

6D074800-«Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін PhD докторант Молдир Алибековна Жандабаеваның «Тюринген үлбірегі (*Lavatera thuringiaca* L.) өсімдік шикізатынан фитосубстанциялар алудың фармацевтикалық негіздемесі» тақырыбына дайындалған диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

««Дені сау ұлт» әрбір азамат үшін сапалы және қолжетімді денсаулық сақтау» ұлттық жобасы Қазақстанның фарминдустриясының даму потенциалы бойынша дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың отандық өндірісін дамыту бағыты қойылған. Жобаның негізгі міндеттерінің бірі – дәрі заттар мен медициналық бұйымдардың отандық өндірісіне серпіліс жасау, олардың жеткілікті қорын қамтамасыз ету және номенклатураны кеңейту. Қазақ халқының сапалы медициналық өнімге еркін қол жеткізуі тиіс.

Сонымен қатар, бүгінгі күні фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамыту жөніндегі 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспары да күшіне енді. ҚР Президенті 2022 жылға арналған «Халық бірлігі және жүйелі реформалар – елдің өркендеуінің берік негізі» жолдауында Отандық өндірістегі дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың үлесін 2025 жылда 17-ден 50%–ға дейін жеткізу қажеттігін атап өтті. Кешенді жоспардың негізгі міндеттерінің бірі–өсімдіктер негізіндегі биологиялық белсенді заттар мен өзге де препараттарды отандық кәсіпорындарда дамыту және олардың бәсекеге қабілеттілігін арттыру мәселелерін пысықтау болып табылады.

Дүние жүзі денсаулық сақтау ұйымының болжамы бойынша соңғы он жылда дәрілік препараттардың жалпы көлеміндегі өсімдік негізінде әзірленген дәрілік препараттардың үлесі 60%-дан астам құрайды. Сондықтан, қазіргі уақытта әлемдік нарықтағы өсімдік тектес дәрілік препараттардың үлесі артып келе жатыр. Бүкіл әлем бойынша халықтың синтетикалық дәрілік препараттармен салыстырғанда дәрілік өсімдік шикізаты негіздегі дәрілік препараттардың жұмсақ әсерлеріне, аз тәуелділігіне және жанама әсерлерінің болмауына байланысты қызығушылықтары едәуір арта түсті.

Қазақстан Республикасында фармацевтикалық өндіріс технологиясын дамыту өсімдік негізінде әзірленген дәрілік препараттар өндірісін дамыту арқылы жүзеге асыру мақсатты және стратегиялық жағынан тиімді болып саналады, бұл ел аумағының дәрілік өсімдік шикізатының бірегей қорларының орналасуына, дәрілік өсімдік шикізатынан жаңа дәрілік препараттарды өндіру саласындағы елеулі ғылыми-техникалық әлеуетке байланысты болып табылады. Осыны негізге ала отырып, отандық фармацевтикалық өнеркәсіпті дамыту жолындағы негізгі басым міндеттердің бірі дәрілік заттардың жаңа көздерін іздестіру, бірегей отандық фармацевтикалық субстанцияларды әзірлеу және

дәрілік өсімдік шикізаты негізінде дәрілік препараттарды практикаға енгізу болып табылады.

Сонымен, биологиялық белсенді заттарға бай перспективалы дәрілік өсімдік ретінде Тюринген үлбірегі (*Lavatera thuringiaca* L.) өсімдігіне практикалық қызығушылық туғызады. Әдебиеттерге аналитикалық шолу нәтижесі бойынша Тюринген үлбірегі дәрілік өсімдігі Қазақстанда жүйелі түрде зерттелмеген. Тюринген үлбірегі Қазақстан Республикасының барлық аймақтарында кең таралған. Құлқайыргүлділер тұқымдасы, Үлбірек (Хатьма) туысына жататын – тюринген түрі. Қазақстанның барлық аймақтарындағы далалы алқаптарда, жайылымда, бұталы тоғайларда, шоқ ормандардың шеттерінде, жол маңында, өзеннің төменгі жерлерінде, көлдердің жанында кездесетін 1 ғана түрі – *Lavatera thuringiaca* L. өседі [1].

Бұл өсімдік халық медицинасында кең спектрде қолданылатын, суық тию, жөтел, диарея (іш өту) және асқазан-ішек жолдарының кейбір басқа да ауруларына, қабынуға қарсы, микробқа қарсы және т.б. фармакологиялық қасиеттері бар дәрілік өсімдік [2]. Тюринген үлбірегінің дәрілік қасиеттері оның химиялық құрамымен байланысты. Құрамында шырыштар (17,37%), полисахаридтер (9%), май қышқылдары (15,8%), алкалоидтар, флаваноидтар, фосфолипидтер, фенолқышқылдар, конденсацияланған және гидролизденетін илік заттар, кумариндер кездеседі, бұл қосылыстар осы шикізатты ғылыми медицинада зерттеудің және енгізудің орындылығын көрсетеді. Ресей ғалымдары Тюринген үлбірегі өсімдігінің тамыр, шөп, сабақ, жапырақ, гүл шикізаттарының құрамындағы фенолды қосылыстар жоғарғы эффективті сұйық хроматография әдісімен анықтаған. Сонымен қатар, Польшада өсетін Тюринген үлбірегі гүлдерінде флавоноидтар мен фенолқышқылдар құрамы да зерттелген. Тюринген үлбірегі тамырында суда еритін полисахаридтер суммасының кемінде 9%-ды және моносахаридтер, оның ішінде қалпына келтіретін қанттар суммасының кемінде 3%-ды құрайтыны анықталынған. Тюринген үлбірегі өсімдік шикізатының құрамындағы фенолды қосылыстар, флавоноидтар және полисахаридтер толық зерттелген. Pavle Z. Mašković және басқа Сербия ғалымдары Сокслет, мацерация, ультрадыбысты, микротолқынды және субкритикалық сумен экстракциялау әдістері арқылы экстракттар алып, олардың микробқа қарсы, цитоуыттылық, антиоксиданттық әсерлерін зерттеген. Бұл экстракттардың химиялық компоненттері ЖЭСХ-ДАД әдісі арқылы анықталынған. Шетел ғалымдары тарапынан алынған экстракттардың компоненттік құрамын анықтау кезінде терпендер класы анықталған жоқ.

Соған байланысты, біздің зерттеуде алғаш рет Тюринген үлбірегі жер үсті бөліктерінен критикаға дейінгі жағдайдағы CO₂ экстракты алынды және компоненттік құрамы зерттелді, оның ішінде терпендер анықталды және патогендік бактерияларға қарсы микробқа қарсы белсенділік анықталды. Тюринген үлбірегі экстракттың химиялық құрамындағы флавоноидтар ЖЭСХ әдісімен анықталған жоқ. Фармацевтикалық субстанцияның компоненттік құрамын ГХ/МС әдісімен зерттеу барысында қаныққан және қанықпаған май

қышқылдары, терпендер және оның туындылары, кумарин туындылары және т.б. биологиялық белсенді заттар анықталынды.

Сондықтан, Тюринген үлбірегі дәрілік өсімдік шикізатының химиялық құрамын зерттеп, өсімдік шикізат көздерінен алынатын экстракттардың тиімді технологиялық аспектілерін және олардың құрамындағы биологиялық белсенді қосылыстарды іздестірудің онтайлы әдістерін таңдау және стандарттау өзекті мәселе болып табылады.

Зерттеу жұмысының мақсаты: *Lavatera thuringiaca* L. дәрілік өсімдік шикізатының құрамынан негізгі биологиялық белсенді заттардың көздерін іздестіру, алынған фармацевтикалық субстанцияның технологиясын жасау және стандарттау.

Зерттеу объектісі: Қазақстанда өсетін *Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізаты және мацерация, перколяция, критаға дейінгі және критикадан жоғары жағдайдағы CO₂ экстракциялау әдістері арқылы алынған экстракттар.

Зерттеу пәні: Зерттеу объектісі *Lavatera thuringiaca* L. дәрілік өсімдігінің әдебиет көздерінің ақпараттары бойынша таралу аймағына, химиялық құрамына, ресми және халық медицинасында қолданылуына және фармакологиялық қасиеттеріне талдау жүргізу; осының негізінде ғылыми зерттеудің мақсаттары мен міндеттерін айқындау, Тюринген үлбірегі өсімдік шикізатының фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау, дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау, тиімді технология көмегімен экстракттар алу және олардың химиялық құрамын және фармакологиялық қасиеттерін зерттеу, нормативтік құжаттар әзірлеу, диссертацияның теориялық және практикалық құндылығын анықтайтын қорытынды материалдар жинақтау.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

- *Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатын жинау, дайындау технологиясын және таралу ареалын зерттеу;
- *Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатының фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау;
- *Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатына фармацевтика–технологиялық зерттеу жүргізу;
- *Lavatera thuringiaca* L. түрінен экстракт алудың тиімді технологиясын жасау және стандарттау;
- *Lavatera thuringiaca* L. фармацевтикалық субстанцияның қауіпсіздігін және фармакологиялық белсенділігін анықтау;

Зерттеудің ғылыми жаңалығы: Қазақстанда алғаш рет Тюринген үлбірегі дәрілік өсімдік шикізатына фармакогностикалық талдау: макро - және микроскопиялық талдау, тауртану талдауы, фитохимиялық талдау жүргізілді. Тюринген үлбірегі дәрілік өсімдік шикізатының химиялық құрамын салыстырмалы түрде зерттеу мақсатында мацерация, перколяция, критикаға дейінгі және критикадан жоғары жағдайдағы CO₂ экстракциялау әдістерінің көмегімен қою экстракттар алынып, олардың химиялық құрамы масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматография арқылы анықталынды.

Нәтижесінде Тюринген үлбірегі дәрілік өсімдік шикізатынан экстракт алудың тиімді технологиясы критикаға дейінгі жағдайдағы CO₂ экстракциялау әдісі таңдалынды, фитохимиялық құрамын зерттеу нәтижесінде 40 астам химиялық компонент анықталынды. *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *Str. Pneumonia*, *K. pneumonia*, *S. haemolyticus*, *S. Saprophyticus* тест-штаммдарына қатысты микробқа қарсы әсері, қабынуға қарсы белсенділігі және антиоксиданттық қасиеттері дәлелденді.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы 14.05.2021 ж. Қазақстан Республикасының өнертабыстарының мемлекеттік тізімінде тіркелген № 35059 «Тюринген үлбірегі шөбінен (*Lavatera thuringiaca* L.) көмірқышқылды экстрактын алу тәсілі» өнертабыс патентімен расталды (Тіркеме А).

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

- *Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатын таралу ареалын анықтау, шикізатты дайындаудың тиісті технологиясын әзірлеу, фармакогностикалық ерекшеліктері және фармацевтика–технологиялық параметрлерді анықтау және стандарттау нәтижелері;
- *Lavatera thuringiaca* L. түрінен экстракт алудың тиімді технологиясын таңдау, оның компоненттік құрамын анықтау және стандарттау, қауіпсіздігін және фармакологиялық белсенділігін бағалау бойынша зерттеу нәтижелері.

Алынған нәтижелердің практикалық маңызы:

Lavatera thuringiaca L. өсімдік шикізатына және одан алынған экстракттарға нормативтік құжаттар жобасы жасалынып, жобаларда көрсетілген әдістемелер мен әдістер апробациядан өтті және енгізілді:

- *Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатын жинау, дайындау технологиясы ұсынылды. Дәрілік өсімдік шикізаты идентификациясы Қазақстан Республикасы мемлекеттік мекемесі «Ботаника және фитониринг институтында» жүргізіліп расталды. Анықтаманың тіркеу нөмірі № 01-08/273 (Тіркеме № Б).
- «*Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатын жинау, дайындау технологиясының тәсілін практикалық қолданылуы» бойынша ЖШС «Зерде-Фито» орнына енгізу актісі ұсынылды (Тіркеме № В).
- «*Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен қою көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» ЖШС «ДПӨ Жанафарм» орнына енгізу актісі ұсынылды (Тіркеме № Г).
- «*Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен қою көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» ЖШС «ДПӨ Жанафарм» орнына технологиялық нұсқаулық жобасы ұсынылды (Тіркеме № Д).
- «*Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатынан перколяция әдісі көмегімен экстракт алудың технологиялық үрдісі» бойынша «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, фармацевтикалық технология кафедрасына енгізу актісі ұсынылды (Тіркеме № Е).
- «*Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатынан мацерация әдісі көмегімен экстракт алудың технологиялық үрдісі» бойынша С.Ж. Асфендияров атындағы

Қазақ ұлттық медицина университеті, фармацевтикалық технология кафедрасына енгізу актісі ұсынылды (Тіркеме № Ж).

- ФГБОУ Башқұртостан Мемлекеттік медицина университетінде докторлық диссертация аясында ғылыми тағылымдамадан өтілді (Тіркеме № И).

- «*Lavatera thuringiaca* L. өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен қою көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» ЖШС «ДПӨ Жанафарм» орына Ұйым стандарт жобасы ұсынылды (Тіркеме № М).

- «Тюринген үлбірегі шөбінің критикаға дейінгі жағдайдағы CO₂ экстракты» ЖШС «ДПӨ Жанафарм» орында нормативтік құжат жобасы ұсынылды (Тіркеме № Н).

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. Алынған барлық зерттеу нәтижелері заманауи дереккөздерді қолдана отырып, ғылыми орталықтарда және зертханаларда заманауи талдау әдістері мен құрал жабдықтармен жасалғаны расталады.

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.

Диссертация нәтижелерінің апробациядан өтуі:

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеу жұмыстарының нәтижелері: Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының 40 жылдық мерей тойына арналған «Медицина мен фармацияның заманауи аспектілері: Білім, ғылым және тәжірибе» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Шымкент, 2019ж.); «Іргелі және қолданбалы ғылыми зерттеу: Өзекті мәселелер, жетістіктер және инновациялар» XXXVII халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Пенза қ., 2020ж.); «Фармация ғылыми мектебінің қалыптасуы және даму келешегі: Ұрпақтар сабақтастығы» профессор Р. Дильбархановты еске алуға арналған III халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Алматы, 2020 ж.); «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің 90 жылдығы аясында: профессор Д.К. Кияшев еске алуға арналған «Фармация және стоматологияның басылымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты IX халықаралық конференция (Алматы, 2020ж.); III международное книжное издание стран Содружества Независимых Государств «Лучший молодой ученый - 2021» (Нур-султан, 2021г.); «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ Инженерлік пәндер кафедрасында (Алматы, 2021ж.); «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ «Фармация» ғылыми комиссиясында (Алматы, 2021ж.) баяндалды.

Жарияланымдар:

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері 14 ғылыми еңбекте, оның ішінде 1 мақала Scopus халықаралық дерек қорына кіретін, процентиль 68 журналда (Тіркеме № К), 4 мақала Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым министрлігі, Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда, 6 мақала халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарында, 1 мақала «Лучший молодой ученый - 2021» кітап баспасында, 1 мақала РИНЦ, 1 өнертабыс патенті жарияланған.

Диссертация құрылымы және көлемі: Диссертациялық жұмыс компьютерлік машинамен басылған мәтіннің 170 бетінде баяндалған, 61 кесте, 64 сурет, 128 дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ 12 қосымша бар. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттік шолудан, материалдар мен зерттеу әдістерінен, жеке зерттеулер бойынша үш бөлімінен, тұжырымдар мен қорытындылардан тұрады.

Тұжырым

1. Тюринген үлбірегі түрі жабайы өсетін шикізатын жинау және дайындауды тәжірибелік дәрілік препараттарды жинауға байланысты жаз мезгілінде гүлдеу кезеңінде GACP талаптарына сай жиналды. Шөпті кептіруді Ботаника және фитоинтродукция институтында арнайы бөлмеде, бөлме температурасы $25\pm 2^\circ\text{C}$ -ты сақтай отырып кептірілді. Жиналған шикізаттың құрамында топырақтың қатты бөліктеріне, кір, шаң, жәндіктердің болмауы қадағаланды. Шикізатты сыртына шикізаттың атауын, дайындалған жерін, жинау уақытын және масса-нетто жазылған белгіні жабыстыра отырып 10 кг-нан крафт қағаздан дайындалған қаптарға салынды. Тюринген үлбірегі шикізатының анатомо-морфологиялық құрылымын зерттеу нәтижесінде келесі диагностикалық белгілері анықталынды: Жапырақ тақтасын екі жағынан қараған кезде эпидермальды жасушалар түзу немесе сәл бұралған қабырғалары бар. Аномоциттік типтегі стоматальды аппараттары көрінеді. Эпидермасында көптеген жұлдыз тәрізді түктері бар. Жоғарғы эпидермада қарапайым бір клеткалы түктер мен шырышты идиобласттар бар. Көлденең қимадағы кесіндіде негізгі жүйкеленуі дөңгелек үшбұрышты пішінді. Негізгі жүйкеленуінде эпидерма жасушасының екі жағы ұзына бойы созылған, тік қабырғалы. Жүйкелену бойында жұлдыз тәрізді түктері бар. Флоэмада және паренхима айналасындағы кальций оксалатының көп мөлшері бар.

2. Тюринген үлбірегі өсімдік шикізатының үлгілерін сәйкестендіру келесі көрсеткіштер бойынша жүргізілді: макро- және микроскопиялық ерекшеліктері, ББЗ сапалық және сандық мөлшері. Тюринген үлбірегі шикізатының гистохимиялық талдауы жүргізілді. Сапалық және сандық талдау нәтижелері флавоноидтардың, аминқышқылдарының, алколоидтардың, полисахаридтердің, гидролизденген және конденсирленген илік заттар, эфир майлары (терпендер), фенол қышқылдарының, иридоидтардың, кумариндердің, сапониндердің бар екендігі және шоғырлану орны анықталынды.

Тюринген үлбірегі шикізатының сапа көрсеткіштері анықталынып, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы бойынша жасалынды және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы бойынша сапа спецификациясы жасалынды.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы бойынша Тюринген үлбірегі өсімдігі ұзақ мерзімді зерттеу кезеңінде алынған нәтижелер $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температурада, $60 \pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдылық көрсеткішінде, сақтау мерзімі 2 жыл деп белгілеуге мүмкіндік береді.

3. Тюринген үлбірегі өсімдік шикізатының технологиялық параметрлері: меншікті, көлемдік және себілмелі салмағы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының бос көлемі, экстрагентті жұту коэффициенті, экстрактивті заттар анықталынды.

Тюринген үлбірегі дәрілік өсімдік шикізаты негізінде салыстырмалы түрде таңдамалы дәстүрлі және заманауи экстракциялау әдістерінің көмегімен экстракт түрлері алынды. Таңдалмалы классикалық: мацерация және перколяция, заманауи: критикаға дейінгі және критикаға кейінгі көмірқышқылды экстракттары алынды. Тюринген үлбірегі шикізатынан тиімді экстракт алу технологиясы бойынша критикаға дейінгі нүктедегі көмірқышқылды экстракция таңдалынып, экстракциялаудың параметрлері анықталынды. Тюринген үлбірегі көмірқышқылды экстрактты алудың ұтымды жағдайлары: экстракциялау уақыты 11 сағат, 45-51 атм., экстрагенттің шикізаттан ағу жылдамдығы $5-10 \text{ см}^3/\text{сағ.}$, шикізаттың ұсақталу дәрежесі 1-3 мм, және температурасы $18-21^\circ\text{C}$.

Мацерация және перколяция, критикаға дейінгі және критикаға кейінгі жағдайдағы көмірқышқылды экстракттардың химиялық құрамын талдау масс спектрометриялық детекторы бар газ хроматография (Agilent MSD ChemStation) әдісімен жүргізілді. Зерттеу нәтижесі бойынша негізгі қосылыстар келесі кестеде көрсетілген:

Ұсталу уақыты, мин.	Қосылыстар	Мацерация		Перколяция		Критикаға дейінгі жағд. CO_2 - экстракт, %	Критикадан жоғары жағд. CO_2 -экстракт, %
		50%	70%	50%	70%		
12,8	N,N-Dimethylglycine	15,9	17,1	9,7	8,6	0,37	-
10,9	Pulegone	-	-	-	-	5,08	-
20,4	Phytol	9,12	6,39	5,6	12,2	2,49	-
25,7	Linoleic acid	7,56	8,42	13,2	7,1	6,95	-
26,7	Linolenic acid	26,9	21,3	20,1	23,6	9,38	-
17,6	Glycerin	4,32	4,36	5,7	3,0		-
11,2	cis- β -Farnesene	-	-	-	-	7,63	-
18,3	Coumaran	2,13	1,53	1,02	1,0	-	-
14,0	Berbenone	-	-	-	-	1,93	-

14,7	Caryophyllene oxide	-	-	-	-	1,35	-
40,6	Stigmasterol	2,6	-	-	-	-	-
24,0	γ -Sitosterol	15,2	-	-	-	-	-
25,0	Oleic Acid	2,31	2,15	1,23	1,6	10,7	-
16,1	1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-	-	-	-	-	6,97	-
16,2	α -Bisabolol oxide B	-	-	-	-	9,65	-
16,9	α -Bisabolol	-	-	-	-	1,36	-
17,3	Palmitic acid, ethyl ester	-	-	6,0	8,0	2,72	-
18,7	Bisabolol oxide A	-	-	-	-	8,26	-
23,1	Herniarin	-	-	-	-	5,61	-
25,9	1-Eicosanol	3,52	-	-	-	-	-
24,3	Squalene	-	-	-	-	-	1,28
22,9	Nonacosane	-	-	-	-	-	77,40
29,5	Octacosanol	-	-	-	-	-	5,07
19,5	Heneicosane	-	-	-	-	-	3,83

Зерттеу нәтижесінің қорытындысы бойынша, ББЗ көзіне бай ретінде критикана дейінгі жағдайдағы көмірқышқылды экстракция әдісі таңдап алынды.

4. Критикана дейінгі жағдайдағы көмірқышқылды экстракттың тиімді технологиясы жасалынды: өндірістің технологиялық сызбанұсқасы ұсынылды, технологиялық үрдістің сипаттамасы берілді.

5. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы бойынша Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстракттың сапа көрсеткіштері: сипаттамасы, сәйкестендіру, құрғақ қалдық, кептіру кезіндегі салмақ жоғалту, ауыр металдар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, орау, таңбалау, тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әсері бойынша сапа спецификациясы жасалынды. Экстракттың құрамындағы бисабололдың сандық анықталуы масс спектрометриялық детекторы бар газ хроматография әдісімен жүргізілді: ұсталу уақыты – 18,7 мин.; пайыздық мөлшері – 8,26%.

Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстракттың сақтау мерзімі Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы бойынша Тюринген үлбірегі өсімдігі ұзақ мерзімді зерттеу кезеңінде алынған нәтижелер $25\pm 2^\circ\text{C}$ температурада, $60\pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдылық көрсеткішінде негізгі сапа көрсеткіш параметрлерге сынамалар жүргізілді, нәтижесі бойынша айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Экстракттың тұрақтылығын анықтау

зерттеулеріне әлі тәжірибелер жүргізулер жалғасуда.

6. Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстракт қауіпсіз және аллергияға қарсы әсер көрсетпейтіндігі анықталынды. Зерттеу нәтижесінде Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстракттың майлы ерітіндісін жаққан тері аймағанда аллергиялық реакциялар байқалмады.

Hodge, Sterner және К.К. Сидоров жіктеуі бойынша, $LD_{50} > 5000$ мг/кг әс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына, қосылыстардың 5 класына жатқызылды.

Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстракт іс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына жатады, сондықтан фармацевтика өндірісіне субстанция ретінде ұсыну мақсатында клиникалық зерттеулер жүргізуге ұсынылу мүмкіндігі дәлелденді.

Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі мацерация, перколяция және көмірқышқылды экстракттардың микробқа қарсы әсері клиникалық маңызды микроорганизмдерге *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 660, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus haemolyticus* u *Staphylococcus saprophyticus* қатысты айқын бактерицидті әсер ететіндігін көрсетті.

Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі мацерация, перколяция және көмірқышқылды экстракттардың антиоксиданттық белсенділікті анықтау ХЛ-003 хемиллюминометрдегі хемиллюминесценция қарқындылығының өзгеруі бойынша модельдік жүйелерде (*in vitro*) организмде жиі кездесетін оттегінің белсенді түрлерінің түзілу реакцияларында және липидтердің еркін-радикалды асқын тотығу реакцияларында жүргізілді.

Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстракттың қабынуға қарсы әсері егеуқұйрықтар аталығына, циклооксигеназа жүйесіне экстракттардың әсерін бағалау үшін, каррагенин инъекциясы тудырған жедел экссудативті қабыну үлгісінде жүргізілді. Жедел каррагенинді ісік егеуқұйрықтардың артқы аяғының апоневрозына субплантарлы 0,1мл 1% каррагенин ерітіндісін енгізу нәтижесінде пайда болды. Сараптама нәтижелері көрсеткендей, салыстыру тобы 15%, 25 мг/кг мөлшеріндегі *Lavatera thuringiaca* L. көмірқышқылды экстракты 7,5%, 50 мг/кг 13 %, 100 мг/кг 16% қабынуға қарсы белсенділік көрсетті, алынған көрсеткіштер бойынша алынған дозаларда максималды белсенділік көрсеткені 100 мг/кг, яғни ол 16% құрады.

Алға қойылған міндеттердің толықтығын бағалау

Диссертациялық жұмыстың ішкі бірлігін сақтай отырып, Тюринген үлбірегі өсімдік шикізатын таралу ареалын анықтау, шикізатты дайындаудың тиісті технологиясын әзірлеу, фармакогностикалық ерекшеліктері және фармацевтика – технологиялық параметрлерді анықтау және стандарттау нәтижелері; Тюринген үлбірегі түрінен экстракт алудың тиімді технологиясын таңдау, оның компоненттік құрамын анықтау және стандарттау, қауіпсіздігін және

биологиялық белсенділігін бағалау бойынша зерттеу нәтижелері бойынша қойылған міндеттер толық көлемде орындалды.

Нәтижелерді нақты пайдалану үшін ұсыныстар мен бастапқы деректер

Тюринген үлбірегі өсімдік шикізатын таралу ареалын анықтау, шикізатты дайындаудың тиісті технологиясын әзірлеу, фармакогностикалық ерекшеліктері және фармацевтика – технологиялық параметрлерді анықтау және стандарттау нәтижелері; Тюринген үлбірегі түрінен экстракт алудың тиімді технологиясын таңдау, оның компоненттік құрамын анықтау және стандарттау, қауіпсіздігін және антиоксиданттық, микробқа қарсы және қабынуға қарсы қасиет көрсетуі отандық фармацевтикалық өндіріс орындарына фармацевтикалық субстанция ретінде ұсынуға мүмкіндік береді.

Тюринген үлбірегі өсімдік шикізаты мен көмірқышқылды экстрактқа нормативтік құжаттар жобасы жасалынды.

Осы саладағы ең үздік жетістіктермен салыстыра отырып, орындалған жұмыстың ғылыми деңгейін бағалау

Орындалған диссертациялық жұмыс бойынша алынған нәтижелер 1 өнертабыс патентімен, Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі, Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдардағы 4 мақаламен; «Determination of the chemical composition and antimicrobial activity of *Lavatera thuringiaca* L. medicinal herb material extracted under subcritical conditions by liquid carbon dioxide method» Scopus халықаралық дерек қорларына кіретін журналында жарияланған 1 мақаламен расталады. Сонымен қатар, негізгі зерттеу нәтижелері халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда баяндалды (Қазақстан, Ресей).

Жалпы диссертациялық жұмыстың ғылыми-әдістемелік деңгейі осы санаттағы жұмыстарға қойылатын заманауи талаптарға сай келеді.