

Аширов Мурат Зулпидиновичтың

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

«Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндерінен фитосубстанция алу технологиясы және оның негізінде дәрілік қалып жасау»

тақырыбында орындалған диссертациялық жұмысының

АНДАТПАСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Қазақстанда фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың 2020-2025 жж. арналған кешенді жоспары аясында бірқатар ірі фармацевтикалық өндірістерді іске қосу жоспарланған. Бұл шаралар дәрілік заттар өндірісінің көлемін арттырып қана қоймай, жоғары білікті мамандарды даярлауға, тұрақты жұмыс орындарын құруға және отандық өндіріс әлеуетін нығайтуға мүмкіндік береді. Мемлекет басшысы Қасым-Жомарт Тоқаевтың «Әділетті Қазақстанның экономикалық бағдары» атты Қазақстан халқына Жолдауында еліміздің басты міндеті ретінде мықты өнеркәсіптік негіз құру, жаңа отандық өндірістер ашу және ел экономикасын өзін-өзі толық қамтамасыз ететін деңгейге жеткізу баса айтылған.

Қазақстанда қажетті дәрілік субстанцияларды өндіретін кәсіпорындардың аздығы мен шетелдік шикізаттарға тәуелділік дәрілік өсімдіктерді балама шикізат көзі ретінде қарастырудың маңыздылығын айқындайды. Бұл бағыт фармацевтикалық тәуелсіздікті қамтамасыз етіп қана қоймай, отандық өндірістің дамуына және табиғи ресурстардың тиімді пайдаланылуына мүмкіндік береді.

Сонымен қатар, өсімдік тектес фармацевтикалық препараттар халықаралық фармацевтика нарығында жетекші орынға ие болуда. Бұл өсімдік препараттарының табиғилығы, қолжетімділігі және жанама әсерлерінің аздығы сияқты маңызды артықшылықтарымен байланысты. Отандық өсімдік шикізатына негізделген дәрілік препараттар өндіру Қазақстанның фармацевтикалық саласындағы бәсекеге қабілеттілігін арттырып, халық денсаулығын жақсартуға үлес қосады.

Қазіргі уақытта дәрілік өсімдіктерге тұтынушылық сұраныстың артуының тұрақты тенденциясы байқалады. ДДҰ мәліметтері бойынша, әлем тұрғындарының шамамен 80% - ы табиғи дәрі-дәрмектерді пайдаланады. Әлемдік өсімдік дәрілік заттар нарығында өсімдік тектес құралдардың үлесі шамамен 50% -ы. құрайды және бірнеше жылдан кейін дәрілік заттардың жалпы көлеміндегі өсімдік тектес препараттардың үлес салмағы 60% - дан асады деп болжанады.

Соңғы уақыттарда дәстүрлі белгілері мен пайдалы қасиеттері арқылы ерекшеленетін мәдени өсімдіктердің жаңа түрлерін қолдануға қызығушылық артуда. Сондай өсімдік шикізаттарының бірі – темекі дәндері, әлемдік зерттеушілердің ерекше қызығушылығын тудырды. Шетелдік ғалымдардың зерттеу нәтижелері темекі дәндерінде антиоксиданттар мен флавоноидтар сияқты әртүрлі биологиялық белсенді заттар бар екенін дәлелдеп отыр. Бұл

ретте, шетелдік ғалымдардың зерттеулеріне жүгінетін болсақ, темекі дәндерінде антиоксиданттар мен флавоноидтар сияқты әртүрлі биобелсенді заттар бар. Бұл компоненттер антиоксидантты және микробқа қарсы қасиеттерге ие болуы мүмкін, шикізаттан алынатын субстанцияларынан антисептикалық және қабынуға қарсы компоненттер ретінде зерттеуге қызығушылық тудырады.

Темекі дәндері – қоректік заттардың бай қоймасы. Бұл өнім омега–3 және омега–6 май қышқылдарының, линол, линолен және фолий қышқылдарының, сондай-ақ А, Е, С, К дәрумендерінің және калий, кальций, магний, мырыш, мыс, марганец, темір, фосфор, натрий сияқты пайдалы минералдардың көзі болып табылады. Темекі дәні майының жоғары биологиялық белсенділігі оның құрамындағы олигомерлі проантоцианидин сияқты биофлавоноидтарға байланысты, бұл қосылыс жасушалардың деградациясына жол бермейтін күшті антиоксидант ретінде танылған. Клиникалық зерттеулер нәтижесінде темекі дәндері процианидиндерінің антиоксиданттық қасиеттері С дәруменінен 20 есе, ал Е дәруменінен 50 есе күшті екені анықталған. Сонымен қатар, темекі дәні майы Е дәруменінің көзі ретінде Р дәрумендерінің синергисті қызметін атқарады және мембраналық фосфолипидтерге әсер ете отырып, полиқанықпаған май қышқылдарының липопероксидациясын тежейді. Майдың қарқынды жасыл түсін анықтайтын хлорофилл өсімдік пигменті қалыпқа келтіруші әсерге ие, негізгі метаболизмді жақсартып, зақымдалған тіндердің түйіршіктелуі мен эпителизациясын ынталандырады. Сонымен қатар, ол гепатопротекторлық әсер көрсетіп, бүйрекке оң ықпал етеді және қатерлі ісік ауруларының алдын алады.

Тері ауруларын емдеуде темекі дәні майын қолдану – оның сан алуан емдік әсерлерге ие болуымен және бай құрамымен түсіндіріледі. Темекі дәні майы теріні жұмсартатын, қартаюға қарсы, теріні қалпына келтіретін, жасартатын, ылғалдандыратын қасиеттерге ие, сонымен қоса, бұл өнім организмге – бактерицидтік, қабынуға қарсы, антиоксиданттық, иммуностимуляторлық, микробқа қарсы, холеретикалық, жалпы нығайтушы, зәр айдайтын әсерлер көрсетеді.

Қазіргі уақытқа дейін темекі дәндерінің майы негізінен бояу және химия өнеркәсібінде техникалық мақсаттарда қолданылған.

Соңғы жылдары әлемдік парафармацевтикалық өнімдер нарығында темекі дәндерінің майы көбірек пайда болды. Темекі дәндері полиқанықпаған май қышқылдарына бай, сондықтан емдік және емдік-профилактикалық құралдарды жасау үшін биологиялық белсенді липидті кешендер ретінде үлкен қызығушылық тудырады.

Біздің республикамызда осы уақытқа дейін темекі дәндерінің жергілікті сортынан фармацевтикалық субстанция алу және оны дәрілік шикізат көзі ретінде қолдану мүмкіндігі зерттелмеген.

Осылайша, темекі дәні майының фармакологиялық қасиеттерін ескере отырып, темекі дәндерінен теріні тегіс, жұмсақ және барқыт тәрізді ететін, эпидермис жасушаларының тез қалпына келуіне ықпал ететін, күшті антиоксидант ретінде отандық тиімді және қауіпсіз табиғи дәрілік

препараттарды жасау – фармацевтикалық технология үшін өзекті мәселе болып табылады.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: *Nicotiana tabacum* L. өсімдік дәндерін шикізат көзі ретінде фармакогностикалық, фитохимиялық және технологиялық зерттеу, өсімдік фармацевтикалық субстанция алу және оның негізінде дәрілік қалып технологиясын жасау.

Зерттеудің міндеттері:

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын фармакогностикалық және фитохимиялық талдау;

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатынан өсімдік фармацевтикалық субстанция алудың тиімді технологиясын жасау және оны стандарттау;

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының компоненттік құрамын, өткір уыттылығын және фармакологиялық белсенділігін анықтау;

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы қосылған дәрілік зат технологиясын жасау және стандарттау;

- Жақпамай алудың техника-экономикалық негіздемесін жасау.

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

Зерттеу объектілері: Алқалар тұқымдасына жататын темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндері өсімдік шикізаты; темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндері өсімдік шикізатынан алынған өсімдік фармацевтикалық субстанциясы; ультрадыбыстық, көмірқышқылдық тәсілмен алынған экстрактар, төменгі температурада сығындау арқылы алынған май және осы май негізінде дайындалған жақпамай.

Зерттеу пәні: өсу аймағына талдау жүргізу, *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатының фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау және оны стандарттау, ультрадыбыстық, көмірқышқылдық тәсілмен алынған экстрактар, төменгі температурада сығындау арқылы алынған май өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын алу технологиясын әзірлеу және олардың фитохимиялық құрамы мен биологиялық белсенділігін зерттеу. Төменгі температурадағы престоу әдісімен алынған өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қауіпсіздігі мен фармакологиялық қасиеттерін зерттеу. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай алу технологиясын әзірлеу және стандарттау.

Қорғауға шығарылатын негізгі нәтижелер:

1) *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын фармакогностикалық зерттеу және стандарттау нәтижелері;

2) *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатынан өсімдік фармацевтикалық субстанциясы алу технологиясын әзірлеу және стандарттау нәтижелері;

3) *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қауіпсіздігі мен фармакологиялық тиімділігін зерттеу нәтижелері;

4) *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай дайындау және технологиялық, биофармацевтік зерттеу нәтижелері.

Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы

Nicotiana tabacum L. өсімдігін дәрілік шикізат көзі ретінде фармакогностикалық, технологиялық зерттеулер жүргізілді. Дәрілік шикізат көзі ретінде зерттеу үшін осы кезге дейін зерттелмеген өсімдіктің дәндері таңдалды. Темекі өсімдік шикізатын идентификациялау бойынша жұмыстар орындалып, сараптау анықтамасы алынды.

Шикізатты жинау, кептіру және сақтау технологиясы «Зерде Фито» ЖШС-не (Шымкент қ.) өндірісіне енгізілді.

Nicotiana tabacum L. өсімдігі дәндеріне макроскопиялық және микроскопиялық зерттеулер жүргізілді. Зерттеулер нәтижесінде өсімдіктің негізгі анатомиялық-морфологиялық ерекшелік белгілері анықталды. Өсімдік шикізатын экстракциялау әдісін таңдау және биологиялық белсенді заттардың толық сығындылауын қамтамасыз ету үшін *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатының фармацевтика-технологиялық параметрлері анықталды. Анықталған көрсеткіштер экстракция әдісін таңдау, шикізат пен еріткіштің мөлшерін есептеу үшін қолданылды.

ҚР МФ талаптарына сәйкес өсімдік шикізатына тауарлық талдау жүргізілді. Талдау нәтижелері *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатының тауарлық көрсеткіштері нормативті құжат талаптарына сәйкес екенін көрсетті. Шикізат «Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы министрлігінің Агроөнеркәсіптік кешендегі мемлекеттік инспекция комитеті» талаптарына сәйкес тиісті ресми процедуралардан өтті, мәлімделген карантиндік зиянкес организмдерден таза және қолданысындағы фитосанитарлық ережелеріне сәйкес келеді деп рәсімделді.

Nicotiana tabacum L. өсімдігі дәндерін фитохимиялық зерттеу жүргізілді. Өсімдік шикізаты дәндерінде атомдық-абсорбциялық спектроскопия әдісімен минералды заттар құрамы, газ хроматографиялық әдіспен аминқышқылдарының және май қышқылдарының құрамы зерттелді. *Nicotiana Tabacum* L. дәндерінің минералдық құрамын зерттеу нәтижелері бойынша 9 макро-микроэлементтер анықталды және темекі дәндерінде калий (271,4250 мкг/мл), магний (87,30 мкг/мл) және кальций (42,50 мкг/мл) минералдарының жеткілікті жоғары концентрациясы анықталды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізаты дәндеріндегі амин қышқылдарының құрамы газхроматографиялық әдіспен зерттелді. Талдау нәтижесінде зерттелетін объектіде 20 аминқышқылдары бар екені анықталды. Олардың ішінде 10-ны алмаспайтын амин қышқылдары (лейцин, валин, изолейцин, треонин, метионин, фенилаланин, лизин, триптофан, орнитин, гистидин).

Nicotiana tabacum L. дәндерінде май қышқылдарының құрамы газды хроматографта ГХ-1000 (Chromos, Ресей) анықталды. Өсімдік дәндерінде қаныққан май қышқылдары ретінде пальмитин және стеарин қышқылдары, моноқанықпаған май қышқылы ретінде олеин қышқылы бар екендігі белгілі болды. Май қышқылдардың негізгі бөлігі қанықпаған қышқылдардан тұрады, полиқанықпаған қышқылдар арасында өсімдік шикізатында линол май қышқылдары басым екендігі анықталды.

Nicotiana tabacum L. дәндерінің қауіпсіздігін анықтау бойынша зерттеулер жүргізілді. Зерттеу нәтижелері *Nicotiana Tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатында радионуклидтердің концентрациясы бекітілген мөлшерден жоғары емес екендігін көрсетті.

Nicotiana tabacum L. дәндерінде ауыр металдардың концентрациясы «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар» құжаттарында көрсетілген нормативті көрсеткіштерден жоғары емес екенін көрсетті.

Өсімдік шикізатының микробиологиялық тазалығы ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В санаты талаптарына сай келетіндігі анықталды.

Nicotiana tabacum L. дәндеріндегі органикалық қосылыстардың сапалық және сандық құрамы анықталды. Жоғары эффективті сұйықтықтық хроматография әдісімен алынған хроматограммада полярлы және полярлы емес заттардың болуы байқалады, бұл заттардың толық шындалуын көрсетеді. Хроматограммада 254 нм толқын аумағында сіңіру кезінде 70% этанолды сығындыда 1–6 мин және 10–18 мин аймақтарында полярлы заттардың болуы көрінеді. Бұл зерттеу аймағында негізінен флавоноидтар, гликозидтер және қант анықталады. Ал 20–25 мин аймақтарында полярлы емес заттардың болуы байқалады: монотерпендер, сесквитерпендер, алифатты қосылыстар және майлы заттар.

Nicotiana tabacum L. өсімдік дәндерін стандарттау жүргізілді және өсімдік шикізатына сапа көрсеткіштері әзірленді.

Темекі дәндерінің тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау ұзақ мерзімді сақтау жағдайында 24 ай бойы жүргізілді.

Ұзақ мерзімді сақтау кезінде темекі дәндерінің бақылауға алынған үш сериясында да айтарлықтай өзгерістер анықталмады, бақыланған көрсеткіштер 24 ай бойы сақтау мерзімінде тұрақты екенін көрсетті. *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатының сақтау мерзімі 24 ай (2 жыл) болып белгіленді.

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізаты дәндерінен биологиялық белсенді заттар бөліп алу технологиясын жасау бойынша зерттеулер жүргізілді. Темекі дәндерінен ультрадыбыстық экстракция, көмірқышқылдық экстракция әдістерімен қою экстракт және төменгі температурадағы престеу әдісімен темекі майы алынды.

Nicotiana tabacum L. дәндерінен алынған экстракттар мен темекі майын алу технологиялары және шығым мөлшеріне салыстырмалы талдау жүргізілді.

Талдау нәтижесі ультрадыбыстық экстракция тәсілімен 8 сағат сығындау кезінде алынған экстрактың мөлшері 0,35% құрады; көмірқышқылдық сығындау арқылы 11 сағатта алынған экстрактының мөлшері - 0,72% және төменгі температурада престеу арқылы 1 сағатта 7,25%, экстракт алынғаны анықталды.

Темекі дәндерінен алынған өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың нормативті құжаттар талаптарына сәйкес сапалық көрсеткіштері анықталды.

Nicotiana tabacum L. дәндерінен алынған өсімдік субстанцияларының компоненттік құрамына салыстырмалы талдау жүргізілді.

Зерттеу нәтижесінде ультрадыбыстық экстракт құрамында 31; көмірқышқылдық экстракта – 41; темекі майында – 49 компоненттер анықталды және құрамында биологиялық белсенді қосылыстардың мөлшері темекі дәндерінің майында жоғары екендігі анықталды.

Nicotiana tabacum L. дәндерінен өсімдік фармацевтикалық субстанция алу кезінде өсімдік субстанциясының технологиялық шығымын және биологиялық белсенді қосылыстардың толық сығындалуын ескере отырып, әрі қарай зерттеулерге темекі дәндері майы таңдалды.

Nicotiana tabacum L. дәндерінен май алудың тәжірибелік технологиясы «Фитолеум» ЖШС кәсіпорнында енгізілді. *Nicotiana Tabacum* L. дәндері өсімдік фармацевтикалық субстанцияның идентификациясы, ерігіштігі, салыстырмалы тығыздығы, сыну көрсеткіші, қышқылдану саны, сабындану саны, йод саны, бөгде майлар, бос май қышқылдары, гидроксил саны, микробиологиялық тазалығы, орамдау және γ -токоферолдың сандық мөлшері анықталды. Темекі майы құрамындағы γ -токоферолдың сандық мөлшерін анықтау Agilent 5977A қос арналы масс-спектрометрмен жабдықталған Agilent 7890B газ хроматографында жүргізілді.

Зерттеу нәтижесінде алғаш рет темекі майының сапалық көрсеткіштерінің тұрақты мәндері белгіленді және әрі қарай осы өсімдік фармацевтикалық субстанцияның сапалық көрсеткіштері ретінде нормативті құжаттарға енгізуге қолданылады.

Nicotiana tabacum L. майының компоненттік құрамын анықтау бойынша зерттеулер жүргізілді. Газды хромато-масс-спектрометрия әдісімен өсімдік фармацевтикалық субстанция құрамында 49 компонент анықталды және негізгі фармакологиялық әсер ететін қосылыстар: Vitamin E (2,08%), Stigmasterol (0,87%), γ -Sitosterol (1,33%), Stigmasta-3,5-dien (0,63%), Cholesta-6,22,24-triene, 4,4-dimethyl (0,30%), Squalene (0,90%) анықталды.

Фурье түрлендіруі бар Раман спектроскопиясы әдісімен *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанцияның функционалдық топтары анықталды: алифатикалық қатар (731 см^{-1}); С-О-С жай және күрделі эфирлердің байланыстары ($849, 875$ және 920 см^{-1}); карбон қышқылдары (976 см^{-1}); хош иісті сақиналар (1072 және 1079 см^{-1}), карбон қышқылдарының тұздары (1270 және 1304 см^{-1}); метил және метилен топтарын (1439 см^{-1}); С = С байланысы (1658 см^{-1}); альдегидтер тобы (1748 см^{-1}).

Газды хроматография әдісі арқылы *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының май қышқылдары құрамы анықталды. Өсімдік фармацевтикалық субстанциядағы қаныққан және қанықпаған май қышқылдарының жалпы мөлшері сәйкесінше 11,7% және 85,5% құрады. Қанықпаған май қышқылдарының ішінде ең көп шығымы линол қышқылы (71,73%) және олеин қышқылы (13,77%), ал қаныққан май қышқылдарының арасында пальмитин қышқылы (8,06%) табылды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қауіпсіздігінн, зиянсыздығын және тиімділігін анықтау бойынша зерттеулер

жүргізілді. Темекі майының фармакологиялық тиімділігін зерттеу нәтижесі айқын антиоксидантты, қабынуға және микробқа қарсы белсенділік көрсетті.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының созылмалы уыттылықты зерттеу кезінде өсімдік фармацевтикалық субстанциясының уыттылығы төмен» (V класс - аз уытты), жануарлардың мүшелері мен тіндерін морфологиялық және анатомиялық зерттеулер нәтижелерінде препараттың улы әсері жоқ екенін анықталды.

Алынған нәтижелер *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын БФС ретінде пайдалану мүмкіндігін бар екендігін көрсетті.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын сынау және сақтау мерзімдерін анықтау ұзақ мерзімді сынақтар жағдайында 24 ай бойы келесі параметрлер бойыншы анықталды: сипаттама, идентификация, сапалық реакциялар, бөгде қоспалар, кептіру кезінде массаның жоғалуы, сандық анықтау» және микробиологиялық тазалығы.

Ұзақ мерзімді сақтау кезінде өсімдік фармацевтикалық субстанцияның негізгі сапалық көрсеткіштері тұрақты екені анықталды және сақтау мерзімі 24 ай (2 жыл) болып белгіленді.

Қазақстан Республикасында қолданылатын жұмсақ дәрілік қалыптар нарығын талдау мақсатында ҚР мемлекеттік тізілімінде тіркелген дәрілік препараттар номенклатурасына талдау жүргізілді. ҚР фармацевтикалық нарығында жұмсақ дәрілік қалыптардың тіркелген барлық санының 92% жақын және алыс шетелдерден импортталатыны анықталды. ҚР дәрілік құралдар реестрі 417 жұмсақ дәрілік қалыптар тіркелген, бұл тіркелген дәрілік препараттардың жалпы санының 5% - ын ғана құрайды.

Жұмсақ дәрілік қалыптардың ішінде жақпамайлар жетекші орын алады- 39%; кремдер- 28%, гельдер – 29%, линименттер – 2%, пасталар – 2% құрайды.

ҚР Мемлекеттік дәрілік құралдар реестрінде *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлар тіркелмеген. Бұндай дәрілік қалыптар Қазақстанда өндірілмейді және шетел фармацевтикалық өндірушілерден импортталмайды.

ҚР нарығындағы жұмсақ дәрілік құралдардың отандық өндірушілері: АО «Нобел АФФ» (2.4%), ТОО Шаншаров-Фарм (1.91%), ТОО Фармация 2010 (2.4%) болып отыр.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясымен жақпамай құрамын және технологиясын жасау бойынша зерттеулер жүргізілді. Өндірістік технологияда кең қолданылатын негіздер номенклатурасын қолдана отырып, қосымша заттардың әртүрлі үйлесімі арқылы өсімдік фармацевтикалық субстанциямен жақпамайдың 10 лабораториялық үлгілері дайындалды. Ең оңтайлы негізді таңдау үшін жақпамай үлгілері консистенциясы, майлылығы, жағылу сипаты және дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы бойынша салыстырылды. Технологиялық қасиеттері бойынша эмульсиялық негізде дайындалған жақпамай таңдалды.

Жағар майдың сапа көрсеткіштері ҚР ДСМ 2021 жылдық 16-ақпанындағы № ҚР ДСМ-20 және ҚР МФ I, т.1 «Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар» жалпы мақаласына сәйкес *Nicotiana tabacum* L. өсімдік

фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың сапа спецификациясы және рұқсат етілген ауытқу нормаларының мөлшері анықталды. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың сапа көрсеткіштері жоғарыда көрсетілген талаптарға сәйкес екендігі анықталды.

Nicotiana Tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясымен дайындалған жақпамайдың техника-экономикалық көрсеткіштері есептелді. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай өндірісінің ТЭН-ін есептеу кезінде өнімнің бір бірлігінің толық өзіндік құны, өндірістік өзіндік құны, әкімшілік шығындар және коммерциялық шығындар есептелді. Жобаның өтелімділігі 3 жыл 5 ай және таза пайданың көлемі 30% болатыны анықталды. Өнімнің техника-экономикалық негіздемесі өнеркәсіптік масштабта жақпамай шығару шығару рентабельді болатынын көрсетеді.

Ғылыми жаңалықтың негіздемесі

Алғаш рет Қазақстанда:

- алқалар тұқымдасына жататын *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатына фармакогностикалық және фармацевтика - технологиялық зерттеу жүргізілді және сапа көрсеткіштері мен тұрақтылығы анықталып, стандартталды;

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатынан ультрадыбыстық және критикаға дейінгі жағдайларда көмірқышқыл газымен экстракциялау әдістерімен экстракттар, сондай-ақ төменгі температурадағы престоу әдісімен өсімдік шикізатынан май алынды;

- биологиялық белсенді қосылыстардың кең спектрі бар және айқын микробқа қарсы, антиоксиданттық және қабынуға қарсы белсенділігі бар төменгі температурадағы престоу әдісімен алынған май - оңтайлы өсімдік фармацевтикалық субстанциясы ретінде таңдалды;

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қауіпсіздігі мен тиімділігіне зерттеулер жүргізілді, сондай-ақ *in vitro* және *in vivo* зерттеулерде өсімдік фармацевтикалық субстанциясының айқын микробқа қарсы антиоксиданттық және қабынуға қарсы белсенділіктері дәлелденді;

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың оңтайлы технологиясы жасалды және сапалық көрсеткіштері бағаланды, сақтау мерзімі анықталды;

Зерттеудің ғылыми жаңалығы «Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК 04.06.2020 жылғы тіркеу номері № 35232 «Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндерінен көмірқышқылды экстракт алу тәсілі» өнертабысқа және 15.12.2023 жылғы тіркеу номері №9236 «Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндерінен май алу тәсілі» пайдалы модельге патентімен расталды (Д, Е қосымшалары).

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңызы:

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясы ұсынылды. Өсімдік шикізаты Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі әкімі Е.Нұрмаханов және ЖК «Чеботова А.Н.» директорының №64-02, 14.02.2019 ж. анықтамасымен идентификацияланды (Б қосымшасы);

- «Қазақстан Республикасы ауыл шаруашылығы министрлігі агроөнеркәсіптік кешендегі мемлекеттік инспекция комитетінің» аумақтық инспекциясы мемлекеттік мекемесінде зиянды карантиндік организмдердің болуына *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатына фитосанитариялық сараптама жүргізілді, фитосанитариялық сертификат нөмірі АА №1976202 (А қосымшасы);

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясы «Зерде-Фито» ЖШС енгізілді (В қосымшасы);

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясы «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, дәрілер технологиясы және фармакогнозия кафедрасына енгізілді (О қосымшасы).

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатынан төменгі температурадағы престеу әдісімен май алу тәсілі әзірленді және «Ardo Fito» ЖШС тәжірибелік өндірісіне НҚ жобасы енгізілді (Ж қосымшасы);

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатынан критикаға дейінгі жағдайларда көмірқышқыл газымен экстракциялау әдісімен экстракт алу тәсілі әзірленді және «ДПӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС тәжірибелік өндірісіне технологиялық регламент енгізілді (Г қосымшасы);

- Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндерінен өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алудың оңтайлы технологиясы «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, фармация кафедрасына енгізілді (П қосымшасы);

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлар алудың оңтайлы құрамы мен технологиялық схемасы әзірленді және «DOSFARM» ЖШС енгізілді (К қосымшасы);

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы негізінде алынған жақпамайдың НҚ жобасы әзірленді (Л қосымшасы);

- *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы негізінде жақпамай алу өндірісінің технологиялық нұсқаулығының жобасы әзірленді және «DOSFARM» ЖШС бекітілді (М қосымшасы);

- *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алу және құрамына өсімдік фармацевтикалық субстанциясы қосылған жақпамай өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесінің жобасы «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КеАҚ фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасына енгізілді (Н қосымшасы).

Докторанттың қосқан жеке үлесі

Диссертациялық жұмыстың барлық эксперименттік нәтижелерін автордың өзі жүргізді, бұл ізденушінің фармацевтикалық ғылымдарға қосқан жеке үлесін көрсетеді.

Докторант өз бетінше отандық және шетелдік әдебиеттерге шолу және талдау жасады, қойылған міндеттерге сәйкес эксперименттік зерттеулер жүргізді. Мұны заманауи жабдықтар мен әдебиеттерді пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған зерттеу нәтижелері растайды.

Зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы мен негізділігі орындалған жұмыстардың отандық өндірістің жаңа дәрілік заттарын әзірлеу жөніндегі фармацевтика ғылымы мен практикасының өзекті міндетін шешуге бағытталғандығымен, заманауи зерттеу орталықтарында зерттеулерді орындаумен және нормативтік құжаттардың жобасын әзірлеумен расталады.

Қорытындылар

Диссертациялық жұмыс *Nicotiana tabacum* L. шикізатын кешенді фармакогностикалық және фармацевтика - технологиялық зерттеу, стандарттау, сондай-ақ өсімдік фармацевтикалық субстанцияны тиісті түрде әзірлеуге арналған. Дәрілік өсімдік шикізатының жаңа түрлерін терең зерттеу және енгізу, сонымен қатар оның негізінде өсімдік фармацевтикалық препараттарды әзірлеу бәсекеге қабілетті дәрілік препараттарды жасау арқылы импортты алмастыратын дәрілік заттарды өндірудің маңызды бағыты.

Биологиялық белсенді заттардың перспективті көздерінің бірі - Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарақов ауылы аумағында мәдени өсірілетін, өнеркәсіптік пайдалану үшін жеткілікті шикізат базасы бар *Nicotiana tabacum* L. өсімдігі.

«Дәрілік өсімдіктерді жинаудың тиісті тәжірибесі» (ГАСР) талаптарының негізгі қағидаттарына сәйкес *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын жинау және дайындау жұмыстары жүргізілді. *Nicotiana tabacum* L. дәндеріне фармакогностикалық талдау жүргізілді. Биологиялық белсенді заттарды максималды алу мақсатында экстракциялаудың тиімді технологиясын анықтау үшін өсімдік шикізатының фармацевтика-технологиялық параметрлері зерттелді. *Nicotiana tabacum* L. шикізатында сапалы және сандық талдау барысында флавоноидтардың, алколоидтардың, полисахаридтердің, кумариндердің, бос органикалық қышқылдардың және фенолдық қосылыстардың бар екені анықталды. Дәрілік өсімдік шикізатының минералды және аминқышқылдық құрамын зерттеу жүргізілді. Алынған нәтижелер негізінде *Nicotiana tabacum* L. дәндеріне биологиялық белсенді заттарының жалпы сандық және ерекше белсенді заттарының мөлшері анықталды: А дәрумені – 9,7 %, Е дәрумені – 12,6 % және т.б. *Nicotiana tabacum* L. дәндеріне сапа сипаттамасы беріліп, сапа көрсеткіштері айқындалды. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатының (25 ± 2) °С температурада және (60 ± 5) % салыстырмалы ылғалдылықта ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеу нәтижелері бойынша сақтау мерзімі 24 ай.

Nicotiana tabacum L. дәндерінен ультрадыбыстық экстракция, көмірқышқылдық экстракция әдістерімен қою экстракт және төменгі температурадағы престеу әдісімен темекі майы алынды. Алынған өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың компоненттік құрамы мен биологиялық белсенділігі зерттелді. Жүргізілген зерттеулер нәтижелері негізінде жақпамай өндірісі үшін антивирустық, антиоксиданттық және қабынуға қарсы белсенділіктерге ие төменгі температурадағы престеу әдісімен алынған өсімдік фармацевтикалық субстанция таңдалды. *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияның сапа спецификациясы әзірленді: сипаттамасы, Е дәруменін идентификациялау,

ерігіштік, кептірген кезіндегі масса жоғалтуы, ауыр металдар, микробиологиялық тазалық, Е дәруменін сандық анықтау, орамдау, таңбалау, тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі және негізгі фармакологиялық әсері. Ұзақ мерзімді сынақ жағдайында (25 ± 2) °C температурада және (60 ± 5) % ылғалдылықта үш серия бойынша сақтау мерзімі 2 жыл деп белгіленді. Е дәруменін сандық анықтаудың әдістемесін валидациялау жүргізілді, валидациялық сипаттамалар: сызықтылық, спецификалықтық, дәлдік және қайта өндіруге қатысты бағаланды. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының созылмалы уыттылықты зерттеу кезінде өсімдік фармацевтикалық субстанциясының уыттылығы төмен» (V класс - аз уытты), жануарлардың мүшелері мен тіндерін морфологиялық және анатомиялық зерттеулер нәтижелерінде препараттың улы әсері жоқ екені анықталды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясымен жақпамай құрамын және технологиясын жасау бойынша зерттеулер жүргізілді. Өндірістік технологияда кең қолданылатын негіздер номенклатурасын қолдана отырып, қосымша заттардың әртүрлі үйлесімі арқылы өсімдік фармацевтикалық субстанциямен жақпамайдың 10 лабораториялық үлгілері дайындалды. Ең оңтайлы негізді таңдау үшін жақпамай үлгілері консистенциясы, майлылығы, жағылу сипаты және дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы бойынша салыстырылды. Технологиялық қасиеттері бойынша эмульсиялық негізде дайындалған жақпамай таңдалды.

Жақпамайдың сапа көрсеткіштері ҚР ДСМ 2021 жылдық 16-ақпанындағы № ҚР ДСМ-20 және ҚР МФ I, т.1 «Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар» жалпы мақаласына сәйкес *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың сапа спецификациясы және рұқсат етілген ауытқу нормаларының мөлшері анықталды. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың сапа көрсеткіштері жоғарыда көрсетілген талаптарға сәйкес екендігі анықталды.

Nicotiana Tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясымен дайындалған жақпамайдың техника-экономикалық көрсеткіштері есептелді. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай өндірісінің ТЭН-ін есептеу кезінде өнімнің бір бірлігінің толық өзіндік құны, өндірістік өзіндік құны, әкімшілік шығындар және коммерциялық шығындар есептелді. Жобаның өтелімділігі 3 жыл 5 ай және таза пайданың көлемі 30% болатыны анықталды. Өнімнің техника-экономикалық негіздемесі өнеркәсіптік масштабта жақпамай шығару шығару рентабельді болатынын көрсетеді.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері жарияланды және материалдарда баяндалды: «Биология, медицина және фармацияның даму перспективалары» Қазақстанның Тұңғыш Президенті – Елбасы Қоры мен Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының бастамасымен жас ғалымдар мен студенттердің VI Халықаралық ғылыми конференциясында (Шымкент, 2018), «Еуропалық зерттеулер: ғылым, білім және технологиядағы

инновациялар» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Лондон, 2019), «Медицина мен фармацевцияның заманауи аспектілері: білім, ғылым және тәжірибе» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Шымкент, 2019), «Ақанов оқулары: Денсаулық сақтау қызметтерімен жалпыға бірдей қамтуға қол жеткізудегі алғашқы медициналық-санитарлық көмектің рөлі» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Алматы, 2019), «Биология, медицина және фармацевцияны дамыту перспективалары» жас ғалымдар мен студенттердің халықаралық ғылыми конференциясында (Шымкент, 2020).

Жарияланымдар

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері 17 ғылыми жұмыста жарияланды, соның ішінде:

- Scopus мәліметтер базасына кіретін халықаралық журналдағы мақала – 1;
- Web of Science Core Collection мәліметтер базасына кіретін халықаралық журналдағы тезис – 1;
- Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар – 7;
- халықаралық ғылыми-практикалық конференциялар материалдарындағы мақалалар мен тезистер – 5;
- өнертабысқа және пайдалы модельге патент – 2;
- авторлық куәлік – 1.

Диссертацияның құрылымы және көлемі

Диссертациялық жұмыс компьютерлік терудегі машиналық мәтіннің 178 бет, 61 кесте, 47 сурет, 163 отандық және шетелдік әдебиеттерді, сондай-ақ қосымшаларды қамтиды. Жұмыс кіріспеден, әдеби шолудан, материалдар мен әдістерден, эксперименттік бөлімнің 4 бөлімінен, бөлімдер бойынша тұжырымдар мен қорытындылардан тұрады.