

Муканова Арайлым Бейбитқызының

6D110400 – «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)

дәрежесін алу үшін ұсынған

«Бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) шөбінен жаңа фитопрепараттардың
фармацевтикалық негіздемесін жасау» тақырыбында орындалған

диссертациялық жұмысының

АНДАТПАСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

Тиімді жұмысты қамтамасыз ету үшін денсаулық сақтау инфрақұрылымын дамыту Денсаулық сақтау жүйесінің және халық денсаулығын жақсартудың негізгі міндеттерінің бірі болып табылады («Денсаулық сақтау инфрақұрылымын дамытудың 2024-2030 жылдарға арналған тұжырымдамасы» Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2024 жылғы 12 маусымдағы № 454 қаулысы).

Халық денсаулығын нығайту мемлекеттің денсаулық сақтау саласындағы саясатының басым бағыты болып табылады. Фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған Кешенді жоспарына сәйкес (Қазақстан Республикасы Премьер-Министрінің 2020 жылғы 6 қазандағы № 132-ө өкіміне өзгерістер мен толықтырулар енгізу туралы) негізгі басымдықтардың бірі Қазақстан Республикасында өсетін өсімдіктер негізінде дәрілік препараттар өндірісін құру болып табылады.

Фармацевтика өнеркәсібін дамыту бойынша мақсаттарға қол жеткізу және міндеттерін іске асыру үшін биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде отандық табиғи шикізатты ұтымды, ресурс үнемдеу әдісін пайдалану бойынша толыққанды ғылыми-практикалық зерттеулер жүргізу қажет. Қазақстан Республикасының фармацевтика өнеркәсібінің серпінді өсуіне қарамастан, импортқа тәуелділік өзекті мәселе болып қала береді. Бұған Қазақстанда өндіруші елдердің болуы және дәрілік заттар нарығының құрылымы дәлел бола алады, өйткені республикада дәрілік заттардың отандық өндірісінің үлесі небәрі 14,9% құрайды [1].

Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, еліміздің аумағында өсетін *Scabiosa* тұқымдасына жататын кейбір келешегі зор өсімдік түрлерінің фитохимиялық құрамын зерттеу ерекше қызығушылық тудырады.

КСРО флорасы деректері бойынша, *Dipsacaceae* тұқымдасына *Caprifoliaceae* жанұясына жататын Жерорта теңізі елдерінде кеңінен таралған *Scabiosa* L. туысына шамамен 100-ге жуық түр жатады. Кейбір түрлері Қиыр Шығысқа дейін таралған, ал тұқымның оңтүстік шекарасы Шығыс Африка тауларымен шектеседі. Қазақстанда Алтайдан Солтүстік Тянь-Шаньға дейін *Scabiosa* L. тұқымдасының 7 түрі өседі, оның екеуі Орталық Қазақстан аумағында: *Scabiosa isetensis* L. (*Lomelosia isetensis* (L.) Sojak) және *Scabiosa ochroleuca* L. [2-4].

Scabiosa тұқымдасының өсімдік түрлері бактерияға қарсы, қабынуға қарсы, антиоксидант, десенсибилизация және антиконвульсант ретінде кеңінен қолданылады.

Өсімдік шикізаты көздерінің номенклатурасын кеңейту, инновациялық технологиялар негізінде бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) шикізатынан жаңа фитопрепараттар жасау фармацевтік зерттеулердің келешегі зор бағыты болып табылады.

Зерттеу мақсаты: Заманауи технологияларды қолдана отырып *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен экстракттардың технологиясын негіздеу, стандарттау және қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділігін анықтау.

Зерттеу міндеттері

1. *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен ультрадыбысты және микротолқынды әдістермен экстракттар алу.
2. *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының химиялық құрамын анықтау.
3. *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының ұтымды технологиясын және техника-экономикалық негіздемесін жасау.
4. *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттарының сапа көрсеткіштері мен сақтау мерзімін анықтау.
5. *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактың жалпы қауіпсіздігін бағалау және биологиялық белсенділігін анықтау.

Зерттеу әдістері: фармакопоялық және фармакопоялық емес әдістер (физикалық, физика-химиялық, фармацевтика-технологиялық, фармакологиялық, биологиялық), ақпараттық-аналитикалық, статистикалық, сондай-ақ талдаудың маркетингтік әдістері.

Зерттеу нысандары: дәрілік өсімдік шикізаты - *Scabiosa ochroleuca* L. шөбі;

Scabiosa ochroleuca L. ультрадыбыстық және микротолқынды әдісімен алынған қою экстракттары.

Зерттеу пәні: *Scabiosa ochroleuca* L. шикізатынан экстракттар алудың ұтымды технологиясы, олардың химиялық құрамын, қауіпсіздігін, тұрақтылығын және фармакологиялық зерттеу.

Диссертациялық жұмысты қорғауға шығарылатын нәтижелер

– *Scabiosa ochroleuca* L. өсімдік шикізатынан экстракттардың ұтымды технологиясы, химиялық құрамы және дайын өнімдердің тұрақтылығын зерттеу, сақтау мерзімін анықтау нәтижелері.

– Инновациялық әдістермен алынған экстракттардың қауіпсіздігін бағалау және биологиялық белсенділігін анықтау нәтижелері. Микротолқынды экстракция әдісімен алынған *Scabiosa ochroleuca* L. қою экстрактысын және ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған *Scabiosa ochroleuca* L. қою экстрактысын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі.

Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы

2024 жылға арналған Қазақстан фармацевтикалық нарығындағы дәрілік құралдар талдауы импортқа тәуелділікті көрсетті. Отандық өндіріс өнімдерінің үлесі тіркелген жалпы дәрілік құралдар көлемінің 14,9%-ын құрады. Өсімдік тектес дәрілік заттардың үлесі тіркелген жалпы дәрілердің тек 1,44%-ын құрады, бұл нарықтағы өсімдік тектес дәрілік заттардың үлесінің төмендегенін білдіреді: 2015 жылы бұл көрсеткіш 4%-дан астам болған. Бұл факторлар жиынтығымен, соның ішінде сату көлемінің төмендеуі, теңгенің

девальвациясы, өндірушілер мен тұтынушылардың қалауындағы өзгерістермен байланысты болуы мүмкін.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығынан сулы-спиртті ерітінділердің 20% -дан 70%-ға дейінгі алты түрлі концентрациядағы ерітінділерін экстрагент ретінде пайдаланып, мацерация әдісімен алынған экстракттардың компоненттік құрамын анықтау нәтижесінде осы қалдықтың өзінің құрамында кетондар, пиримидин туындылары, глюкопиранозидтер, қаныққан карбон қышқылы, қаныққан май қышқылдары, моносахаридтер, фитостерин, моносахаридтер сияқты биологиялық белсенді заттарға бай екенін анықталды. Алынған сулы-спиртті сығындылардың ішінде биологиялық белсенді заттарға ең бай құрам болып 70% спиртпен алынған сығынды табылды: оның құрамында 11 зат анықталды.

Scabiosa ochroleuca L. өсімдігінен экстракттар алудың оңтайлы технологияны әзірлеу мақсатында шикізаттың фармацевтика-технологиялық параметрлері эксперименталды түрде анықталды: меншікті салмағы, көлемдік салмағы, себілмелі салмағы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының бос көлемі, экстрагенттің сіңіру коэффициенті (су және 70% этил спирті үшін), бөлшектердің орташа мөлшері-5,5 мм, суды сіңіру коэффициенті-2,87. Спирт сіңіру коэффициенті (70 % этил спирті үшін) – 2,26. Зерттелетін шикізат көлемдік сипаттамалардың жоғары көрсеткіштеріне ие (көлемдік масса, кеуектілік).

Зерттеу нәтижесінде бозсары қотырот шикізаты үшін технологиялық параметрлер белгіленді және флавоноидтар сомасының максималды шығымын қамтамасыз ететін факторлар таңдалды: экстрагент ретінде 70% этил спирті ерітіндісі, шикізаттың ұнтақтау дәрежесі - 5 мм, шикізат:экстрагент қатынасы 1 : 10 ультрадыбысты экстракция үшін 25 минут 40 кГц жиілікте (25.12.2020 ж. №34786 өнертабысқа патент), ал микротолқынды экстракция үшін 3 минут, 360 Вт (25.12.2020 ж. №34786 өнертабысқа патент) құрады. Алынған мәліметтер негізінде биологиялық белсенді заттардың максималды шығымдылығымен өнімдерді екі жолмен алуға мүмкіндік беретін технологиялық үрдісті қарқындалтуға бағытталған инновациялық тәсілдерді қолдана отырып, экстракция технологиялары негізделген және әзірленген.

Бозсары қотырот шөбінен ультрадыбыстық және микротолқындық белсендіру арқылы мацерация әдісімен экстракттар алынды. Алынған масс-спектрлерді ашу үшін Wiley 7th edition және NIST'02 кітапханалары пайдаланылды (кітапханалардағы спектрлердің жалпы саны – 550 мыңнан астам).

Нәтижесінде, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың компоненттік құрамын зерттеу барысында анықталған негізгі қосылыстар саны жағынан микротолқынды экстракцияда - 46 қосылыс, ультрадыбысты экстракцияда – 43 қосылыс анықталды.

Scabiosa ochroleuca L. өсімдігінің жер үсті бөлігінен алынған экстракттар құрамындағы *Catechol* мен *Hydroquinone*-ды сандық анықтау әдістемесіне валидациялау жүргізілді. Орташа нәтижені анықтаудың қателігі *Scabiosa*

ochroleuca L. ультрадыбыстық экстракттағы *Catechol* үшін $4.24 \pm 1.14\%$ және *Hydroquinone* үшін $9.96 \pm 1.09\%$ құрайды.

Алынған экстракттарың микроэлементтік құрамын анықталды. Зерттеу нәтижелері бойынша *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарында микроэлементтік құрам бойынша ультрадыбыстық экстракта: цинк (10,15 мг/г), мыс (3,44 мг/г), темір (16,95 мг/г); микротолқынды спиртті экстрактта: марганец (9,20 мг/г), цинк (9,94 мг/г) көп мөлшерде кездесетіні анықталды.

Полифенолдар мен фенолкарбон қышқылдарының сандық мөлшерін анықтау жұмыстары бойынша полифенолдардың ең көп мөлшері микротолқынды спиртті экстрактың (18,41%) құрамында кездеседі. Ультрадыбысты экстракта фенолкарбон қышқылдары, оның ішінде кофе қышқылы (9,34%), галл қышқылы (8,50%) көп мөлшерде, ал микротолқынды экстракта кофе қышқылы (9,17%), галл қышқылы (8,34%), хлороген қышқылы (6,35%) құрайды.

ҚР МФ және «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпанындағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығының талаптарына сәйкес *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының келесі сапа критерийлері және рұқсат етілген шекті мөлшерлері бекітілді: сипаттамасы, сәйкестендіру, құрғақ қалдық, кептіргендегі шығыны, ауыр металдар, сандық анықтау, орау, таңбалау, тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әсері. Бозсары қотырот экстракттарының сапа спецификациясы жасалып, нормативті құжат жобасы жасалды.

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарына әртүрлі еріткіш жүйелерімен бөлу, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) және жоғары эффективті сұйықтық хроматография (ЖЭСХ) жүргізілді.

Зерттеу нәтижесінде экстракттардың микробқа қарсы және антиоксиданттық белсенділігі болуы мүмкін қосылыстардың әр түрлі топтарын бөлу мақсатында бес фракцияға бөлу жүргізілді: петролейн эфирі, дихлорметан, этилацетат, бутанол және су. Алынған фракцияларға жұқа қабатты хроматография жүргізу арқылы этилацетатты және дихлорметанды фракцияларға флавоноидтардың көп бөлінгенін анықтадық.

Бозсары қотырот шөбінен алынған экстракттардың этилацетатты және дихлорметанды фракцияларына жоғары эффективті сұйықтық хроматограммасымен (ЖЭСХ) талдауы жүргізілді. Экстракттағы флавоноидтарды және фенолкарбон қышқылдарын анықтауға арналған стандартты үлгілер 0.1 мг/мл концентрациядағы катехин, нарингин және галл қышқылы (аналитикалық стандарт, Sigma-Aldrich, USA) болды.

Сонымен, *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының этилацетатты және дихлорметанды фракциясын жоғары эффективті сұйықтық хроматограммасымен зерттеу жүргізу барысында ең көп концентрацияда этилацетатты фракцияда катехин (микротолқынды және ультрадыбысты

экстракцияда 0,51%) және нарингин (микротолқынды экстракцияда 1,27%, ультрадыбысты экстракцияда 1,30%) болғаны анықталды.

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының сақтау мерзімін ұзақ мерзімді (24 ай) зерттеу кезеңінде сандық және сапалық көрсеткіштері, микробиологиялық тазалығы мөлшер шегінде болды. Бақыланған зерттеу параметрлерінде айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Алынған нәтижелер бойынша $25\pm 2^\circ\text{C}$ температурада, салыстырмалы ылғалдылығы $60\pm 5\%$ көрсеткішінде, сақтау мерзімі 2 жыл деп белгілеуге мүмкіндік береді.

Ультрадыбысты және микротолқынды белсендіру арқылы мацерация әдісімен қою экстракттар алудың технологиялық сызбасы жасалды. Өндірістің барлық сатыларында қосымша заттар мен материалдар, аралық өнімдер, буып-түю материалдары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, қораптар мен заттаңбалар нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкестігіне бақыланды.

Scabiosa ochroleuca L. шикізатынан экстракттар алу технологиялық үрдісінің толық көлемде өткізілген валидациясы үрдістің тұрақтылығы мен қайталанғыштығын, сондай-ақ технологияның фармацевтикалық кәсіпорын «ЖАНАФАРМ» ДПӨ» ЖШС тәжірибелік-өндірістік серияларының ауқымына сәтті көшуін растады.

Scabiosa Ochroleuca L. экстракттарын өндірістік масштабта өндірудің мақсаттылығын растау үшін техника-экономикалық негіздемесі есептелді. 10000 құты үшін ең төменгі есептік баға: ультрадыбыстық экстракция үшін – 10 308 792 тг. құтының ең төменгі есептік бағасы – 1030 теңгені, микротолқындық экстракция үшін – 10 755 900 тг. құтының ең төменгі есептік бағасы – 1075 теңгені құрады. Инвестициялардың қайтарымдылығы 1 жыл, 9 ай.

Бозсары қотырот шөбінің экстрактының жедел, созылмалы уыттылықтары және аллергиялық қасиетін зерттеу Б.А. Атчабаров атындағы іргелі және қолданбалы ғылыми-зерттеу институтының виварийінде жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактын 500, 2000 және 5000 мг/кг мөлшерде тексіз ақ тышқандарға арнайы шприцпен тілінің түбіріне енгізгенде жануарлардың өлімі тіркелмеді, олардың қимыл қозғалыстары, диспепсиялық көріністер байқалмады, салмақ жоғалтпады, барлық рефлексдер сақталған. Тері реакциясын бақылау кезінде реакцияның болмауы және эритемалардың айқындығы байқалмады. Зерттеу кезінде үздіксіз зертханалық тышқандар бақылауда болды. Олардың белсенділіктері, жүндерінің бірқалыпты, жылтыр болып өсуі, қырқылған бүйір тері жабындысының тегіс қалпын сақтауы анықталды. *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактының жағу кезіндегі рұқсат етілген дозасы теріге тітіркендіргіш әсер көрсетпеді. Зертханалық жануарлардың ішкі мүшелерінің макроскопиялық визуалды және гистологиялық микроскопиялық зерттеулер нәтижесі көрсеткендей, зерттеліп отырған экстракт жануарлар ағзалары мен тіндерінде жалпы патологиялық және арнайы деструктивті өзгерістер болдырмады.

Тексіз ақ тышқандарға жүргізілген зерттеулер нәтижесі *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракты жануарлар ағзасына уыттылық әсері

жоқ және зиянды емес деген тұжырымға келдік. Кербер әдісі бойынша LD₅₀ есептелді. Hodge және Sterner және К.К.Сидоров жіктеуі бойынша, LD₅₀>5000 мг/кг іс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына, қосылыстардың 5 класына жатқызылды.

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының цитоуыттылық белсенділігін зерттеу *Artemia Salina* L. (Branchiopoda Crustacea) тест объектінде зерттелетін сынама мен улы заттардан тазартылған судағы (бақылау) артемияның өлген дернәсілдерінің арасындағы айырмашылықты белгілеуге негізделген әдістеме бойынша жүргізілді. Зерттеу жұмыстарының нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінің экстракттары 10, 5 және 1 мг/мл концентрациядағы үлгілердің барлығында *Artemia Salina* дернәсілдеріне айтарлықтай цитоуыттылық әсер көрсетпеді.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінің экстрактілеріндегі антиоксиданттардың жалпы мөлшері амперометриялық әдіспен анықталды. Нәтижесінде, ультрадыбысты және микротолқынды экстракттар үшін суда еритін антиоксиданттардың ең жоғары мөлшерлері (190,64 мг/100 г және 239,78 мг/100 г сәйкесінше) және майда еритін антиоксиданттардың ең жоғары мөлшерлері ультрадыбысты экстракт үшін 30,42 мг/100 г және микротолқынды экстракт үшін 33,79 мг/100 г алынды.

Зерттеулер нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактілерінің айтарлықтай антирадикалды белсенділік көрсететіні анықталды, бұл жалпы қабылданған DPPH әдісімен расталды. Микротолқынды және ультрадыбысты әдістермен алынған экстрактілер 0,1 және 0,25 мг/мл концентрациясында орташа белсенділік көрсетті, 0,5 мг/мл концентрациясында орташа белсенділіктен жоғары болды, ал 0,75 және 1 мг/мл концентрацияларында өте жоғары белсенділік байқалды. Экстрактілердің антиоксиданттық белсенділігін қосымша бағалау үшін FRAP әдісі қолданылды, бұл әдіс экстрактілердің қалпына келтіру потенциалын аскорбин қышқылымен салыстыруға мүмкіндік берді. Бұл әдіс бойынша ең жоғары белсенділікті 1,0 мг/мл концентрациясында микротолқынды экстракт көрсетті, нәтижесі 1,7701, бұл стандарт мәніне (1,7738) жақын. Ультрадыбысты экстракт те жоғары нәтиже көрсетті (1,7571), бұл оны аскорбин қышқылымен салыстыруға болатын белсенділік ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Алынған нәтижелер *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактілерінің жоғары биологиялық белсенділігін көрсетеді, бұл олардың антиоксиданттық және антирадикалды қасиеттері бар тиімді дәрілік құралдарды әзірлеудегі болашақта пайдалану перспективаларын ашады.

FRAP әдісі арқылы экстракттардың антиоксиданттық белсенділіктері көрсеткіштерінің корреляция коэффициентін анықтадық. Осылайша, зерттеу жұмыстарының нәтижелері *Scabiosa oshroleuca* L. ультрадыбыстық және микротолқынды спиртті экстракттары жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие, ал *Scabiosa oshroleuca* L. ультрадыбыстық және микротолқынды сулы экстракттары төмен антиоксиданттық белсенділікке ие деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді. *Scabiosa oshroleuca* L. экстракттарының антиоксиданттық белсенділіктері бойынша корреляциялық коэффициенті анықталды, барлық экстракттарда тізбектік тәуелділік бар.

Зерттеулер нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактілерінің грамм-оң микроорганизмдерге (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus haemophilus*, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Streptococcus pneumonia* ATCC 660) және грамм-теріс микроорганизмдерге (*Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790) қарсы бактерицидтік белсенділігі және *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida utilis*-ке қарсы фунгицидтік белсенділігі анықталды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен экстракттарды алу және зерттеу барысында алғаш рет:

- *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен микротолқынды және ультрадыбысты әдістермен экстракттар алынды;
- *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен микротолқынды және ультрадыбысты әдістермен алынған экстракттардың компоненттік құрамы анықталды;
- *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділіктері анықталды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы № 34786 «Антирадикальді белсенділігі бар бозсары скабиоза (*Scabiosa ochroleuca* L.) шөбінен ультрадыбысты экстракт алу тәсілі» атты өнертабысқа инновациялық патентімен (Тіркеме А) және №6401 «Антирадикалдық белсенділігі бар бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) шөбінен микротолқынды экстракт алу тәсілі» атты пайдалы модельге патентімен расталды (Тіркеме Б).

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңызы

Ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған *Scabiosa ochroleuca* L. қою экстрактының және микротолқынды экстракция әдісімен алынған *Scabiosa ochroleuca* L. қою экстрактының зертханалық регламенттері және дайын өнімдердің сапа спецификациясы жасалды (Тіркеме В, Тіркеме Г, Тіркеме Д, Тіркеме Е).

«ЖАНАФАРМ» ДДӨ» ЖШС базасында микротолқынды әсер ету арқылы биологиялық белсенді заттарды толыққанды шығара отырып, экстракттар алудың инновациялық тәсілдері өндіріске енгізілді (Тіркеме Ж).

Бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) дәрілік өсімдігінен алынған экстракттар бойынша ғылыми зерттеу жұмысының нәтижелері С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің (Тіркеме И), Қарағанды медицина университетінің (Тіркеме К), «Bolashaq» Академиясының (Тіркеме Л) оқу үрдісіне енгізілді.

Докторанттың қосқан жеке үлесі

Қойылған мақсат және міндеттерді жүзеге асыру бойынша зерттеулерді докторанттың өзі жүргізді, алынған нәтижелерді өз бетінше өңдеп, ғылыми мақалаларды баспаға шығару және диссертация түрінде жазып шығару жұмыстарын орындады.

Қорытындылар

1.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығынан 20%, 30%, 40%, 50%, 60% және 70% сулы-спиртті сығындылардың құрамында кетондар, пиримидин туындылары, глюкопиранозидтер, қаныққан карбон қышқылы, қаныққан май қышқылдары, моносахаридтер, фитостерин, моносахаридтер анықталды. Алынған сулы-спиртті сығындылардың ішінде биологиялық белсенді заттарға ең бай құрам болып 70% спиртпен алынған сығынды табылды: оның құрамында 11 зат анықталды.

1.2 Бозсары қотырот шикізатының технологиялық параметрлері эксперименталды түрде анықталды: меншікті салмағы, көлемдік салмағы, себілмелі салмағы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының бос көлемі, экстрагенттің сіңіру коэффициенті (су және 70% этил спирті үшін), бөлшектердің орташа мөлшері-5,5 мм, суды сіңіру коэффициенті-2,87. Спирт сіңіру коэффициенті (этил спирті үшін 70 %) – 2,26. Зерттелетін шикізат көлемдік сипаттамалардың жоғары көрсеткіштеріне ие (көлемдік масса, кеуектілік) екені белгіленді.

Зерттеу нәтижесінде бозсары қотырот шикізаты үшін технологиялық параметрлер белгіленді және флавоноидтар сомасының максималды шығымдылығын қамтамасыз ететін факторлар таңдалды: экстрагент ретінде 70% этил спирті ерітіндісі, шикізаттың ұнтақтау дәрежесі - 5 мм, шикізат:экстрагент қатынасы 1 : 10 ультрадыбысты экстракция үшін 25 минут 40 кГц жиілікте, ал микротолқынды экстракция үшін 3 минут, 360 Вт құрады.

2.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың компоненттік құрамын зерттеу барысында анықталған негізгі қосылыстар: *ультрадыбыстық спиртті экстракта 43 қосылыс*, оның ішінде: L-Lactic acid (27,98%), Succinaldehyde (5,37%), 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl- (3,69%), Heptanoic acid, 7-chloro-7-oxo, ethyl ester (16,33%), 9-Oxabicyclo [3.3.1]nonane-2,6-diol (4,93%), Quinic acid (16,20%); *микротолқынды спиртті экстракта 46 қосылыс*, оның ішінде: L-Lactic acid (25,15%), 1,2-Cyclopentanedione (3,11%), Tributylphosphate (6,46%), Heptanoic acid, 7-chloro-7-oxo, ethyl ester (22,12%), 9-Oxabicyclo [3.3.1]nonane-2,6-diol (3,08%), Quinic acid (10,83%). Анықталған компоненттердің ішінде ультрадыбыстық экстракциямен алынған экстрактілердің құрамында қышқылдар басым - 14,6%, кетондар - 56%, фенолдар - 5%, альдегидтер - 5,9%, терпеноидтар - 3,6%, жәй эфирлер-18,3%. Өз кезегінде, микротолқынды экстракциядан алынған экстрактілердің қышқылдар 38%, кетондар - 11,5%, фенолдар - 4,8%, альдегидтер жоқ, терпеноидтар - 5%, жәй эфирлер - 30,5% құрайды.

2.2 *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактілері флавоноидты қосылыстардың профилін анықтау үшін жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ) көмегімен зерттелді. Ең үлкен үлесті нарингин мен катехин құрады. Микротолқынды экстрактілерде 1,27% нарингин және 0,051% катехин, ультрадыбыстық экстрактілерде сәйкесінше 1,30% және 0,051% анықталды.

3.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шикізатынан алынған экстрактардың ұтымды технологиясын жасалды: өндірістің технологиялық сызбасы ұсынылды, технологиялық үрдістің сипаттамасы берілді.

Scabiosa ochroleuca L. шикізатынан экстракт алу технологиялық үрдісінің толық көлемде өткізілген валидациясы үрдістің тұрақтылығы мен қайталанғыштығын, сондай-ақ технологияның фармацевтикалық кәсіпорын «ЖАНАФАРМ» ДПО» ЖШС өндірістік-тәжірибелік ауқымына сәтті көшуін растады.

3.2 *Scabiosa ochroleuca* L. шикізатынан алынған экстрактардың өндірісін техника – экономикалық негіздеу нәтижесінде өнімнің өзіндік құны, көтерме бағасы, жобаның рентабельділігі бойынша есептеулер жүргізіліп, техника-экономикалық негіздеме жасалды: 10000 құты үшін ең төменгі есептік баға – 10 308 792 тг. құтының ең төменгі есептік бағасы – 1030 теңгені құраса, өндірістің өтелу мерзімі 1 жыл, 9 айды құрайды.

4.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған қою экстрактардың сапа көрсеткіштері және жарамдылық критерийлері айқындалды. Экстракттардың сапа спецификациясы сәйкестендіру, құрғақ қалдық, кептіру кезіндегі масса шығыны, ауыр металдардың мөлшері, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау мерзімі сияқты көрсеткіштер бойынша белгіленді. Сонымен қатар, экстрактардың негізгі фармакологиялық әсері де бағаланды.

4.2 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың сақтау мерзімі ұзақ мерзімді зерттеу кезеңінде (24 ай) сапалық және сандық параметрлері, сондай-ақ микробиологиялық тазалығы белгіленген шектерде сақталды. Бақыланған сапа көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер байқалған жоқ. Алынған нәтижелерге сәйкес, экстрактардың сақтау мерзімі +15°C-+25°C температура аралығында, 60±5% салыстырмалы ылғалдылықта 24 айға дейін белгіленді.

5.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың қауіпсіз және тітіркендіргіштік белсенділік көрсетпейтіндігі анықталды. Зерттеу нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың майлы ерітіндісін жаққан тері аймағында аллергиялық реакциялар байқалмады.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстрактардың қауіпсіз және тітіркендіргіштік белсенділік көрсетпейтіндігі анықталды. Hodge және Sterner және К.К.Сидоров жіктеуі бойынша, LD₅₀>5000 мг/кг іс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына, қосылыстардың 5 класына және экстракт қауіптілігі бойынша «Қауіптілігі төмен заттар» IV класына жатқызуға мүмкіндік береді (ГОСТ 12.1.007-76 «Еңбек қауіпсіздігі стандарттар жүйесі. Зиянды заттар») жатқызылды.

Макроскопиялық визуалды және гистологиялық микроскопиялық зерттеулер *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың зертханалық жануарлардың ағзалары мен тіндерінде жалпы патологиялық және арнайы деструктивті өзгерістер болмағанын көрсетті, сондықтан зерттеудегі экстрактар эксперименталды жануарлар ағзасына ешқандай уытты әсері жоқтығын растайды.

Зерттеу жұмыстарының нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінің экстрактылары 10, 5 және 1 мг/мл концентрациядағы үлгілердің барлығында *Artemia Salina* дернәсілдеріне цитотоксикалық әсер көрсетпеді.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстракттардың іс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына жатады, сондықтан фармацевтика өндірісіне субстанция ретінде ұсыну мақсатында клиникалық зерттеулер жүргізуге ұсынылу мүмкіндігі дәлелденді.

5.2 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардағы антиоксиданттарды жиынтық сандары амперометриялық әдіспен анықталды, нәтижесінде суда еритін антиоксиданттардың жиынтық құрамының ең жоғары мәндері және майда еритін антиоксиданттардың жиынтық құрамының (мг/100г) ең жоғары мәндері спиртті микротолқындык сығындыларға тән болды – сәйкесінше 239,78 мг/100г және 33,79 мг/100г болды.

FRAP әдісі арқылы экстракттардың антиоксиданттық белсенділіктері көрсеткіштерінің корреляция коэффициенті анықталды, барлық экстракттарда тізбектік тәуелділік бар екендігі дәлелденді. Бұл әдіс бойынша ең жоғары белсенділікті 1,0 мг/мл концентрациясында микротолқынды экстракт көрсетті, нәтижесі 1,7701, бұл стандарт мәніне (1,7738) жақын. Ультрадыбысты экстрактта жоғары нәтиже көрсетті (1,7571), бұл оны аскорбин қышқылымен салыстыруға болатын белсенділік ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

5.3 Зерттеулер нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттардың айтарлықтай антирадикалды белсенділік көрсететіні анықталды, бұл жалпы қабылданған DPPH әдісімен расталды. Микротолқынды және ультрадыбысты әдістермен алынған экстракттар 0,1 және 0,25 мг/мл концентрациясында орташа белсенділік көрсетті, 0,5 мг/мл концентрациясында орташа белсенділіктен жоғары болды, ал 0,75 және 1 мг/мл концентрацияларында өте жоғары белсенділік байқалды.

5.4 Зерттеулер нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттардың грамм-оң микроорганизмдерге (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus haemophilus*, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 660) және грамм-теріс микроорганизмдерге (*Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790) қарсы бактерицидтік белсенділігі және *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida utilis*-ке қарсы фунгицидтік белсенділігі анықталды.

Жұмыстың апробациясы

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері халықаралық ғылыми конференциялардың материалдарында баяндалды және жарияланды:

- «Биология, медицина және фармацевтика дамыту перспективалары» (Қазақстан Республикасының Тұңғыш Президенті — Елбасы Қоры мен Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының басшылығымен ұйымдастырылған Жас ғалымдар мен студенттер үшін, Шымкент, 2018);
- «Фармацевтика және мемлекеттің әлеуметтік саясаты» (Душанбе, 2019);
- «Жаһандық ғылым және инновация 2020: Орталық Азия» (Нұр-сұлтан, 2020).

– «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ фармацевтикалық технология кафедрасында (Алматы, 2024), «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ Фармация мектебінің ғылыми комитеті (Алматы, 2024) баяндалды.

Жариялымдар туралы мәліметтер

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша 13 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Scopus және Web of Science Core Collection деректер базасында индекстелетін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдардағы мақалалар – 2;
- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар - 6;
- халықаралық ғылыми-практикалық конференциялардағы тезистер мен мақалалар (Қазақстан, Тәжікстан) - 3;
- өнертабысқа 1 патент және пайдалы модельге 1 патент.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертация компьютерде басылған мәтіннің 168 бетінде көрсетілген, 48 кесте, 58 сурет, 123 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ 11 тіркеме бар. Жұмыс кіріспеден, әдебиеттер шолуына, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлімнен және жеке зерттеулердің төрт бөлімінен, тұжырым мен қорытындылардан тұрады.