

Сергей Владимирович Шиловтың
6D074800-«Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) дәрежесін алуы үшін ұсынған
**«Оносма Гмелинаның (*Onosma Gmelinii*) дәрілік өсімдік шикізатын
фармакогностикалық талдау және оның негізінде дәрілік затты
фармацевтикалық жасау»**
тақырыбында орындалған диссертациялық жұмысының
АҢДАТПАСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

«Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2026 жылға дейінгі тұжырымдамасын бекіту туралы» ҚР Үкіметінің 2022 жылғы 24 қарашадағы № 945 қаулысына сәйкес, Қазақстанның фармацевтикалық нарығындағы отандық өндірістегі дәрі-дәрмектердің үлесі 2021 жылы 23,4 % құрады және негізінен генерик-препараттармен ұсынылған, ал елдің ұлттық дәрілік қауіпсіздігін қамтамасыз ету 30 %-дан төмен болмауы тиіс. Отандық өндірістегі дәрі-дәрмектердің жетіспеушілігі және өзінің фармацевтикалық өнеркәсібін дамыту қажеттілігі мәселесі, әсіресе, барлық елдерде дәрі-дәрмектерді сыртқа шығаруға тыйым салынған короновирустық инфекцияның (COVID-19) пандемиясы жағдайында өзекті болды. Отандық нарықта дәрілік препараттарды импортты алмастыруда жергілікті шикізаттан жаңа дәрілік заттарды әзірлеуге негізделген фармацевтикалық кәсіпорындар шешуші рөл атқарады.

Қазақстан Республикасы биологиялық белсенді қосылыстардың құнды көзі болып табылатын өсімдіктер алуан түрлілігін қоса алғанда, бай табиғи ресурстарға ие. Жаңа дәрілік препараттарды жасау үшін өсімдік шикізатын пайдалану Қазақстан Республикасының фармацевтика өнеркәсібін дамытудың негізгі бағыттарының бірі болып табылады.

Олардың табиғи қосылыстары мен дәрілік препараттары синтетикалық аналогтарға қарағанда бірқатар даусыз артықшылықтарға ие, өйткені олар аз уытты және әртүрлі ауруларды емдеуде тиімдірек, сонымен қатар адам ағзасына биологиялық әсерінің кең спектріне ие.

Оносма туысының өсімдіктері – айлауықтар тұқымдасынан шыққан көпжылдық шөптесін өсімдіктер, бұталар мен бұташалар тұқымдасы (лат. Boraginaceae) болып табылады. Оносма тұқымдас шөптердің барлық дерлік түрлері белгілі бір ауруларды емдеу үшін дәрілік өсімдіктер ретінде бірдей кең қолданылады. Бұл өсімдіктердің пайдалы қасиеттері олардың құрамында нафтохинондар, флавоноидтар, алканоидтар, сапониндер, жоғары май қышқылдары сияқты фармакологиялық әсерлері бар компоненттердің болуына байланысты. Оносма ресми және дәстүрлі медицинада белсенді қолданылады, седативті, гипотензивті және диуретикалық әсері, сонымен қатар антисептикалық, қабынуға қарсы және микробқа қарсы қасиеттері бар. Осы тұрғыда Қазақстан аумағында өсетін, химиялық құрамы мен қасиеттері аз зерттелген *Onosma gmelinii* жабайы өсімдігі ерекше қызығушылық тудырады. Практикалық ғылыми қызығушылығы – биологиялық белсенді заттар-

нафтохинондар өсімдік тамырларында бар болуы, ал олардың туындылары антиоксидантты, ісікке қарсы, микробқа қарсы, вирусқа қарсы және қабынуға қарсы сияқты осы өсімдіктің көптеген фармакологиялық қасиеттерімен байланысты болуы мүмкін.

Осыған байланысты оносма Гмелинаның (*Onosma gmelinii*) компоненттік құрамы мен фармакологиялық қасиеттерін кешенді зерттеу, сондай-ақ өсімдік экстракты бар препаратты жасау уақытылы, перспективалы және өзекті бағыт болып табылады.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: *Onosma gmelinii* дәрілік өсімдік шикізатын фармакогностикалық талдау, оның негізінде дәрілік затты фармацевтикалық жасау үшін оносма Гмелина экстрактын (*Onosma gmelinii*) алу және зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

- *Onosma gmelinii* дәрілік өсімдік шикізатын жинау және фармакогностикалық талдау жүргізу;

- *Onosma gmelinii* дәрілік өсімдік шикізатынан алынған экстракттарды алу және скрининг жүргізу;

- *Onosma gmelinii* дәрілік өсімдік шикізатынан алынған экстрактыны стандарттауды жүргізу;

- *Onosma gmelinii* құрғақ экстракты бар жақпа майға фармацевтикалық жасау жүргізу;

- *in vivo* зерттеулерде *Onosma gmelinii* құрғақ экстракты мен оның негізіндегі жақпа майдың қауіпсіздігі мен фармакологиялық тиімділігін зерттеу.

Зерттеу әдістері: фармацевтика-технологиялық, фармакогностикалық, физикалық, физика-химиялық, фармакологиялық, статистикалық.

Зерттеу объектілері: дәрілік өсімдік шикізаты – оносма Гмелина өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктері (*Onosma gmelinii*); өсімдік тектес фармацевтикалық субстанция – *Onosma gmelinii* өсімдік шикізатынан алынған экстракттар; дәрілік өсімдік препараты – *Onosma gmelinii* өсімдік шикізатынан алынған экстракты бар жақпа май.

Зерттеу пәні: *Onosma gmelinii* өсімдік шикізатының таралу ареалына талдау жүргізу, фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау және оны стандарттау; экстракттарды алу технологиясын жасау және олардың фитохимиялық құрамы мен биологиялық белсенділігін зерттеу; *Onosma gmelinii* тамыр экстракты бар жақпа май алу технологиясын жасау; ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған экстрактының қауіпсіздігі мен фармакологиялық қасиеттерін зерттеу және құрғақ экстрактымен жақпа май.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

1) *Onosma gmelinii* дәрілік өсімдік шикізатының фармакогностикалық зерттеу нәтижелері;

2) *Onosma gmelinii* тамырынан экстракттар алу технологиясын жасау бойынша зерттеу нәтижелері;

3) *Onosma gmelinii* тамырының құрғақ экстрактымен жақпа майдың фармацевтикалық жасау нәтижелері;

4) *Onosma gmelinii* құрғақ тамыр экстракты мен құрғақ экстрактмен жақпа майдың қауіпсіздігі мен фармакологиялық тиімділігін зерттеу нәтижелері.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

- Қазақстанда алғаш рет *Boraginaceae* тұқымдасының *Onosma* тұқымдасына жататын *Onosma gmelinii* түрінің аз зерттелген өсімдігіне фармакогностикалық зерттеу жүргізілді;

- *Onosma gmelinii* дәрілік өсімдік шикізатынан құрғақ экстракт перколяция және ультрадыбыстық экстракция әдісімен, сондай-ақ жоғары критикалық жағдайларда көмірқышқыл газын экстракциялау әдісімен қою экстракт алынды;

- *in vitro* тәжірибелерінде химиялық құрамы, қауіпсіздігі және тиімділігі зерттелген. Биологиялық белсенді қосылыстардың кең спектрі бар және айқын микробқа қарсы және вирусқа қарсы қасиеттері бар ультрадыбыстық экстракция әдісімен оңтайлы алынған экстракт таңдалды;

- Оносма Гмелина тамырының құрғақ экстрактымен жақпа майдың оңтайлы технологиясы жасалды;

- *Onosma gmelinii* тамырының құрғақ экстракты мен құрғақ экстрактымен жақпа майдың қауіпсіздігі мен тиімділігіне зерттеулер жүргізілді, сондай-ақ *in vivo* зерттеулерінде жақпа майдың айқын микробқа қарсы және жараларды емдейтін қасиеттері дәлелденді.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы 09.04.2021 ж. Қазақстан Республикасының өнертабыстарының мемлекеттік тізімінде тіркелген № 5972 «Оносма Гмелина (*Onosma Gmelinii*) өсімдік шикізатының құрғақ экстрактын алу тәсілі» пайдалы модельге патентімен расталды.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы:

- *Onosma gmelinii* дәрілік өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясы ұсынылды. Идентификация Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасында расталды (Алматы, ҚР). Анықтама нөмірі: № 12-23/619;

- «Қазақстан Республикасы Ауыл Шаруашылығы Министрлігі Алматы Қаласы Бойынша Агроөнеркәсіптік кешендегі Мемлекеттік Инспекция Комитетінің аумақтық Инспекциясы» мемлекеттік мекемесінде зиянды карантиндік организмдердің болуына дәрілік өсімдік шикізатына фитосанитариялық сараптама жүргізілді, фитосанитариялық сертификатының нөмірі O702/2019102800586977;

- «Оносма Гмелина (*Onosma gmelinii*) тамыры» дәрілік өсімдік шикізатына арналған нормативтік құжаттың жобасы әзірленді;

- *Onosma gmelinii*-ден перколяция әдісімен экстракт алу тәсілі жасалынды және «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ фармацевтикалық технология кафедрасында енгізілді;

- *Onosma gmelinii*-ден ультрадыбыстық экстракция әдісімен экстракт алу тәсілі жасалынды және «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ тәжірибелік өндірісіне енгізілді;

- Ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған оносма Гмелина (*Onosma gmelinii*) тамырынан құрғақ экстракт – өсімдік тектес фармацевтикалық субстанцияға арналған нормативтік құжаттың жобасы әзірленді;

- ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған оносма Гмелина (*Onosma gmelinii*) тамырынан құрғақ экстракт өндіруге арналған технологиялық нұсқаулықтың жобасы әзірленді;

- алғаш рет *Onosma gmelinii* тамырының құрғақ экстрактымен жақпа май алудың оңтайлы құрамы мен технологиялық сызбасы әзірленді және «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ фармацевтикалық технология кафедрасында енгізілді;

- алғаш рет *Onosma gmelinii* тамырының құрғақ экстрактымен жақпа май алудың оңтайлы құрамы мен технологиялық сызбасы әзірленді және «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ тәжірибелік өндірісіне енгізілді;

- «Оносма Гмелина (*Onosma gmelinii*) тамырының құрғақ экстрактымен жақпа май» дәрілік өсімдік препаратына арналған нормативтік құжаттың жобасы әзірленді;

- Оносма Гмелина (*Onosma gmelinii*) тамырының құрғақ экстрактымен жақпа май үшін технологиялық нұсқаулық жобасы әзірленді;

- диссертациялық жұмыстың нәтижелері «Башқұрт мемлекеттік медицина университеті» Федералды мемлекеттік бюджеттік жоғары білім беру мекемесінің Ботаника және фитотерапия негіздері курсымен Фармакогнозия кафедрасының оқу және ғылыми-зерттеу үрдісіне енгізілді.

Докторанттың қосқан жеке үлесі

Диссертация өз бетінше отандық және шетелдік әдебиеттерге ауқымды шолу мен талдау жүргізілді, қойылған міндеттерге сәйкес тәжірибелік жұмыстар орындалды. Мұны заманауи жабдықтар мен әдебиеттерді қолдана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған зерттеу нәтижелері растайды.

Алынған нәтижелердің шынайылығы мен негізділігі фармацевтика саласындағы отандық өндірісте жаңа дәрілік заттарды жасауда ғылыми және практикалық өзекті міндеттерін шешуде, сондай-ақ қазіргі заманауи зерттеу орталығында зерттеулерді орындауда және нормативтік құжаттардың жобаларын әзірлеуде баса назар аударумен расталады.

Қорытындылар

«Дәрілік өсімдіктерді жинаудың тиісті тәжірибесі (ГАСР)» талаптарына сәйкес оносма Гмелина (*Onosma gmelinii*) өсімдік шикізатын жинау және дайындау жүзеге асырылды. *Onosma gmelinii* өсімдігінің тамыры мен жерүсті бөлігіне фармакогностикалық талдау жүргізілді. ББЗ-ны максималды алу үшін оңтайлы экстракция технологиясын таңдау үшін ДӨШ фармацевтикалық және технологиялық параметрлері анықталды. *Onosma gmelinii* өсімдік шикізатының ББЗ сапалық және сандық талдауын жүргізу кезінде флавоноидтардың, полисахаридтердің, таниндердің, алкалоидтардың, сапаниндердің, нафтохинондардың, эфир майларының, органикалық және фенолдық қосылыстары тамырдың және өсімдіктің жерүсті бөлігінде болуы анықталды. ДӨШ минералды және аминқышқылдарының құрамы зерттелді. Алынған нәтижелерге сүйене отырып, ең алдымен биологиялық белсенді заттардың кешендік сандық құрамы және Оносма туыстас өсімдіктердің спецификалық ББЗ сандық құрамы – нафтохинондар (тамырында – 1,579 %; жер үсті бөлігінде –

0,075 %) анықталып, оносма Гмелина өсімдігінің тамырларын ДӨШ ретінде пайдалану туралы шешім қабылданды. *Onosma gmelinii* тамырына сапа көрсеткіштері анықталды және сапа спецификациясы жасалды. *Onosma gmelinii* ДӨШ тұрақтылығын (25 ± 2) °С температурада және салыстырмалы ылғалдылықта (60 ± 5) % ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелері оның сақтау мерзімін 36 айға белгілеуге мүмкіндік берді.

Перколяция, ультрадыбыстық және көмірқышқылды газ экстракция әдістерімен оносма Гмелина тамырынан экстракттар алудың технологиялары жасалынды және технологиялық сызбалары ұсынылды. Алынған экстракттардың компоненттік құрамы мен биологиялық белсенділігі зерттелді. Алынған нәтижелер бойынша жақпа май өндіру үшін антивирустық, бактерияларға қарсы және антифунгальды белсенділігі бар ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған экстракт таңдалды. Ультрадыбыстық экстракция әдісімен *Onosma gmelinii* тамырынан алынған құрғақ экстрактың сапа спецификациясы жасалынды: сипаттамасы, нафтохинондарды анықтау, ерігіштік, кептіру кезінде массаның жоғалуы, ауыр металдар, микробиологиялық тазалық, нафтохинондарды сандық анықтау, орау, таңбалау, тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әсері. Үш серияда (25 ± 2) °С температурада және (60 ± 5) % салыстырмалы ылғалдылықта ұзақ мерзімді сынақ жағдайларында сақтау мерзімі белгіленді – 2 жыл. Шиконинді валидациялық сипаттамалары бойынша сандық анықтау әдістемесіне валидация жүргізілді: сызықтық, спецификалық, дәлдік және қайталану.

Onosma gmelinii тамырының құрғақ экстрактымен жақпа май фармацевтикалық жасау жүргізілді. Жақпа май алудың оңтайлы құрамы мен технологиясы таңдалды, оның құрамына келесі заттар кіреді: ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған *Onosma gmelinii* тамырының құрғақ экстракты (0,3 г), негізі – вазелин (90,0 г), эмульгатор – Твин 80 (3,0 г), еріткіш – тазартылған су (6,7 мл). *O. gmelinii* тамырының құрғақ экстрактымен жақпа майға сапа спецификациясы жасалды. Жақпа құрамындағы нафтохинондардың нормалары 0,0088 %-дан 0,0132 %-ға дейін (± 20 % рұқсат етілген аралықпен 0,0110 %) деңгейінде белгіленген. Жақпа май тұрақтылығын ұзақ мерзімді зерттеу кезінде (температура (25 ± 2) °С, салыстырмалы ылғалдылығы (60 ± 5) %) сапалық және сандық көрсеткіштері, су сорғыштың рН, микробиологиялық тазалығы белгіленген рұқсат етілген аралықта болды. Сақтау мерзімі – 18 ай.

In vivo зерттеулерде *Onosma gmelinii* құрғақ экстракты мен құрғақ экстрактымен жақпа майдың қауіпсіздігі мен тиімділігіне сынақтар жүргізілді. Ақ тұқымсыз қос жынысты тышқандарға жедел уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша экстракт аз уытты заттардың 4 тобына жатады. *Onosma gmelinii* тамырының құрғақ экстрактымен жақпа майдың жедел уыттылығын тексеру жануарлардың мінез-құлқында айтарлықтай ауытқулары анықталған жоқ, бұл зерттелмелі препараттың төмен уыттылығын көрсетеді. *Onosma gmelinii* тамыр экстракты мен құрғақ экстрактымен жақпа майдың аллергиялық әсерін зерттеу кезінде жергілікті орындарында қояндарда аллергиялық реакция байқалмады. Өзірленген жақпа май *in vivo* тәжірибелерінде жоғары микробқа қарсы және

жараларды емдеу белсенділігін көрсетеді, сәйкесінше «Левомеколь» жақпасы мен «Терфалин 1 %» кремін салыстыру препараттарын қолданумен салыстырғанда жараларды емдеу мерзімін 1,5 және 2 есе қысқартады.

Диссертация нәтижелерінің апробациядан өтуі

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеу жұмыстарының нәтижелері баяндалды: «Фармация және стоматологияның басылымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты VII ғылыми-халықаралық конференция (Алматы, 2018 ж.); «GLOBAL SCIENCE AND INNOVATIONS 2019: CENTRAL ASIA» атты IV халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция материалдары (Астана, 2019 ж.); студенттердің, жас ғалымдар мен оқытушылардың «Ақанов оқулары: қызметтермен жалпыға бірдей қамтуға қол жеткізудегі МСАК рөлі» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы, 2019 ж.); «Фармация ғылыми мектебінің қалыптасуы және даму келешегі: ұрпақтар сабақтастығы» профессор Р.Д. Дильбархановты еске алуға арналған III халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда (Алматы, 2020 ж.)

Жарияланымдары

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері 12 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- 1 мақала Scopus халықаралық дерек қорына кіретін;
- 4 мақала ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда;
- 6 мақала халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарында;
- 1 пайдалы модельге патенті жарияланған.

Диссертация құрылымы және көлемі

Диссертациялық жұмыс компьютерлік машинамен басылған мәтіннің 169 бетінде баяндалған, 47 кесте, 53 сурет, 129 дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ қосымшалар бар. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттік шолудан, материалдар мен зерттеу әдістерінен, жеке зерттеулер бойынша төрт бөлімнен, тұжырымдар мен қорытындылардан тұрады.