

Айнұр Маратқызы Жұмабекованың 6D110400 – Фармация мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға арналған: «*Thymus L.* туысының жекелеген өкілдерінің биологиялық белсенді заттарын кешенді зерттеу және оларды медицинада қолдану перспективалары» тақырыбындағы диссертациялық (PhD) жұмысының АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Өсімдіктен жасалған дәрілік өнімдердің сұранысының өсуі өсімдіктерінің таусылуына әкелуі мүмкін. Бұл ресми дәрілік өсімдіктердің шикізат базасын қосымша өсімдік көздері және оларды кешенді пайдалану есебінен кеңейту қажеттілігін негіздейді.

Тасшөп (*Thymus L.*) тұқымдасының өсімдіктері практикалық денсаулық сақтауда бірегей тиімді шөптік препараттарды әзірлеу және енгізу тұрғысынан сөзсіз қызығушылық тудырады. Тасшөп тұқымдасының өсімдіктері бағалы дәрілік шикізат ретінде көптеген елдер мен халықтардың дәстүрлі медицинасында танымал. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясына дәрілік өсімдіктер ретінде тасшөп жебір (*Thymus serpyllum L.*) және кәдімгі тасшөп (*Thymus vulgaris L.*) кіреді. Ресми медицинада бұл өсімдіктер бактерияға қарсы, тұтқыр, қабынуға қарсы, тыныштандыратын, құрысуға қарсы, қақырық түсіретін, спазмолитикалық, холеретикалық, ауырсынуды басатын, несеп айдайтын, жараларды емдейтін және антигельминтикалық әсері бар дәрілік өсімдік шикізаттары ретінде қолданылады, қайнатпалар мен тұнбалар түрінде қолданылады.

Тасшөп жебір пен кәдімгі тасшөптің дәрілік өсімдік шикізаты қорларының ықтимал қысқаруы Қазақстан флорасының эндемикалық түрлерін пайдалану есебінен ресми дәрілік өсімдіктердің шикізат базасын кеңейту қажеттілігіне әкеледі. Орталық Қазақстан аумағында тасшөп тұқымдасының 15 түрі өседі, оның ішінде 5 түрі эндемик, соның ішінде жапырақты тасшөп (*Thymus crebrifolius* Klok.), қырылған тасшөп (*Thymus rasilatus* Klok.) және шөлді тасшөп (*Thymus eremita* Klok.).

Орталық Қазақстанда кәдімгі тасшөп, қырылған тасшөп және шөлді тасшөп кең таралған. Қарағанды облысының аумағындағы шикізатты зерттеу нәтижелері бойынша бұл зауыттарда фармация мен медицинада қолдану үшін жеткілікті жалпы пайдалану қоры және жылдық өнім алудың мүмкін болатын көлемі бар. Бірақ бұл өсімдік түрлерінің химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттері жеткілікті түрде зерттелмеген.

Сондықтан жай жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптің химиялық құрамын зерттеу, экстрактивті заттардың мөлшерін алу әдісі мен технологиясын жасау және оның биологиялық қасиеттерін зерттеу кезек күттірмейтін және бірінші кезектегі міндет болып табылады.

Жұмыс мақсаты. Жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің, шөлді тасшөптің биологиялық белсенді заттарын кешенді зерттеу, оларды алу технологиясын жасау және биологиялық қасиеттерін зерттеу.

Зерттеу мақсаттары:

1. Жапырақты тасшөпті (*Thymus crebrifolius* Klok.), қырылған тасшөпті (*Th. Rasitatus* Klok.) және шөлді тасшөпті (*Th. Eremita* Klok.) фармакогностикалық зерттеу.

2. Ультрадыбысты қолдану арқылы қарапайым жапырақты тасшөп, қырылған тасшөп және шөлді тасшөптің экстрактивтерінің қосындысын алу әдісі мен технологиясын жасау.

3. Жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптің ультрадыбыстық экстрактыларынан полифенолды қосылыстарының химиялық құрамын зерттеу.

4. Жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптің ультрадыбыстың әсерімен алынған биологиялық қасиеттерін зерттеу, тиімді отандық дәрілік заттарды жасау үшін айқын биологиялық әсері бар үлгілерді таңдау.

5. Дәрілік өсімдік шикізаты мен тасшөптің жартылай жапырақты ультрадыбыстық экстрактыларының субстанциясы бойынша НҚ жобалары түріндегі нормативтік құжаттарды, субстанцияны дайындауға арналған зертханалық ережелерді әзірлеу.

Зерттеу объектілері: өсімдік шикізаты: Қарағанды облысының популяцияларынан жиналған жапырақты тасшөп (*Thymus crebrifolius* Klok.), қырылған тасшөп (*Th. Rasitatus* Klok.) және шөлді тасшөп (*Th. Eremita* Klok.) шөптері. Жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптің құрғақ ультрадыбыстық экстракттары.

Зерттеу пәні: жапырақты тасшөптіңнің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптіңнің биоморфологиялық ерекшеліктері, диагностикалық белгілері, тауарлық көрсеткіштері және химиялық құрамы; жапырақты тасшөптіңнің, қырылған тасшөптіңнің және шөлді тасшөптіңнің құрғақ ультрадыбыстық экстрактын алу әдісі мен технологиясы; жапырақты тасшөптіңнің, қырылған тасшөптіңнің және шөлді тасшөптіңнің құрғақ ультрадыбыстық экстрактының химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттері; жапырақты тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактының затына арналған нормативтік құжаттама.

Зерттеу әдістері: осы мақсатқа жету және мәселелерді шешу үшін экстракция мен талдаудың заманауи физика-химиялық әдістері қолданылды: ультрадыбыстық экстракция, жоғары өнімді сұйықтық хроматографиясы (HPLC / UV, HPLC / MS), газ хроматографиясы (GC / FID), газ хроматографиясы- масс-спектроскопия (GC/MS), ультракүлгін (УК) спектрофотометрия.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

– алғаш рет жапырақты тасшөптіңнің, қырылған тасшөптіңнің және шөлді тасшөптіңнің эндемикалық түрлеріне фармакогностикалық зерттеу жүргізілді, сыртқы белгілері мен микроскопиялық сипаттамалары сипатталды;

– алғаш рет өсімдік шикізатының жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптен алынған экстрактивті заттардың мөлшерін алу үшін ультрадыбыстық экстракциясы пайдаланылды;

– алғаш рет HPLC-UV және HPLC-MS/MS көмегімен жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактының флавоноидтары мен фенол қышқылдарын зерттеу жүргізілді;

– жүргізілген биоскрининг нәтижесінде жапырақты тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстракты грам-оң бактериялардың 6 штаммына (*Staphylococcus aureus* екі штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*) қарсы айқын микробқа қарсы белсенділікті көрсететіні алғаш рет анықталды. *Bacillus subtilis pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), грамтеріс бактериялардың 2 штаммы (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) *Candida albicans*, *Candida krusi* саңырауқұлақтарының 2 штаммының өсуін тежейді және бактерияға қарсы айқын әсер етеді;

– биоскрининг деректері бойынша алғаш рет қырылған тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактының грам-позитивті бактериялардың 3 штаммына (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, өсінді тудыратын) қарсы айқын микробқа қарсы белсенділігі бар екені анықталды. *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus* 1 бактериясы (*Klebsiella pneumoniae*), *Candida albicans* саңырауқұлағының өсу тежелуін тудырады және *Helicobacter pylori*-ге қарсы айқын бактерицидтік әсер етеді;

– алғаш рет шөлді тасшөптіңінің ультрадыбыстық экстракты грамтеріс бактериялардың (*Klebsiella pneumoniae*) 1 штаммына қарсы айқын микробқа қарсы белсенділік танытатыны, грам оң бактериялардың (*Micrococcus luteus*, *epidermidis*, *Staphylococ*.) 4 штаммының өсуін тежейтіні анықталды. *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*-ге қарсы бактерицидтік әрекеті анықталды;

– алғаш рет «Бронхикум С» эталондық препаратына қақырық түсіретін әсері жақын қырылған тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстракты көрсетілген, жапырақты тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстракты салыстыру препаратынан 1,5 есе төмен екені анықталды. Шөлді тасшөптіңінің қақырық түсіретін белсенділігі жоқ;

– *in vivo* экспериментінде жедел уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстрактының субстанциясы «Практикалық уытты емес» (уыттылықтың V классы) тобына жататыны анықталды;

– жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракты субстанциясын алу технологиясы әзірленді;

– «Жапырақты тасшөптің шөбі» дәрілік өсімдік шикізатына арналған НҚ жобасы, тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактының субстанциясына, НҚ жобасы және алудың зертханалық ережелері түріндегі нормативтік құжаттар әзірленді.

Жұмыстың практикалық маңызы:

– биологиялық белсенді заттардың әртүрлі кластарының құрамын кешенді зерттеу нәтижелері бойынша жапырақты тасшөптің шөптері, қырылған тасшөптің шөптері және шөлді тасшөптің шөптерінде терпеноидтардың, флавоноидтардың айтарлықтай мөлшері бар екендігі

анықталды. Фенол-карбон қышқылдары, таниндер, тритерпен қосылыстары, суда еритін полисахаридтер, пектиндік заттар, амин қышқылдары және органикалық қышқылдар, олардың болуы көптеген маңызды минералды элементтердің сандық құрамымен бірге олардың фармация мен медицинада қолдану перспективасын анықтайды;

– жапырақты тасшөптіңнің фармакогностикалық зерттеулері мен тауарлық талдауының нәтижелері негізінде «Жапырақты тасшөптің шөбі» дәрілік өсімдік шикізаты бойынша НҚ жобасы әзірленді;

– ультрадыбыстық сығындының шығымдылығын және биологиялық қасиеттерін ескере отырып, микробқа қарсы кең спектрлі отандық дәрі-дәрмектерді, соның ішінде *Helicobacter pylori*-ді дамыту үшін перспективті субстанция ретінде жапырақты тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстракты ұсынылады;

– жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстрактының технологиясы әзірленді және енгізілді;

– жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракты субстанциясына арналған НҚ жобасы әзірленді;

– жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракт субстанциясын өндіруге арналған зертханалық ережелер әзірленді және бекітілді (LR-005491-МК-05-21);

– «ҚМУ» КеАҚ ғылыми-зерттеу орталығының базасында фармакологиялық зерттеу үшін жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракты субстанциясының тәжірибелік партияларын шығару ұйымдастырылды.

Қорғаныстың негізгі ережелері:

– жапырақты тасшөптің (*Thymus crebrifolius* Klok.), қырылған тасшөптің (*Th. Rasitatus* Klok.) және шөлді тасшөптің (*Th. Eremita* Klok.) эндемикалық түрлерін фармакогностикалық зерттеу нәтижелері;

– жапырақты тасшөптің, қырылған тасшөптің және шөлді тасшөптің ультрадыбыстық экстрактыларын алу әдісі мен технологиясы;

– жапырақты тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактының полифенолды қосылыстарының сапалық және сандық құрамын зерттеу нәтижелері;

– жапырақты тасшөптіңнің, қырылған тасшөптіңнің және шөлді тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактының биологиялық қасиеттері мен өткір уыттылығының нәтижелері;

– жапырақты тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактының субстанциясы бойынша нормативтік құжаттар, НҚ жобасы және алудың зертханалық ережелері; «Жапырақты тасшөптің шөбі» дәрілік шөп шикізаты бойынша НҚ жобасы;

ҚОРЫТЫНДЫ:

1. Алғаш рет жапырақты тасшөп (*Thymus crebrifolius* Klok.), қырылған тасшөп (*Th. Rasitatus* Klok.) және шөлді тасшөп (*Th. Eremita* Klok.) фармакогностикалық зерттеу жүргізілді. Биологиялық белсенді заттардың

эртүрлі класстарының құрамын кешенді зерттеу нәтижелері бойынша қарапайым жапырақты тасшөп шөптері, қырылған тасшөп шөптері және шөлді тасшөптің шөптерінде терпеноидтардың, флавоноидтардың, фенолдың айтарлықтай мөлшері бар екендігі анықталды. Карбон қышқылдары, таниндер, тритерпен қосылыстары, суда еритін полисахаридтер, пектиндік заттар, амин қышқылдары және органикалық қышқылдар, олардың болуы көптеген маңызды минералды элементтердің сандық құрамымен бірге фармацияда және медицинада қолдану перспективаларын анықтайды. Фармакогностикалық зерттеу және кәдімгі жапырақты тасшөптің тауарлық талдау нәтижелері негізінде «Жапырақты тасшөп» дәрілік өсімдік шикізаты бойынша НҚ жобасы әзірленді.

2. Ультрадыбысты қолдану арқылы жапырақты тасшөп, қырылған тасшөп және шөлді тасшөптің экстрактивтерінің қосындысын алу әдісі мен технологиясы әзірленді. Ультрадыбыстық экстрактылардың химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттерін зерттеу үшін әзірленген.

3. Алғаш рет HPLC-UV және HPLC-MS/MS көмегімен жапырақты тасшөп, қырылған тасшөп және тасшөптіңнің ультрадыбыстық экстрактыларының флавоноидтары мен фенол қышқылдарын зерттеу жүргізілді. Жапырақты тасшөп ультрадыбыстық экстрактында 12 фенолды қосылыс анықталды және саны анықталды, оның төртеуі фенол қышқылдары, сегізі флавоноидтар, қырылған тасшөптің ультрадыбыстық экстрактында 12 фенолды қосылыс, оның бесеуі фенол қышқылдары, жетеуі. флавоноидтар, 14 гермит тасшөптің ультрадыбыстық экстрактында анықталды. Фенолды қосылыстар, оның бесеуі фенол қышқылдары, тоғызы флавоноидтар. Алынған ультрадыбыстық экстрактылар фенолды қосылыстардың сапалық құрамы бойынша да, фенол қышқылдары мен флавоноидтардың сандық құрамы бойынша да айырмашылықтарды көрсетті.

4. Өткізілген биоскрининг нәтижесінде жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракты грам-оң бактериялардың 6 штаммына (*Staphylococcus aureus* екі штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*) қарсы айқын микробқа қарсы белсенділікті көрсететіні алғаш рет анықталды. (*Bacillus subtilis pneumonia*, *Streptococcus*, *Streptococcus pyogenes*), грамтеріс бактериялардың 2 штаммы (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), *Candida albicans*, *Candida krusiilic* қарсы 2 штаммының өсуінің тежелуін тудырады. Қырылған тасшөптің ультрадыбысты экстрактысы грам-оң бактериялардың 3 штаммына (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Micrococcus cereus*, *Streptococcus* бактерияларының өсуін тежейді) қарсы айқын микробқа қарсы белсенділігі бар. *Candida albicans* саңырауқұлағының дақылы және *Helicobacter pylori*-ге қарсы айқын бактерицидтік әсері бар. Тасшөптің ультрадыбыстық экстракты грамтеріс бактериялардың (*Klebsiella pneumoniae*) 1 штаммына қарсы айқын микробқа қарсы белсенділікті көрсетеді, грам-оң бактериялардың 4 штаммының (*Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Bacatis*) дақылдарының өсуін тежейді. *Helicobacter pylori* бактериясына айқын белсенділікке ие.

5. Ультрадыбыстық экстракттардың шығымдылығын және биологиялық қасиеттерін ескере отырып, микробқа қарсы кең спектрлі отандық дәрі-дәрмектерді әзірлеу үшін перспективалы субстанция ретінде, оның ішінде *Helicobacter pylori*, жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракты ұсынылады; *in vivo* экспериментінде жедел уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракт субстанциясы «Практикалық уытты емес» (уыттылықтың V класы) тобына жататыны анықталды.

6. НҚ жобасы әзірленді және кәдімгі тасшөптің ультрадыбыстық экстракты субстанциясы стандартталды. Жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстрактының субстанциясын өндіруге арналған зертханалық ережелер әзірленді және бекітілді (LR-005491-МК-05-21). «ҚМУ» КеАҚ Ғылыми-зерттеу орталығы базасында фармакологиялық зерттеу үшін жай жапырақты тасшөптің ультрадыбыстық экстракты субстанциясының тәжірибелік партияларын шығару ұйымдастырылды.

Жарияланымдар. Диссертациялық материалдар негізінде Қазақстан Республикасының 1 патенті алынды, диссертацияның негізгі ережелері келесі басылымдарда көрсетілген:

- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім беру сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы 4 мақала;

- Scopus Q3 деректер базасына енгізілген халықаралық ғылыми басылымдағы 1 мақала;

- Халықаралық конференциялар жинақтарында 9 мақала мен тезистер;

- Республикалық ғылыми журналда 1 мақала.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертация 123 бетте машинада басылған мәтінде ұсынылған, 31 сурет пен 39 кестеден тұрады; кіріспеден, 5 тараудан, қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен және қосымшалардан тұрады. Әдебиеттер тізімінде 150 әдеби дереккөз бар.