

## Тулбаев Ерболат Абибиллаевичтың

6D110400 - «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынған «Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Filipendula vulgaris*, *Filipendula ulmaria* фармакогнозиялық зерттеу және медицинада қолданудың болашағы» тақырыбындағы орындалған диссертациялық жұмысының

### АҢДАТПАСЫ

#### Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасының халқын салыстырмалы түрде қауіпсіз, жеткілікті тиімді және қолжетімді отандық дәрілік заттармен қамтамасыз ету фармацияның басым міндеттерінің бірі болып табылады. Фармацевтика саласының осы бағытын іске асыру үшін табиғи шикізаттың отандық ресурсын ұтымды пайдалану жөнінде зерттеулер жүргізу қажет. Мемлекет басшысының халыққа Жолдауына және елдің 2025 жылға дейінгі ұлттық даму жоспарына, ҚР Премьер-Министрінің 2020-2025 жылдарға арналған фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамыту жөніндегі кешенді жоспар туралы өкіміне, сондай-ақ ҚР Үкіметінің өңдеу өнеркәсібін дамытудың 2023-2029 жылдарға арналған тұжырымдамасы және «Дені сау ұлт» ұлттық жобасы туралы қаулыларына сәйкес Қазақстан Республикасының аумағында өсетін дәрілік өсімдіктерді пайдалана отырып, отандық дәрілік заттарды, сондай-ақ отандық өнімнің бәсекеге қабілеттілігін арттыру және сыртқы нарықтарға шығу жолымен фармацевтикалық кластерді дамыту маңыздылықтары артып келеді.

Өсімдік тектес дәрілік препараттарға ерекше қызығушылық олардың көпшілігінің уыттылығы төмен және синтезделіп алынған дәрілік заттарға қарағанда бірқатар басқа артықшылықтарға ие екендігімен негізделген және өсімдіктерде кездесетін биологиялық белсенді заттардың әртүрлілігі фитопрепараттардың фармакологиялық әсерлерінің кең спектрін қамтамасыз етеді. Осыған байланысты дәрілік өсімдік шикізатының жаңа түрлерін іздеу өте өзекті міндет болып табылады.

Көптеген өсімдіктердің белгілі бір емдік қасиеттерге ие, халықтық және заманауи медициналық тәжірибеде қолданылатын заттардың арсеналына кіретіндігі белгілі. Биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде өсімдік шикізатын іріктеудің негізгі критерийлеріне жатады: негізгі компоненттердің жоғары сандық құрамы, шикізаттың табиғатта қолжетімділігі немесе өндіруші өсімдіктерді өсірудің қарапайым культивациялау технологиясы. Мұндай өсімдіктерге Қазақстан Республикасында кең таралған *Filipendula vulgaris* Moench (қарапайым тобылғы) және *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (шегіршінді тобылғы) жатқызуға болады.

*Filipendula* L. (тобылғы) – қазақстандық флорасы өкілі Раушангүлділер (*Rosaceae* Juss.) тұқымдасына жататын көпжылдық шөптесін өсімдіктер туысы. Шетелдік зерттеушілердің пікірінше, *Filipendula* L. туысының өсімдіктерінде іс жүзінде құнды қасиеттері бар биологиялық белсенді заттар

бар: флавоноидтар, гликозидтер, тритерпеноидтар, таниндер, катехиндер және эфир майлары, сондай-ақ аз мөлшерде аскорбин қышқылы бар.

Соңғы жылдары *Filipendula* L. туысы өсімдіктерге деген қызығушылық төмендеген жоқ, себебі олардың ресурстық әлеуеті мен фармакологиялық белсенділік спектрі айтарлықтай, сондай-ақ қазіргі заманғы зерттеу әдістерін қолдану мүмкіндіктері ашылып және кеңейіп келеді.

Өсімдіктің химиялық құрамы, белсенді заттардың сапасы мен мөлшері климаттық жағдайларға және өсу орнына байланысты екені белгілі. Негізгі әсер етуші факторлар бойынша Қазақстан Республикасы өзінің үлкен аумағымен (әлемде тоғызыншы орын), құнарлы топырақтың әртүрлілігімен және күрт континенттік климатымен ерекшеленеді. Осыған байланысты Қазақстан аумағында өсетін *Filipendula vulgaris* Moench және *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. фармакогностикалық зерттеу және оларды медициналық практикада қолдану болашағының ғылыми негіздемесі Қазақстан Республикасының фармацевтика саласы үшін қызықты ғылыми міндеттері болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты:** Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* анатомиялық және морфологиялық белгілерін, химиялық құрамын, биологиялық белсенділіктерін және медицинада қолдану перспективаларын зерттеу.

**Зерттеудің міндеттері:**

1) Орталық Қазақстан флорасының *Filipendula vulgaris* шөбі және *Filipendula ulmaria* шөбінің шикізат қорларын анықтау бойынша ресурстық зерттеулер жүргізуге;

2) *Filipendula vulgaris* шөбін және *Filipendula ulmaria* шөбін фармакогностикалық зерттеу жүргізу, осы түрлердің биоморфологиялық ерекшеліктері мен анатомия-диагностикалық белгілерін анықтау;

3) *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* дәрілік өсімдік шикізат түрлерінің сапа көрсеткіштерін жасау және стандарттау;

4) ультрадыбыстық әсерді қолдана отырып, *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* экстрактарын алу технологиясын жасау және олардың компоненттік құрамын зерттеу;

5) ультрадыбыстық әдіспен алынған *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* экстракттарының қауіпсіздігін бағалау және кейбір биологиялық белсенділік түрлеріне скрининг жүргізу.

**Зерттеу әдістері:**

Ғылыми зерттеулер жүргізу үшін пайдаланылған әдістер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының (ҚР МФ), Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопеясының, European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, ФМ және Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын басқа да нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келеді. Биологиялық белсенді субстанцияны алу тәсілін, технологиясын әзірлеу, нормативтік құжаттар мен зертханалық регламенттің жобаларын ресімдеу үшін GACP, GMP

қағидалары, МемСТ және Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын басқа да нормативтік құжаттар пайдаланылды.

Сондай-ақ келесі әдістер қолданылды: ультрадыбыстық экстракция; химиялық: биологиялық белсенді заттардың әртүрлі кластарына сапалы реакциялар; физика-химиялық: жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ/УК, ЖЭСХ /МС), хромато-масс-спектрометрия (ГХ/МС).

Нәтижелерді статистикалық өңдеу «Statistica v6.1» бағдарламасын, сондай-ақ Microsoft Excel бағдарламасының пакетін қолдана отырып жүргізілді. Алынған нәтижелер «орташа ± стандартты орташа қателік» түрінде берілген. 2 салыстыру тобы арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін параметрлік емес критерий - Манн-Уитни U критерийі, ал бірнеше тәуелсіз топтар үшін (3 немесе одан да көп) Крускал-Уоллис критерийі қолданылды.  $P \leq 0,05$  мәнінің қол жеткізілген деңгейіндегі айырмашылықтар сенімді деп саналды. Сондай-ақ, алынған зерттеу нәтижелерін өңдеу үшін Стьюдент бойынша сенімділік критерийін қолдана отырып, вариациялық-статистикалық талдау әдісі ( $P < 0,95$ ) және жалпы фармакопеялық мақала (ЖФМ.1.1.0013.15, 3 және 4 бөлімдері) әдістері қолданылды.

**Зерттеу объектілері:** дәрілік өсімдік шикізаты: Орталық Қазақстан аумағында жиналған *Filipendula vulgaris* (қарапайым тобылғы) шөбі және *Filipendula ulmaria* (шегіршінді тобылғы) шөбі; экстрактивті заттардың қосындылары: ультрадыбыстық әдіспен алынған *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттары.

**Зерттеу пәні:** *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің ресурстық мәліметтері, биоморфологиялық ерекшеліктері, диагностикалық белгілері, сандық көрсеткіштері мен химиялық құрамы; *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарын ультрадыбыспен алу тәсілі және технологиясы; ультрадыбыспен алынған *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарының химиялық құрамы және биологиялық қасиеттері.

**Қорғауға шығарылатын негізгі нәтижелер:**

- Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің шикізат қорлары мен фармакогностикалық талдауы нәтижелері, нормативтік құжаттардың жобалары;

- *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінен қою экстракттарды ультрадыбыстық әдіспен алу әдісі және олардың компоненттік құрамы;

- ультрадыбыстық әдіспен алынған *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарының жедел уыттылығын, микробқа қарсы, саңырауқұлаққа қарсы, қабынуға қарсы, антиоксиданттық белсенділіктерін және цитоуыттылығын бағалау нәтижелері.

**Зерттеудің ғылыми жаңалығы:**

- алғаш рет Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* дәрілік өсімдік шикізаттарының фармакогностикалық талдауы және сапа көрсеткіштерін бағалау жүргізілді, НҚ жобалары жасалды;

- алғаш рет Орталық Қазақстан аумағында *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің шикізат қорларына бағалау жүргізілді;
- алғаш рет *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарын ультрадыбыстық әдіспен алу әдісі жасалды;
- алғаш рет ультрадыбыстық әдіспен алынған *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарының химиялық құрамы зерттелді;
- алғаш рет *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* алынған экстракттардың биологиялық қасиеттері зерттелді;

Жүргізілген зерттеулердің жаңалығы Қазпатенттің (QAZPATENT) өнертабыстарға екі өтінімімен расталады:

- «Микробқа қарсы және антиоксиданттық белсенділігі бар шегіршінді тобылғы (*Filipendula ulmaria*) сығындысын алу тәсілі» 06.01.2023 жылғы № 2023/0007.1 өнертабыс патентіне өтінім (мәртебесі: ресми сараптаманың оң нәтижесі бар, мәні бойынша сараптама сатысында);

- «Микробқа қарсы және антиоксиданттық белсенділігі бар қарапайым тобылғы (*Filipendula vulgaris*) сығындысын алу тәсілі» 07.02.2023 жылғы № 2023/0082.1 өнертабыс патентіне өтінім (мәртебесі: ресми сараптаманың оң нәтижесі бар, мәні бойынша сараптама сатысында).

#### **Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңызы**

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде Орталық Қазақстан аумағындағы *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің шикізат қорлары анықталды.

Диссертациялық зерттеу барысында алынған нәтижелер негізінде дәрілік өсімдік шикізатының екі түрі ұсынылады: дәрілік заттарды әзірлеуге арналған *Filipendula vulgaris* шөбі және *Filipendula ulmaria* шөбі.

«Қарапайым тобылғы шөбі», «Шегіршінді тобылғы шөбі» шикізат түрлеріне арналған дайындау технологиясы мен сапа спецификациясы, нормативтік құжаттарының жобалары дайындалды.

Одан әрі дәрілік заттарды әзірлеу мақсатында *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* экстракттарын ультрадыбыстық әдіспен алудың ұтымды әдісі жасалды, ол технологиялық процестің ұзақтығы төмендеуі мен өнімділігінің айтарлықтай жоғарылауымен, биологиялық белсенді заттар мен экстрактивті заттардың шығымының көбеюімен, улы еріткіштердің болмауымен сипатталады. Ультрадыбыстық әдіспен алынған *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттары субстанцияларына зертханалық регламенттер мен нормативтік құжаттардың жобалары жасалды. Диссертациялық зерттеудің нәтижелеріне сүйене отырып, микробқа қарсы, антиоксидантты және қабынуға қарсы әсері бар препараттарды әзірлеу үшін *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттары ұсынылады.

*Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерін фармакогностикалық зерттеу бойынша ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелері «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Фармация мектебінің, «Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» КеАҚ биология-география факультетінің және «Bolashaq» Академиясы» ЖМ фармацевтикалық пәндер кафедрасының 6В10103 – «Фармация», 6В07201 –

«Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» және 6B05102 – «Биотехнология» білім беру бағдарламаларының студенттеріне арналған «Фармакогнозия» пәні бойынша оқу процестеріне енгізілді.

**Докторанттың қосқан жеке үлесі:** диссертациялық зерттеудің барлық эксперименттік нәтижелері автордың өзімен алынды, бұл ізденушінің фармацевтикалық ғылымдарға қосқан жеке үлесін көрсетеді. Автор *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің морфологиялық құрылымының белгілері мен анатомиялық-гистологиялық ерекшеліктерін зерттеу бойынша зерттеулер жүргізді, аталған өсімдіктер үшін диагностикалық белгілері анықталды және сәйкестендірілді. Диссертант Клевенджер аппаратында *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің эфир майларын алды, *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарын алды, оларды ультрадыбыстық әдіспен алу тәсілдерін жасады. Алынған экстракттардың жедел уыттылығын анықтады, биологиялық белсенділіктің кейбір түрлері бойынша скрининг жүргізді. Алынған нәтижелерге статистикалық өңдеу жүргізді және олар диссертациялық жұмысты рәсімдеуге қойылатын талаптарға сәйкес ресімделді.

#### **Қорытындылар:**

1. *Filipendula* L. туысының отандық өсімдік түрлері *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің таралуын, қорларын зерттеу және болашағын бағалау дәрілік заттарды алу үшін өсімдік шикізатының жаңартылатын көзі болып табылатындығын көрсетті. Қарағанды және Ұлытау облыстарында шикізаттың едәуір қоры анықталды: *Filipendula vulgaris* қатысуымен қопаның ауданы 52,5 га құрады, пайдалану қоры 26,9 т және шикізатты жинау көлемі 13,5 т, ал *Filipendula ulmaria* қопалары үшін бұл көрсеткіштер сәйкесінше 16,2 га, 14,2 т және 7,0 т құрады.

2. Орталық Қазақстан аумағында жиналған *Filipendula vulgaris* шөбі мен *Filipendula ulmaria* шөбінің салыстырмалы фармакогностикалық зерттеу нәтижелері бойынша сәйкестендіруге мүмкіндік беретін олардың диагностикалық анатомиялық-морфологиялық белгілері анықталды. Гистохимиялық және фитохимиялық талдау нәтижелері бойынша сәйкестендіру көрсеткіштері анықталды. *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінен алынған эфир майларының химиялық құрамы зерттелді, Мұнда негізгі компоненттер: метил салицилат (тиісінше 41,05% және 19,48%) және 1,8-цинеол (тиісінше 2,85% және 3,07%).

3. *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* шөптерінің шикізатын дайындау технологиясы мен сапа спецификациясы ҚР МФ, ЕАЭО Ф және GACP талаптарына сәйкес жасалды. «Қарапайым тобылғы шөбі» және «Шегіршінді тобылғы шөбі» дәрілік өсімдік шикізатына НҚ жобалары дайындалды. Сақтау мерзімі  $25 \pm 2$  °C температурада және  $60 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылығы болғанда 24 ай.

4. *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарын өндіру әдісі мен технологиясы жасалды және олардың сапа параметрлері зерттелді:

- өнімнің ең көп шығымдылығы 30 минут ішінде 40 кГц ультрадыбыстық сәулелену жиілігінде 5 мм мөлшеріне дейін ұсақталған ауа-күрғақ шикізатты 70% этанолмен екі рет ультрадыбыспен экстракциялаумен қамтамасыз етіледі;

- өндірудің технологиялық және аппаратуралық сызбалары ұсынылды, бұл ретте жасалған технологияның артықшылықтары болып технологиялық процестің өнімділігі 2 есе ұлғаюы, оның ұзақтығы 20 есе едәуір қысқаруы және дайын өнімнің шығуы 3 есе ұлғаюы табылады;

- қою экстрактардың құрамында 16 фенолды қосылыстар анықталды және олардың 6-уы фенол қышқылдары, 10-ы – флавоноидтар, ал құрамындағы басым қосылыстар болым табылады: сәйкесінше цинарозид 46,31 және 37,42 мг/г мөлшерінде, апигенин - 14,15 және 16,57 мг/г, кверцетин - 7,92 және 7,94 мг/г және галл қышқылы - 4,85 және 4,94 мг/г тиісінше;

- *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қою экстракттарының субстанцияларына сапа спецификациялары жасалды. Қою экстракттар субстанцияларына арналған нормативтік құжаттардың жобалары жасалды.

5. *Filipendula vulgaris* және *Filipendula ulmaria* қалың сығындылары «іс жүзінде улы емес» (V класс) тобына жататыны анықталды. Биологиялық белсенділікті бағалау негізінде зерттелінген тобылғы түрлерінің қою экстракттары *S. aureus*, *E. coli* штамдарына микробқа қарсы белсенділік көрсететінін және *C. albicans* ашытқы саңырауқұлақтарға қатысты зеңге қарсы белсенділігін көрсететінін, антиоксидантты, қабынуға қарсы, жараларды емдейтін белсенділіктері жоғары екенін, *in vitro* тәжірибелерінде цитоуыттылық қасиеттерін көрсететінін анықталды. Бұл тиісті фармакологиялық белсенділіктері бар, сонымен қоса ісікке қарсы қасиеті бар, дәрілік заттарды әзірлеу және одан әрі зерттеу үшін негіз болып табылады.

#### **Диссертация нәтижелерінің апробациядан өтуі:**

1) «Қазіргі заманғы экономика, ғылым, білім, практика құрамындағы менеджмент және маркетинг» VII Халықаралық ғылыми - практикалық қашықтық конференциясы (Украина, Харьков қ., 21 наурыз 2019 ж.). Осы конференцияға ағылшын тілінде қатысу нәтижелері бойынша үздік баяндама үшін Гран-при дипломымен марапатталды;

2) профессор Р. Дильбархановты еске алуға арналған «Фармацияның ғылыми мектебін қалыптастыру және дамыту перспективалары: ұрпақтар сабақтастығы» атты Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Қазақстан, Алматы қ., 16 маусым 2019 ж.);

3) «Экология және биоалуантүрлілікті сақтау» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Қазақстан, Алматы қ., 23-24 қазан 2019 ж.);

4) «Беликов оқулары» VIII Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Ресей, Пятигорск қ., 5-6 желтоқсан 2020 ж.);

5) «Денсаулық сақтау технологияларын дамытудың заманауи тенденциялары» жас ғалымдардың Халықаралық ғылыми конференциясы (Ресей, Мәскеу қ., 17-18 желтоқсан 2020 ж., ДХӨБЗИ);

6) «Topical issues of new medicines development» жас ғалымдар мен студенттердің XXVIII Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Украина, Харьков қ., 18-19 наурыз 2021 ж.);

7) «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Фармация мектебі кеңесінің кеңейтілген отырысында (26.06.2023 ж. №12 хаттама).

**Жарияланымдар:** диссертация материалдары бойынша 11 баспа жұмысы жарияланды, оның ішінде: Scopus халықаралық дерекқорына кіретін Халықаралық ғылыми басылымда 1 мақала (процентиль - 58%); 4 - ҚР ҒЖБМ ҒЖБССҚК ұсынған басылымдарда; халықаралық конференция материалдарында 6 баяндаманың тезистері.

**Диссертацияның құрылымы мен көлемі:** Диссертация компьютерлік мәтіннің 145 бетінде баяндалған және кіріспеден; әдебиетке шолудан; зерттеу материалы мен әдістерін сипаттайтын 6 бөлімнен; өз зерттеулерінің нәтижелері мен талқылауын қамтитын негізгі бөлімнен; қорытындыдан; 148 әдеби дереккөзді қамтитын Пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады, оның 107-сі орыс тілінде және 41-і шет тілінде тілдер. Диссертация 42 кестемен және 34 суретпен, 7 формуламен суреттелген және 18 қосымшаны қамтиды.