

Рамазанова Асельдің

8D07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынған «*Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. негізінде микробқа қарсы жаңа дәрілік құралдарды жасау» тақырыбындағы орындалған диссертациялық жұмысының

АНДАТПАСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

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

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

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

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

Қазақстанда өсетін *Dracoscephalum* тұқымдас өсімдіктерінің химиялық құрамы мен биологиялық белсенділігі толық зерттелмеген. Осыған орай, Орталық Қазақстанда өсетін *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. негізінде жаңа, микробтарға қарсы тиімді дәрілік құралдарды

мақсатты түрде іздеуді, ғылыми - практикалық тұрғыдан өзекті және даму болашағы зор бағыт болып саналады.

Халық медицинасында *Dracosephalum nutans* L. құрамында биологиялық белсенді заттары (эфир майлары, флавоноидтар, сапониндер, кумариндер, алкалоидтар) болғандықтан, өсімдік шикізатынан алынған сығындыларды бүйрек қабынуын, гепатит, гастрит және т.б. сияқты ауруларды емдеуде кеңінен қолданылады. Тибет халық медицинасында *Dracosephalum nutans* L. өсімдік шикізатының жер үсті бөлігінен жасалған қайнатпасы бүйректің қабынуы, гепатит, гастрит және моңғол халық медицинасында асқазан-ішек ауруларын емдеуде қолданылады.

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

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

Зерттеудің мақсаты:

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

Зерттеудің міндеттері:

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

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

Зерттеу нысаны: *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana* L. өсімдік шикізаттары, *Dracosephalum nutans* L. және *Dracosephalum ruyschiana*

L. өсімдік шикізаттарынан алынған қою сығындылар және *Dracocephalum nutans* L. өсімдік шикізатынан алынған эфир майы мен оның негізінде жасалған микробқа қарсы гель.

Зерттеу пәні: Ресурстық деректер, биоморфологиялық ерекшеліктер, диагностикалық белгілер, шикізаттардың сандық көрсеткіштері және *Dracocephalum nutans* L. (салбыраған жыланбас) шөбі және *Dracocephalum ruyschiana* L. (Рюйша жыланбас) шөбі; ультрадыбыстық әсермен алынған *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. қою сығындылары; ультрадыбыстық әсермен алынған *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. қою сығындылардың химиялық құрамы және биологиялық белсенділігі; *Dracocephalum nutans* L. эфир майы және оның негізіндегі гель; эфир майының қауіпсіздігі және эфир майы мен гелдің биологиялық белсенділігін зерттеу, нормативтік құжаттарды дайындау, диссертацияның теориялық және практикалық құндылығын анықтайтын қорытынды материалдарды жинау.

Қорғауға шығарылатын негізгі нәтижелер:

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

- *Dracocephalum nutans* L. және *Dracocephalum ruyschiana* L. сығындыларының компоненттік құрамы мен биологиялық белсенділігі;

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

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

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Ғылыми зерттеулердің нәтижесінде алғаш рет:

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

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

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

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

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

Жұмыстың тәжірибелік мәні

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

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

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

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

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

Автордың жеке үлесі.

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

ҚОРЫТЫНДЫЛАР

Жүргізілген диссертациялық зерттеулердің нәтижесінде төмендегі қорытындылар тұжырымдалды:

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

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

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

– эфир майлары – эфир-майлы бездерде және басты түкшелерде;

– фенол қышқылдары – жапырақ склеренхимасында және хлоренхимасында, сабақтың қабық және өткізгіш аймағында, қысқа шыбықтың өткізгіш аймағында және механикалық ұлпасында;

- флавоноидтар - жапырақ мезофилінде; бұрыштық колленхимада, эпидермисте, хлоренхимада және сабақтың тамырлы-өткізгіш байламдарында; хлоренхимада және қысқа шыбықтың өткізгіш байламдарында.

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

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

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

3.2 Сығындылардың химиялық құрамы ЖТСХ әдісімен анықталынды. *Dracosephalum ruyschiana* L. және *Dracosephalum nutans* L. құрамындағы басым фенолдық қосылыстар сәйкесінше 44,76 және 19,54 мг/г розмарин қышқылы болып табылады. Сондай-ақ, *Dracosephalum nutans* L. үшін басым болып, кверцетин-3' - глюкозид (изокверцетин) 47,96 мг/г табылды.

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

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

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

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

нәтижесінде, *Dracosephalum nutans* эфир майының шығымы 0,6% құрады, ал *Dracosephalum ruyschiana* шөбінде эфир майының іздері ғана табылғанына байланысты, оның химиялық құрамын одан әрі зерттеу мүмкін болмады.

Осыған орай субстанцияның биологиялық белсенділігіне скрининг және оның негізінде дәрілік құрал жасалмады.

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

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

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

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

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

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

6. *Dracoscephalum nutans* эфир майының жедел уыттылығы және биологиялық белсенділігі анықталды. 500, 1000, 1500 мг/кг мөлшерде *Dracoscephalum nutans* L. эфир майын жедел енгізгеннен кейін 7 және 14 күн ішінде эксперименттік тышқандарды бақылау нәтижелерін талдау барысында жануарлардың сыртқы түріне, жалпы жағдайына, дене салмағына және мінез-құлқына теріс әсерлер, сондай-ақ қанның биохимиялық параметрлеріне және ағзаның негізгі физиологиялық функцияларына теріс әсерлер байқалмады. Осылайша, алынған эксперименттік деректер субстанцияның сыналатын үлгісін V класқа – іс жүзінде улы емес заттарға жатқызылды.

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

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

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

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

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

Жариялымдар туралы мәліметтер

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

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыстың баспа мәтіні компьютерде терілген 136 беттен тұрады, оның ішінде 45 кесте, 23 сурет, 160 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ 13 қосымша бар.