

6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы  
бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін  
**Бадекова Каракоз Жаиловнаның**  
**«Разработка технологии противомикробного и противокариесного**  
**средства с эфирным маслом душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.)»**  
тақырыбындағы диссертациялық жұмысының

## АННОТАЦИЯСЫ

### **Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

Тіс жегісі – ауыз қуысының ең көп тараған созылмалы жұқпалы ауруы. Дүние жүзінде 2 миллиард адам тұрақты тіс жегісінен зардап шегеді және 520 миллион бала бастапқы тіс жегісінен зардап шегеді. Тіс жегісінің негізгі этологиялық компоненті бактериялар түрлері (негізінен стрептококктар, лактобактериялар және бифидобактериялар). 1 мл адам сілекейінде 700-ден астам түрге жататын шамамен 20-дан 400 миллионға дейін микроорганизмдер бар, соның ішінде 1924 жылы Клерке ашқан *Streptococcus mutans*.

Кариогенді бактериялар тістердің бетінде биокабат оңай түзе алады, сүт қышқылын тез түзеді, соңында тіс жегісін тудырады. Қазіргі уақытта тіс жегісі ауруы өсуде. Соңғы елу жыл ішінде тіс жегісінің алдын-алу саласында ешқандай жаңалық болған жоқ. Микроорганизмнің ауыз қуысы және қалыпты ауруларға қатысуы оның микробқа қарсы агенттерге сезімталдығын білуге қызығушылық тудырды. Дегенмен, антибиотиктер қабыққа қарсы дәрі ретінде күнделікті қолдануға жарамайды және олардың дәрі-дәрмектерде қолданылуы шектеулі болуы керек. Қазіргі емдеу әдістері сезімталдыққа ие емес; олар түрлерді іріктей алмай және патогендік түрлерді өлтіреді. Демек, кариогенді бактериялық биокабаттарға селективті әсер ету және клиникалық тәжірибеде тіс жегісінің алдын алу мен емдеуге арнайы бағытталған биокабаттардың пайда болуын дәлірек жолдармен болдырмайтын немесе жоятын жаңа терапевтік стратегияларды қалпына келтіру және әзірлеу қажеттілігі бар.

Болашағы бар балама тәсіл - өсімдік медицинасы. Дәрілік өсімдіктердің эфир майлары мен сығындылары немесе фитохимиялық заттар микробтық қоздырғыштардың тіс бетіне адгезиясын азайту арқылы тіс биокабаттарының түзілуін тежейтіні белгілі, бұл кариестің басталуы мен дамуындағы басты себеп.

**Зерттеу мақсаты:** Киікоты (*Origanum vulgare* L.) эфир майы негізінде микробқа және тіс жегіге қарсы әсері бар дәрінің технологиясын жасау және оны стандарттау.

### **Зерттеу міндеттері:**

1 Микробқа қарсы, тіс жегісі және қабынуға қарсы агент құру саласындағы жобалардың жай-күйі мен тіс жегісіне қарсы белсенділік үшін эфир майларының үлгілерін скринингтік зерттеулері туралы әдебиет деректерін талдау және зерттеу объектісін таңдауды негіздеу;

2 Киікоты (*Origanum vulgare* L.) шөптік дәрілік шикізатын жинау және фармакогностикалық талдау.

3 Киікоты (*Origanum vulgare* L.) эфир майы алынған микробқа және тіс жегісіне қарсы заттарды алу технологиясын жасау және оларды стандарттау;

4 Киікоты эфир майы мен этанол сығындысы негізіндегі гельді фармацевтикалық әзірлеуін жүргізу және оның тұрақтылығын зерттеу; дәрілік форманың әзірленген құрамының нақты белсенділігі мен қауіпсіздігін зерттеу

5 Гельді өндірудің техникалық - экономикалық негіздемесін дайындау.

### **Зерттеу әдістері:**

Ғылыми зерттеулер үшін қолданылатын материалдар мен әдістер Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясының, Еуразиялық экономикалық одақ Фармакопеясының, Еуропалық Фармакопеяның, АҚШ Фармакопеясының, Британ Фармакопеясының, Республикадағы дәрілік заттардың сапасын реттейтін нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келеді.

Зерттеу барысында жалпы ғылыми (талдау, индукция, салыстыру, жалпылау) және эмпирикалық зерттеу әдістері (бақылау, сипаттау, эксперимент, модельдеу, өлшеу) қолданылды.

Зерттеулер Фармация мектебінің базасында химия ғылымдарының докторы, профессор Атажанова Г.А. жетекшілігімен жүргізілді. Тәжірибелік бөлімді орындау үшін барлық қажетті материалдар, құрал-жабдықтар және реагенттер жеткілікті болды. Тәжірибелерді жүргізу барысында әдебиеттерде сипатталған әдістемелер қолданылды.

Жұмысты орындау шеңберінде келесі зерттеу әдістері қолданылды:

1. Эфир майлары өсімдік материалдарының құрғақ массасынан Clevenger аппаратының көмегімен гидродистилляция әдісімен бөлініп алынды.

2. Ультрадыбыстық экстракция жағдайында биологиялық белсенді қосылыстарды алу әдістері.

3. Микробқа қарсы белсенділігін анықтау дискілік диффузиялық әдіспен жүргізілді.

4. Колориметриялық талдауды қолдану арқылы *in vitro* жағдайында *Streptococcus mutans* биоқабықшаларының түзілуіне қарсы эфир майларының тиімділігі тексерілді.

5. Органикалық қосылыстарды талдаудың физика-химиялық әдістері: хромато-масса-спектрометрия, газ-сұйықтық хроматография, жоғары өнімді сұйықтық хроматографиясы, жұқа қабатты хроматография, УК-спектроскопия.

6. Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясының, Еуропалық Фармакопеяның, АҚШ Фармакопеясының, Британ Фармакопеясының талаптарына сәйкес Стьюдент критерийі бойынша дисперсия-статистикалық талдау бойынша жүргізілді. Есептеу үшін Microcal Origin және Excel электрондық бағдарламалары пайдаланылды.

### **Зерттеу объектілері**

Киікоты дәрілік шикізаты (*Origanum vulgare* L.); эфир майы; әртүрлі әдістермен алынған сығындылар.

### **Зерттеу нысаны**

Микротолқынды және ультрадыбыстық экстракция; Киікоты сығындысы мен эфир майының биологиялық белсенділігі мен клиникаға дейінгі сынақтары; гель, жұмсақ дәрілік форма; гель құрамы мен дайындау технологиясы; стандарттау.

#### **Қорғауға шығарылатын негізгі мәселелер:**

- Қазақстан өсімдіктерінен эфир майларын бөліп алу. Тіс жегіге және микробқа қарсы әсері бар эфир майын іздеу;
- Киікотынан (*Origanum vulgare* L.) эфир майы және этанол сығындысын алудың эксперименталды зерттеулері;
- гель түріндегі Киікоты (*Origanum vulgare* L.) негізіндегі микробқа қарсы, қабынуға қарсы және кариеске қарсы әрекетті біріктірілген препараттың құрамын әзірлеу;
- НҚ жобасы түріндегі стоматологиялық гелге арналған нормативтік құжаттар және алу үшін зертханалық ережелер.

#### **Қорғауға шығарылған негізгі нәтижелер:**

- Эфир майларының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері; эфир майларының *S. mutans* биоқабықшасының түзілуіне қарсы тежеу белсенділігін сынау нәтижелері;
- *Origanum vulgare* L. өсімдігін анатомиялық-морфологиялық зерттеу нәтижелері;
- *Origanum vulgare* L. сығындыларының микробқа қарсы белсенділігін скринингтау нәтижелері;
- *Origanum vulgare* L. эфир майы мен сығындысы негізінде микробқа қарсы және кариеске қарсы гель алудың оңтайлы құрамы мен технологиясы; гельді дайындауға арналған зертханалық ережелерді, сапа спецификациялары мен нормативтік құжаттардың жобаларын, *Origanum vulgare* L. өсімдігінен алынған субстанция негізіндегі жұмсақ дәрілік формаларға арналған тәжірибелік ережелерді; *Origanum vulgare* L. сығындысы негізіндегі гельдің жұмсақ дәрілік түріндегі белсенді зат карвакролдың газ-сұйықтық хроматография арқылы сапалық және сандық анықтау әдістері;
- Гельдің реологиялық, биофармацевтикалық, физикалық және химиялық фармакологиялық көрсеткіштері, тіс гелінің жедел уыттылығы бойынша зерттеу нәтижелері.

#### **Ғылыми жаңалығы:**

- алғаш рет өсімдік эфир майларының тәжірибелік үлгілерінің тіс жегіге қарсы әсері зерттелді, Киікоты (*Origanum vulgare* L.) эфир майы *Streptococcus mutans* биоқабықшасының түзілуін тежейтіні анықталды, яғни тіс жегіге қарсы айқын әсері бар және жаңа стоматологиялық препаратты жасау үшін перспективті фармацевтикалық субстанция болып табылады;

- алғаш рет гель түріндегі Киікоты (*Origanum vulgare* L.) негізіндегі микробқа қарсы және кариеске қарсы әсер ететін жаңа біріктірілген препараттың құрамы әзірленді;

- алғаш рет Киікотынан (*Origanum vulgare* L.) алынған заттар негізінде микробқа қарсы және тіс жегіге қарсы әсері бар гельдің технологиясы жасалды;

- алғаш рет Киікоты (*Origanum vulgare* L.) негізінде әзірленген дәрілік өнімнің сапасын бақылау әдістері әзірленді; біріктірілген гельдің сақтау мерзімі мен сақтау шарттары анықталды.

Диссертациялық зерттеудің ғылыми жаңалығы Қазақстан Республикасының 11.05.2021 жылғы №35343 «Микробқа қарсы стоматологиялық гель» өнертабыс патентімен расталған.

#### **Жұмыстың практикалық маңыздылығы:**

Фармацевтикалық заттардың (*Origanum vulgare* L.эфир майы және құрғақ сығындысы) негізінде микробқа, қабынуға және тіс жегіге қарсы әсері бар гель түріндегі жұмсақ дәрілік форма әзірленді.

Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) сынақтардың нәтижелері бойынша гель уыттылығы жоқ және микробқа, қабынуға және тіс жегіге қарсы агент ретінде ұсынылады.

Стоматологиялық гелді алу үшін зертханалық ереже әзірленді.

Диссертациялық жұмыс АР09562096 «*Origanum vulgare* L. негізіндегі микробқа және тіс жегіге қарсы әсері бар жаңа тіс гелін әзірлеу» (2021 жыл 15 маусым келісімшарт №256/12-2) және АР14971364 «*Origanum vulgare* L. негізіндегі жаңа стоматологиялық өнімді әзірлеу» (2022 жыл 20 қазан келісімшарт №303-ЖГ-2-22-24) ғылыми жобалары аясында КеАҚ ҚМУ ғылыми-зерттеу жоспарларына сәйкес орындалды.

**Докторанттың диссертациялық жұмысқа қосқан жеке үлесі** әдеби және патенттік дереккөздерді талдаудан, эксперименттік және есептеу жұмыстарын жүргізуден, алынған эксперимент нәтижелерін талдаудан, түсіндіруден, жалпылаудан және талқылаудан тұрады.

#### **Тұжырым:**

1. *Streptococcus mutans* бактерияларының тістің қатты тіндерінде биоқабықша түзуі тіс жегісінің пайда болуына әкеледі, бұл ауыз қуысының ең көп таралған ауруларының бірі болып табылады. Сондықтан бактерияға қарсы жаңа агенттерді жасау өте маңызды. Біз жалпы қазақстандық өсімдіктердің 14 түрінің (*Achillea nobilis* L., *Achillea millefolium* L., *Artemisia austriaca* L., *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Hjin., *Matricaria chamomilla* L., *Mentha piperita* L., *Melissa officinalis* L., *Nepeta cataria* L., *Origanum vulgare* L., *Pinus sylvestris* L., *Thymus marshallianus* Willd., *Thymus crebrifolius* Klok., *Thuja orientalis* Endl., *Ziziphora clinopodioides* Lam) эфир майларының құрамдас құрамын талдадық және олардың *Streptococcus mutans* биоқабықшаларының түзілуіне әсерін зерттедік.

Орталық Қазақстандағы қолжетімді өсімдік көздерінен бөлінген эфир майларының үлгілерін *Streptococcus mutans* биоқабықшаларының түзілуіне скрининг жасау нәтижесінде, алғаш рет *Origanum vulgare* L. эфир майы *S. mutans* биоқабықшасының түзілуін төмендететіні анықталды. Өңделмеген бактериялармен салыстырғанда 98%.

2. Киікотының шөп шикізатын жинау және дайындау дәрілік өсімдіктерді жинаудың қабылданған тәжірибесіне сәйкес Шортанды, Бурабай ауданы, Ақмола облысы (52°56' с. 70°12' шығыс) және Шығыс Қазақстан облысында жүзеге асырылды.

Киікотының пайдалану қоры 4,3 – 22,9 тонна аралығында болғандықтан, шикізатты жыл сайын Алтайдың қазақстандық бөлігінде, атап айтқанда Ивановский (12,9±0,9), Нарын (12,9±0,9) маңында жинау ұсынылады. 16,5±1,9), Листвяга тау жоталары (22,99±1,7) т. Шығыс Қазақстан облысындағы Киікоты тоғайларының жалпы ауданы 120,8 га, құрғақ шикізат қорының тығыздығы 25,6 ц/га.

*Origanum vulgare* L. шикізатты дайындау 18°C аспайтын температурада кептіру жақтауларына 10 - 15 см қабаттарда қойып, тікелей күн сәулесінің әсерінсіз ашық ауада кептіру ұсынылады.

Киікоты шикізатының диагностикалық ерекшеліктері - сабақтағы жапырақтардың пішіні мен орналасуы, өркендердің тармақталуы және олардың түсі. Тетраэдрлік, түзу, жоғарғы бөлігінде тармақталған. Жапырақ тақталарының пішіні мен өлшемі, жиегінің пішіні, шыңы мен негізі, төменгі және жоғарғы жақтарының түсі, өсу дәрежесі, бездердің орналасуы. Жапырақтары ұзынша, қарама-қарсы, бүтін, ұшына қарай бағытталған, екі жағы жасыл түске боялған.

Оңтайлы экстракция технологиясы үшін Киікоты шикізатының фармацевтикалық және технологиялық параметрлері зерттелді: үлес салмағы (1,73±0,02 г/см<sup>3</sup>), көлемдік тығыздығы (0,35±0,01 г/см<sup>3</sup>), кеуектілігі (0,37±0,01 г/см<sup>3</sup>), шикізат қабатының бос көлемі (0,81±0,01 г/см<sup>3</sup>), экстрагенттің сіңіру коэффициенті (3,45).

Экстрактивті заттар сомасының негізгі шығымдылығы үшін оңтайлы шығымдылығы 55,69% болатын этил спирті (70%) таңдалды.

3. Киікоты шикізатынан сығынды әртүрлі әдістермен алынды: инфузия, ультрадыбыстық кавитация және микротолқынды экстракция. Құрғақ сығынды ультрадыбыстық экстракция, тазарту, қоюландыру және булану технология бойынша алынды. «Киікоты құрғақ сығындысы» субстанциясын әзірлеу және алу үшін ультрадыбыстық әдісті қолдану және биологиялық белсенді заттардың максималды шығымдылығын алу үшін экстракцияға 70% этил спиртіні қолдану қажет. Киікотының технологиялық сипаттамаларын зерттегенде, шикізатты ұнтақтаудың оңтайлы дәрежесі 1-5 мм, шикізаттың экстрагентке қатынасы 1:20 болатыны анықталды.

Киікотының (*Origanum vulgare* L.) құрғақ сығындысын алудың жаңа әдісі жасалды, ол ультрадыбыстық экстракцияны қолданудың арқасында технологиялық процестің жоғары өнімділігімен, экстрагенттің аз шығынымен және экстрагентті пайдаланудан бас тартумен сипатталады. Бұл көп еңбекті және көп уақытты қажет ететін процедураларға қарағанда қолжетімді, ұтымды және үнемді.

«Киікоты құрғақ сығындысы» қосылысын алудың зертханалық регламенті (2021 жылғы 24 наурыздағы ТР № 156) әзірленді және бекітілді, соған сәйкес одан әрі фармацевтикалық және фармакологиялық жұмыстар үшін тәжірибелік партиялар шығарылады.

Киікотының эфир майын алудың технологиялық схемасы жасалды. Эфир майының сапа спецификациясы әзірленді: сипаттамасы, идентификациясы, ауыр металдар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, орау, таңбалау,

тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әрекеті, карвакролды ұстау уақыты – 20,3 минут; сандық бағалау - 65%. Киикотының (*Origanum vulgare* L.) шикізаты негізінде эфир майын ұзақ мерзімді сынау туралы деректер алынды, сапа көрсеткіштерін анықтау нәтижелері бойынша айтарлықтай өзгерістер байқалмады.

4. Киикотының (*Origanum vulgare* L.) эфир майы және құрғақ сығындысы негізіндегі гельді фармацевтикалық әзірлеу жүргізілді. Гельді алудың оңтайлы құрамы мен технологиясы әзірленді: өсімдік тектес практикалық қолдануға арналған фармацевтикалық субстанция - ультрадыбыстық кавитация нәтижесінде алынған құрғақ сығынды - 0,6; Киикоты эфир майы - 1,2; Na-CMC - 2,2; глицерин - 2,2; табиғи тәттілендіргіш - 0,3; тазартылған су – 100-ге дейін. Фармацевтикалық субстанция негізінде гель алу технологиясы жасалды. Гель негізіндегі өнімнің сапа спецификациясы әзірленді, НҚ жобасы әзірленді. Эфир майы мен құрғақ сығынды негізіндегі гельдің тұрақтылығын ұзақ мерзімді жағдайларда сынау нәтижелері:  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$  температурада, салыстырмалы ылғалдылық  $(60\pm 5)\%$ , сапа көрсеткіштерін анықтау нәтижелері айтарлықтай өзгерістер байқалмағанын көрсетті. Гель тұрақтылығын анықтау бойынша зерттеулер жалғасуда.

Газ-сұйықтық хроматографиясы арқылы Киикоты сығындысы мен эфир майы негізінде гельдің жұмсақ дәрілік түріндегі карвакролдың белсенді затын сапалық және сандық анықтау әдістері әзірленді. Объектіні стандарттаудың барлық кезеңдерінде шикізат – субстанция – дәрілік, карвакрол қатарындағы сыртқы эталон, Киикоты эфир майынан біз бөліп алған стандартты үлгі ретінде пайдаланылды.

Киикоты эфир майы мен этанол сығындысы негізіндегі гельдің физика-химиялық, биофармацевтикалық, фармакологиялық көрсеткіштерінің нәтижелері алынды.

25 мг/кг дозада стоматологиялық гель үлгісі қабынуға қарсы белсенділікке ие екендігі зерттелді, ол егеуқұйрықтардағы іш қуысындағы қабыну экссудатының мөлшерінің сәйкесінше 41,4%-ға айтарлықтай төмендеуімен сипатталды. Киикоты эфир майы мен этанол сығындысы негізіндегі гельдің қабынуға қарсы белсенділігі диклофенак натрийдің эталондық препаратымен салыстыруға болады.

Алғаш рет стоматологиялық гель прототиптерінің тіс жегіге және бактерияға қарсы әсерін зерттеу жүргізілді. Киикоты эфир майы мен этанол сығындысы ең аз концентрациясында сынақ штаммдарына салыстырмалы түрде жоғары тіс жегі мен бактерияға қарсы әсер көрсететін тіс гелі үлгілерінің таңдауы жасалды.

Жедел уыттылықты анықтау кезінде зерттелген гел төмен уыттылық көрсетті. Тышқандар мен егеуқұйрықтар үшін LD50 асқазан ішіне 2000 мг/кг құрады. Заттардың уыттылығының жалпы қабылданған қаулыларына сәйкес, біз әзірлеген жаңа гельді улылығы аз заттардың класына жатқызуға болады (уыттылықтың IV класы,  $LD_{50} > 5000$  мг/кг), яғни іс жүзінде - улы емес қосылыстар.

5. Киікоты (*Origanum vulgare* L.) эфир майы негізіндегі микробқа және тіс жегіге қарсы агентті өндіруге техникалық-экономикалық негіздеме жүргізілді, ол өнеркәсіптік ауқымда өнімді өндірудің орындылығын көрсетеді.

**Диссертация нәтижелерінің апробациясы.** Диссертациялық жұмыстың материалдары келесі конференцияларда жарияланды: «Научное сообщество XXI века» (г. Анапа, 2020 г.); «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века» (г. Нур-Султан, 2020 г.); «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения», (г. Москва, 2020 г.); «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (г. Алматы, 2022 г.); «Международные проблемы экологии» (г. Караганда, 2023 г.).

**Жарияланған ғылыми еңбектер.** Диссертация материалдары негізінде Қазақстан Республикасының 1 патенті алынды. Диссертацияның негізгі нәтижелері келесі басылымдарда жарияланған:

- Қазақстан Республикасының ғылым және жоғарғы білім саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда - 4 мақала;

- Scopus деректер қорына енгізілген шетелдік ғылыми басылымдардағы - 2 мақала;

- халықаралық конференцияларда 6 баяндаманың тезистері.

**Диссертацияның көлемі мен құрылымы.**

Диссертация компьютерлік мәтінде 164 бетте ұсынылған, 38 сурет пен 43 кестемен көркемделген; кіріспеден, 8 тараудан, қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Әдебиеттер тізімінде 238 әдеби дереккөз бар.