

Жанар Болатбековна Абуованын
«Офтальмологияда жаңа дәрілік препаратты қолдануды эксперименттік негіздеу» тақырыбы бойынша 8D10103 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін жазылған диссертациялық жұмысына

АҢДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазіргі уақытта Қазақстанда көз ауруын емдеуге арналған 7546 дәрілік заттардың 225-і тіркелген, әртүрлі елдердің 47 фармацевтикалық компаниясы шығарған. Өнеркәсіпте өндірілетін офтальмологиялық препараттардың номенклатурасы өте кең және 48 белсенді затпен (ХПА) ұсынылған. 2021-2025 жылдарға арналған «Салауатты ұлт» ұлттық жобасын іске асыру шеңберінде отандық фармацевтика өнеркәсібінің негізгі міндеті импортты алмастыру болып табылады, ол елдегі өндірістің толық цикліндегі отандық дәрілік заттарды әзірлеу мен жасаудан және отандық дәрілік заттарды 17%-дан 50%-ға дейін жеткізуден тұрады.

Дәрілік заттарды өндіруді дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған Кешенді жоспарын іске асыру аясында Қазақстан Республикасының аумағында өсетін дәрілік өсімдіктерді пайдалана отырып, дәрілік препараттар өндірісін ұйымдастыру мәселесі мемлекеттік басымдық мәртебесіне ие болды.

Клиникалық тәжірибеде қабақ терісінің, конъюнктиваның және лагримальды органдардың инфекциялары жиі кездеседі. Көз инфекцияларын емдеу үшін қолданылатын инфекцияға қарсы препараттар (S01A) барлық тіркелген офтальмологиялық препараттардың 24,89% (56) құрайды, оның 46-сы рецепт бойынша жазылуға жатады.

Көздің құрғау синдромы – соңғы жылдары жиі кездесетін созылмалы аурулардың бірі. Бұл патология әлем бойынша ересек тұрғындардың 18-ден 67% -ға дейін кездеседі. Көздің құрғау синдромы екі негізгі механизммен дамиды: жас түзілуінің төмендеуі және көз жасының булануының жоғарылауы. Бұл аурудың патогенезі көз жасы пленкасының тұрақтылығын бұзу болып табылады. Құрғақ көз синдромы бар науқастарды диагностикасы емдеу мәселесі көптеген жылдар бойы маңыздылығы артуда. Көз жасы қабықшасының тұрақтылығының бұзылуы патологиялық өзгерістердің, соның ішінде қабынудың каскадына әкеледі, нәтижесінде қабынуға қарсы цитокиндер пайда болады.

Биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде перспективалы дәрілік өсімдіктерді іздеу және олардың негізінде өсімдіктекті дәрілерді әзірлеу өзекті болып табылады.

Осыған байланысты биологиялық белсенді қосылыстардың құнды көздері болып табылатын, Қазақстан Республикасының аумағында өсетін мақсары (*Carthamus Tinctorius L.*) ерекше қызығушылық тудыруда. Халық медицинасында жиі қолданылған. Фитохимиялық зерттеу нәтижесінде 85

кешен анықталды. Оның ішінде линол қышқылының өте көп мөлшерін – 63,7%, трикозанның – 93%, Е дәруменінің – 3,3% екені белгілі болды.

Осыған байланысты мақсары өсімдігінен көзге арналған дәрілік түрлердің фармацевтикалық дайындау және фармакологиялық зерттеудің болашағы зор.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Мақсары сығындысының (экстракт) офтальмологиялық дәрілік түрлерін (көзге арналған жақпа май, көз тамшылары және эмульсиясы) қолдануды тәжірибелік зерттеу

Міндеттер:

- 1) Мақсары сығындысы негізінде офтальмологиялық дәрілік түрлерін фармацевтикалық дайындау
- 2) Мақсары сығындысы негізінде көзге арналған дәрілік түрлердің қауіпсіздігін және цитоуыттылығын эксперименталды түрде анықтау
- 3) Мақсары сығындысының офтальмологиялық дәрілік түрлерінің бактерияға қарсы белсенділігін *in vitro* зерттеу
- 4) Мақсары сығындысының офтальмологиялық дәрілік түрінің фармакологиялық тиімділік әсерін анықтау

Зерттеу нысандары: Осы диссертациялық жұмыстың зерттеу объектісі ретінде аурудың сыртқы белгілері жоқ, салмағы 2500-3500 грамм «Шиншилла» тұқымды 92 қоян (184 көз) алынды.

Зерттеу әдістері: фармацевтикалық, микробиологиялық, фармакологиялық, офтальмологиялық және иммунологиялық, статистикалық әдістер.

Ғылыми жаңалығы:

Ғылыми жұмыс нәтижесінде Қазақстан Республикасының 2 пайдалы үлгіге патент алды: 1.Способ получения глазных капель из семян сафлоры (*Carthamus Tinctorius L.*) (25.06.2021 ж. Патент №6168); 2. Способ получения глазной эмульсии из цветков сафлоры (*Carthamus Tinctorius L.*) (16.09.2022 ж. Патент №7448). Өнертапқыштық патентке өтінім берілді: Устройство для иммобилизации лабораторных кроликов со специальным блоком для фиксации ушей Рег. номер заявки 2022/0488.1, 10.08.2022 г. Сонымен қатар авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы авторлық куәліктер алды:

- Анализ уровня интерлейкинов при моделированном синдроме «сухого глаза» экспериментальных животных после лечения новым инновационным препаратом из сафлоры (*Carthamus tinctorius L.*) №26659 от 31.05.2022 г.

- Изучение антимикробного действия глазной эмульсии на основе цветков сафлора (*Carthamus tinctorius L.*) №29057 от 27.09.2022 г;

- Определение компонентного состава глазной эмульсии из экстракта Сафлоры №29058 от 27.09.2022 г.;

- Гистоморфологические особенности глаза лабораторных животных после применения глазной эмульсии из экстракта Сафлоры №29397 от 12.10.2022 г.

- Изучение показателей внутриглазного давления после применения разработанных лекарственных форм на основе экстракта Сафлоры (*Carthamus Tinctorius L*) Авторлық куәлік №29589 от 20.10.2022 г.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

1) - Көзге арналған дәрілік түр – эмульсияны алыну жолдары: CO₂ сығындысы - 0,85 мл Қосымша заттар: Лимон қышқылы-0,04 г, метилцеллюлоза- 0,04 г, TWEEN 80- 0,15 г, инъекцияға арналған су 10 мл дейін, дайындалу технологиясы алғашқы рет жасалды.

2) Көздің құрғау синдромында көзге арналған эмульсия түрінің антибактериалды әсерінің жоғары болуына байланысты екіншілікті инфекцияның алдын алу шараларында қолдануға болады.

3) Көздің құрғау синдромында функционалдық зерттеу әдістерімен бірге офтальмологияда жергілікті иммунологиялық – цитокиндік профильдерін анықтау керек

4) Отандық инновациялық фитопрепарат ретінде клиникаға дейінгі алынған, патенттермен расталған эксперименталды жұмыстардың нәтижелерін клиникалық зерттеулердің талаптарына сай әрі қарай іргелі ғылыми бағытқа және гранттық жобаларға ұсынылады.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы. Диссертациялық жұмыстың ғылымға елеулі үлесін қосқанын алынған нәтижелерді практикада қолдану мүмкіндігі бойынша өндіріс орындарына және оқу процесіне енгізуімен расталды: Нәтижелердің сенімділігін «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ ұсынылған өндіріске енгізу актілері және М.В.Ломоносов атындағы Мәскеу мемлекеттік университетінің фармакология және офтальмология кафедраларында, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің клиникалық фармакология кафедрасының оқу процестеріне енгізу актілерімен бар болуымен айқындауға болады.

Қорытынды

Мақсары сығындылары бар офтальмологиялық дәрілік формалардың құрамындағы компоненттер физикалық және химиялық тұрғыдан үйлесімді. Критикаға дейінгі CO₂-экстракция әдісі арқылы алынған майлы экстракт негізінде көзге арналған жақпа майдың 5 түрлі моделі жасалынды, оңтайлы құрамы, технологиялық үрдісі және аппараттық сызба-нұсқасы әзірленді. Сонымен қатар сапа көрсеткіштері ҚР МФ талаптары бойынша бағаланды және сай келетіні дәлелденді. Көзге арналған жақпа майының микробқа қарсы белсенділігін сериялогиялық әдіспен «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ зертханасында зерттелінді. Тұңғыш рет мақсары өсімдігінің тұқымынан жоғарғы критикалық жағдайда CO₂ - экстрактысы негізінде (17 МПа, 31° С, 60 мин.) көз тамшыларының құрамы және технологиялық үрдісі жасалынды. Алынған препараттың сапа көрсеткіші ҚР МФ, ЕФ талаптары бойынша зерттелінді және сәйкестігі дәлелденді. Экстрактының құрамында А, Е дәрумендерінің жоғары мөлшерде екендігі анықталды. Көз тамшысының техника-экономикалық негіздемесі жасалынды.

Мақсарының (*Carthamus Tinctorius L.*) CO₂ экстрактысының компоненттік құрамын зерттеу анықтау газды хроматография (ҚР МФ I, т.1, 2.2.28) масс спектрлі детектрлеу әдісімен (Agilent 7890A/5975C) жүргізілді нәтижесінде, линол қышқылының (63,7%), трикозан (93%) және т.б. биологиялық белсенді заттар бар екені анықталды. Линол қышқылы көздің құрғау синдромында әсері жоғары екені дәлелденді.

Алынған офтальмологиялық дәрілік түрлердің эксперимент барысында *in vitro* жағдайында цитотоксикалық әсерінің жоқтығы және *in vivo* кезінде қояндарға жергілікті аллергиялық әсер көрсетпейтіндігі және уыттылық әсерінің жоқ екендігі анықталды. Қояндардың көз ішілік қысымына әсері болмады. Бонферрони түзетуімен Фридманның топ ішілік талдауында офтальмологиялық жақпа, көз тамшылары және офтальмологиялық эмульсияны қолданғаннан кейін тәжірибелік жануарларда көзішілік қысым $p=0,453$ құрады; $p=0,370$ және $p=0,577$ статистикалық маңызды емес айырмашылықтарды көрсетті. Күміс нанобөлшектері бар көз тамшыларынан кейінгі топтағы орташа мән 0-ден 1 сағатқа дейін өзгерді, статикалық маңызды 20 (19-21) және 21 (21-22) (Фридман критеріі, $p = 0,01$), қолданғаннан кейін топта алтын нанобөлшектері бар көз тамшылары - көз қысымы арасындағы айырмашылық 0-ден 24 сағатқа дейін статистикалық маңызды болды 21 (20-21) және 23 (22-24) (Фридман критеріі, $p<0,001$), сәйкесінше, 0-ден 6 сағатқа дейін 23 (22-24) (Фридман критеріі, $p=0,06$).

Микробқа қарсы әсерін диск диффузды және сериалық сұйылту әдістерімен зерттеу нәтижесінде көзге арналған 5 дәрілік түрлердің ішінде *in vitro* жағдайында көзге арналған эмульсияның әсері жоғары болды.

Препарат және катионорм топтары параметрлерін салыстыру кезінде «Жалпы жастың түзілуі» және «Көз қабықшаның тұрақтылығы» көрсеткіштері үшін жоғары медианалық мәндер, сондай-ақ «Көз бетінің эпителийін лиссаминмен бояу» үшін төменірек мәндер анықталды. vanBijsterveld шкаласы бойынша жасыл ерітінді» препарат тобында, бірақ статистикалық маңызды айырмашылықтар «Жалпы көз жасы өндірілуі» тұрғысынан тек 7, 14 және 21 күндері болды (Манн-Уитни сынағы, $p=0,036$; $p=0,0362$ және $p=0,015$; тиісінше).

Көзге арналған эмульсиямен емдеу кезінде бұл көрсеткіш деңгейінің 1,12 есе төмендеуіне қарамастан, КҚС моделі бар жануарлардың көз жасы сұйықтығында қабынуға қарсы ИЛ-10 цитокинінің өндірілуін талдағанда, көз жасының түзілуінің төмендеуі фондында айтарлықтай айырмашылықтар жоқ. жануарлардың бақылау тобымен салыстырғанда анықталды. Көзге арналған эмульсиямен емдеу кезінде мейбомия безінің дисфункциясы фондында КҚС үлгісі бар жануарларда ИЛ-10 өндірісінің деңгейі жануарлардың бақылау тобымен салыстырғанда 1,5 есе айтарлықтай төмен болды ($P = 0,02$).

Зерттеу нәтижелері көз құрғау синдромы бар жануарларда және көзге арналған эмульсия және Катионорммен емдеу кезінде, көз құрғау синдромы

моделі бар жануарларда да, жас бөлінуінің төмендеуі аясында да, мейбомия безінің дисфункциясы фонында көздің құрғау синдромы моделі бар жануарлар тобы. Осылайша, көз құрғау синдромы бар жануарларда, көз жасы өндірісінің төмендеуі фонында ИЛ-8 өндірісінің деңгейі 10,03 пг/мл құрады, бұл жануарлардың бақылау тобымен салыстырғанда бұл көрсеткіш деңгейінен 1,5 есе жоғары ($P = 0,007$). Көздік эмульсиямен емдеу кезінде көз құрғау синдромы моделі бар жануарларда, көз жасының бөлінуінің төмендеуі фонында ИЛ-8 деңгейі бақылау жануарларымен салыстырғанда 2,4 есеге ($P = 0,03$), сонымен қатар 3,6 есеге төмен болды расталған көз құрғау синдромы бар жануарлар тобымен салыстырғанда ($P < 0,0001$). Ұқсас көрініс мейбомия бездерінің дисфункциясы фонында көздің құрғау моделі бар жануарлар тобында байқалды, мұнда да расталған көз құрғау синдромы бар жануарларда ИЛ-8-нің айтарлықтай ($P = 0,0005$) жоғарылауы 1,6 есе және айтарлықтай төмендеуі байқалды. ($P = 0,02$) бақылаумен салыстырғанда көзге арналған емдеу кезінде бұл көрсеткіш 2,4 есеге артты. Катионорммен емдеу сонымен қатар ИЛ-8 деңгейінің DES-мен ауыратын жануарларда көз жасын шығарудың төмендеуі фонында да, мейбом бездерінің дисфункциясы фонында да төмендеуіне әкелді, бірақ бақылаумен салыстырғанда емес, жануарлармен салыстырғанда расталған көз құрғау синдромы бар ($P = 0,001$).

Автордың жеке үлесі. Диссертациялық жұмыстың барлық нәтижелерін автор өз бетінше алды, бұл ізденушінің офтальмофармакология саласындағы ғылымға қосқан жеке үлесін көрсетеді.

Диссертациялық жұмыста тұжырымдалған нәтижелердің, құрғауға шығарылатын негізгі ережелердің, қорытындылар мен тұжырымдардың дұрыстығы эксперименттік материалдардың үлкен көлемімен негізделген, зертханалық және өндірістік жағдайларда, қазіргі заманға сай аспаптарды және нақты өлшеу әдістерін қолдана отырып, сондай-ақ әдеби деректермен салыстыра отырып жүргізілген өз зерттеулерінің нәтижелерімен толық расталды.

Диссертация нәтижелерінің апробациядан өтуі:

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеу жұмыстарының нәтижелері: «Халықаралық клиникалық фармаколог мамандарының қатысуымен X Жалпы Украиналық ғылыми-практикалық конференциясында» (Винница, 2019), Профессор К.А. Абдуллинді еске алуға арналған «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты VIII халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Алматы, 2019), «Клиникалық фармакологияның қазіргі жағдайы мен даму болашағы» III Орталық Азия халықаралық ғылыми-практикалық конгресінде (Бішкек, 2021), IV Орталық Азия халықаралық ғылыми-практикалық конгресінде (Бухара, 2022), «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ клиникалық фармакология кафедрасында (Алматы, 2022) баяндалды.

Жарияланымдар туралы мәліметтер. Зерттеу нәтижелері бойынша 23 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде 1 мақала Scopus (52 процентиль) және Web of Science Core Collection деректер базасына кіретін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналда; 4 мақала ҚР Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдарда; 8 мақала мен тезистер халықаралық конференциялар жинақтарында (Ресей Федерациясы, Украина, Қазақстан); 2 монография, 2 пайдалы үлгіге патент, 1 өнертапқыштық патентке оң нәтиже, авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың Мемлекеттік тізілімге мәліметтерді енгізу туралы 5 авторлық куәліктер алынды.

Диссертация құрылымы және көлемі: Диссертациялық жұмыс компьютерлік машинамен басылған мәтіннің 124 бетінде баяндалған, 45 кесте, 31 сурет, 157 дереккөздерден тұратын әдебиеттік тізімі, сонымен қатар 17 қосымша бар. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттік шолудан, материалдар мен зерттеу әдістерінен, жеке зерттеулер бойынша нәтижелер бөлімінен, қорытынды мен тұжырымдардан тұрады.