

6D110400 - «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін PhD докторант Оразбаева Перизат Зарухановнаның **«Орталық Қазақстан флорасының тасшөп жебір ультрадыбыстық экстрактысының химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттері, оны медицинада қолдану перспективалары»** тақырыбына дайындалған диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Тасшөп жебір емдік қасиеттері (*Thymus serpyllum* L.) ежелгі заманнан бері белгілі және халықтық медицинада көптеген ғасырлар бойы қолданылып келеді. Тасшөп жебір шөбі Қазақстанның, Ресей Федерациясының, Украинаның, Ұлыбританияның және басқа елдердің мемлекеттік фармакопояларына енгізілген, ресми медицинада бактерияға қарсы, уылдырғыш, қабынуға қарсы, седативті, тырыспаға қарсы, дәрілік өсімдік шикізаты ретінде қолданылса, ал қайнатпасы мен тұнбасы қақырық түсіретін, спазмолитикалық, холеретикалық, анальгетикалық, зәр шығаратын және құртқа қарсы әсерлі зат ретінде қолданылады.

Қазіргі уақытта тасшөп жебірдің фармакологиялық қасиеттеріне байланысты бүкіл әлем ғалымдарының назарын өзіне аударуда. Соңғы жылдары тасшөп жебір бойынша этноботаникалық, фитохимиялық және фармакологиялық зерттеулерге қызығушылық арта бастады. Әлемдік тәжірибеде тасшөп жебір табиғатта географиялық аймаққа, климаттық жағдайларға, өсіп келе жатқан ортаға байланысты және бірнеше химотиптермен, сондайақ эфир майының сапалық құрамы мен сандық құрамының және биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының өзгеруі, сондықтан фармакологиялық қасиеттері де өзгертіндігі дәлелденген.

Тасшөп жебір шөбі Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясына енгізілгеніне қарамастан, бұл отандық дәрілік өсімдіктің химиялық құрамы іс жүзінде зерттелмеген. Сондықтан аумағы мен өсу жағдайларына байланысты тасшөп жебірдің химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттерін зерттеу осы дәрілік өсімдікті фармацевтика өнеркәсібінде қолдану және медицинада қолдану үшін үлкен маңызға ие.

Сонымен қатар, өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды алу әдісінің маңызы зор. Бүгінгі күні фармацевтикалық өнеркәсіпте тасшөп жебір сұйық экстракты классикалық реперколяция әдісімен өндіріледі, қолданылатын технология көп сатылы, көп еңбек пен уақытты қажет етеді.

Осыған сәйкес Орталық Қазақстан аумағында өсетін тасшөп жебірге фармакогностикалық зерттеу, отандық тасшөп жебір дәрілік өсімдігінен экстрактивті заттардың қосындысын алудың жаңа ұтымды тәсілі мен технологиясын жасау, оның химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттерін зерттеу маңызды және басым міндет болып табылады.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Орталық Қазақстан флорасының екі хемотиптік тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарының химиялық

құрамын және биологиялық қасиеттерін зерттеу, оларды медицинада қолдану перспективаларын негіздеу.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

1. Орталық Қазақстан аумағында өсетін тасшөп жебірге (*Thymus serpyllum* L.) фармакогностикалық зерттеу жүргізу.

2. Ультрадыбыстық экстракцияны қолдана отырып, тасшөп жебірден экстрактивті заттар қосындыларын алудың жаңа әдісі мен технологиясын жасау.

3. Заманауи құралдық әдістерді қолдана отырып, тасшөп жебірдің екі хемотипінің ультрадыбыстық экстракттарындағы полифенолды қосылыстарының химиялық құрамын зерттеу.

4. Екі хемотиптің тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарының өткір улылығы мен биологиялық қасиеттерін зерттеп, оларды медицинада қолдану мүмкіндіктерін ғылыми негіздеу.

5. Тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракт субстанциясын алуға арналған зертханалық регламент және НҚ жобасы нормативтік құжаттарды әзірлеу.

Зерттеу әдістері: ультрадыбыстық экстракция, жоғары тиімділікті сұйық хроматографиясы (ЖТСХ / УК, ЖТСХ / МС), газды хроматография (ГХ/ПИД), газды хроматография- масс-спектроскопия (ГХ/МС) ультракүлгін, (УК) спектрофотометрия жұмыста пайдаланылды.

Зерттеу объектісі: дәрілік өсімдік шикізаты: Қазақстан Республикасының Қарағанды облыс аумағынан жиналған тасшөп жебір (*Thymus serpyllum* L.) шөбінің екі үлгісі; экстрактивті заттардың қосындысы: Қазақстан Республикасы, Қарағанды облыс аумағынан жиналған, құрғақ тасшөп жебірдің (*Thymus serpyllum* L.) екі үлгісінен құрғақ ультрадыбыстық экстракттар.

Зерттеу пәні: биоморфологиялық ерекшеліктері, диагностикалық белгілері, тауартану көрсеткіштері және тасшөп жебір шөбінің екі үлгісінің химиялық құрамы (*Thymus serpyllum* L.); тасшөп жебір құрғақ ультрадыбыстық экстрактын алу тәсілі мен технологиясы; тасшөп жебір екі үлгісінің құрғақ ультрадыбыстық экстракттарының химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттері; тасшөп жебір ультрадыбыстық экстрактының субстанциясына нормативтік құжаттама.

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

- Қазақстан Республикасы, Қарағанды облысының популяциясынан жиналған тасшөп жебір шөбінің (*Thymus serpyllum* L.) ауалы-құрғақ шикізаты екі үлгісінің биоморфологиялық ерекшеліктері, диагностикалық белгілері, фитохимиялық және тауарлық талдау нәтижелері;
- тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарын алудың жаңа әдісі мен технологиясы;
- тасшөп жебір шөптерінің екі хемотипінің ультрадыбыстық экстракттарының полифенолы қосылысты химиялық құрамы;
- тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарының өткір улылығы мен биологиялық қасиеттерінің нәтижелері;

- тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарына арналған нормативтік құжаттар, НҚ жобасы және алу үшін зертханалық регламент;

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

- Алғаш рет сыртқы белгілерге, микроскопиялық сипаттамаларға сәйкес, Қазақстан Республикасының Қарағанды облысының популяцияларында жиналған емдік тасшөп жебір дәрілік өсімдік шикізатына (*Thymus serpyllum L.*) салыстырмалы фармакогностикалық зерттеу жүргізілді, тауарлық талдау нәтижелері, екі үлгі де Қазақстан Республикасының ГФ-на сәйкес келеді, сонымен бірге эфир майының саны мен құрамы бойынша, сондай-ақ негізгі топтардың сандық құрамы бойынша тасшөп жебір шөбінің екі химотипі арасында эфир майының мөлшері мен компоненттік құрамы бойынша, сондай-ақ биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының сандық құрамы бойынша айтарлықтай айырмашылықтар анықталды.

- ультрадыбысты қолдана отырып, тасшөп жебір шөбінен экстрактивті заттардың қосындысын алудың жаңа әдісі жасалды;

- алғаш рет ЖТСХ-УК және ЖТСХ - МС/МС әдісімен екі тасшөп жебірдің хемотиптерінің ультрадыбыстық экстракттарының полифенолды қосылыстарының химиялық құрамы зерттелді, барлығы 15 фенолдық қосылыстар анықталды, олардың бесеуі фенол қышқылдары, оны – флавоноидтар болды;

- тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттар өндірудің тиімді, үнемді және экологиялық таза технологиясы жасалды;

- жүргізілген биоскринингтің нәтижесінде алғаш рет Қарқаралы тау-орман бөктерінен жиналған тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарының *Helicobacter pylori* бактерияға қарсы айқын бактерицидтік әсері бар екендігі, сонымен қатар айқын 5 грам-бактерия штамдары (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*), 2 грам-бактерия штамдары (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) антимиқробқа қарсы белсенділігі анықталды. Сонымен қатар, ол «Бронхикум С» препаратымен салыстыруға болатын қақырық түсіретін әсерге ие;

- биоскрининг мәліметтері бойынша алғаш рет Корнеев орманынан жиналған тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстрактының *Helicobacter pylori*-ге қарсы айқын бактерицидтік әсері бар екендігі анықталды, бірақ ол тек 3 грам оң штаммына (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, бұл *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* өсуін тежейді), 2 грам-теріс бактерия штамдары (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), сондайақ *Candida albicans* саңырауқұлақтарының өсуін тежейді. Қақырық түсіретін әсері бойынша ол «Bronchicum С» препараттан төмен.

- *in vivo* экспериментінде тасшөп жебірдің екі химиялық қосылысының ультрадыбыстық экстракттары диклофенак натрийдің эталондық препаратымен салыстырылатын қабынуға қарсы белсенділікке ие екендігі анықталды;

- *in vivo* экспериментінде өткір уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарының «іс жүзінде

уытты емес» (уыттылықтың V класы) тобына жататындығы және мутагенді әсер көрсетпейдігі анықталды;

- тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттар субстанцияларына стандарттау жүргізіліп, сапа спецификациясы жасалынды.

Алынған нәтижелердің практикалық маңызы

- тасшөп жебірдің фармакогностикалық зерттеулердің көрсеткіштері мен тауарлық талдау нәтижелері (*Thymus serpyllum* L.) дәрілік өсімдік шикізатына арналған «Тасшөп жебір шөбі» НҚ жобасына енгізілген;

- алғаш рет *Helicobacter pylori* –мен байланысты ауруларды емдеу және алдын-алу үшін отандық дәрі-дәрмектер жасау үшін перспективалы зат ретінде Қарағанды облысында өсетін тасшөп жебірдің екі химотипінің ультрадыбыстық экстракттары ұсынылды;

- ұзақтығы едәуір қысқаруымен және технологиялық процесс өнімділігінің артуымен, дайын өнімнің шығымдылығы мен әсер етуші заттардың құрамының ұлғаюымен, уытты еріткіштердің болмауымен сипатталатын сойылатын тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттары алу технологиясы әзірленді, сыналды және енгізілді;

- мөлдір тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттарына арналған НҚ жобасы жасалды;

- тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракт субстанцияларын алуға арналған зертханалық регламент жасалынған және бекітілген (ЛР-005491-МК-04-21);

- «ҚМУ» КеАҚ Ғылыми-зерттеу орталығы базасында фармакологиялық зерттеулерге тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракт субстанциясының эксперименттік партияларын шығару ұйымдастырылды.

Докторанттың қосқан жеке үлесі

Докторант өз бетінше диссертациялық жұмыстың тақырыбы бойынша отандық және шет елдердің ақпараттарына шолу жасады және оған талдау жүргізілді, қойылған зерттеу міндеттері бойынша барлық эксперименттік жұмыстар жасалынды. Зерттеулер бойынша нәтижелер сенімділігі мен негізділігі орындалған жұмыстардың қазіргі кездегі өзекті мәселені шешуге арналғандығы, әлемдік деңгейдегі алдыңғы қатарлы заманауи зерттеулер орталықтарында орындалғандығы және нормативтік құжаттар жобасымен расталады.

Қорытындылар:

1. Алғаш рет ҚР Қарағанды облысының популяцияларында жиналған тасшөп жебірдің (*Thymus serpyllum* L.) дәрілік өсімдік шикізатын салыстырмалы фармакогностикалық зерттеу нәтижелері бойынша тасшөп жебірдің екі хемотиптен тұратыны анықталды. Тасшөп шөптерінің екі үлгісі сыртқы ұқсастыққа ие және бірдей анатомиялық диагностикалық сипаттамаларға ие, ал эфир майының шығуы мен компоненттік құрамы бойынша айтарлықтай айырмашылықтар бар. Сондай-ақ, флавоноидтардың, фенолкарбон қышқылдарының, таниндердің, тритерпендік қосылыстардың, суда еритін полисахаридтердің, пектиндердің, аминқышқылдарының және органикалық қышқылдардың сандық құрамы бойынша тасшөп шөбінің екі

химотиптерінің айырмашылықтары анықталды. Тауартанулық талдау нәтижелері бойынша тасшөп шөбінің екі хемотипі ҚР МФ талаптарына сәйкес келеді. Алынған мәліметтер дәрілік өсімдік шикізатына арналған НҚ «Тасшөп жебір шөбі» жобасына енгізілді.

2.Тасшөп жебірдің құрғақ ультрадыбыстық экстрактың алудың жаңа әдісі мен технологиясы жасалды. Өзірленген технологияның артықшылығы-технологиялық процестің өнімділігін 2,5 есе арттыру және оның ұзақтығын едәуір қысқарту, дайын өнімнің өнімділігін арттыру

3.Алғаш рет ЖТСХ-УК және ЖТСХ -МС/МС әдісімен екі тасшөптің хемотиптерінің ультрадыбыстық экстракттарының полифенолды қосылыстарының химиялық құрамы зерттелді, барлығы 15 фенолдық қосылыстары олардың бес фенол қышқылдары, он – флавоноидтар анықталды және сандық түрде зерттелді. Алынған ультрадыбыстық экстракттарда фенолдық қосылыстардың сапалық құрамы бойынша ұқсастықтар анықталды, бірақ розмарин қышқылынан басқа фенол қышқылдары мен флавоноидтардың сандық құрамы бойынша айтарлықтай айырмашылықтар анықталды. Зерттелетін экстракттардағы басым полифенолды қосылыстар-цинарозид, розмарин қышқылы, нарингенин және эпикатехин болып табылады.

4. Алғаш рет 0,0625-тен 20-ге дейінгі концентрацияда тимьянның екі химиотивінің ультрадыбыстық сығындылары грам-оң бактериялардың 9 штаммына, грам-теріс бактериялардың 6 штаммына және саңырауқұлақтардың 5 культурасына қарсы бактерицидтік немесе бактериостатикалық белсенділікті көрсететіні анықталды. мг/мл, бірақ олардың микроорганизмдердің зерттелетін штаммдарына әсер ету күші бойынша ерекшеленеді, микросұйылту әдісімен зерттегенде, *Helicobacter pylori*-ге қарсы максималды бактерицидтік белсенділікті көрсетеді. Тасшөптің екі хемотипінің эфир майлары *Helicobacter pylori*-ге қарсы сәйкесінше 0,0156 және 0,0313 мг/мл концентрацияда бактерицидтік әсер етеді. *Helicobacter pylori* – ілеспе ауруларды емдеу және алдын алу үшін отандық препараттарды жасау үшін субстанция ретінде сусымалы тимьянның екі химиотивінің ультрадыбыстық сығындылары ұсынылады. Зерттелетін үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін агарда диффузия арқылы грамоң бактериялардың 2 штаммына, грамтеріс бактериялардың 2 штаммына және саңырауқұлақтардың 1 культурасына қарсы зерттеу сусымалы тасшөптің ультрадыбыстық экстракты (1-үлгі) орташа әсер ететінін көрсетті, грам-оң бактерияларға қарсы айқын микробқа қарсы белсенділік *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грам-теріс бактериялар *Escherichia coli*, бензилпенициллин натрий тұзының эталондық препаратымен және *Candida albicans* саңырауқұлақтарына қарсы. Тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракты (2-үлгі) алтын стафилококкқа, ішек таяқшасына қарсы айқын микробқа қарсы белсенділікті көрсетеді, гентамициннің салыстырмалы препаратымен салыстыруға болады және бензилпенициллин натрий тұзының әсерінен асып түседі.

5.Қарқаралы таулы-орман алқабынан жиналған тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстрактысы "Бронхикум С" салыстыру препаратымен бірдей қақырық түсіретін қасиетке ие, Корнеев орманынан жиналған тасшөп

жебірден алынған ультрадыбыстық экстракттың қақырық түсіретін әсері бойынша "Бронхикум С" салыстыру препаратынан төмен.

6. *In vivo* экспериментіндегі өткір уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттары "іс жүзінде уытты емес" (уыттылықтың V сыныбы) тобына жататыны анықталды. Эймс тестінің нәтижелері бойынша тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстракттары мутагендік белсенділікке ие емес екендігі анықталды.

7. НҚ жобасы жасалды және тасшөп жебірдің құрғақ ультрадыбыстық экстракттарының субстанциясы стандартталды, оның тұрақтылығы зерттелді. Тасшөп жебірдің құрғақ ультрадыбыстық экстрактісінің субстанциясын алуға арналған зертханалық регламент (ЛР-005491-МК-04-21) жасалынды және бекітілді. «ҚМУ» КеАҚ ғылыми-зерттеу орталығы базасында фармакологиялық зерттеу үшін тасшөп жебірдің құрғақ ультрадыбыстық экстракт субстанциясының тәжірибелік партияларын шығару ұйымдастырылды.

Диссертация нәтижелерінің апробациядан өтуі

Диссертацияның негізгі нәтижелері: V ғылыми-практикалық конференцияда «Өсімдік материалдары мен табиғи шикізатты медицинада қолданудың заманауи аспектілері» (Мәскеу, 15 наурыз 2017 ж.); «Ғылым және жастар әлемі: трендтер мен жаңа көкжиектер» атты жас ғалымдардың халықаралық конференциясы (Қарағанды, 12 сәуір 2017 ж.); Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Қазіргі биология. Теориялық, қолданбалы аспектілер және пәнаралық байланыстар» (Қарағанды, 12-13 қазан 2017 ж.); «Биология, медицина және фармацевцияның даму перспективалары» атты жас ғалымдар мен студенттердің V халықаралық ғылыми конференциясы (Шымкент, 8-9 желтоқсан 2017 ж.); 18th International Congress on Infectious Diseases (Buenos Aires, March 1-4, 2018); Жас ғалымдардың IV (XII) халықаралық ботаникалық конференциясы (Санкт-Петербург, 22–28 сәуір 2018 ж.); XXV International scientific and practical conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development» (Kharkiv, April 18-20, 2018); «Ғылым және жастар әлемі: жылдам өзгерістер дәуірі» атты жас ғалымдар мен студенттердің халықаралық конференциясы (Қарағанды, 28 сәуір 2018 ж.); «Жас фармацевция – болашақтың әлеуеті» атты халықаралық қатысумен студенттер мен аспиранттардың IX Бүкілресейлік ғылыми конференциясы (Санкт-Петербург, 22-23 сәуір 2019 ж.).

Жарияланымдар. Диссертация материалдары бойынша ҚР патентіне 1 өтінім, Еуразиялық патентке 1 өтінім берілді, диссертацияның негізгі ережелері келесі жарияланымдарда көрсетілген:

- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы 3 мақала;

- Scopus мәліметтер базасына енгізілген шетелдік ғылыми басылымдағы 1 мақала;

- 9 баяндама тезистері, соның ішінде 7 халықаралық конференцияларда баяндалған.

Диссертация құрылымы және көлемі:

Диссертациялық жұмыс компьютерлік машинамен басылған мәтіннің 138 бетінде баяндалған, 31 кесте, 14 сурет, 167 дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ қосымша бар. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, материалдар мен зерттеу әдістерінен, 5 бөлімінен, тұжырымдар мен қорытындылардан тұрады.