

6D074800-«Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін PhD докторант Балжан Бердеханқызы Азимханованың «**Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья клоповника широколистного (*Lepidium latifolium* L.) и фармацевтическая разработка фитопрепаратов на его основе**» тақырыбына дайындалған диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан Республикасының қазіргі фармацевтикалық саласының өзекті мәселелерінің бірі импорт алмастыратын дәрілік заттарды, оның ішінде өсімдік тектес дәрілік заттарды әзірлеу және өндіріске енгізу болып табылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің ««Дені сау ұлт» әрбір азамат үшін сапалы және қолжетімді денсаулық сақтау» ұлттық жобасы отандық фармацевтикалық өнімдердің үлесін 2020 жылы 17 пайыздан 2025 жылы 50 пайызға дейін арттыруға бағытталған. Жобаның негізгі міндеттері фармацевтика және медициналық өнеркәсіп үшін ғылыми және кадрлық әлеуетті арттыру, сондай-ақ дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдардың отандық өндірісін дамыту болып табылады. Сонымен қатар, Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған мемлекеттік бағдарламасы халық денсаулығын жақсартуға, сапалы және қолжетімді медициналық көмек көрсетуге, сондай-ақ бәсекеге қабілетті импортты алмастыратын дәрілік заттарды құруға және енгізуге бағытталған. Осыған байланысты отандық өсімдік шикізатынан жаңа фармацевтикалық субстанцияларды және олардың негізінде дәрілік заттарды жасау өзекті болып табылады.

Қазақстан Республикасының аумағында дәрілік өсімдіктердің бай қоры бар, оларды ұтымды пайдалану және қайта өңдеу өсімдіктен алынатын дәрілік препараттардың көлемін арттыруға ықпал ететін болады. Қазақстан флорасы өсімдіктердің 6000-нан астам түрін қамтиды, алайда олардың зерттелу деңгейі төмен деңгейде, сонымен қатар олардың фармакологиялық әсерлері толық зерттелмеген [1]. Дәрілік өсімдік ретінде бірнеше түрі ғана қолданылады. Осыған байланысты Қазақстанның фармацевтика ғылымының негізгі міндеттері биологиялық белсенді қосылыстардың потенциалды көзі ретінде өсімдікті іздеу, олардың химиялық құрамын сәйкестендіру және анықтау, фармацевтикалық субстанциялар мен олардың негізінде дәрілік заттардың оңтайлы технологиясын әзірлеу, фармакологиялық белсенділіктерін зерттеу болып табылады.

Lepidium latifolium L. биологиялық активті заттардың бай жиынтығымен ерекшеленетін перспективті дәрілік өсімдік ретінде практикалық қызығушылық тудырады. Әдебиеттерге аналитикалық шолу нәтижелері бойынша Қазақстанда *Lepidium latifolium* L. жүйелі түрде зерттелмеген. *Lepidium latifolium* L. Brassicaceae тұқымдасының қос жарнақты өсімдігі. Қазақстан аумағында өсімдік

барлық жерде кездеседі. Әдебиеттерге сүйенсек, *Lepidium latifolium* L. өсімдік өнімі, гарнир, сусын ретінде, сонымен қатар қабынуға қарсы, бактерияға қарсы, диуретикалық және сергітетін әсері бар дәрілік өсімдік шөптік ретінде қолданылады [2]. Бұл өсімдіктің Батыс Гималай экотипі асқазан-ішек жолдарын емдеу үшін шөп өнімі ретінде қолданылады. Халықтық медицинасында тамырдың қайнатпасы мен тұнбасы дерматологиялық ауруларды, жараларды, жүйке және ас қорыту жүйесінің бұзылыстарын емдеу үшін қолданылады [3].

Өсімдік құрамында органикалық қышқылдар, сапониндер, алкалоидтар, таниндер, флавоноидтар, С витамині, май қышқылдары кездеседі. Тұқымында майлы май, қыша майы, тиогликозидті синигрин бар [1]. Жапырақтарында стеролдар кездеседі [4].

Lepidium latifolium L. фармакологиялық қасиеттерін кейіннен жан-жақты зерттеуі медициналық тәжірибеде микробқа қарсы және қабынуға қарсы агент ретінде қолдануға арналған отандық шөптен жасалған дәрілердің ауқымын кеңейтуге мүмкіндік береді.

Зерттеу жұмысының мақсаты: дәрілік өсімдік шикізатына фармакогностикалық талдау жүргізу, оның негізінде фитопрепараттар алу және зерттеу.

Зерттеу объектісі: Қазақстанда өсетін дәрілік өсімдік шикізаты *Lepidium latifolium* L. жер үстінгі бөлігі, көмірқышқылды экстракт және оның негізіндегі гель.

Зерттеу пәні: таралу аймағы, *Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау; тиімді технология көмегімен экстракттар алу және оны стандарттау; *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракті негізінде гель дайындау технологиясы және оны стандарттау; *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракті және оның негізіндегі гельдің қауыпсіздігін және фармакологиялық қасиеттерін зерттеу.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

- *Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатын жинау және фармакогностикалық зерттеу жүргізу;

- *Lepidium latifolium* L. түрінен экстракт алудың тиімді технологиясын жасау және стандарттау;

- *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракт негізінде гель дайындау;

- тәжірибелік жануарларда *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракты және оның негізіндегі гельдің қауыпсіздігін және фармакологиялық белсенділігін анықтау;

- гельдің техникалық-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Қазақстанда алғаш рет:

- *Lepidium latifolium* L. дәрілік өсімдік шикізатына фармакогностикалық талдау: макро - және микроскопиялық талдау, тауартану талдауы, фитохимиялық талдау жүргізілді;

-*Lepidium latifolium* L. дәрілік өсімдік шикізатының химиялық құрамын салыстырмалы түрде зерттеу мақсатында перколяция, ультрадыбысты және критикаға дейінгі жағдайдағы CO₂ экстракциялау әдістерінің көмегімен қою экстракттар алынып, олардың химиялық құрамы масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматография арқылы анықталынды. Нәтижесінде *Lepidium latifolium* L. дәрілік өсімдік шикізатынан экстракт алудың тиімді технологиясы критикаға дейінгі жағдайдағы CO₂ экстракциялау әдісі таңдалынды, фитохимиялық құрамын зерттеу нәтижесінде 40 астам химиялық компонент анықталынды;

-гельдің фармацевтикалық жасалуы және оны өндіру технологиясы жүргізілді.

- *Lepidium latifolium* L. көмірқышқыл экстракты және оның негізінде алынған гельдің *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella Pneumonia*, *Candida Albicans*, *Pseudomonas Aeroginosa*, *Escherichia Coli* тест-штамдарына қатысты микробқа қарсы әсері, қабынуға қарсы белсенділігі дәлелденді.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы 16.04.2021 ж. Қазақстан Республикасының мемлекеттік тізімінде тіркелген № 5249 «Способ получения углекислотного экстракта из надземной части клоповника широколистного (*Lepidium latifolium* L.)» пайдалы модельге патентімен расталды (Тіркеме Н).

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

- *Lepidium latifolium* L. дәрілік өсімдік шикізатының фармакогностикалық зерттеу нәтижелері;

-*Lepidium latifolium* L. дәрілік өсімдік шикізатынан экстракт алу және зерттеу бойынша тәжірибелік мәліметтер;

- *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракты негізіндегі гельді фармацевтикалық әзірлеу нәтижелері және оның қауіпсіздігі мен фармакологиялық белсенділігін зерттеу нәтижелері.

Алынған нәтижелердің практикалық маңызы

- *Lepidium latifolium* 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 А);

- «*Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатын жинау, дайындау технологиясының тәсілін практикалық қолданылуы» бойынша ЖШС «Зерде-Фито» орнына енгізу актісі ұсынылды (Тіркеме Б);

- «*Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен қою көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» ЖШС «ДПО Жанафарм» орнына енгізу актісі ұсынылды (Тіркеме В);

- «*Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен қою көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» ЖШС «ДПО Жанафарм» орнына технологиялық нұсқаулық жобасы ұсынылды (Тіркеме Г);

- «*Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен қою көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» ЖШС «ДПӨ Жанафарм» орына Ұйым стандарт жобасы ұсынылды (Тіркеме Д);

- «*Lepidium latifolium* 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);

- *Lepidium latifolium* L. шөбінен критикаға дейінгі жағдайда алынған CO₂ экстрактына нормативтік құжат жобасы жасалды (Тіркеме Ж);

- *Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен қою көмірқышқылды экстракт негізінде гель алу технологиясы ЖШС «DOSFARM» орына ұсынылды (Тіркеме И);

- «*Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының көмірқышқылды экстракт негізінде алынған гель өндіру» бойынша ЖШС «DOSFARM» орына технологиялық нұсқаулық жобасы ұсынылды (Тіркеме К);

- *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракты негізінде алынған гельге Қазақстан Республикасының НҚ жобасы әзірленді (Тіркеме Л);

- «*Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының көмірқышқылды экстракт негізінде алынған гельдің оңтайлы құрамын және алу технологиясы» бойынша «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, фармацевтикалық технология кафедрасына енгізу актісі ұсынылды (Тіркеме М).

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 баяндалды:

- «Фармация және стоматологияның басылымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты VII ғылыми-халықаралық конференция (Алматы, 2018 ж.);

- «Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: collection of scientific works» халықаралық конференция материалдары (Харков, 2018 ж.);

- ҚММА - сының 80 жылдығына арналған ғылыми-тәжірибелік конференция, (Бишкек, 2019 ж.);

- «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике» атты III ғылыми-халықаралық конференция (Ташкент, 2020 ж.);

- «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.);

- «Global science and innovations 2022: Central Asia» атты XVI халықаралық ғылыми- тәжірибелік конференция материалдары (Нур-Султан, 2022 ж.).

Жарияланымдар

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері 14 ғылыми еңбекте, оның ішінде:

- Scopus халықаралық дерек қорына кіретін - 1 мақала;

-Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым министрлігі, Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда - 4 мақала;

-халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарында – 8; пайдалы модельге патент - 1.

Диссертация құрылымы және көлемі: диссертациялық жұмыс компьютерлік машинамен басылған мәтіннің 165 бетінде баяндалған, 50 кесте, 48 сурет, 130 дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ қосымша бар. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттік шолудан, материалдар мен зерттеу әдістерінен, жеке зерттеулер бойынша үш бөлімінен, тұжырымдар мен қорытындылардан тұрады.

Тұжырым

1. *Lepidium latifolium* L. дәрілік өсімдік шикізатын жинау, дайындау және сақтау ГАСР талаптарына сай жасалынды. Шөпті кептіруді ҚР БҒМ ҒК Ботаника және фитоинтродукция институтында арнайы бөлмеде, бөлме температурасы $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ және салыстырмалы ылғалдықты $(60\pm 5)\%$ сақтай отырып кептірілді. Жиналған шикізаттың құрамында топырақтың қатты бөліктеріне, кір, шаң, жәндіктердің болмауы қадағаланды. Жиналған шикізаттың құрамында топырақтың қатты бөліктері, 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.

Lepidium latifolium L. дәрілік өсімдік шикізатына фармогностикалық талдау жасалынды:

- макроскопиялық белгілеріне қарай сабағы тармақталған. Жапырақтары былғары, ұзынша, тұтас сұр-жасыл түсті. Жертаған жапырақтары ұзын сағапты жапыраққа тарылған, эллипс тәрізді, ара тісті, ені 1-2 см, ұзындығы 3-5 см. Үстіңгі жапырақтары сағақсыз, кішкентай. Гүлдері кішкентай ақ түсті;

- микроскопиялық белгілері бойынша сабақтың қимасы дөңгелек, тангенциалды қабырғалары қалындаған. Сабағының орталық бөлігін өзегі алып

жатыр, оның жасушалары көп қырлы. Өзегі қор жиюшы тіндерімен сиппаталады. Жапырағы құрылымы көлденең қимасында дорсовентральды. Жапырақтың екі жағында түктері көп. Анизоцитарлы түктері жапырақтың екі эпидермисінде де кездеседі;

- сапалық және талдау нәтижесінде келесі биологиялық белсенді заттар анықталды: алкалоидтар, таниндер, антрахинондар, флавоноидтар, полисахаридтер, стероидтар, сапониндер, фенол қышқылдары, кумариндер. Стероидтар мен полисахаридтер сандық жағынан басым екендігі анықталды.

- *Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізатының технологиялық параметрлері: меншікті салмағы ($1,64 \pm 0,01$ г/см³), себілмелі салмағы ($0,35 \pm 0,01$ г/см³), кеуектілігі ($0,71 \pm 0,01$ г/см³), бөлектілігі ($0,24 \pm 0,00$ г/см³), шикізат қабатының бос көлемі ($0,78 \pm 0,01$ г/см³), экстрагентті жұту коэффициенті (3,45), экстрактивті заттар (54,71%) анықталынды.

Lepidium latifolium L. шикізатының сапа көрсеткіштері анықталынып, сапа спецификациясы жасалынды (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).

Lepidium latifolium L. өсімдігін ұзақ мерзімді зерттеу барысында алынған нәтижелер (25 ± 2)°С температура, (60±5)% салыстырмалы ылғалдылық және сақтау мерзімін 2 жыл деп белгілеуге мүмкіндік береді (Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы).

2 *Lepidium latifolium* L. дәрілік өсімдік шикізаты негізінде салыстырмалы түрде дәстүрлі және заманауи экстракциялау әдістерінің көмегімен экстракт түрлері алынды. Таңдалмалы классикалық: перколяция, заманауи: критикаға дейінгі жағдайдағы көмірқышқылды және ультрадыбысты экстракттары алынды. Алынған экстракттардың химиялық құрамының талдауы масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматография (Agilent MSD ChemStation) әдісімен жүргізілді.

Тиімді экстракт ретінде құрамында 40-тан астам қосындылары анықталған, оның ішінде негізгі компоненттері: фитостеролдар (кампестерол -2,80%, стигмастерол -1,76%, β - ситостерол – 12,71%), дитерпендер (фитол 7,30%), тритерпен (сквален -1,54%), Е витамині-5,54% анықталған критикаға дейінгі нүктедегі көмірқышқылды экстракт таңдалды және оның экстракциялау параметрлері анықталды: жұмыс қысымы 51 атм, температура 21°С, экстракциялау уақыты 11 сағат, шикізат арқылы экстрагент ағынының жылдамдығы 5-10 см³/сағ, шикізаттың ұсақталу дәрежесі 3-5 мм, бұл ретте шығымы 1,35% құрады.

Lepidium latifolium L. жер үсті бөлігінен көмірқышқылды экстракт алудың технологиялық схемасы жасалды.

Lepidium latifolium L. көмірқышқылды экстракттың сапа көрсеткіштері

анықталды: сипаттамасы, сәйкестендіру, құрғақ қалдық, кептіру кезінде салмақ жоғалту, ауыр металдар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, орау, таңбалау, тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әсері, β -ситостеролды ұстау уақыты - 18,7 мин; сандық анықтау - 12,71% .

Lepidium latifolium L. өсімдік шикізаты негізінде алынған көмірқышқылды экстракттың ұзақ мерзімді зерттеу бойынша нәтижелер алынды, сапа көрсеткіштерін анықтау нәтижелері бойынша айтарлықтай өзгерістер байқалмады (ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы №ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы).

3. *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракты негізінде гелге фармацевтикалық әзірлеу жүргізілді. Гель алудың оңтайлы құрамы, технологиясы әзірленді, оның құрамына мыналар кіреді: өсімдік тектес практикалық қолдануға арналған фармацевтикалық субстанция – көмірқышқылды экстракт (3 г), қосымша заттар: лецигель (1 г) - гель түзуші негіз, глицерин (10 г) – пластификатор, нипагин (20 г)0,04 г), нипазол (0,01 г) – консерванттар, тазартылған су. *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракт негізінде гель алу технологиясы жасалды.

Lepidium latifolium L. өсімдік шикізаты көмірқышқылды экстракты негізіндегі гелдің сапа көрсеткіштері анықталып, сапа спецификациясы және НҚ жасалынды (ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы).

Lepidium latifolium L. өсімдік шикізаты көмірқышқылды экстракты негізіндегі гелдің тұрақтылығын зерттеу нәтижелері ұзақ мерзімді жағдайларда: $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ температурада, салыстырмалы ылғалдылықта $(60\pm 5)\%$ сапа көрсеткіштерін анықтау нәтижелері бойынша айтарлықтай өзгерістер байқалмағанын көрсетті (ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы). Гелдің тұрақтылығын анықтау бойынша зерттеулер жалғасуда.

4. *Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізаты көмірқышқылды экстракты және оның негізіндегі гелдің қауіпсіздігі және аллергияға қарсы әсер көрсетпейтіндігі анықталынды. Зерттеу нәтижесінде *Lepidium latifolium* L. өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстракттың майлы ерітіндісін жаққан тері аймағында 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.

Lepidium latifolium L. көмірқышқылды экстракты және оның негізіндегі гел іс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына жатады, сондықтан фармацевтика өндірісіне субстанция және дәрілік зат ретінде ұсыну мақсатында клиникалық зерттеулер жүргізуге ұсынылу мүмкіндігі дәлелденді.

Lepidium latifolium L. өсімдік шикізатының көмірқышқылды экстракты және оның негізіндегі гел клиникалық маңызды микроорганизмдерге қарсы айқын әсерге ие: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, сонымен қатар айтарлықтай қабынуға қарсы белсенділікті көрсетеді.

5. *Lepidium latifolium* L. көмірқышқылды экстракты және оның негізіндегі гель өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесі жасалды.