

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлының

6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынған

«Сасық курай (*Ferula asafoetida* L.) экстракты негізінде дәрілік қалып алудың фармакогностикалық және технологиялық аспектілері»

тақырыбында орындалған диссертациялық жұмысының

АНДАТПАСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

ҚР ДСМ «Дені сау ұлт» әрбір азамат үшін сапалы және қолжетімді денсаулық сақтау» ұлттық жобасы отандық фармацевтикалық өнімнің үлесін 2025 жылы 50%-ға дейін ұлғайтуға бағытталған. Жобаның негізгі міндеттері фармацевтика және медицина өнеркәсібі үшін кадрлық және ғылыми әлеуетті жоғарылату, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың отандық өндірісін дамыту болып табылады.

Қазақстан флорасында 6000-нан астам өсімдіктердің түрі бар, бірақ олар дәрілік шикізат көзі ретінде жеткілікті зерттелмеген және отандық өндіріс саласында өсімдіктердің тек санаулы түрлері ғана қолданылады. Осыған байланысты өсімдіктерді фармакологиялық белсенді қосылыстардың әлеуетті көздері ретінде іздеу, химиялық құрамдарын зерттеу, олардың негізінде фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік заттар алудың оңтайлы технологиясын жасау фармация ғылымы мен практикасының негізгі міндеттерінің бірі.

Медицинада әлі толық зерттелмеген және қолданыс таппай отырған өсімдіктердің бірі – сасық курай (*Ferula asafoetida* L.) өсімдігі.

Шығыс медицинасында сасық курай ертеден Үндістан, Иран, Қытай және Орта Азия елдерінің халық медицинасында қызылша, жаралар, әр түрлі ісіктер, сифилис (Д. Дадабаева., 1972), туберкулез, талма, асқазан-ішек жолдарының ауырулары және т.б. (А. Амирдавлат, 1989) емдеуде кеңінен қолданған.

Химиялық құрамы биологиялық белсенді заттарға өте бай бұл өсімдік шикізаты Иран, Ауғаныстан, Тәжікстан, Өзбекстан және Қазақстан флорасында кеңінен таралған.

Ferula L. тұқымдасының 180-нен астам түрі белгілі және *Umbelliferae* (*Apiacea* Lindl) тұқымдасының ең полиморфты ұрпақтарының бірі болып табылады. Тұқымдас өкілдерінің негізгі ареалы – Орта Азия мен Қазақстан.

Сасық курай Қазақстанда - Ембі үстірті, Батыс ұсақ шоқылы, Арал маңы, Мойынқұм, Балқаш - Алакөл, Қызылқұм, Түркістан, Шу-Іле таулары, Қаратау, Маңғыстау түбегінде, Солтүстік және Оңтүстік Үстіртте кең таралған.

Сасық курай тамырында терпеноидты кумариндер, фурукумариндер, флавоноидтар, сесквитерпендік лактон, терпендік спирттердің және хош иісті қышқылдардың күрделі эфирлері, жағымсыз сарымсақ иісі бар эфир майлары кездеседі, ал ол иіс полисульфидті қосындылардан шығады.

Сасық курай дәстүрлі түрде көкжөтел, астма, ойық жара, эпилепсия, іштің ауыруы, бронхит, ішек паразиттері, антиспазматикалық, әлсіз ас қорыту және

инфлюенц сияқты түрлі ауруларды емдеуде қолданылады. Сасық қурай өт ағынын жақсарту және өт қышқылдарының секрециясын жоғарылату, ұйқы безі мен аш ішектің ас қорыту ферменттерінің белсенділігін арттыру арқылы тағамдық липидтердің қорытылуында маңызды рөл атқарады. Соңғы фармакологиялық және биологиялық зерттеулер сасық қурайдың антиоксидантты, микробқа қарсы, вирусқа қарсы, саңырауқұлаққа қарсы, қатерлі ісікке қарсы химиотерапиялық, диабетке қарсы, канцерогендік, антиспазматикалық және гипотензивті, релаксациялық және нейропротекторлық әсері сияқты бірнеше фармакологиялық әсерлері бар екендігін көрсетті.

Бірақ, сасық қурай дәрілік өсімдігіне Қазақстанда қажетті деңгейде ғылыми зерттеулер жүргізілмеген. Сондықтан да, сасық қурай өсімдігін дәрілік өсімдік шикізаты ретінде химиялық, фармакологиялық, фармацевтикалық зерттеу және оның негізінде дәрілік препараттар жасау – фармация мен медицина үшін ғылыми және практикалық маңызды мәселе болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: «Сасық қурай (*Ferula asafoetida* L.) өсімдігін шикізат көзі ретінде фармакогностикалық зерттеу және өсімдіктің жерасты бөліктерінен экстракт алу негізінде дәрілік қалып дайындау.

Зерттеудің міндеттері:

- *Ferula asafoetida* L. жер асты бөлігін фармакогностикалық және фитохимиялық талдау;

- *Ferula asafoetida* L. жер асты бөлігі шикізатынан экстракт алудың тиімді технологиясын жасау және оны стандарттау;

- *Ferula asafoetida* L. жер асты бөлігі көмірқышқылды экстрактының компоненттік құрамын, өткір уыттылығын және микробқа қарсы белсенділігін анықтау;

- *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстракты негізінде дәрілік қалып (гель) алу технологиясын жасау және стандарттау;

- гель алудың технико-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеу әдістері: фармацевтік-технологиялық, фармакогностикалық, физикалық, физико-химиялық, фармакологиялық, статистикалық.

Зерттеу объектілері: Шатыршагүлділер туысына жататын сасық қурай (*Ferula asafoetida* L.) өсімдік шикізаты мен оның көмірқышқылды экстрактысы және экстракт негізінде дайындалған гель.

Зерттеу пәні: *Ferula asafoetida* L. дәрілік өсімдік шикізатының таралу ареалы, фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау; экстракт алудың ұтымды технологиясын жасау және стандарттау; *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінің көмірқышқылды экстрактысының фармакологиялық белсенділігін және қауіпсіздігін анықтау; *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстракты негізінде гель алу технологиясын жасау және стандарттау;

Қорғауға шығарылатын негізгі нәтижелер:

Ferula asafoetida L. дәрілік өсімдігі жерасты бөлігінің фармакогностикалық зерттеу және стандарттау нәтижелері;

Ferula asafoetida L. жерасты бөлігі шикізатынан экстракт алу технологиясы және қауіпсіздігі мен микробқа қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері;

Ferula asafoetida L. көмірқышқылды экстрактысы негізінде микробқа қарсы гель дайындау технологиясы мен стандарттау нәтижелері.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет Қазақстанда:

- Түркістан облысында өсетін сасық қурай өсімдігінің жерасты бөлігінің сапа көрсеткіштері мен тұрақтылығы анықталып, стандартталды;

- Сасық қурай өсімдігінің жерасты бөлігінен көмірқышқылды экстракт алу технологиясы жасалды және өткір уыттылығы бағаланды, микробқа қарсы айқын белсенділігі дәлелденді;

- Сасық қурай көмірқышқылды экстракты негізінде микробқа қарсы гель алу технологиясы жасалды және стандартталды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы «Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК 20.08.2021 жылғы тіркеу номері №35010 «Сасық қурай (*Ferula asafoetida* L.) тамырынан көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» өнертабысқа патентімен расталды.

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңызы.

- *Ferula asafoetida* L. дәрілік өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясы ұсынылды. Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК №01-08/2 анықтамасымен идентификацияланды (қосымша А);

- *Ferula asafoetida* L. дәрілік өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясы «Зерде-Фито» ЖШС енгізілді (қосымша В);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінен критикаға дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстрактыға НҚ жобасы әзірленді (қосымша Г);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінен көмірқышқылды экстракт алу тәсілі (қосымша Д) және Ұйым Стандарты «Жанафарм ДПӨ» ЖШС енгізілді (қосымша Ж);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінен көмірқышқылды экстракт алу тәсілі технологиялық нұсқаулығының жобасы «Жанафарм ДПӨ» ЖШС ұсынылды (қосымша Е);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінен көмірқышқылды экстракт алу тәсілі «С.Ж. Асфендияров ат. ҚазҰМУ» КеАҚ фармацевтикалық технология кафедрасына енгізілді (қосымша И);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінен көмірқышқылды экстракт алу тәсілі «Астана медицина университеті» КеАҚ фармацевтикалық пәндер кафедрасына енгізілді (Н қосымша);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінің көмірқышқылды экстракты негізінде алынған гелдің НҚ жобасы әзірленді (қосымша К);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінен көмірқышқылды экстракты негізінде гель алу технологиясы «DOSFARM» ЖШС енгізілді (қосымша Л);

- *Ferula asafoetida* L. жерасты бөлігінің көмірқышқылды экстракты

негізінде гель алу өндірісінің технологиялық нұсқаулығының жобасы әзірленді және «DOSFARM» ЖШС бекітілді (қосымша М);

Докторанттың қосқан жеке үлесі. Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша ізденуші отандық және шетел әдебиеттеріне өз бетінше шолу және талдау жүргізді, алдына қойылған барлық міндеттер бойынша тәжірибелік жұмыстары орындалды. Мұны заманауи жабдықтар мен әдебиеттерді пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған зерттеу нәтижелері растайды.

Зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы мен негізділігі орындалған жұмыстардың өзекті мәселесін шешуге бағытталуымен, заманауи зерттеу орталығында және жобаларда нормативтік құжаттардың орындалуымен расталады.

Қорытындылар:

1. *Ferula asafoetida* L. жер асты бөлігі жүргізілген фармакогностикалық талдау негізінде анатомо-морфологиялық белгілері бойынша идентификацияланды.

Сапалық және сандық талдау нәтижесі бойынша полисахаридтер ($0,421 \pm 0,075\%$), иілік заттар ($3,490 \pm 0,012\%$), флавоноидтар ($0,18 \pm 0,002\%$), фенолды қосылыстар ($0,27 \pm 0,008\%$), алкалоидтар ($0,045 \pm 0,003\%$), кумарин ($1,860 \pm 0,005\%$), сапониндер ($2,279 \pm 0,041\%$), органикалық күкіртті қосылыстар (disulfide, bis(1-methylpropyl) шаққанда 9%-дан кем емес), 4 макроэлемент (Ca, Mg, Na, K), 5 микроэлемент (Mn, Cu, Zn, Fe, Ni), аминқышқылдары және май қышқылдары (олеин қышқылы – 46,1%, линол қышқылы – 43%) анықталды.

ҚР МФ талаптары және GACP қағидаларына сәйкес *Ferula asafoetida* L. жер асты бөлігін жинау технологиясы және сапа спецификациясы жасалды. $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температура және $60 \pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдылықта сақтау мерзімі 24 айды құрады.

2. *Ferula asafoetida* L. жер асты бөлігінен экстракт алудың тиімді әдісі және технологиясы жасалды:

- перколяция әдісі және критикаға дейінгі жағдайдағы көмірқышқылды экстракция тәсілдермен экстракт алынды;

- тиімді экстракциялау әдісі ретінде критикаға дейінгі жағдайдағы көмірқышқылды экстракция таңдалды және технологиялық сызбасы құрастырылды;

- *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстрактысының сапа спецификациясы жасалды. Экстрактының сақтау мерзімі 24 айды құрады. *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстракты субстанциясына нормативті құжаттың жобасы жасалды.

Ferula asafoetida L. жер асты бөлігі көмірқышқылды экстракты құрамындағы disulfide, bis(1-methylpropyl) күкіртті қосылысын сандық анықтау әдісіне валидация жүргізілді.

3. *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстрактысының құрамынан 33 химиялық қосылыс анықталды. Ең көп мөлшерде ди-н-бутилдитиофосфин қышқылы (11,91%), дисульфид, бис (1-метилпропил) (9,63%), 1,2-дитиолан

(4,26%), тиоксолон (3,46%), 6-(метилтио)гекса-1,5-диен-3-ол (2,51%), 1,4-дистиан-2,5-дион, 3,6-диметил-(2,49%), этил олеат (14,13%) және олеин қышқылы (10,87%) анықталды. Көмірқышқылы экстрактыдағы анықталған компоненттердің ішінде күкіртті қосылыстардың жалпы мөлшері 46,3%-ды құрады.

Ferula asafoetida L. көмірқышқылды экстрактысының қауіпсіздігін зерттеу нәтижесі Hodge және Sterner және К.К.Сидоров кестесінің жіктеулері бойынша IV класқа – «Іс жүзінде улы емес заттар» тобына жататынын көрсетті.

Ferula asafoetida көмірқышқылды экстрактысы грам-оң бактериялар (*S. aureus*, *B. Subtilis*), грам-теріс бактериялар (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. enterica*) мен саңырауқұлақтарға (*C. albicans*, *A. niger*) айтарлықтай микробқа қарсы белсенділік көрсетті.

4. *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстракты қосылған гельдің ұтымды құрамы: өсімдіктекті фармацевтикалық зат (көмірқышқылды экстракт) – 3 г, қосымша заттар: карбопол Ultrez 10 (гель түзуші зат) – 1 г, 10% NaOH ерітіндісі (нейтрализатор) – рН 6,5-7,5 болғанға дейін, глицерин (пластификатор) – 10 г, полисорбат-80 (эмульгатор) – 3 г, бензил спирті (консервант) – 0,5 г, тазартылған су.

Ferula asafoetida L. көмірқышқылды экстракты қосылған гель алудың технологиясы және сапа спецификациясы жасалып, тұрақтылығы анықталды.

5. *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстракты және оның негізінде алынған гельдің технико-экономикалық негіздемесі жасалды. Нәтижесінде, *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстракты қосылған гелдің бір данасы үшін өзіндік құны 776,78 теңге, ал көтерме бағасы 1009,82 теңгені құрады. Өнімнің ұсынылған техникалық-экономикалық негіздемесі өнеркәсіптік масштабта дәрілік заттарды шығарудың орындылығын көрсетті.

Диссертация нәтижелерінің апробациядан өтуі. Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері «Биология, медицина және фармацияның даму болашағы» жас ғалымдар мен студенттердің VI Халықаралық ғылыми конференциясында (Шымкент, 2018), «Фармация ғылыми мектебінің қалыптасуы және даму келешегі: ұрпақтар сабақтастығы» профессор Р. Дильбархановты еске алуға арналған халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда, (Алматы, 2019, 2020), Фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор Е.В. Гладохтың туғанына 60 жыл толуына арналған «Фармацевтикалық технологияның заманауи жетістіктері» X Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Харков, Украина, 2023), «Asfen.forum, жаңа ұрпақ-2023» I Халықаралық форумы (Алматы, 2023) материалдарында баяндалған және жарияланған.

Жарияланымдары

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері 13 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Scopus халықаралық дерекқорына кіретін журналдағы мақала - 1;
- Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігі, ғылым және жоғары білім саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда - 4;

- халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарындағы тезистер -7;

- өнертабысқа патент -1.

Жұмыстың мемлекеттік және ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы. Диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасының «Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамыту жөніндегі 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспары» мемлекеттік бағдарламасы және С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің «Сасық курай (*Ferula asafoetida* L.) дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау және экстракт алудың тиімді технологиясын жасау» тақырыбындағы университетішілік ғылыми-техникалық жобасы (04.10.2019 ж. Мемтікелу нөмірі №0119РКИ0305) шеңберлерінде жасалды.

Диссертацияның құрылымы және көлемі

Диссертациялық жұмыс компьютерде терілген 146 бет мәтіннен, оның ішінде 50 кесте, 41 сурет, 178 отандық және шетелдік әдебиеттерден және А-П қосымшаларынан тұрады. Жұмыс кіріспеден, әдеби шолудан, материалдар мен әдістерден, жеке тәжірибелік зерттеулері бойынша үш бөлімнен, бөлімдер бойынша тұжырымдар мен қорытындыдан тұрады.