения 25.12.2023).

43 Старчак Ю. А. Фармакогностическое изучение растений рода тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: дис. на соиск. учен. степ. доктора наук: 14.04.02 / Старчак Юлия Анатольевна; Курский государственный медицинский университет. – Самара, 2016. – 432 с.

44 Аль-Карави Ханан Ахмед Хади. Особенности роста, развития и биохимического состава хозяйственно значимых представителей рода *Thymus* L. в условиях Нечерноземной зоны Российской Федерации: дис. на соиск. учен. степ. канд. наук: 03.02.01 / Аль-Карави Ханан Ахмед Хади.; Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева. – Москва, 2018. – 158 с.

45 Жұмабекова А. М. Комплексное изучение биологически активных веществ определенных представителей рода *Thymus* L. и перспективы их применения в медицине: дис. на соискание степени доктора философии (PhD).:

6D110400 – Фармация/ Жұмабекова Айнұр Маратқызы; Медицинский университет Караганды. – Караганды, 2023. – 123 с.

46 Оразбаева П. З. Химический состав и биологические свойства ультразвукового экстракта тимьяна ползучего флоры Центрального Казахстана, перспективы его применения в медицине: дис. на соискание степени доктора философии (PhD).: 6D110400 – Фармация/ Оразбаева Перизат Зарухановна; Медицинский университет Караганды. – Караганды, 2023. – 138 с.

47 Scopus - единая библиографическая и реферативная база данных рецензируемой научной литературы, созданная в 2004 году академическим издательством Elsevier. URL: <https://www.scopus.com//> (дата обращения 25.12.2023).

48 Дузбаева Н.А., Саньязова Ш.К., Кабдысалым К., Ныкмуканова М.М., Adhikari A. Фитохимический состав растений *Thymus serpyllum* L. и исследование антибактериальной активности // Вестник Евразийского Национального университета имени Л.Н.Гумилева. – 2022. – Т. 130. - №1. – С. 68-75.

49 Zhumakanova B. S., Sakipova Z. B. Representatives of the genus *Thymus* L.- a perspective source of biologically active substances of some species of *Thymus* L //Фармация Казахстана. – 2018. – №. 1. – С. 38-41.

50 Алексеева Л.И., Груздев И.В. Полиморфизм эфирных масел у видов тимьяна, произрастающих в европейской части Северо-Востока России и Урала //Российский журнал физиологии растений. – 2012. – Т. 59. – С. 818-827.

51 Li X. et al. Traditional uses, chemical constituents and biological activities of plants from the genus *Thymus* //Chemistry & biodiversity. – 2019. – Vol. 16. – №. 9. – P. 1 - 20.

52 Aneva I. et al. Survey on the Distribution, Diversity and Phytochemistry of Genus *Thymus* in Bulgaria //Ecologia Balkanica. – 2018. – Vol. 10. – №. 2.- P. 312- 320.

53 Nikolić M. et al. Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of *Thymus serpyllum* L., *Thymus algeriensis* Boiss. and Reut and *Thymus vulgaris* L. essential oils //Industrial crops and products. – 2014. – Vol. 52. – P. 183-190.

54 Mancini E. et al. Studies on chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of five *Thymus vulgaris* L. essential oils //Molecules. – 2015. – Vol. 20. – №. 7. – P. 12016-12028.

55 Tohidi B., Rahimmalek M., Trindade H. Review on essential oil, extracts composition, molecular and phytochemical properties of *Thymus* species in Iran //Industrial Crops and Products. – 2019. – Vol. 134. – P. 89-99.

56 Жигжитжапова С.В., Рабжаева А.Н., Звонцов И.В., Раднаева Л.Д. Химический состав эфирного масла тимьяна байкальского *Thymus baikalensis* Serg., произрастающего в Забайкалье // Химия растительного сырья. - 2008. - № 1. - С. 73-76..

57 Chen G. et al. Study on the chemical components of essential oil of *Thymus quinquecostatus* Celak. from Shandong Yimeng // *Jingxi Huagong Zhongjianti*. – 2009. – Vol. 39. – P. 70 - 72.

58 Sáez F., Stahl-Biskup E. Essential oil polymorphism in the genus *Thymus* // *Thyme*. – CRC Press, 2002. – P. 139-157.

59 De Lisi A. et al. Chemical characterisation of *Thymus* populations belonging from Southern Italy // *Food Chemistry*. – 2011. – Vol. 125. – №. 4. – P. 1284-1286.

60 Bakkali F. et al. Biological effects of essential oils—a review // *Food and chemical toxicology*. – 2008. – Vol. 46. – №. 2. – P. 446-475.

61 Li X. et al. Traditional uses, chemical constituents and biological activities of plants from the genus *Thymus* // *Chemistry & biodiversity*. – 2019. – Vol. 16. – №. 9. – P. 190-199.

62 Degenhardt J., Köllner T. G., Gershenzon J. Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants // *Phytochemistry*. – 2009. – Vol. 70. – №. 15-16. – P. 1621-1637.

63 Brandt W. et al. Molecular and structural basis of metabolic diversity mediated by prenyldiphosphate converting enzymes // *Phytochemistry*. – 2009. – Vol. 70. – №. 15-16. – P. 1758-1775.

64 Kulevanova S. et al. Essential oil analysis of some taxa of genera *Thymus* L.—environmental influences // *Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia*. – 1996. – Vol. 15. – P. 33–38.

65 Čavar Zeljković S., Maksimović M. Chemical composition and bioactivity of essential oil from *Thymus* species in Balkan Peninsula // *Phytochemistry Reviews*. – 2015. – Vol. 14. – P. 335-352.

66 Pluhár Z. et al. Essential oil composition and preliminary molecular study of four Hungarian *Thymus* species // *Acta Biologica Hungarica*. – 2012. – Vol. 63. – №. 1. – P. 81-96.

67 Trendafilova A. et al. Essential Oil Composition of Ten Species from Sect. *Serpyllum* of Genus *Thymus* Growing in Bulgaria // *Diversity*. – 2023. – Vol. 15. – №. 6. – P. 759.

68 Pluhár Z. et al. Evaluation of environmental factors influencing essential oil quality of *Thymus pannonicus* All. and *Thymus praecox* Opiz // *Journal of Herbs, spices & medicinal Plants*. – 2007. – Vol. 13. – №. 1. – P. 23-43.

69 Kryvtsova M. et al. Chemotypes of species of the genus *Thymus* L. in Carpathians region of Ukraine—their essential oil qualitative and quantitative characteristics and antimicrobial activity // *Horticulturae*. – 2022. – Vol. 8. – №. 12. – P. 1218.

70 Сур С.В., Тулюпа Ф.М., Толлок А.Я., Пересыпкина Т.Н. ГЖХ – определение тимола и карвакрола в растительном сырье и настоях травы чабреца // *Химико-фармац. журнал*. - 1990. - №10.- С. 69-71.

71 Кузьменко А. Н. и др. Изучение состава растительного лекарственного сбора методом газо-жидкостной хроматографии с хромато-масс-спектрометрическим детектированием // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. – 2010. – Т. 51. – №. 2. – С. 132-138.

72 Химический состав и фармакологические свойства эфирного масла *Thymus serpyllum* L., выращиваемого в Центральном Сибирском ботаническом саду СО РАН / Г.И. Калинкина [и др.] // Растит. ресурсы. – 1994. – Т. 30. – Вып. 3. – С. 66-70.

73 Банаева Ю.А. Исследование химического состава эфирного масла представителей рода *Thymus* L., произрастающих на Алтае // Химия растит. сырья. – 1999. – №3. – С. 41-48.

74 Авитесьян Р.Г., Асланянц Л.К., Арутюнян Е.Г. Эфирные масла *Mentha longifolia* (L.) Huds и *Thymus serpyllum* L. (Армянская ССР) / Раст. Ресурсы. – 1988. – Т. 26. – Вып. 4. – С. 605-610.

75 Сур С.В. Состав эфирных масел лекарственных растений // Раст. ресурсы. – 1993. – Т.29. – Вып.1. – С. 98-117

76 Сравнительный фармакогностический анализ травы чабреца // Вестник фармации. – 2011.- №3. – С. 19-24.

77 Yavari A. R. et al. Chemical composition of *Thymus migricus* Klokov & Desj.-Shost. essential oil from different regions of West Azerbaijan province //Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants. – 2010. – Vol. 26. – №. 1. – P. 14-21.

78 Namin A., Shiva S. Effect of pollution on the ECO phytocenological assessment of *Thymus caucasicus* (Lamiaceae lindl.) populations in the territory of eastern Azerbaijan, Ardabil //Anthropogenic Pollution. – 2019. – Vol 3. – №. 1. – P. 39-45.

79 Aziz S. et al. Phytotoxic and antifungal activities of essential oils of *Thymus serpyllum* grown in the state of Jammu and Kashmir //Journal of Essential Oil Bearing Plants. – 2010. – Vol. 13. – №. 2. – P. 224-229.

80 Goyal S. et al. Comparative study of the volatile constituents of *Thymus serpyllum* L. grown at different altitudes of Western Himalayas //SN Applied Sciences. – 2020. – Vol. 2. – №. 7. – P. 1208 - 1213.

81 Моцкуте Д. Эфирное масло *Thymus pulegioides* L. с лимонным запахом из окрестностей Вильнюса // Раст. ресурсы. – 1998. – Т.34.- Вып.1- С.131-134.

82 Stahl-Biskup, E. The chemical composition of Thymus oils: a review of literature 1960-1989 // J. Ess. Oil. Res. – 1991. – Vol. 3. – P. 61-82.

83 Березуцкий, М.А. Новые данные о распространении и химическом составе видов рода тимьян (*Thymus* L.) флоры Саратовской области / М.А. Березуцкий, Н.А. Дурнова, А.В. Власова / Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции // Сборник научных трудов – Пятигорск. – 2009.- С. 13-14

84 Дурнова, Н.А. Химический состав эфирного масла *Thymus Marshallianus* Willd. и *Thymus Pallasianus* Н.Вр., произрастающих на территории Саратовской области // Химия растит. сырья. – 2014. – №2. – С. 115-119.

85 Сур С.В. и др. Состав эфирных масел травы чабреца // Химикофармацевтический журнал, – 1988 - №11. – С. 1361-1366.

- 86 Дембицкий А.Д. О составе эфирного масла *Thymus marschallianus* // Химия природных соединений. - 1985. - №4. - С. 510-514.
- 87 Schratz E. Zusammensetzung des Therischen Oeles von *Thymus vulgaris* und *Thymus marschallianus* in Abhängigkeit von Blattalter und Jahreszeit // *Planta medica*. - 1970. – Vol. 19. - P. 160-176.
- 88 Касумов Ф.Ю. Компонентный состав эфирных масел некоторых видов *Thymus* // Химия природ. соединений. - 1987. - №5. - С. 761-762.
- 89 Atazhanova G. A. Essential oils from plants of the genus *Thymus* L. of Kazakhstan flora: chemical composition and prospects of application // Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская. – 2018. – №. 5. – С. 45-57.
- 90 Taghouti M. et al. *Thymus pulegioides* L. as a rich source of antioxidant, anti-proliferative and neuroprotective phenolic compounds // *Food & function*. – 2018. – Vol. 9. – №. 7. – P. 3617-3629.
- 91 Marfonfi, P. Chemotype pattern differentiation of *Thymus pulegioides* on different substates // *Biochem. System. And ecol.* - 1994. - Vol.22. - №8. - P. 819-825.
- 92 Бузук А.Г. и др. Фармакогностический анализ травы чабреца – *Serpylli herba* // Вестник фармации. - 2010. - №4.- С. 33-37.
- 93 Senatore F. Influence of Harvesting Time on Yield and Composition of the Essential Oil of a Time (*Thymus pulegioides* L.) Growing Wild in Campania (Southern Italy) // *J. Agric. Food Chem.* – 1996. - Vol. 44. - P. 1327- 1333.
- 94 Бузук А.Г. Изменчивость химического состава эфирного масла *Thymus pulegioides* L. // Вестник фармации. - 2012. - №1.- С. 19-25.
- 95 Buzuk A. et al. Variability in essential oil compositions of *Thymus pulegioides* L. and *Thymus serpyllum* L. growing in the Republic of Belarus // *American Journal of Essential Oils and Natural Products*. – 2017. – Vol. 3. – P. 25-31.
- 96 Фуклева Л.А. Перспективні тимол-вмісні види роду *Thymus* L. флори України / Л.А. Фуклева // «Фармакогнозія ХХІ століття». Досягнення та перспективи: Ювілейні науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті кандидата фармацевтичних наук, доцента Михайла Івановича Борисова (до 80 – річчя віддня народження). Тези доповідей. – Харків. - 2009. - С. 236.
- 97 Ботиров Э. Х., Дренин А. А., Макарова А. В. Химическое исследование флавоноидов лекарственных и пищевых растений // *Химия растительного сырья*. – 2006. – №. 1. – С. 45-48.
- 98 Панин А. В. Род тимьян (*Thymus* L.) в Саратовской области // *Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета*. – 2009. – №. 8. – С. 22-25.
- 99 Prihod'ko A. V. et al. Component composition of the essential oil of *Thymus dimorphus* // *Chemistry of natural compounds*. – 1999. – Vol. 35. – P. 46-51.
- 100 Nachychko V. O., Gamulya Y. G. Typical specimens of the genus *Thymus* L. (Lamiaceae) in the herbarium of VN Karazin Kharkiv National University (CWU) // *Біологічні студії/Studia Biologica*. – 2019. – Vol. 13. – №. 1. – P. 145-160.

- 101 Vila R. Flavonoids and further polyphenols in the genus *Thymus* // *Thyme*. – CRC Press, 2002. – P. 158-190.
- 102 Литвиненко В.И. Спектральные исследования флавоноидов: обнаружение оксигрупп в различных положениях. // *Химия природ. соединений*. - 1965. - №6. - С. 420-424.
- 103 C.D. Stalikas, Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids // *Journal of Separation Science*. – 2007. – Vol. 30, №18, - P. 3268-3295
- 104 Марахова А.И. и др. Определение флавоноидов в траве и лекарственных формах тимьяна ползучего // *Фармация*. – 2013. - № 5. – С. – 14-17.
- 105 Бубенчикова В.Н. Разработка и валидация методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в растениях рода Тимьян // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2015. - № 5. – С. 14-17
- 106 Литвиненко В.И. Дифференціна УФ-спектроскопія флавоноідів // *Фармац. журн.* – 1976. - №6. – С. 20-28.
- 107 *Flavonoids. Chemistry, biochemistry and application* / ed. M. Andersen, K.R. Markham.- Boca Raton, 2006.- 1237 p.
- 108 Шереметьева А. С. и др. Содержание и антимикробная активность эфирных масел в траве тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2021. – Т. 24. – №. 3. – С. 27-32.
- 109 Бердимуратова Г.Д., Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Тулегенова А.У. Биологически активные вещества растений: выделение, разделение, анализ - Алматы: Атамұра, 2006. - 438с.
- 110 Паличи И. и др. Метод количественного определения полифенольных соединений и дубильных веществ в растительных продуктах // *Acta Universitatis Cibiniensis Seria F Chemia*. – 2005. – Т. 8. – №. 2. – С. 21-32.
- 111 Симонян, А.В. Количественное определение тритерпеноидов в растениях рода *Thymus* / А.В. Симонян, А.Л. Шинкаренко, Э.Г. Оганесян // *Химия природ. соединений*. - 1972. - №3. - С. 293-295.
- 112 Krebs, Robert E. *Groundbreaking Scientific Experiments, Inventions, and Discoveries of the Ancient World* / Robert E. Krebs, Carolyn A. Krebs. - Greenwood Publishing Group, 2003. - P. 75–76.
- 113 Бубенчиков А.А. Антимикробная активность эфирных масел чабрецов Центрального Черноземья / А.А. Бубенчиков, Ю.А. Сухомлинов // *Фитонциды. Бактериальные болезни растений* // *Материалы конференции*. - 1990. – Киев – Львов. - Ч.1. - С.19-20.
- 114 Филимонова Г. В., Пекпаева С. С. Лекарственные препараты растительного происхождения // *Научные исследования: теоретико-методологические подходы и практические результаты*. – 2017. - С. 125-127.

115 Васильева И.Е., Елена Шабанова Стандартные образцы растительных материалов – инструмент обеспечения единства химических измерений // Журнал аналитической химии. – 2021. - №76(2). – С. 99-123.

116 Тутельян В. А. и др. Оценка безопасности лекарственного растительного сырья в БАДах и фитопрепаратах // Фармация. – 2009. – №. 1. – С. 3-5.

117 Саканян Е.И., Ковалева Е.Л., Фролова Л.Н., Шелестова В.В. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – Т. 8. - №3. – С. 51-56.

118 Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание, том IV. [Электронный ресурс] – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (дата обращения: 23.02.2023).

119 Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»

120 ОФС.1.5.3.0001.15 Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратов [Электронный ресурс] – URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-5-3-0001-15-opredelenie-soderzhaniya-radionuklidov-v-lekarstvennom-rastitelnom-syrye-i-lekarstvennyh-rastitelnyh-preparatov>.

121 Сокольская, Т.А. Роль стандартов в фармакопейном анализе лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов / Т.А. Сокольская, Т.Д. Даргаева, Т.Б. Шемерянкина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – № 3. – С. 10 – 13.

122 Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 года № 119 «О Концепции гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс] – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H15EK000119/links/>

123 Решение Высшего Евразийского экономического совета от 23.12.2014, №108 «О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс] – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H14B0000108/>

124 Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100. «О Фармакопее Евразийского экономического союза»

125 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. В 3 т. / Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы». - 2009. – Т. 2. – 804 с.

126 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. В 3 т. / Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», - 2008. – Т. 1. – 592 с.

127 METLIN. Available online: [Электронный ресурс] – URL: <https://metlin.scripps.edu> (accessed on 12 March 2021).

128 Clark G., Ting K.N., Wiart C., Fry J. High correlation of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging, ferric reducing activity potential and total phenolics content indicates redundancy in use of all three assays to screen for

antioxidant activity of extracts of plants from the Malaysian rainforest // Antioxidants. – 2013. – Vol. 2. – P. 1–10.

129 Nickavar B., Esbati N. Evaluation of the antioxidant capacity and phenolic content of three *Thymus* species.// J. Acupunct. Meridian Stud. – 2012. – Vol. 5. – P. 119–125.

130 Alara O. R. et al. Characterization and effect of extraction solvents on the yield and total phenolic content from *Vernonia amygdalina* leaves //Journal of Food Measurement and Characterization. – 2018. – Vol. 12. – P. 311-316.

131 European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Determination of Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. // Clin. Microbiol. Inf. Dis. – 2003. – Vol. 9. – P. 1–7.

132 Sermukhamedova O. et al. Metabolic profile of and antimicrobial activity in the aerial part of *Leonurus turkestanicus* VI Krecz. et Kuprian. from Kazakhstan // Journal of AOAC International. – 2017. – Vol. 100. – №. 6. – P. 1700-1705.

133 Malm A. et al. Could supercritical extracts from the aerial parts of *Helianthus salicifolius* A. Dietr. and *Helianthus tuberosus* L. be regarded as potential raw materials for biocidal purposes? //Agriculture. – 2020. – Vol. 11. – №. 1. – P. 10-19.

134 Korona-Glowniak I. et al. The in vitro activity of essential oils against *Helicobacter pylori* growth and urease activity //Molecules. – 2020. – Vol. 25. – №. 3. – P. 586 - 593.

135 Gai F. et al. Sunflower (*Helianthus annuus* L.) plants at various growth stages subjected to extraction—Comparison of the antioxidant activity and phenolic profile //Antioxidants. – 2020. - Vol. 9. – №. 6. – P. 535 - 543.

136 Zhumakanova B.S, Zhumashova G.T., Sakipova Z.B., Kessikova A.A., Kalelova R.A. Identification characteristics of the medical plant Thyme seravshan (*Thymus seravschanicus klovov.*) // Фармация Казахстана. – 2023. – № 4. – С. 233-239.

137 Спанова М., Даум Г. Сквален – биохимия, молекулярная биология, процессная биотехнология и приложения //Европейский журнал липидной науки и технологии. – 2011. – Т. 113. – №. 11. – С. 1299-1320.

138 Kelly G. S. Squalene and its potential clinical uses //Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic. – 1999. – Vol. 4. – №. 1. – P. 29-36.

139 Lou-Bonafonte J. M. et al. Current insights into the biological action of squalene // Molecular nutrition & food research. – 2018. – Vol. 62. – №. 15. – P. 1800-1816.

140 Kim S. K., Karadeniz F. Biological importance and applications of squalene and squalane //Advances in food and nutrition research. – 2012. – Vol. 65. - P. 223-233.

141 Луиза Ди Джоя М. и др. N-метилированные α -аминокислоты и пептиды: синтез и биологическая активность //Мини обзоры по медицинской химии. – 2016. – Т. 16. – №. 9. – С. 683-690.

142 Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. М.: Гэотар-Медиа. изд.фирма, - 2009. – С. 560.

143 Назаров, Б.В. Изучение процесса экстрагирования действующих веществ чабреца и тимьяна: автореф. дисс. ... канд. фармац. наук / Б.В. Назаров. – Тарту. - 1963. – 23 с.

144 Зыкова, Н.А. Совершенствование существующего и разработка нового экстракционного препарата травы чабреца: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Н.А. Зыкова. – Пятигорск. - 1990. – 22 с.

145 Маркова О.М. Использование оптических и хроматографических методов для стандартизации сырья и лекарственных форм чабреца и тимьяна: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 02.00.10; 15.00.02 / О.М. Маркова. – Пятигорск, 1997. - 19 с.

146 Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы». [Электронный ресурс] – URL: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2000021545>.

147 Zhumakanova B. S. et al. Phytochemical fingerprinting and in vitro antimicrobial and antioxidant activity of the aerial parts of *Thymus marschallianus* Willd. and *Thymus seravschanicus* Klokov growing widely in southern Kazakhstan // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – №. 11. – P. 3193.

148 Wang M. et al. A review on flavonoid apigenin: Dietary intake, ADME, antimicrobial effects, and interactions with human gut microbiota // *BioMed research international*. – 2019. – Vol. 1. – P. 701 -720.

149 Scherer R., Godoy H. T. Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method // *Food chemistry*. – 2009. – Vol. 112. – №. 3. – P. 654-658.

150 Mamadalieva N. Z. et al. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils of three Uzbek Lamiaceae species // *Natural product research*. – 2019. – Vol. 33. – №. 16. – P. 2394-2397.

151 Pankey G. A., Sabath L. D. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections // *Clinical infectious diseases*. – 2004. – Vol. 38. – №. 6. –P. 864-870.

152 Rios J. L., Recio M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity // *Journal of ethnopharmacology*. – 2005. – Vol. 100. – №. 1-2. – С. 80-84.

153 Kuete V., Efferth T. Cameroonian medicinal plants: pharmacology and derived natural products // *Frontiers in pharmacology*. – 2010. – Vol. 1. – P. 123.

154 Orłowska M. et al. A comparison of antibacterial activity of selected thyme (*Thymus*) species by means of the dot blot test with direct bioautographic detection // *Journal of AOAC International*. – 2015. – Vol. 98. – №. 4. – P. 871-875.

- 155 Niculae M. et al. Phytochemical profile and antimicrobial potential of extracts obtained from *Thymus marschallianus* Willd // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – №. 17. – P. 3101.
- 156 Mamadalieva N. Z. et al. Chemical constituents of *Thymus seravschanicus* and their biological activity // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2016. – Vol. 52. – P. 352-355.
- 157 Jia H.L. et al. Chemical composition and antioxidant, antimicrobial activities of the essential oils of *Thymus marschallianus* Will. And *Thymus proximus* Serg. // *J. Food Sci.* – 2010. – Vol. 75. – P. 59 – 65.
- 158 Kokoska L. et al. Plant-derived products as antibacterial and antifungal agents in human health care // *Current medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 26. – №. 29. – P. 5501-5541.
- 159 López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2009. – Vol. 9. – №. 1. – P. 31-59.
- 160 Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents // *Current opinion in biotechnology*. – 2012. – Vol. 23. – №. 2. – P. 174-181.
- 161 Brglez Mojzer et al. Polyphenols: Extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects // *Molecules*. – 2016. – Vol. 11. – P. 901 - 918.
- 162 Savoldi A. et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155. – №. 5. – P. 1372-1382.
- 163 Ardalani H., Hadipanah A., Sahebkar A. Medicinal plants in the treatment of peptic ulcer disease: A review // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2020. – Vol. 20. – №. 8. – P. 662-702.

ҚР БҒМ ҒК «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК
таранынан берілген *Th. marschallianus* өсімдігін сәйкестендіру туралы
анықтама

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым
Министрлігі ғылым Комитетінің
шаруашылық жүргізу құқығындағы
Республикалық мемлекеттік кәсіпорныны
«Ботаника және фитоинтродукция
институты»



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И
НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ

Республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного
ведения «Институт ботаники и
фитоинтродукции» КН Министерства
образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-07/300-1

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

«19» сәуіры 2018 г.

Декану Школы Фармации
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
Сакшиной З.Б.

Уважаемая Зурияда Бектемировна!

В ответ на Ваше письмо об оказании содействия в идентификации дикорастущего вида растения рода: *Thymus* L. для научных исследований в области фитохимического анализа вышеуказанного образца сообщаем, что в результате идентификации выявлено, что предоставленные образец соответствует виду: *Thymus marschallianus* Willd.

Генеральный директор, д.б.н.



Ситпаева Г.Т.

ҚР БҒМ ҒК «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК
таранынан берілген *Th. seravschanicus* өсімдігін сәйкестендіру туралы анықтама

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым
Министрлігі ғылым Комитетінің
шаруашылық жүргізу құқығындағы
Республикалық мемлекеттік кәсіпорныны
«Ботаника және фитоинтродукция
институты»



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И
НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ

Республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного
ведения «Институт ботаники и
фитоинтродукции» КН Министерства
образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-07/300

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

«18» сентября 2018 г.

Декану Школы Фармации
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
Сакиповой З.Б.

Уважаемая Зурияда Бектемировна!

В ответ на Ваше письмо об оказании содействия в идентификации дикорастущего вида растения рода: *Thymus* L. для научных исследований в области фитохимического анализа вышеуказанного образца сообщаем, что в результате идентификации выявлено, что предоставленный образец соответствует виду: *Thymus seravschanicus* Klokov.

Генеральный директор, д.б.н.



Ситпаева Г.Т.

Th. marschallianus шөбін дайындау және және сақтау бойынша
тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенті



ТВЕРЖДЕН

Директор
С. Сермухамедова
20/8 г.

ПРИКАЗ

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

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

РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК»

«__» _____ 20__ г.

от «__» _____ 20__ г.
№ _____

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование растительной субстанции

Thymus marschallianus herb

Маршалла жебір шөбі

Тимьян маршалла трава

Лекарственное растительное сырье

Наименование и страна организации - производителя

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна организации - упаковщика

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Срок введения установлен с

«__» _____ 20__ г.

Срок действия до

«__» _____ 20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Th. seravschanicus шөбін дайындау және және сақтау бойынша
тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенті



УТВЕРЖДЕН

ТОО «ФитОлеум»

Директор

В. Сермухамедова

20/8 г.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

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 растительной субстанции

Thymus seravschanicus herb

Зеравшан жебір шөбі

Тимьян зеравшанский трава

Лекарственное растительное сырье

Наименование и страна организации - производителя

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна организации - упаковщика

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Срок введения установлен с

«__» _____ 20__ г.

Срок действия до

«__» _____ 20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ГАСР стандарты қағидаттарына сәйкес *Th. marschallianus* және *Th. seravschanicus* өсімдік шикізаттарын жинау, дайындау және сақтау технологиясын енгізу актісі

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

г. Есик

«29» 05 2018 г.

результатов PhD диссертационной работы Жұмақановой Б.С.

1. Наименование: внедрение технологии сбора, заготовки и хранения растительного сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd.
2. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.
3. Область применения: фармацевтическое производство.
4. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках выполнения диссертационной работы: технология сбора, заготовки и хранения растительного сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. состоит из следующих технологических стадий: сбор сырья, сушка сырья, упаковка в пакеты, маркировка, хранение.
5. Формы и методы внедрения: установлены оптимальные сроки сбора растительного сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd.
6. Технологическая схема заготовки растительного сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. представлена на рисунке 1.
7. Эффективность внедрения: внедрение технологии сбора, заготовки и хранения растительного сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. L. в рамках требований международных надлежащих практик GACP и GMP, обеспечит качество, эффективность и безопасность лекарственных средств растительного происхождения и расширить фармакопейные виды.



Рисунок 1 - Технологическая схема заготовки растительного сырья *Thymus seravschanicus* и *Thymus marschallianus*

Директор ТОО «ФитОлеум» _____ О.В. Сермухамедова

Начальник производства _____ Г. Б. Наден

Руководитель ОКК _____ И. В. Переверзева

Протокол № 3 от «29» 05 2018 г.

Th. marschallianus шикізатының тұрақтылығын анықтау нәтижелері

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Сериялар: 01ТМ2018, 02ТМ2018, 03ТМ2018 Сынақ кезеңі: 10.06.2018 ж. – 10.06.2020ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштерінің мәндері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес
Идентификациясы С. Жұқа қабатты хроматография: -эфир майлары: - флавоноидтар:	- сыналатын үлгінің хроматограммасында тимол СУ аймағы деңгейінде қоңыр-қызғылт зона байқалады. - сыналатын үлгінің хроматограммасында лютеолин-7-О-глюкозид СУ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөлшектер	2.0 % артық емес	0.01 % - 0.01 %	0.01 % - 0.01 %	0.01 % - 0.01 %	0.01 % - 0.01 %	0.01 % - 0.01 %	0.01 % - 0.01 %	0.01 % - 0.01 %

- органикалық қоспалар	0.5 % артық емес	-	-	-	-	-	-	-
- минералды қоспалар	0.5 % артық емес	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %
		0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
		0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	7.48 %	7.48 %	7.47 %	7.50 %	7.53 %	7.53 %	7.57 %
		7.53 %	7.51 %	7.53 %	7.55 %	7.57 %	7.59 %	7.59 %
		8,15 %	8,12 %	8,12 %	8,17 %	8,21 %	8,24 %	8,28 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	6.89 %	6.89 %	6.86 %	6.86 %	6.87 %	6.91 %	6.86 %
		6.83 %	6.78 %	6.73 %	6.75 %	6.77 %	6.85 %	6.79 %
		6.91 %	6.91 %	6.88 %	6.86 %	6.81 %	6.84 %	6.87 %
10% HCl қышқылында ерімейтін күлділік	2.0 % артық емес	0.48 %	0.47 %	0.51%	0.50 %	0.48 %	0.49 %	0.49 %
		0.54 %	0.49 %	0.53 %	0.51 %	0.55 %	0.55 %	0.54 %
		0,51%	0,50%	0,48%	0,47%	0,48 %	0,53 %	0,49 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категориясына сәйкес болуы керек	сәйкес	-	-	-	сәйкес	-	сәйкес
		сәйкес	-	-	-	сәйкес	-	сәйкес
		сәйкес	-	-	-	сәйкес	-	сәйкес
Сандық анықтау - эфир майларының мөлшері (күрғақ шикізатқа есептегенде);	1.0 % кем емес	1.512 %	1.509 %	1.500 %	1.497 %	1.493 %	1.487 %	1.480 %
-флавоноидтардың мөлшері (лютеолин-7-О-глюкозидке есептегенде).	2.0 % кем емес	2.625 %	2.618 %	2.615 %	2.607 %	2.597 %	2.593 %	2.590 %

Th. seravschanicus шикізатының тұрақтылығын анықтау нәтижелері

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Сериялар: 01Т32018, 02Т32018, 03Т32018 Сынақ кезеңі: 10.06.2018 ж. – 10.06.2020 ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштерінің мәндері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес
Идентификациясы С. Жұқа қабатты хроматография: -эфир майлары: - флавоноидтар:	- сыналатын үлгінің хроматограммасында тимол СҮ аймағы деңгейінде қоңыр-қызғылт зона байқалады. - сыналатын үлгінің хроматограммасында лютеолин-7-О-глюкозид СҮ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөлшектер	2.0 % артық емес	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %

- органикалық қоспалар	0.5 % артық емес	- 0.01 % - - -	- 0.01 % - - -	- 0.01 % - - -	- 0.01 % - - -	- 0.01 % - - -	- 0.01 % - - -	- 0.01 % - - -
- минералды қоспалар	0.5 % артық емес	0.02 % 0,01 % 0,02 %	0.02 % 0,01 % 0,02 %	0.02 % 0,01 % 0,02 %	0.02 % 0,01 % 0,02 %	0.02 % 0,01 % 0,02 %	0.02 % 0,01 % 0,02 %	0.02 % 0,01 % 0,02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	7.48 % 7.53 % 8,15 %	7.48 % 7.51 % 8,12 %	7.47 % 7.53 % 8,12 %	7.50 % 7.55 % 8,17 %	7.53 % 7.57 % 8,21 %	7.53 % 7.59 % 8,24 %	7.57 % 7.59 % 8,28 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	6.89 % 6.83 % 6.91 %	6.89 % 6.78 % 6.91 %	6.86 % 6.73 % 6.88 %	6.86 % 6.75 % 6.86 %	6.87 % 6.77 % 6.81 %	6.91 % 6.85 % 6.84 %	6.86 % 6.79 % 6.87 %
10% HCl қышқылында ерімейтін күлділік	2.0 % артық емес	0.48 % 0.54 % 0,51%	0.47 % 0.49 % 0,50%	0.51% 0.53 % 0,48%	0.50 % 0.51 % 0,47%	0.48 % 0.55 % 0,48 %	0.49 % 0.55 % 0,53 %	0.49 % 0.54 % 0,49 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категориясына сәйкес болуы керек	сәйкес сәйкес сәйкес	- - -	- - -	- - -	сәйкес сәйкес сәйкес	- - -	сәйкес сәйкес сәйкес
Сандық анықтау - эфир майларының мөлшері (күрғақ шикізатқа есептегенде); -флавоноидтардың мөлшері (лютеолин-7-О-глюкозидке есептегенде).	1.0 % кем емес 3.0 % кем емес	1.768 % 3.992 %	1.765 % 3.990 %	1.761 % 3.986 %	1.754 % 3.983 %	1.750 % 3.80 %	1.747 % 3.977 %	1.745 % 3.972 %

Th. marschallianus және *Th. seravschanicus* фитосубстанцияларын алу технологиясын енгізу актісі

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

г. Есик

«08» 10 2018 г.

результатов PhD диссертационной работы Жұмақановой Б.С.

1. Наименование: внедрение технологии получения фитосубстанций из *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd.
2. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.
3. Область применения: фармацевтическое производство.
4. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках выполнения диссертационной работы: получения фитосубстанций из *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. состоит из следующих технологических стадий: подготовка ЛРС, подготовка экстрагента, ультразвуковая экстракция, предварительная очистка, фильтрация, подготовка флаконов, пробок и крышек, разлив, первичная упаковка и маркировка, вторичная упаковка и маркировка, хранение.
5. Формы и методы внедрения: подобраны оптимальные технологические параметры и установлены значимые контрольные точки получения экстрактов с максимальным выходом БАВ из *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd.
6. Технологическая схема получения фитосубстанций из *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. представлена на рисунке 1.
7. Эффективность внедрения: технологии получения фитосубстанций из *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. в рамках требований международных надлежащей производственной практики обеспечит качество, эффективность и безопасность лекарственных средств растительного происхождения, увеличит номенклатуру, снизит импортозависимость и предоставит возможность отечественным производителям выход на внешние рынки.

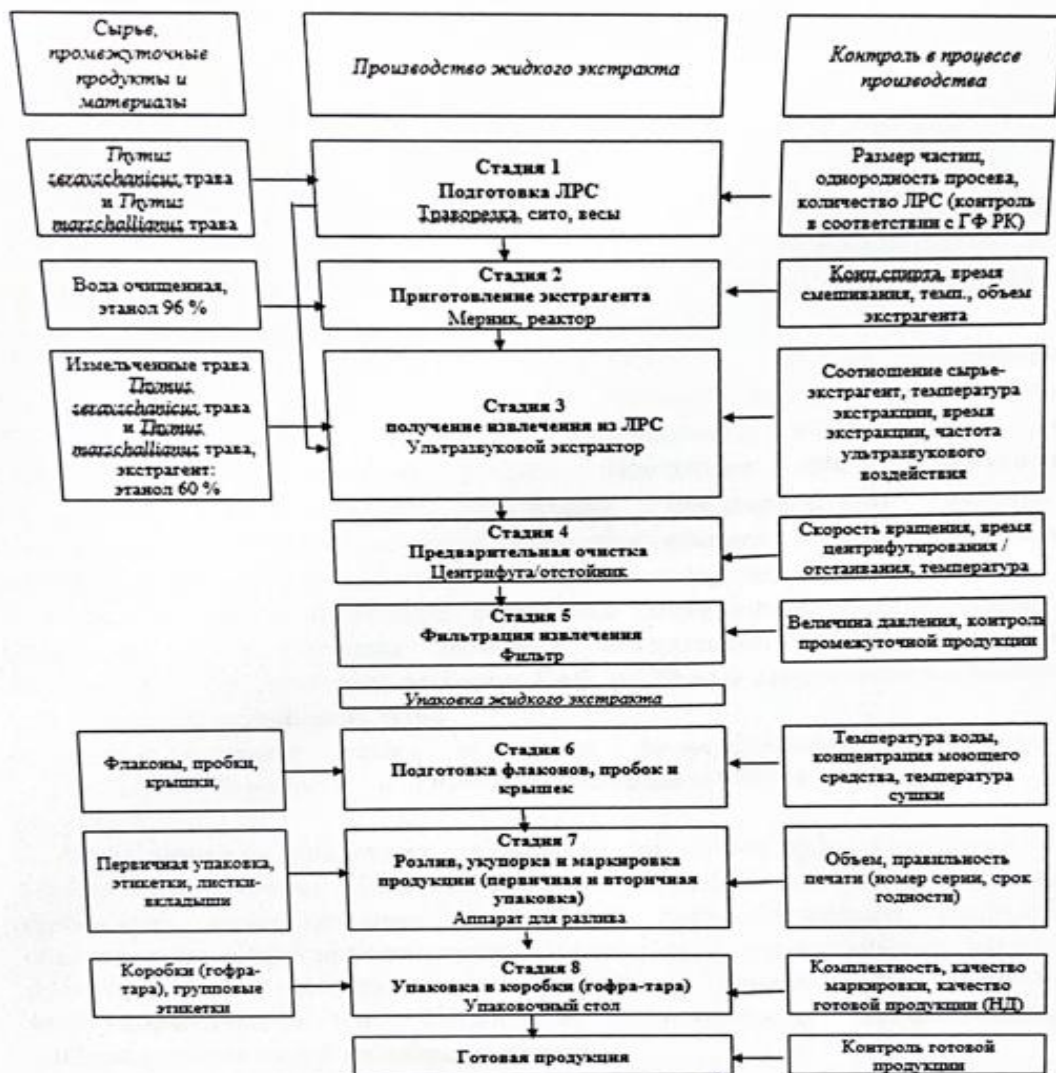


Рисунок 1 - Технологическая схема получения фитосубстанций из *Thymus seravschanicus* и *Thymus marschallianus*

Директор ТОО «Фитолемум» _____ О.В. Сермухамедова

Начальник производства _____ Г. Б. Наден

Руководитель ОКК _____ И. В. Переверзева

Протокол № 3 от «08» 10 2018 г.

Th. marschallianus сұйық экстрактысының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %		Сериялар: 01ТМСЭ2019, 02ТМСЭ2019, 03ТМСЭ2019 Сынақ кезеңі: 10.06.2019 ж. – 10.06.2021 ж.						
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштерінің мәндері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Мөлдір немесе жеңіл опалесценциялы қызыл-қоңыр, спецификалық иісі бар сұйықтық.	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес
Идентификациясы С. Жұқа қабатты хроматография: - терпендер: - флавоноидтар:	- сыналатын экстрактың хроматограммасында тимол СҮ аймағы деңгейінде қоңыр-қызғылт аймақ байқалады. - сыналатын экстрактының хроматограммасында лютеолин-7-О-глюкозид СҮ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес



Құрғақ қалдық	8 % кем емес	19,56 16,78 18,93	19,56 16,76 18,90	19,54 16,76 18,90	19,54 16,74 18,89	19,52 16,74 18,86	19,52 16,71 18,85	19,52 16,70 18,85
Салыстырмалы тығыздығы	0,900 г/см ³ кем емес	0,905 0,907 0,903	0,906 0,907 0,903	0,906 0,907 0,903	0,908 0,909 0,905	0,908 0,909 0,905	0,911 0,913 0,906	0,911 0,913 0,906
Этанол	50 % кем емес	57,7 61,6 63,7	57,6 61,6 63,7	57,6 61,6 63,7	57,5 61,1 63,2	57,5 60,9 62,2	56,2 60,2 61,8	56,2 60,2 61,8
Қаптама ішіндегі заттың массасы	50 мл кем емес	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50
Микробиологиялық тазалық	Фитосубстанция ҚР МФ I, 1 том, 5.1.4, 3 В категориясына сәйкес болуы тиіс.	сәйкес сәйкес сәйкес	- - -	- - -	- - -	сәйкес сәйкес сәйкес	- - -	сәйкес сәйкес сәйкес
Сандық анықтау								
- терпендердің мөлшері (тимолға есептегенде);	0,01 % кем емес	0,025 0,024 0,028	0,025 0,024 0,028	0,025 0,023 0,028	0,024 0,023 0,027	0,023 0,021 0,025	0,023 0,021 0,025	0,023 0,019 0,022
-флавоноидтардың мөлшері (лютеолин-7-О-глюкозидке есептегенде).	0,1 % кем емес	0,143 0,153 0,161	0,143 0,152 0,161	0,142 0,152 0,160	0,142 0,151 0,159	0,140 0,150 0,157	0,140 0,147 0,155	0,138 0,147 0,154

Th. seravschanicus сұйық экстрактысының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %		Сериялар: 01ТЗСЭ2019, 02ТЗСЭ2019, 03ТЗСЭ2019 Сынақ кезеңі: 10.06.2019 ж. – 10.06.2021 ж.						
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштерінің мәндері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Мөлдір немесе жеңіл опалесценциялы қызыл-қоңыр, спецификалық иісі бар сұйықтық.	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес
Идентификациясы С. Жұқа қабатты хроматография: - терпендер: - флавоноидтар:	- сыналатын экстрактың хроматограммасында тимол СҮ аймағы деңгейінде қоңыр-қызғылт аймақ байқалады. - сыналатын экстрактың хроматограммасында лютеолин-7-О-глюкозид СҮ аймағы деңгейінде сары түсті флуоресценция және төменгі бөлігінде сары түсті 3 адсорбция аймағы байқалады.	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес сәйкес

Құрғақ қалдық	8 % кем емес	23,56 27,54 21,77	23,56 27,52 21,74	23,53 27,50 21,74	23,53 27,49 21,69	23,54 27,49 21,67	23,50 27,50 21,62	23,49 27,45 21,58
Салыстырмалы тығыздығы	1,000 г/см ³ кем емес	1,030 1,048 1,023	1,030 1,046 1,021	1,031 1,046 1,021	1,027 1,043 1,019	1,026 1,043 1,018	1,026 1,041 1,015	1,025 1,041 1,011
Этанол	50 % кем емес	61,5 64,6 56,7	61,5 64,4 56,5	61,4 64,4 56,5	61,2 64,2 55,8	61,1 64,2 55,7	61,1 64,1 55,4	60,9 64,1 55,1
Қаптама ішіндегі заттың массасы	50 мл кем емес	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50	50 50 50
Микробиологиялық тазалық	Фитосубстанция ҚР МФ I, 1 том, 5.1.4, 3 В категориясына сәйкес болуы тиіс.	сәйкес сәйкес сәйкес	- - -	- - -	- - -	сәйкес сәйкес сәйкес	- - -	сәйкес сәйкес сәйкес
Сандық анықтау								
- терпендердің мөлшері (тимолға есептегенде);	0,1 % кем емес	0,150 0,147 0,153	0,149 0,146 0,153	0,149 0,146 0,151	0,149 0,145 0,151	0,148 0,145 0,150	0,148 0,144 0,150	0,145 0,140 0,148
-флавоноидтардың мөлшері (лютеолин-7-О-глюкозидке есептегенде).	0,3 % кем емес	0,357 0,348 0,361	0,357 0,348 0,361	0,356 0,348 0,361	0,355 0,347 0,358	0,355 0,347 0,358	0,353 0,346 0,357	0,349 0,344 0,355

Th. marschallianus фитосубстанциясын алудың тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенті

 Fitoleum <small>СНПФ 1002</small>	ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ТИМЬЯНА ЗЕРАВШАНСКОГО ЖИДКОГО	
ФСК – СМК – ОПР – ЭТТМЖ – 0001	Версия 01	Страница 1 из 23

Для служебного пользования. Экз. №1





«Утверждаю»

Директор ТОО «ФитОлеум»

Семухамедова О.В.

« 22 » 02 20 19 г.

**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ
ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА ЖИДКОГО**

	ФИО, должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству	22.02.2019	
РАЗРАБОТАНО	Жумақанова Б.С. PhD-докторант	22.02.2019	

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан, г. Алматы
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Th. seravschanicus фитосубстанциясын алудың тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенті

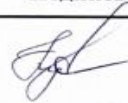
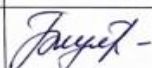
 Fitoleum SINCE 1992	ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ТИМЬЯНА ЗЕРАВШАНСКОГО ЖИДКОГО	
ФСК – СМК – ОПР – ЭТТЗЖ – 0001	Версия 01	Страница 1 из 23

Для служебного пользования. Экз. №1



«Утверждаю»
Директор ТОО «ФитОлеум»
Жумақанова О.В.
«22» 2019 г.

**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ
ТИМЬЯНА ЗЕРАВШАНСКОГО ЖИДКОГО**

	ФИО, должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству	22.02.2019.	
РАЗРАБОТАНО	Жұмақанова Б.С. PhD-докторант	22.02.2019	

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан, г. Алматы
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Жебір экстрактын алу тәсілі

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН
 REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
ПАТЕНТ
PATENT
 № 6830
 ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL



(21) 2021/0787.2

(22) 11.08.2021

(45) 04.02.2022

(54) Жебір экстрактын алу тәсілі
Способ получения экстракта из тимьяна
Method for obtaining an extract from thyme

(73) Жұмақанова Бағда Сағынайқызы (KZ)
Zhumaqanova Bagda Sagynaiquzy (KZ)

(72) Жұмақанова Бағда Сағынайқызы (KZ) Zhumaqanova Bagda Sagynaiquzy (KZ)
Сақипова Зүриялда Бектемировна (KZ) Sakipova Zuriyadda Bektemirovna (KZ)
Кесикова Алия Аманбаевна (KZ) Kesikova Aliya Amanbaevna (KZ)



ЭЦК қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Е. Қуантыров
Е. Қуантыров
Y. Kuantyrov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE

Авторлық куәлік





Medical University of Lublin

Department of Pharmaceutical Microbiology

W. Chodźki 1, 20-093 LUBLIN

Tel. +48 (81) 448-71-00, fax +48 (81) 448 71 01, e-mail:mikrob.farm@umlub.pl



АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Багды Жұмакановой по теме «Фитохимический анализ некоторых видов растений *Thymus L.* и получения фитосубстанции», представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация» в кафедре фармацевтической микробиологии Медицинского университета г. Люблин (Польша)

1. Название научной разработки для внедрения: определение антибактериальной и антиоксидантной активности этанольных экстрактов *Thymus seravschanicus Klokov L.* и *Thymus marschallianus Willd.* в рамках диссертационного исследования на тему «Фитохимический анализ некоторых видов растений *Thymus L.* и получения фитосубстанции».

2. Название и адрес организации, в которой проведено внедрение: методы были внедрены в научно-образовательную программу кафедры фармацевтической микробиологии Медицинского университета г. Люблин, ул. Ходски 1, 20-093, г. Люблин (Польша) в рамках определения антибактериальной и антиоксидантной активности этанольных экстрактов *Thymus seravschanicus Klokov L.* и *Thymus marschallianus Willd.*

3. Область применения: фармация. Способы определения антибактериальной и антиоксидантной активности этанольных экстрактов *Thymus seravschanicus Klokov L.* и *Thymus marschallianus Willd.* были разработаны специалистами в области фармацевтической химии и фармакогнозии.

4. Эффективность внедрения: методы позволяют установить подходы к определению биологической активности растительного сырья *in vitro*.

Результаты исследовательской работы представлены в следующих публикациях:
- Bagda Sagynaikyzy Zhumakanova¹, Izabela Korona-Główniak², Krystyna Skalicka-Woźniak³, Agnieszka Ludwiczuk³, Tomasz Baj⁴, Krzysztof Kamil Wojtanowski⁴, Aleksandra Józefczyk⁴, Karlygash Altynbekovna Zhaparkulova¹, Zuriyadda Bektemirova Sakipova¹ and Anna Malm². et al. Phytochemical Profile and Biological Activity of the Ethanol Extract from the Aerial Part of *Thymus marschallianus Willd.* and *Thymus seravschanicus Klokov* growing widely in Southern Kazakhstan// *Molecules*. - 2021. – Vol. 26 (16). – pp. 1-16.

Профессор, заведующая кафедрой
фармацевтической микробиологии
Медицинского университета г. Люблин

Анна Мальм

«Утверждаю»
 Декан Школы фармации
 НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»
 Сакипова З.Б.
 «05» 09 2023 г.

Акт внедрения


результатов диссертационной работы Жұмакановой Багды Сағынайқызы «Фитохимический анализ некоторых видов растений *Thymus* L. и получение фитосубстанций» на кафедре фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники
 НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники: и.о. зав. кафедры, к.х.н., доцента Ахеловой А.Л., ассистента Ан В.С. и председателя КОП Ш.М. Курманалиевой подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жұмакановой Б.С., посвященного фитохимическому исследованию, обоснованию подходов стандартизации лекарственного растительного сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами, магистрантами и докторантами, а также в научно-исследовательской работе.

Внедренные результаты способствуют разработке объективных методик идентификации и определения качества сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd. Используемые результаты исследования химического состава, а также разработанные подходы для стандартизации сырья и изучение профиля фармакологической активности являются методической и методологической основой для научного обоснования создания растительной субстанции на основе лекарственного растительного сырья *Thymus seravschanicus* Klokov L. и *Thymus marschallianus* Willd.

Члены комиссии:

И.о. зав. кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники

 Ахелова А.Л.

Ассистент

 Ан В.С.

Председатель КОП

 Курманалиева Ш.М.

Th. marschallianus фитосубстанциясына нормативтік құжат жобасы



ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

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

РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК»

«__» _____ 20__ г.

от «__» _____ 20__ г.
№ _____

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование растительной субстанции

Thymus marschallianus extract

Маршалла жебір сұйық сығындысы

Экстракт травы тимьяна маршалла жидкий

Наименование и страна организации - производителя

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна организации - упаковщика

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

НД РК

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«__» _____ 20__ г.

Срок действия до

«__» _____ 20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Th. seravschanicus фитосубстанциясына нормативтік құжат жобасы



ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

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

Наименование растительной субстанции

Thymus seravschanicus extract

Зеравшан жебір сұйық сығындысы

Экстракт травы тимьяна зеравшанского жидкий

Наименование и страна организации - производителя

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна организации - упаковщика

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

НД РК

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«__» _____ 20__ г.

Срок действия до

«__» _____ 20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА