

Алламбергенова Зоя Бақбергенқызының
6D074800 - Фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығы
бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін жазылған
«Алатау бәйшешегінің (*Crocus alatavicus* L.) фармакогностикалық
талдауы және интродукциясының технологиялық аспектілері»
тақырыбындағы диссертациялық жұмысына
АҢДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Фармацевтикалық өндірісті дамытудың заманауи кезеңінде оның өзекті міндеттерінің бірі импортты алмастыратын дәрілік заттарды, оның ішінде өсімдік тектес препараттарды жасау және енгізу болып табылады. Бәсекеге қабілетті дәрілік заттардың өндірісі «Фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспарын» табысты орындауға ықпал етеді және Қазақстан Республикасының ұлттық дәрілік қауіпсіздігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Халықтың денсаулығын нығайту «Дені сау ұлт» әрбір азамат үшін сапалы және қолжетімді денсаулық сақтау» ұлттық жобасын жүзеге асыру шеңберінде басым бағыт болып табылады. Отандық фармацевтика өнеркәсібінің орасан зор әлеуеті мен айтарлықтай жоғары өсу қарқынына қарамастан, импортқа тәуелділік әлі де байқалады, отандық өндірістегі дәрілік заттардың үлесі 20%-дан аспайды, ал Мемлекет басшысы 2025 жылға дейін отандық дәрілік өнімдердің үлесін 50% - ға дейін жеткізуді тапсырды.

Қазақстан Республикасының аумағында өсетін дәрілік өсімдіктерді пайдалана отырып, препараттар өндірісін ұйымдастыру халықты дәрілік қамтамасыз етуді жетілдіруге, түрлі аурулардың алдын алу және емдеу тұрғысынан денсаулық сақтаудың өзекті мәселелерін шешуге ықпал ететін болады.

Фармацевтикалық өндірістің тұрақты шикізат базасын және дәрілік өсімдік шикізатының тұрақты сапасын қамтамасыз ету үшін «Дәрілік өсімдіктерді өсіру мен жинаудың тиісті практикасы (GACP)» талаптарын сақтай отырып, дәрілік өсімдіктерді мәдениетке енгізу қажет.

Бұл тұрғыда, Қазақстан аумағында өсетін биологиялық белсенді заттардың құнды көзі болып табылатын, этнофармацияда және халық медицинасында бактерияға қарсы, қабынуға қарсы, жүрек-қан тамырлар жүйесінің жұмысын жақсартқыш, тыныштандырғыш және потенцияны жоғарылататын құрал ретінде *Iridaceae* тұқымдасы *Crocus* L. туысының *Crocus alatavicus* өсімдігі ерекше қызығушылық тудырады.

Crocus L. туысының өкілі *C. sativus* L. (шафран) өте ежелден дәмдеуіш және төрт мың жылға жуық уақыт бойы 90 жуық түрлі медициналық көрсеткіштерді емдеуде қолданылған. Оның тағамдық және емдік қасиеттері Гомер («Илиада», IX және XII кітаптар), Вергилий (Грузинский, IV, 182), Гиппократ, Плиний («Табиғи тарих», XXI, VI), Овидий («Метаморфоздар») және ескі өсиеттегі «Сүлейменнің әнінде» айтылған. Ежелгі Египетте оның қолданылуын көрсететін алғашқы құжат б.з.д. XV ғасырдағы «Эберс

папирусы». Ассириялықтар мен вавилондықтар шафранды ентігу, бас ауруы, етеккір және босану кезіндегі ауырсынулар кезінде қолданған (Ашурбанипал кітапханасы, б.з.д. 668-627 жж.).

Өсімдік шикізаты көздерінің номенклатурасын кеңейту, дәрілік шикізаттан фитосубстанциялар мен оның негізінде препараттарды әзірлеу фармацевтикалық зерттеулердің перспективалы бағыты болып табылады.

GACP және GMP тиісті тәжірибелерінің талаптары шеңберінде толық циклді өндірісті ұйымдастыру өсімдік дәрілік заттардың сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз етеді, олардың бәсекеге қабілеттілігін және сыртқы нарықтарға, оның ішінде ЕАЭО шеңберінде шығу мүмкіндігін арттырады.

Осылайша, *Crocus alatavicus* шикізатын фармакогностикалық зерттеу және болашақта шөптік препараттарды жасау үшін GACP талаптарына сәйкес интродукциялау ғылыми және практикалық маңызға ие.

Зерттеудің мақсаты: шикізатты кешенді фармакогностикалық зерттеу және фармакопоялық сапада өсімдік субстанциясын алудың толық циклін ұйымдастыру үшін интродукциялау технологиясын жасау.

Зерттеудің міндеттері: қойылған мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды:

- *Crocus alatavicus* өсімдік шикізатына фармакогностикалық талдау жасау және оны стандарттау;

- *Crocus alatavicus* шикізатының биологиялық белсенділік профилін және қауіпсіздігін зерттеу;

- GACP талаптарына сәйкес *Crocus alatavicus* шикізатын интродукциялау және дайындау технологияларын жасау;

- жабайы және интродукцияланған *Crocus alatavicus* түрлерінің биометриялық көрсеткіштері және химиялық құрамына салыстырмалы талдау жүргізу;

- *Crocus alatavicus* өсімдігін интродукциялаудың техника-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеу нысаны: алатау бәйшешегі (*Crocus alatavicus*).

Зерттеу әдістері: фармакопоялық, фармакогностикалық, физикалық, физико-химиялық, биологиялық, статистикалық және натурализация.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Алғаш рет:

- зерттелетін түрді фармакопоялық талаптар шеңберінде сәйкестендіруге мүмкіндік беретін *Crocus alatavicus* өсімдік шикізатының морфологиялық және анатомиялық диагностикалық белгілері анықталды;

- заманауи физика-химиялық әдістермен (ЖЭСХ-МС, ЯМР-МС және ГХ-МС) *Crocus alatavicus* өсімдік шикізатының химиялық құрамына зерттеу жүргізілді, бұл зерттеулер біріншілік және екіншілік метаболиттерге жататын өсімдік шикізаты құрамындағы 60-қа жуық қосылыстарды анықтауға мүмкіндік берді. ЖЭСХ-ESI-QTOF-МС талдау нәтижесі 22 қосылыстарды: флавоноидтарды (кемпферол және оның туындылары, кверцитин, рутозид, астрагалин, никотифлорин, акацетин), органикалық қышқылдарды (глюкон, алма, лимон және карбоксиванил қышқылдары), антрахинон (эндокроцин),

монотерпеноидтарды (DH-крокусатин F, крокусатин F) анықтауға мүмкіндік берді. Кемпферол туындылары барлық анықталған флавоноидтардың 96,5% құрайтыны анықталды. 3 Каротиноидтар (кроцин, β-каротин, зеаксантин) және 7 монотерпеноидтар (β-изофорон, 4-оксоизофорон, β-пинен, 1,8-цинеол, 4-оксисафранал, пикрокроцин, сафранал) идентификацияланды. ГХ-МС көмегімен 13 май қышқылдары (миристин, пентадекан, пальмитин, пальмитолеин, стеарин, олеин, линоль, арахидон, эйкозан, эйкозен, эйкозендиен, эйкозотриен, линолен қышқылдары), 4 фенол қышқылдары (3,5-диметокси-4-оксикорич, 3,4-диоксикорич, 3-метокси-4-оксикорич, 4-оксикорич қышқылдары) және 20 амин қышқылдары (глутамин, аспарагин қышқылдары, аланин, пролин, лейцин, серин, тирозин, аргинин, фенилаланин, глицин, треонин, лизин, валин, изолейцин, триптофан, гистидин, метионин, диаминовалериан қышқылы, цистеин, оксалилдиаминопропион қышқылы) анықталды. Анықталған кемпферол және β-каротин зерттелетін объектінің химиялық маркерлері ретінде *Crocus alataivicus* шикізатын стандарттауда қолданылды;

- *Crocus alataivicus* өсімдік шикізатының қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділік профилі, оның ішінде бактерияға, ашытқы саңырауқұлақтарына, вирусқа және ісікке қарсы белсенділіктері дәлелденді;

- GACP қағидаттарына сәйкес *Crocus alataivicus* өсімдігін тұқымнан көбейту әдісімен интродукциялау технологиясы жасалынды. Жаңалық Қазақстан Республикасының пайдалы модельдерінің Мемлекеттік реестрінде 09.08.2021 жылы тіркелген «Алатау бәйшешегін тұқымнан өсіру тәсілі» №6737 пайдалы модель патентімен расталды (Қосымша А).

- жабайы және интродукцияланған *Crocus alataivicus* шикізатының химиялық құрамына салыстырмалы талдау жүргізілді.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

Crocus alataivicus өсімдік шикізатын кешенді фармакогностикалық талдау және стандарттау нәтижелері;

Crocus alataivicus шикізатының қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділіктер профилін бағалау бойынша зерттеу нәтижелері;

GACP принциптеріне сәйкес *Crocus alataivicus* өсімдігін тұқымнан көбейту әдісімен интродукциялаудың оңтайлы технологиясын жасау және өсімдік субстанциясын өндірудің техника-экоэкономикалық негіздемесінің нәтижелері.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы:

Crocus alataivicus шикізатының бактерияларға, ашытқы саңырауқұлақтарына, вирусқа және ісікке қарсы белсенділіктерін зерттеу нәтижелері Люблин қаласы Медицина университетінің (Польша) фармацевтикалық микробиология кафедрасының оқу процесіне енгізілді (Енгізу актісі, қосымша Б);

Crocus alataivicus шикізатын фармакогностикалық зерттеу нәтижелері фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының оқу процесіне енгізілді (Енгізу актісі, қосымша В);

ГАСР принциптеріне сәйкес *Crocus alatavicus* өсімдігін тұқымнан көбейту әдісімен интродукциялау технологиясының нәтижелері «Фитолеум» ЖШС-не енгізілді (Енгізу актісі, қосымша Г).

ГАСР принциптеріне сәйкес интродукцияланған *Crocus alatavicus* шикізатын жинау, дайындау және сақтау технологиясы «Фитолеум» ЖШС-не енгізілді (Енгізу актісі, қосымша Д).

Crocus alatavicus өсімдік шикізатының сапа спецификациясы, дәрілік өсімдік шикізатының нормативтік құжаттамасының жобасы әзірленді: «Алатау бәйшешегі шөбі» (қосымша Е);

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

Диссертациялық жұмыста тұжырымдалған нәтижелердің, қорғауға шығарылатын негізгі ережелердің, тұжырымдар мен қорытындылардың дұрыстығы эксперименттік материалдың едәуір көлемімен негізделген, заманауи сертификатталған жабдықтар мен дәл өлшеу әдістерін пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда жүргізілген өз зерттеулерінің нәтижелерімен, сондай-ақ әдеби деректермен салыстырумен толық расталады.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері «Косметологиялық практикадағы безеу ауруын және терінің басқа да проблемаларын түзетудің заманауи әдістері» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Харьков қ., Украина, 2018 ж.); «Phytovalley 2019, Австрияның GmbH дәрі-дәрмек скринингі институты» Халықаралық конференциясы (Инсбрук қ., Австрия, 2019 ж.); «Жаһандық ғылым және инновация 2019: Орталық Азия» IV Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Астана қ., Қазақстан, 2018 ж.); «Ауылдың, туризмнің және халық қолөнерінің даму жылдары (2019-2021)» XIV Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Душанбе қ., Тәжікстан, 2019 ж.); «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға» Халықаралық қатысуымен VIII ғылыми–практикалық конференциясы (Алматы қ., Қазақстан, 2019 ж.); «Қазіргі ғылым. Ғылыми зерттеулер басқармасы және стандарттары» Халықаралық конференциясы (Прага қ., Чехия, 2020 ж.); «Фармацияның ғылыми мектебін қалыптастыру және дамыту перспективалары: ұрпақтар сабақтастығы» атты профессор Р. Дильбархановты еске алуға арналған III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы қ., Қазақстан, 2020); «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің 90 жылдығы аясында: профессор Д.К. Кияшевты еске алуға арналған «Фармация және стоматологияның басылымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты IX Халықаралық конференциясы (Алматы қ., Қазақстан, 2020) материалдарында баяндалған және жарияланған:

Жарияланымдар туралы мәліметтер

Зерттеу нәтижелері бойынша 16 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: Scopus және Web of Science Core Collection дерекқорына кіретін

халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдағы мақала – 1 (қосымша Ж); ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар - 5; тезистер және Халықаралық ғылыми-практикалық конференциялардағы мақалалар (Ресей, Украина, Чехия, Тәжікстан, Қазақстан) - 8; халықаралық журналдардағы мақалалар (Ресей) - 1; пайдалы модельге патент – 1 (қосымша И).

Жұмыстың мемлекеттік және ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы

Диссертациялық жұмыс фармацевтикалық өндірістік секторды дамытуға бағдарланған, Қазақстан Республикасының аумағында өсетін дәрілік өсімдіктерді пайдалана отырып, дәрілік препараттар өндірісін ұйымдастыруға бағытталған «Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамыту жөніндегі 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспары» мемлекеттік бағдарламасы, сондай-ақ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің «Қазақстанның этнофармацевтикалық флорасын зерттеу» (10.07.2015 ж. №0115РК0245) инициативалық жобасы және «Табиғи шикізат негізінде антисептикалық құралдарды өндірудің толық циклін әзірлеу» университетішілік ғылыми-техникалық жобасы (04.11.2021 ж. № 012РК40178) шеңберлерінде жасалынды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыстың баспа мәтіні компьютерде терілген 152 беттен тұрады, оның ішінде 29 кесте, 50 сурет, 159 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ 13 қосымша бар. Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлімнен, жеке зерттеулер бойынша үш бөлімінен, тұжырымдар мен қорытындыдан тұрады.