

Козыкеева Раушан Айдарбековнаның «*Agrimonia asiatica* шөбі негізінде жаңа фитопрепараттар алу технологиясын жасау перспективалары және стандарттау» тақырыбындағы 6D110400 – «Фармация» мамандығы бойынша (PhD) философия докторы атағын ізденуге арналған диссертациясының

АННОТАЦИЯСЫ

Диссертациялық жұмыс тақырыбының өзектілігі

Фармацевтикалық өнеркәсіпті дамытудың негізгі бағыттарының бірі-салыстырмалы қауіпсіздігімен ерекшеленетін және ағзаға емдік әсер ететін, бірақ сонымен бірге халық үшін қол жетімді шөп дәрілерін жасау.

Таңдалған тақырыптың өзектілігі өз инвестициялық бағдарламаларын әлеуметтік мәні бар ауруларды емдеуде қауіпсіз дәрілік заттарды таратуға бағыттайтын және ҚР Денсаулық сақтауды дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған мемлекеттік бағдарламасына сәйкес келетін отандық өндірушілерді қолдаудың тиімді шараларын пайдалану қажеттілігінен тұрады. Дәрілік қамтамасыз ету саласындағы импортты алмастыру мәселесі маңызды рөл атқарады. Осы мәселелерді ұтымды шешу үшін дәрілік өсімдіктердің аз зерттелген түрлерін мұқият және толық көлемде зерттеу қажет.

Осылайша, қазіргі уақытта Қазақстан Республикасының шетелдік дәрілерге импортқа тәуелділігін жүйелі түрде төмендету мақсатында отандық өсімдік шикізат ресурстарын тиімді пайдалану өзекті болып отыр. Азиялық бүрметікен (*Agrimonia asiatica* Juz.), Төлеби ауданының Қасқасу тау бөктерінде өсіп, жеткілікті шикізат базасын құрайды, ББЗ көзі болып табылады, азиялық бүрметікен шөбі халық медицинасында ағзадағы қабыну үдерістерінде кеңінен қолданылады.

Зерттеудің мақсаты: *Agrimonia asiatica* Juz. ДӨШ фармакогностикалық зерттеуі және оның негізінде фитосубстанцияларды фармацевтикалық әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

- *Agrimonia asiatica* Juz. жер үсті бөлігіне фармакогностикалық зерттеу жүргізу;

- *Agrimonia asiatica* Juz. шөбінен сығынды алудың оңтайлы технологиясын зерттеу;

- *Agrimonia asiatica* Juz. шикізатынан алынған құрғақ сығындының көрсеткіштері мен сапа нормаларын, сақтау мерзімдерін анықтау;

- *Agrimonia asiatica* Juz. сығындысының жіті, жіті асты уыттылығына, антиоксидантты және қабынуға қарсы белсенділігіне клиникалық емес зерттеулер жүргізу.

- *Agrimonia asiatica* Juz. фитосубстанциясынан таблетка әзірлеу және техникалық-экономикалық негіздеме жүргізу.

Зерттеу нысандары: *Agrimonia asiatica* Juz. шөбі, құрғақ сығынды, "Агримол" соруға арналған таблеткалары.

Зерттеу әдістері: фармакогностикалық және фармако-технологиялық, физикалық және физика-химиялық, фармакологиялық және биологиялық, фармакопоялық әдістер.

Алынған нәтижелердің ғылыми жаңалығы

Зерттеу нәтижелерінің жаңалығы, бұл бірінші рет:

- Азиялық бүрметікен шөбін толық фармакогностикалық зерттеу жүргізілді (*Agrimonia asiatica* Juz.), Қазақстанның оңтүстігінде өседі.;

- *Agrimonia asiatica* фитосубстанциясының жіті, жіті асты уыттылығы, антиоксидантты және хелатирлеуші және қабынуға қарсы белсенділігі зерттелді және оның қауіпсіздігі белгіленді. Жаңалық 09.01.2018 жылы Қазақстан Республикасы өнертабыстарының мемлекеттік тізілімінде тіркелген №33804 "Антиоксиданттық және хелаттандыратын белсенділігі бар өсімдік құралын алу тәсілі" өнертабысына патентпен расталды;

- *Agrimonia asiatica* Juz. фитосубстанцияларының негізінде "Агримол" таблеткаларының технологиясын әзірлеу бойынша зерттеулер жүргізілді.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

- *Agrimonia asiatica* Juz. ДӨШ жинау нәтижелері және ҚР МФ талаптарына сәйкес шөптің тұрақтылығын анықтау, стандарттау және зерттеу;

- *Agrimonia asiatica* Juz. шөптерінен құрғақ сығынды өндірісінің нәтижелері. *Agrimonia asiatica* Juz. өсімдік шикізатының құрғақ сығындысының сапасын бағалау, *Agrimonia asiatica* Juz. сығындысының жіті, жіті асты уыттылығы мен антиоксидантты және қабынуға қарсы белсенділігін клиникалық емес зерттеу нәтижелері.

- *Agrimonia asiatica* Juz. шөп сығындысынан таблетканы фармацевтикалық жасау нәтижелері.

Зерттеудің тәжірибелік маңыздылығы

- Алынған нәтижелердің негіздеріне *Agrimonia asiatica* Juz. фитосубстанциясы дәрілік зат ретінде ұсынылды.

- *Agrimonia asiatica* Juz. шикізатына және *Agrimonia Asiatica* Juz құрғақ сығындысына сапа көрсеткіштері әзірленді.

- Таблеткаларды эксперименттік-өнеркәсіптік өндіру технологиясы Қазақстан Республикасы, Алматы қ., "Вива ФАРМ" ЖШС өндіру актісінде енгізілді.

Докторанттың жеке үлесі. Р.А. Козыкеева өз бетінше ғылыми зерттеулер жүргізді.

Жұмысты апробациялау

Диссертациялық зерттеуді орындау барысында алынған негізгі нәтижелер ғылыми-практикалық конференциялардың келесі материалдары мен еңбектерінде баяндалды: жыл сайынғы "Клиникалық және эксперименттік медицинадағы заманауи молекулалық-биохимиялық маркерлер" халықаралық конференциясы, "Іргелі және клиникалық медицинадағы биологиялық маркерлер" журналындағы мақалалар жинағында (Прага, Чех Республикасы 2017 ж.); үшінші халықаралық конференция аясында өткізілген "Эксперименттік және клиникалық фармакологияның өзекті аспектілері:

молекуладан дәріге" (Пятигорск қаласында, Ресей, 2017 жылғы 16-17 қараша); VI Бүкілресейлік конференция "Беликов оқулары", (Пятигорск қ., Ресей 2018 ж.); профессор Р. Дильбархановты еске алуға арналған халықаралық конференция (Алматы қ., Қазақстан 16 маусым 2019 ж.); "Қазіргі әлемдегі ғылым және білім: ХХІ ғасырдың сын-қатерлері III Халықаралық конференциясы (Нұр-сұлтан қ., Қазақстан 10-12 шілде 2019 ж.); "Университет күндері – 2019: ХХІ ғасыр педиатриясы. С. Ж. Асфендияровтың 130 жылдығына арналған" заманауи сын-қатерлер мен үрдістер" (Алматы қ., Қазақстан 05-06 желтоқсан 2019 ж.), "Қазіргі дағдарыс жағдайында ғылымды дамыту жолдары" интернет-конференциясында, 1-ші Халықаралық ғылыми-практикалық интернет-конференция, 28-29 мамыр, 2020. - Днепр, 2020.

Жарияланымдар туралы мәліметтер

Диссертациялық жұмысты орындау шеңберінде жүргізілген ҒЗЖ нәтижелері бойынша 12 ғылыми жұмыс жарияланды:

- халықаралық журналдағы мақала -1;
- ҚР БҒМ БҒСБК ұсынған журналдардағы мақалалар - 4;
- халықаралық конференциялардағы материалдар (тезистер мен мақалалар түрінде) (Қазақстан, Чехия Республикасы, Ресей, Украина) - 6;
- патент (өнертабысқа) - 1;
- автордың куәлігі.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі

Диссертация компьютерлік мәтіннің 151 бетінде жазылған және кіріспеден, әдебиеттерді шолудан және зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған 5 бөлімнен тұрады, негізгі бөлігі 4 бөлімнен тұрады, зерттеу нәтижелері мен қорытындылары, қорытынды және пайдаланылған дереккөздердің тізімі, оның ішінде 101 әдеби дереккөз. Диссертациялық жұмыста 53 кесте, 53 сурет, 3 диаграмма, 16 формула және А-дан Й-ге дейінгі қосымшалар бар.

Тұжырымдар. Зерттеу нәтижесінде диссертациялық жұмысты орындау аясында келесі қорытынды жасауға болады:

1) азиялық бұрметікеннің жер үсті бөлігіне фармакогностикалық зерттеу жүргізілді, келесі макроскопиялық белгілер анықталды:

- Азиялық бұрметікен жапырақтары, үлкен тісті жиегі бар эллиптикалық жапырақтар. Жоғарыда жапырақтары жасыл, төменде сұр - жасыл, үзік-үзік қанатты, үстінде-сәл қарапайым түкті, төменде - кішкентай бездердің қоспасы бар барқыт түкті.

Agrimonia asiatica Juz. өсімдігінің келесі микроскопиялық белгілері анықталды:

- жапырақтың жоғарғы эпидермисі жасушалардың қатты жиырылуымен сипатталады, ал төменгі эпидермисте тік қабырғалы жасушалар, лептесік аномоциттік түрде. Түктер бір клеткалы өсінділер түрінде қарапайым.

Азиялық бұрметікен шөбінде полисахаридтердің, фенолдық қосылыстардың, сапониндердің, таниндердің, флавоноидтардың, карбон қышқылдары анықталды. Азиялық бұрметікен шөбінен алынған эфир майын зерттеу қорытындысы бойынша оның негізгі компоненттері β-селинен (36,4%),

α -панасинсен (21,7%), пальмитин қышқылы (7,8%), 1,2-нонадиен (6,2%), нонанал (4,2%), гермацерен а (2,5%) және β -гуайен (2,4%) болды. Азиялық бұрметікен шөбінде кверцетинге шаққандағы флавноидтар сомасы (9%) және жалпы полисахаридтер (20%) құрады.

2) *Agrimonia asiatica* Juz. шөбінен сығынды алудың оңтайлы технологиясын жасау кезінде келесі нәтижелерге қол жеткіздік:

- перколяция әдісімен азиялық бұрметікен шөбінен сығынды алынды және құрғақ сығынды дайындау үшін сублимациялық кептіру арқылы кептірілді. Сығындының шығымы 4,4% - ды құрады. Алынған өнім қоңыр түсті және тән иісі бар, суда және этанолда оңай ериді.

Жеке қосылыстардың бөлінуі бағаналық хроматографиясымен жүргізілді және 3-о-кемферол-2,3-ди-о-ацетил-4-О- (цис-п-кумароил) -6-О- (транс-п-кумароил) - β -d-глюкозопиранозид), кемпферол-3-гликозид, кверцетин-3-о- α -арабинофуранозил- β -d-галактозопиранозид, катехин және сахароза ЯМР спектроскопия әдісімен анықталды. Катехин мен астрагалиннің сандық құрамы сәйкесінше HPLC әдісімен 1,73% және 0,227% пайыздық мөлшерде анықталды.

3) *Agrimonia asiatica* Juz шикізатынан алынған құрғақ сығындыны стандарттау жүргізілді. НҚ сәйкес *Agrimonia asiatica* Juz. шикізатынан алынған құрғақ сығынды сапасының келесі сипаттамалары анықталған: сипаттама, сәйкестендіру, кептіру кезінде салмақ жоғалту, ауыр металдар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау. Барлық сапа көрсеткіштері қойылатын талаптарға сәйкес келеді. Сығындының тұрақтылығы $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температурада, салыстырмалы ылғалдылығы $60 \pm 5\%$ ұзақ сынақтар кезінде зерттелді.

4) *Agrimonia asiatica* Juz. құрғақ сығындысының жіті, жіті асты уыттылығын бағалау жүргізілді. *Agrimonia asiatica* Juz. құрғақ сығындысы қауіпсіздігі бойынша 4 классқа, аз уытты заттарға жататындығы анықталды. *Agrimonia asiatica* Juz. құрғақ сығындысының антиоксидантты және қабынуға қарсы белсенділігі анықталды.

5) Азиялық бұрметікен құрғақ сығындысымен соруға арналған таблеткаларды фармацевтикалық әзірлеу жүргізілді және таблеткаларды алудың тиімді құрамы, оңтайлы технологиясы әзірленді, 2 жыл бойы 25 ± 2 температурада, $60 \pm 5\%$ ылғалдылықта ұзақ мерзімді зерттеу әдісімен таблеткаларды сақтау мерзімі шартты түрде белгіленді. Азиялық бұрметікен сығындысы бар таблеткалар өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесі жасалынды.

Қойылған міндеттерді шешудің толықтығын бағалау. Түпкі мақсатқа жету үшін қойылған барлық міндеттер толығымен орындалды.

– *Agrimonia asiatica* Juz. ДӨШ (шөбі) фармакогностикалық, фармако-технологиялық зерттеу жүргізілді және стандарттау жүргізілді.

- *Agrimonia asiatica* Juz. шөбінен сығынды алудың оңтайлы технологиясы әзірленді.

- Сапаның фармакопоялық өлшемдері әзірленді және *Agrimonia asiatica* Juz. шикізатынан алынған құрғақ сығындыны стандарттау жүргізілді.

- *Agrimonia asiatica* Juz. сығындысының жіті, жіті асты уыттылығы мен антиоксидантты, қабынуға қарсы белсенділігіне клиникалық емес зерттеулер жүргізілді.

- Дәрілік затты өндіру тәсілі, технологиясы әзірленді және *Agrimonia Asiatica* Juz. сығындысынан дәрілік затты өндіру үшін техникалық-экономикалық негіздеме жүргізілді.

Нәтижелерді нақты пайдалану бойынша ұсыныстар мен бастапқы деректерді әзірлеу.

- Азиялық бүрметікен құрғақ сығындысынан соруға арналған таблеткаларды өндіріске енгізу актісі алынды;

- зерттеу әдістері мен фракцияларға бөлудің блок-сызбасын оқу процесінде практика барысында қолдануға болады.

Диссертациялық жұмыстың енгізудің техникалық-экономикалық тиімділігін және ғылыми деңгейін бағалау келесі алынған нәтижелерде көрсетіледі:

- азиялық бүрметікен өсімдігінен ББЗ бөлу схемасы жасалды. *Agrimonia asiatica* Juz. үшін бір жаңа зат анықталды 3-О-кемпферол-2,3-ди-О-ацетил-4-О- (цис-п-кумароил) -6-О- (транс-п-кумароил) - β -D-глюкозопиранозид.

- *Agrimonia asiatica* Juz. фитосубстанциясының жіті, жіті асты уыттылығы, антиоксидантты және қабынуға қарсы белсенділігі анықталды және оның қауіпсіздігі бағаланды. Жаңалық ҚР өнертабысына патентпен расталды;

- *Agrimonia asiatica* Juz. фитосубстанциясы негізінде "Агримол" таблеткаларын өндіру технологиясын әзірлеу бойынша зерттеулер жүргізілді.