

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

ӘӨЖ 615.451.16:633.71

Қолжазба құқығында

АШИРОВ МУРАТ ЗУЛПИДИНОВИЧ

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

6D074800 — «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілері:
Датхаев У.М., фарм.ғ.д., профессор
Нұрғожин Т.С., м.ғ.д., профессор
Мырзақожа Д.А., х.ғ.д., профессор
Сағындықова Б.А., фарм.ғ.д., профессор
Шетелдік кеңесші:
Hidetoshi Sato, PhD, профессор
(Кобе қ., Жапония)

Қазақстан Республикасы
Алматы 2025

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	6
	КІРІСПЕ.....	7
1	<i>NICOTIANA TABACUM</i> L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ НЕГІЗІНДЕ ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТ ЖАСАУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ.....	13
1.1	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік шикізатының қолданылу тарихы.....	13
1.2	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдігінің шикізат ретінде зерттелу деңгейі мен болашағы.....	23
1.3	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік шикізатын дәстүрлі медицинада пайдалану перспективасы.....	34
2	ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ.....	37
2.1	Зерттеу материалдары.....	37
2.2	Зерттеу әдістері.....	38
3	<i>NICOTIANA TABACUM</i> L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКА- ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ.....	48
3.1	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау.	48
3.2	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік шикізатының макро- және микроскопиялық зерттеулері.....	51
3.3	<i>Nicotiana tabacum</i> L. дәндері өсімдік шикізатын фармацевтика - технологиялық және фитохимиялық зерттеу.....	60
	Үшінші бөлім бойынша тұжырымдар.....	72
4	<i>NICOTIANA TABACUM</i> L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯ АЛУ ЖӘНЕ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ, ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ.....	74
4.1	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік шикізатынан өсімдік фармацевтикалық субстанция алу технологиясы.....	74
4.1.1	<i>Nicotiana tabacum</i> L. дәндерінен ультрадыбыстың көмегімен мацерациялық сығындылау арқылы экстракт алу технологиясы.....	74
4.1.2	<i>Nicotiana tabacum</i> L. дәндерінен көмірқышқылды сығындылау арқылы экстракт алу технологиясы.....	80
4.1.3	<i>Nicotiana tabacum</i> L. дәндерінен төменгі температурадағы престеу әдісімен май алу технологиясы.....	84
4.1.4	<i>Nicotiana tabacum</i> L. дәндерінен алынған өнімдердің салыстырмалы зерттеулері.....	90
4.2	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының сапасын бағалау, тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу.....	97
4.3	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының құрамындағы Е дәруменін (γ - Tocopherol) сандық анықтау әдістемесінің валидациясы.....	103

4.4	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қауіпсіздігін анықтау.....	107
4.5	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының фармакологиялық белсенділігін анықтау.....	114
	Төртінші бөлім бойынша тұжырымдар.....	126
5	<i>NICOTIANA TABACUM</i> L. ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯСЫМЕН ЖАҚПАМАЙ ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ ӨНДІРІСТІҢ ТЕХНИКА-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІН ЖАСАУ.....	128
5.1	Қазақстан Республикасының мемлекеттік тізіліміндегі жұмсақ дәрілік қалыптар нарығын талдау.....	128
5.2	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың құрамын және технологиясын жасау.....	131
5.3	Жақпамай негізін таңдау бойынша биофармацевтік зерттеу.....	135
5.4	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың технологиялық сызбасы.....	138
5.5	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың сапа көрсеткіштерін анықтау.....	140
5.6	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанция қосылған жақпамай өндірісінің техника-экономикалық негіздемесінің жобасы.....	145
	Бесінші бөлім бойынша тұжырымдар.....	147
	ҚОРЫТЫНДЫ.....	148
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	150
	ҚОСЫМШАЛАР.....	162

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылды:

- «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі № 360-VI кодексі (11.02.2024 ж. жағдай бойынша өзгерістермен және толықтырулармен).

- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 «Дәрілік затты өндірушінің дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеу, сақтау мерзімін белгілеу және қайта бақылау жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығы.

- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» бұйрығы.

- «Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м. а. 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығы.

- «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау және тасымалдау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы.

- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 «Дәрілік заттарды өндірушінің дәрілік заттарды сараптау кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты әзірлеу және мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығы.

- Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 «Өсімдік тектес шикізатты өсірудің, жинаудың, өңдеудің және сақтаудың тиісті практикасы қағидаларын бекіту туралы» шешімі.

- «Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы» Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы № 69 шешімі

- Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 17 шілдедегі № 113 «Дәрілік заттарға сынақтар жүргізудің талдамалық әдістемелерін валидациялау жөніндегі басшылықты бекіту туралы» шешімі.

- Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 7 қыркүйектегі № 151 «Дәрілік препараттың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты жасау жөніндегі басшылықты бекіту туралы» шешімі.

- «Клиникалық зерттеулер жүргізу және дәрілік препараттарды тіркеу мақсатында қауіпсіздікті клиникаға дейінгі зерттеулер жөніндегі басшылықты бекіту туралы» Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2019 жылғы 26 қарашадағы № 202 шешімі.

- «Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының (дәрілік шикізат негізіндегі препараттардың) және дәрілік өсімдік препараттарының тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы» Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2021 жылғы 07 желтоқсандағы № 169

шешімі.

- МЕМСТ 7.32-2017. Мемлекетаралық стандарт. Ақпарат, кітапхана және баспа стандарт бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-зерттеу жұмысы туралы есеп. Дизайн құрылымы мен ережелері.

- МЕМСТ 7.1-2003 ақпарат, кітапхана және баспа стандарт бойынша стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Құрастырудың жалпы талаптары мен ережелері.

- ОФС.1.5.3.0009.15 дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарындағы ауыр металдар мен мышьяктың құрамын анықтау.

- ОФС.1.5.3.0011.15. Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарындағы қалдық пестицидтердің құрамын анықтау.

- МВИ KZ07.00.00303-2019 04.05.2019 ж. прогресс бағдарламалық қамтамасыз етумен сцинтилляциялық бета-спектрометрді пайдалана отырып радионуклидтердің белсенділігін өлшеу әдістемесі.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АҚ	Акционерлік қоғам
КЕАҚ	Коммерциялық емес акционерлік қоғам
ДДҰ	Дүниежүзілік денсаулық сақтау Ұйымы
ЖК	Жеке кәсіпкер
АҚШ	Америка Құрама Штаттары
ББЗ	Биологиялық белсенді заттар
БФС	Белсенді фармацевтикалық субстанция
ГХ-МС	Газды хромато-Масс-спектрометрия
ДӨШ	Дәрілік өсімдік шикізаты
ДПӨ	Дәрілік препараттар өндірісі
ЖШС	Жауапкершілігі шектеулі серіктестік
ҚР	Қазақстан Республикасы
ҚР ДСМ	Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі
ҚР МФ	Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясы
ЛЭК	Локальды этикалық комиссия
МБК	Минималды бактерицидтік концентрация
МЕМСТ (ГОСТ)	Мемлекеттік стандарт
МИК	Минималды ингибиторлық концентрация
МФК	Минималды фунгицидтік концентрация
НҚ	Нормативтік құжат
СТ	Ұйым стандарты
СҮ	Стандарттық үлгі
УУПЭ	Көмірқышқыл газының ағынды экстракция қондырғысы (Установка углекислотной проточной экстракции)
ATCC	Американдық типтік культуралар жинағы
GACP	Дәрілік өсімдіктерді тиісті іс-тәжірибемен өсіру және жинау
LD ₅₀	Летальды доза (сыналатын топтағы особьтардың жартысын өлімге алып келетін заттың орташа дозасы)
NIST	Ұлттық стандарттар және технологиялар институты (АҚШ)
RSD	Салыстырмалы стандартты ауытқу
SD	Стандартты ауытқу

КІРІСПЕ

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 [1].

Қазақстанда қажетті дәрілік субстанцияларды өндіретін кәсіпорындардың аздығы мен шетелдік шикізаттарға тәуелділік дәрілік өсімдіктерді балама шикізат көзі ретінде қарастырудың маңыздылығын айқындайды [2]. 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 [3].

Қазіргі уақытта дәрілік өсімдіктерге тұтынушылық сұраныстың артуының тұрақты тенденциясы байқалады. ДДҰ мәліметтері бойынша, әлем тұрғындарының шамамен 80% - ы табиғи дәрі-дәрмектерді пайдаланады [4]. Әлемдік өсімдік фармацевтикалық препараттар 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 [5, 6].

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 фоллий қышқылдарының, сондай-ақ А, Е, С, К дәрумендерінің және калий, кальций, магний, мырыш, мыс,

марганец, темір, фосфор, натрий сияқты пайдалы минералдардың көзі болып табылады [7]. 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 [8, 9]. 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 [10, 11]. 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 [12].

Қазіргі уақытқа дейін темекі дәндерінің майы негізінен бояу және химия өнеркәсібінде техникалық мақсаттарда қолданылған [13].

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. Бұл бағыт бойынша Қазақстанда жүргізілген зерттеулер жеткіліксіз, ал ұқсас зерттеулер негізінен шетелдік ғалымдардың еңбектерінде ғана кездеседі. Осыған байланысты, Қазақстандағы зерттеулердің жаңалығы – темекі дәндерінің фармакологиялық қасиеттерін жергілікті климаттық және экологиялық ерекшеліктерді ескере отырып зерттеу және оны отандық фармацевтикалық өндірісте қолданудың ғылыми негіздерін әзірлеу болып табылады.

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.

Зерттеудің мақсаты: *Nicotiana tabacum* L. өсімдік дәндерін шикізат көзі ретінде фармакогностикалық 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 субстанция; 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 субстанцияның қауіпсіздігі мен фармакологиялық қасиеттерін зерттеу. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай алу технологиясын әзірлеу және стандарттау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

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 экстрактар, 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 субстанция 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» РМҚ 13.08.2021 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).

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелер:

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

2) *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатынан өсімдік фармацевтикалық субстанция 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.

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 (П 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

«ДПО «ЖАНАФАРМ» ЖШС тәжірибелік өндірісіне технологиялық регламент енгізілді (Г қосымшасы);

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

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

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

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

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

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері «Биология, медицина және фармацияның даму перспективалары» Қазақстанның Тұңғыш Президенті – Елбасы Қоры мен Оңтүстік Қазақстан 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 фармацияның 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 фармацияны дамыту перспективалары» жас

ғалымдар мен студенттердің халықаралық ғылыми конференциясында (Шымкент, 2020) баяндалды және материалдарда жарияланды.

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 құәлік – 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.

1 *NICOTIANA TABACUM* L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ НЕГІЗІНДЕ ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТ ЖАСАУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

1.1 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатының қолданылу тарихы

Темекі бізге ежелгі ғасырлардан, нақтырақ алсақ, біздің заманымызға дейінгі уақыттан бері белгілі шикізаттардың бірі ретінде таныс. Этноботаниктердің айтуынша, осыдан 8000 жыл бұрын америкалық континентті мекендеген ежелгі халықтар жабайы түрде өсетін темекі жапырақтарын жинаған [14].

«Tabacum» сөзі Тобаго аралының атымен аталған болуы керек. 1492 жылы 15 қазан күні Орталық Африкаға Колумбия экспедициясынан келген испандық теңізшілердің айтуынша жергілікті халық «Tabaca» сөзін ритуалды шегуге арналған үлкен орамдалған жапырақтар деп атаған. Ежелгі Үндістер темекі жапырақтарын отқа тастап, ол әлсіз иіс шығарған кезде шығатын түтінді жұтып, дем алу идеясын ойлап тақпан. Олар темекі жапырақтарын шегуге арналған заманауи түтікшелердің прототиптерін ойлап тапты. 1492 жылы ортағасырлық теңіз жүзгіші Христофор Колумб Кариб теңізіндегі аралдардың бірінде темекі шегетін үнді кісіні кездестіреді. Колумбтың серігі Роберт Пэйн темекіге қызығушылық танытып, 1497 жылы Америка жағалауына барған екінші сапары кезінде осы өсімдікпен оның қолданылуы туралы толық мәліметтерді қарастырып жазды. Ал Колумб кемелерінің бірінің капитаны Родриго де Херес үндістердің темекі шеккенін байқап, оны өзі де байқап көруге батылы жетіп қана қоймай, сонымен бірге темекі жапырақтарын да өзімен бірге ала кетті. Темекі осылайша Еуропа елдеріне енді [15].

Ежелгі заманда темекі өсімдігі туралы алғашқы ботаникалық мәліметтерді 1496 жылы Колумбтың екінші экспедициясында жол көрсеткен монах Роман Панэ жазған болатын. Панэ темекіні «Қорқынышты шөп» деп атады. 1512 жылы Флоридаға барған португалдық Леон жергілікті үндістер темекі шегуді үлкен рахат деп санағанын айтты. Темекі және оны үндістердің қолдануы туралы толық мәліметтерді Америкада миссионер ретінде ұзақ уақыт өмір сүрген испандық Гонзало-Хернандес де Овиедо ұсынған. Овиедо үндістердің темекі шегу тәсілдерін жүгері жапырағының орамасымен сығылған құрғақ темекі жапырақтарының үлкен шоғыры түрінде сипаттады, темекі шегушілер мас күйінде дем алып, олардың түтінін ішке қарай өзіне тартып алды [16].

Овиедо темекі тұқымын Испанияға және сол уақытта Карл Курциуспен (1526) Португалияға әкелді. Бұл елдерде темекі бастапқыда бау-бақша дизайнында сәндік өсімдік ретінде өсіріле бастады, темекінің гүлдері мен жапырақтары алғашқы кезде дәрілік зат ретінде қолданылды, ал кейінен бұл шикізаттар темекі шегу мақсатында берік орын алды [17].

Әрмен қарай испандықтар мен португалдықтар Еуропаға темекі жапырақтары мен дәндерін алып келді. Ал Еуропалықтар болса, инквизицияның тыйым салғанына қарамастан темекі өсімдігін өсіре бастады. 1560 жылы Португалия еліндегі Францияның елшісі Жан Нико патшайым Екатерина

Медичиге аздаған темекі жапырақтарын жіберіп, патшайымды жиі мазалайтын бас ауруы кезінде темекі иісін жұтуды ұсынған. Шын мәнінде, аллергиялық әсерге ие темекі шаңын деммен жұту - аллергиялық ринитке, иіс сезу қабілетінің төмендеуіне, ақыр соңында сезім мүшелерінің толық жоғалуына себеп болады. Бірақ темекінің осынша адам ағзасына тигізер зиянына қарамастан, көп ұзамай темекі шегу бүкіл Францияда сәнге айналып, кеңінен таралып кетті. Кейінірек Франция елі темекінің отаны деп те аталды. Жан Никоның құрметіне өсімдікке «Nicotine» латынша атауы берілді, ал 19 ғасырдың басында одан бөлініп алынған алкалоид - сәйкесінше, «Никотин» деп аталды [18].

Алайда, 60 жылдан астам уақыт бойы темекі Еуропа континентінде Пиреней түбегінде өсіріліп, тек 1560 жылы Лиссабондағы Португалия патшаларының сотында аккредиттелген француз елшісі Жан Нико Францияға темекі тұқымын енгізген кезде темекіні өсіру Орталық Еуропаға келді.

Жан Нико темекі өсіруде керемет нәтижелерге қол жеткізді және оны Екатерина Медичидің жерінде пайдалануға енгізді. Француз дәрігерлері Шарль Этьен мен Жан Льебонның «Ауыл шаруашылығы және жылжымайтын мүлік» атты кітабы өз кезеңдерінде халыққа өте жақсы белгілі болған. Олар алғаш рет ғылыми әлемді темекінің қадір-қасиетімен таныстырды. Жан Никоның құрметіне француз ботанигі Жак Далешамп темекіні алғаш рет 1686 жылы өзінің өсімдіктер тарихында сипаттаған, оны «Herba Nicotiana» деп атады [19].

Дәл осы атауды Швед ботанигі Карл Линней сақтап қалды, ол «Herba-шөп» сөзін «Табакум» сөзімен алмастырды. Ұзақ уақыт бойы темекі хош иісті ұнтақ түрінде пайдаланылды және тек XVI ғасырдың соңында темекі шегуді бастады. Алайда көп ұзамай Франциядағы темекі тұқымдары Кубадан, Бразилиядан және Американың басқа елдерінен алынды [20].

XVI ғ. екінші жартысынан бастап темекі дәрілік өсімдік сияқты, яғни, панацея секілді тез танымал бола бастады. Темекіні түтіктер арқылы шегіп, шайнап, түрлі заттармен араластыра отырып, суық тию, бас ауруы, тіс аурулары, тері және жұқпалы ауруларды емдеу үшін пайдаланды [21].

Б.з.д 1317-1251 жж. аралығында Египетті және көптеген храмдар мен ескерткіштердің құрылысын әйгілі Рамзес 2 басқарғаны белгілі. Көзі тірі кезінде Рамзес 2 өзін Күн құдайының ұлы және оның Жердегі бейнесі деп жариялады. Ол қайтыс болған кезде перғауынның денесін бальзамдап, ішкі қуысын алып тастап, денесін 70 күн бойы тұзбен жауып қойған. Уақыт өткен соң, оның ішкі қуысын шайыр мен зығыр дәндеріне малынған өсімдіктер мен заттар қоспасымен толтырған. Осыдан кейін дене өзінің бастапқы көлеміне қайта ие болған [22].

1976 жылы ежелгі Египет бөлімі Луврдың кезінде Парижде осы перғауынның өмірі мен қызметіне арналған көрме ұйымдастырған уақытта, оның мумиясы аянышты күйде екені анықталды. 7 ай бойы оның денесін заманауи құралдармен барлық зерттеулер мен өңдеулерден өткізді [23].

Сонымен, мамандар мумияны өңдеу кезінде нені анықтады? Өсімдік анатомиясының маманы Мигель Леско, мумияның ішкі қуысынан алынған сынамананы талдау барысында өсімдік тектес қалдықтарды тапты. Талдау күтпеген

нәтиже берді: қалдықтардан «Nicotiana» темекі түріне жататын өсімдік бөлшектері табылды [24].

Осылайша, темекі ежелгі Египет кезеңінен әйгілі болды. Енді тек географиялық шығу тегін анықтау ғана қалды. Жалпы қабылданған теорияға сәйкес, темекі Оңтүстік және Солтүстік Америкада, Австралияда, Тынық мұхиты аралдарында өседі. Алғашқы темекі жапырақтарын Испанияға теңіз жүзуші Фернандес де Овьедо алып келген. Кейінірек Жан Нико Екатерина Медичиге мигренді емдеу үшін деп ұсақталған темекі жапырақтарын сыйлады. Ең алғашқыда темекі тек дәрі ретінде қолданылды, содан кейін олар оны иіскей бастады, ал сосын еуропалықтар оны шеге бастады [25].

Қиыр Шығыс елдерінде темекі әрқашанда «Емдік шөп» деп аталды. Егер, темекі шынымен II Рамзес дәуірінде Азия өңірінде танымал болған болса, онда, оны Египетке Шығыс саудагерлері алып келген болуы мүмкін. Фараонның мұрнынан және ішкі қуысынан табылған қара бұрыш қалдықтары да Қытайдан жеткізілген. Ал Мысырға темекі Америкадан алып келінуі мүмкін. Тур Хейердаланың гипотезасы бойынша ежелгі Мысырлықтар кемелерімен Америка жағалауларына дейін жеткен, сол жерден темекіні Мысырға жеткізген болуы туралы болжам бар [26].

Темекі өсімдігін түр ретінде зерттеудің тарихи аспектісі.

Темекі өсімдіктерін зерттеу бойынша алғашқы жұмыстарды 1575 жылы Монирдес, 1576 жылы Лобелиус, 1585 жылы Цезальпинус, 1586 жылы Делешамп, 1575 жылы Комерариус, 1597 жылы Жерар, 1719 жылы Турнефор темекінің емдік қасиеті бар өсімдік ретіндегі кейбір морфологиялық белгілерін үстірт сипаттаумен шектелді [27].

XVIII ғасырдың екінші жартысында жүйеленім Карл Линнейге түрдің табиғилығын, нақтылығын және сапалық сенімділігін эмпирикалық түрде дәлелдеуге мүмкіндік беретін маңызды мәліметтер жинады [28].

1. *Морфологиялық әдіс.* 1753 жылы Линней темекі дәндерін өзінің жүйесіне енгізіп, түрдің ерекшеліктеріне морфологиялық сипаттама береді.

Кейіннен бірқатар зерттеушілер: Леманн, Джон, Дувал морфологиялық тәсілге негізделген темекінің тұқымдас түрлерінің морфологиялық ерекшеліктерін зерттеуді жалғастырды. Әрине, мұндай тәсілдер темекі түрінің ішкі құрылымын толық көрсете алмады [29].

2. *Зерттеудің морфологиялық-географиялық әдісі.* XIX ғасырдың басында түрдің морфологиялық тұжырымдамасын жоққа шығару басталды және оның морфологиялық-географиялық өзгерістері тұжырымадамасы енгізілді. Түрді анықтау критерийі ретінде географиялық сенімділікті 1869 жылы Кернер енгізді [30].

Морфологиялық-географиялық әдісті басшылыққа ала отырып, Р.Ветштейн Солтүстік, Орталық, Оңтүстік Американың темекі тұқымдасының 49 түрін олардың мекендеу ортасының морфологиялық ерекшеліктері мен географиялық ерекшелігіне сәйкес үш бөлімге бөлді, оларға: *Tabacum D.* (темекі), *Rustica D.* (махорка), *Petunioides D.* (петуния) жатады [31].

Түрді зерттеуде географиялық әдісті қолдану темекі түрін тұтастай зерттеуді тереңдете түсті, бірақ түрдің ішкі құрылымы ашылмаған күйінде қалды.

3. *Эксперименттік генетикалық әдістер*. Дарвин (Ч.Дарвин, 1937) бірінші рет өсімдік түрлерінің құрамы мен көлемі жағынан күрделі екенін, түрішілік, әртүрлілік және эволюциялық процестің табиғи салдары, түрлердің әртүрлі орта жағдайларына бейімделуінің нәтижесі екенін көрсетті [32].

20 ғасырдың басында жасалған генетикалық әдістер мен идеялар түрдің құрылымы туралы идеяға айтарлықтай әсер етті.

Эксперименттік генетикалық зерттеулерде М.А. Розанова төрт негізгі бағытты анықтады:

- 1) түрлердің полиморфизмін анықтауға байланысты зерттеулер;
- 2) полиморфизм заңдылықтарын қарастыруға бағытталған жұмыстар;
- 3) түрішілік дифференциация заңдылықтарын түсіндіретін жұмыстар;
- 4) түрішілік әртүрлілікті ретке келтіруге алып келетін жұмыстар.

Темекінің өте күрделі полиморфты түр ретіндегі алғашқы идея О.Комеске тиесілі [33].

Комес темекінің түрішілік алуан түрлілігінің пайда болуын өзі анықтаған алты сорттың әртүрлі комбинацияларында болатын будандастыру арқылы түсіндіреді. Олар жапырақтардың пішіні, гүлдерінің ерекшеліктері, гүлшоғырларының пішіні және шыққан жері бойынша ерекшеленеді.

Бұл сорттар келесідей:

a) v. *Fruticosa* - жапырақтары сопақша пішінді, жапырақ ұшы сүйір, жартылай жапырақты. Шыққан жері – Мексика;

b) v. *Lancifolia* - жапырақтары жұмыртқа тәрізді, жапырақ ұшы үшкір, отырықсыз. Шыққан жері – Эквадор;

c) v. *Brasilensis* - жапырақ тақтасы ұзын пішінді, жапырақ ұшы сүйір және қисық келген. Шыққан жері – Бразилия.

d) v. *Virginica* – жапырақтары сопақ, үшкір, скрипка тәрізді. Шыққан жері Венесуэла;

e) v. *Havanensis* – сопақша пішінді жапырақтар, жапырақтың ұшы сүйірленген. Шыққан жері – Мексика;

f) v. *Macrophylla* – жапырақ тақтасы ұзын пішінді, жапырақ ұшы жалпақ болып келеді. Шыққан жері – Мексика.

Коместің пікірінше, темекінің әрбір түрі бастапқы сорттардың белгілері мен қасиеттерін әртүрлі дәрежеде көрсетеді [34].

Сол себепті, темекінің мәдени түрлерінде бастапқы сорттардың белгілерінің көріну дәрежесі пішіннің осы сортпен байланысының дәрежесін көрсетеді. Осы негізде үнді және кубалық темекілерінің сорттық әртүрлілігін түрлендіруге әрекет жасалды.

Темекі полиморфизмінің заңдылықтарын қарастыруда тәжірибелік генетиканың принциптері мен әдістерін пайдаланатын зерттеулер айтарлықтай әсер етті [35].

Генетикалық әдістер түр ішінде тұқым қуалайтын айырмашылықтар байқалатын белгілердің үлкен санын анықтауға мүмкіндік берді және темекінің күрделі түрішілік құрылымын бақылау алғышарттарын жасады.

4. *Эксперименттік-экологиялық әдістер.* 20-жылдардың басында түрдің ішкі құрылымын зерттеуде эксперименттік-экологиялық әдістер дамыды. Бұл жұмыстар түрдің популяциялық құрылымы және оның экологиялық саралануы туралы қазіргі идеяның негізі болды [36].

Темекі өндірісі үшін бұл кезең өсірудің табиғи және тарихи жағдайларына байланысты жергілікті құрамның экологиялық ерекшеліктерін терең зерттеумен сипатталады. Сонымен қатар, жеке елдер мен аймақтар шегінде темекі түрлерінің типтерін анықтау бойынша жұмыстар жүргізілуде: грек темекілері, түрік темекілері, шығыс темекілері, румын темекілері, итальян темекілері, жапон темекілері және американдық темекілер [37].

Алайда, темекінің ішкі әртүрлілігін типтеудің бұл әдісі сорттық потенциалдың аздығымен шектелген және жалпы жіктеу принциптерімен үйлеспейді.

5. *Синтетикалық (кешенді) әдістер.* Н.И. Вавилов генетика, ботаникалық география және эксперименттік экология тұрғысынан түр туралы білімдерін жинақтап, бидай, жүгері, арпа, бұршақ және басқа да дақылдарды жіктеу бойынша еңбектерде көрініс тапқан мәдени өсімдіктерді агроэкологиялық жіктеу принциптерін алғаш рет әзірледі және ұсынды [38].

Темекі өсіруде агроэкологиялық принцип алғаш рет А.Ф. Бучинскийдің зерттеулерінде қарастырылды. Бучинскийдің еңбектері бойынша темекінің әлемдік әртүрлілігін көпжылдық зерттеу негізінде агроэкотип болып табылды. Морфобиологиялық сипаттамаларына, шикізат өнімінің сипатына жақын және белгілі бір географиялық аймақта өсірілетін агроэкотиптер-агроэкологиялық топтарды құрайды [39].

«International Code of Nomenclature for Cultivated Plants» талаптарына сәйкес неміс және отандық темекі сұрыптарының ішкі жүйелілігі құрылды.

Мәдени өсімдіктердің систематикасының заманауи идеяларына және экологиялық-географиялық әдіске сүйене отырып, Е.Н. Псарева 5 түрше мен 10 түрге бөліп, ең толық систематиканы жасады.

Е.Н. Псареваның систематикасы темекінің ішкі саралануын терең жан-жақты зерттеуінің нәтижесі болып табылады [40].

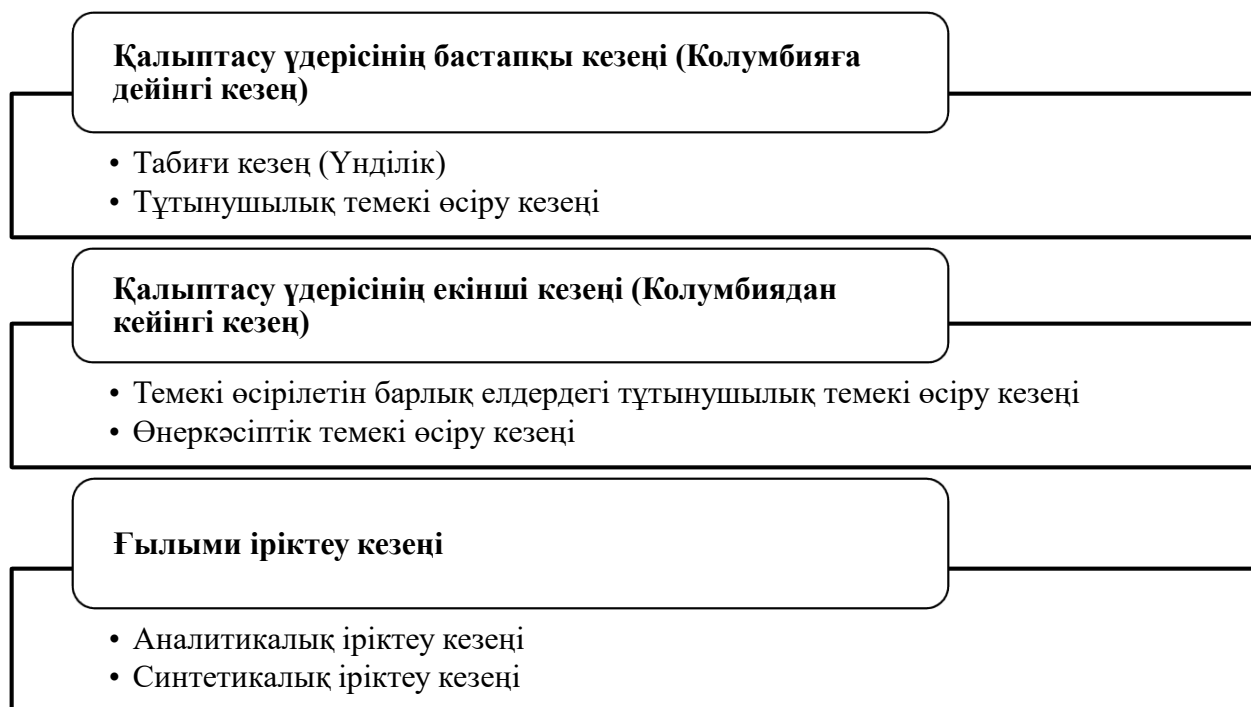
6. *Таксономиялық математикалық әдістері.* Бұл әдістердің басты артықшылығы - олардың әмбебаптығы мен объективтілігі.

Математикалық таксономия әдістерімен қолданыстағы темекі таксондарының арасындағы байланыс шараларын сандық сипаттау мүмкін болды.

Темекі өсімдігінің қалыптасу процесінің тарихи аспектісі

Генетикалық бейімделудің маңызды көздері - бұл бастапқы және қайталама мәдени орталықтарда ұзақ эволюция процесінде алған экотиптер [41].

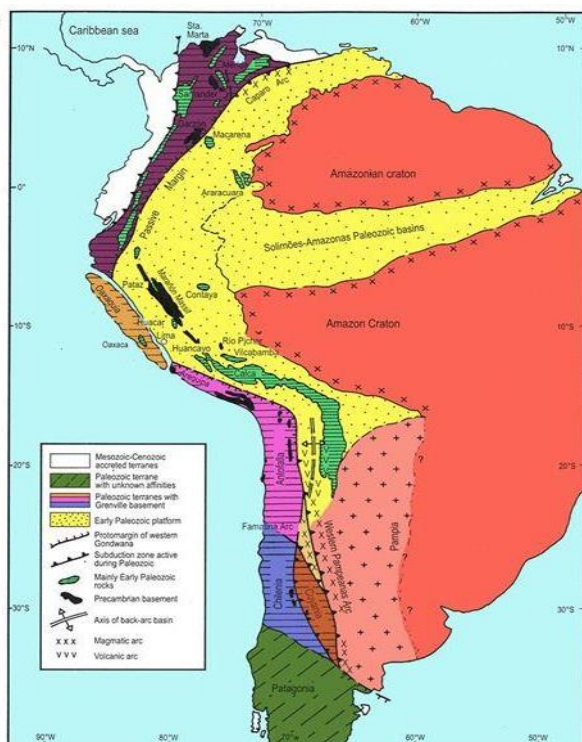
Темекі өсімдігінің қалыптасу үдерісінің өзіндік күрделі тарихы бар және ол үш түрлі сапалы кезеңді қамтиды (1 сурет).



Сурет 1 – Темекі өсімдігінің қалыптасу үдерісінің негізгі кезеңдері

Үндістердің темекі өсімдігін мәдени өсірудің ең ұзақ кезеңі мен кең ауқымы, топырақ-климаттық жағдайлардың әртүрлілігі және Америка континентіндегі темекінің көптеген түрлерін өсіру әдістері тез бейімделу потенциалы бар экотиптердің пайда болуына әкелді. Содан кейін, екінші реттік орталықтарда (Солтүстік Америка, Еуропа, Азия, Африка) 300 жылдық өсіруден кейін темекінің екінші бейімделген түрлері пайда болды, оларды А.Ф. Бучинский агроэкотиптерге топтастырды [42].

Темекі өсімдігінің ішкі дифференциациясы бастапқы мәдени орталықтарда айқын көрініс тапқан. Егер темекінің бейімделу процесі алғашқы мәдени орталықтарда 1-2 мың жыл ішінде қалыптасқан, ал екінші реттік орталықтарда мәдениет 100-300 жыл ішінде айтарлықтай өзгермеген деп есептесек, бұл ерекшеліктер генетикалық белгілер кешенінде көрініс табады. Мұндай айырмашылықтар әлемдік темекі коллекциясының генофондын математикалық таксономия әдістерімен зерттей отырып, ірі таксономиялық топтар – макротоптар (макрофилла, микрофилла және мезофилла) құруға мүмкіндік береді. Бұл макротоптар ежелгі темекі өсімдігінің эволюциялық және экологиялық бейімделу үдерісін түсінуде маңызды рөл атқарады (2 сурет).



Белгілері	Макротоптар		
	Макрофила	Мезофила	Микрофила
Отырғызудан бастап гүлденуге дейінгі күндер саны	90	72	65
Өсімдіктердің биіктігі, см	223,8	151,7	129,4
Жапырақ өлшемі, см:			
Ұзындығы	57,3	45,5	28,0
Ені	38,5	27,1	18,6

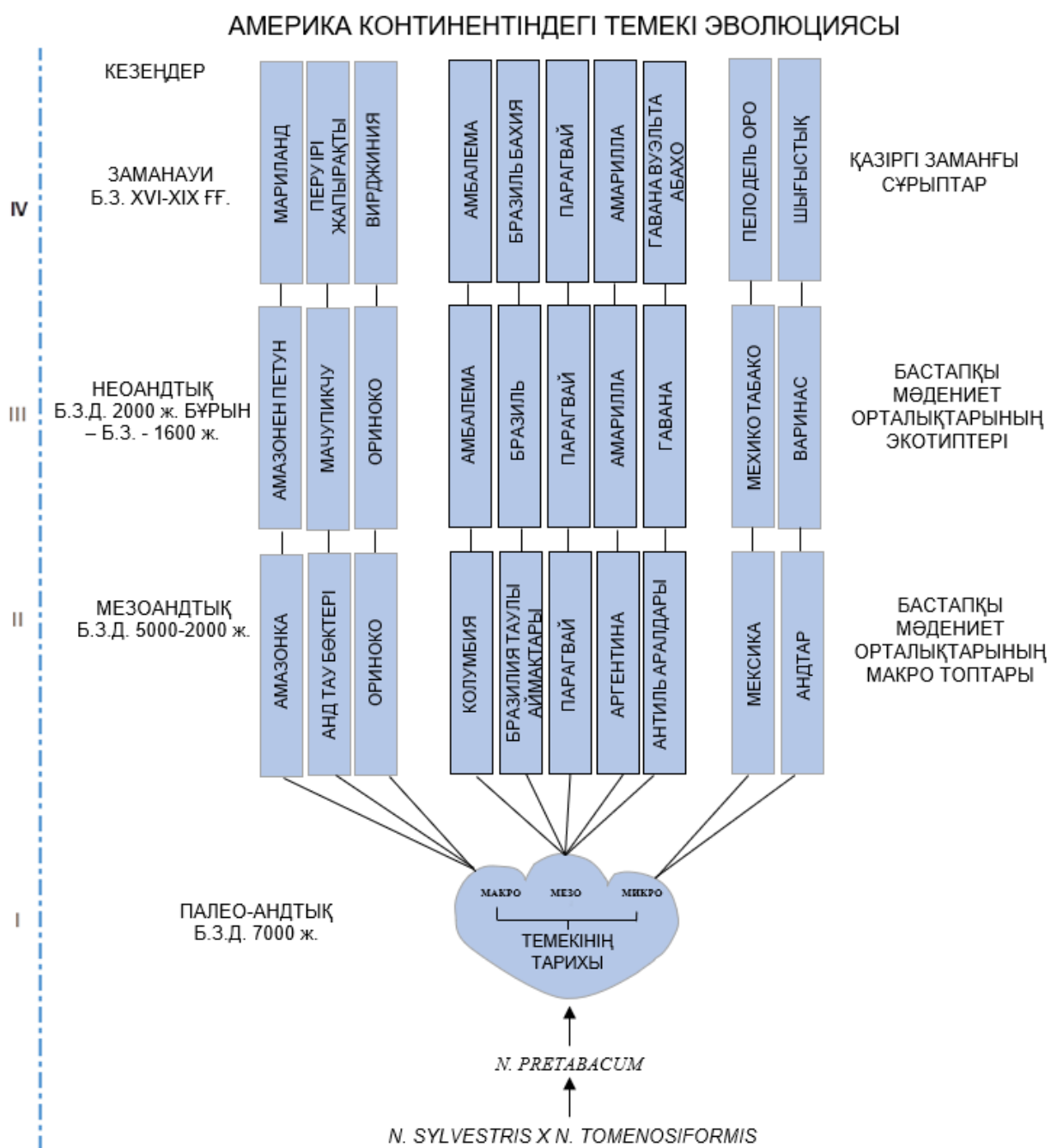
ЕЖЕЛГІ ТЕМЕКІ МАКРО ТОПТАРЫ:
МАКРОФИЛА-Виргиния сорттары, Мериланд, Берлин Ерекшеліктері-кеш пісетін, үлкен жапырақ,ылғалдылықты талап етеді.
 Қалыптастыру ареалдары-Шығыс ылғалды ормандар аудандарында Анд тау бөктері Амазонка өзенінің бассейні.
МИКРОФИЛА-Басма, Дюбек сортотиптері, Американ, Варатик, Моловата, Просочан, Самсун, Тык-Кулак, Трапезонд Ерекшеліктері-ерте жетілу, ұсақ жапырақты,құрғақшылыққа төзімді.
 Қалыптасу ареалдары-биік таулы Анд үстірті, Бразилия және Гвиана таулары, Кордильера Мексика, аридтік Тынық мұхит жағалауы Оңтүстік Америка.
МЕЗОФИЛА-Газан Вуэльто сорттары Абахо, Суматра, Бразиль Байя. Ерекшеліктері-орташа маусым, орташа жапырақты,құрғақшылыққа төзімді.
 Қалыптасу ареалдары -Оңтүстік субэкваториалдық белдеу Америка, тропикалық белдеу Орталық Америка.

Сурет 2 - Ежелгі темекі макротоптарының қалыптасуының гипотетикалық аймақтары

2-суретте темекінің макротоптары құрылуы мүмкін гипотетикалық аймақтар көрсетілген.

Темекі филогенезінің кезеңдері. Колумбияға дейінгі дәуірде эндемиктердің қалыптасу кезеңдері мен жағдайларын талдау негізінде темекі филогенезінің гипотетикалық сызбасы жасалды [43].

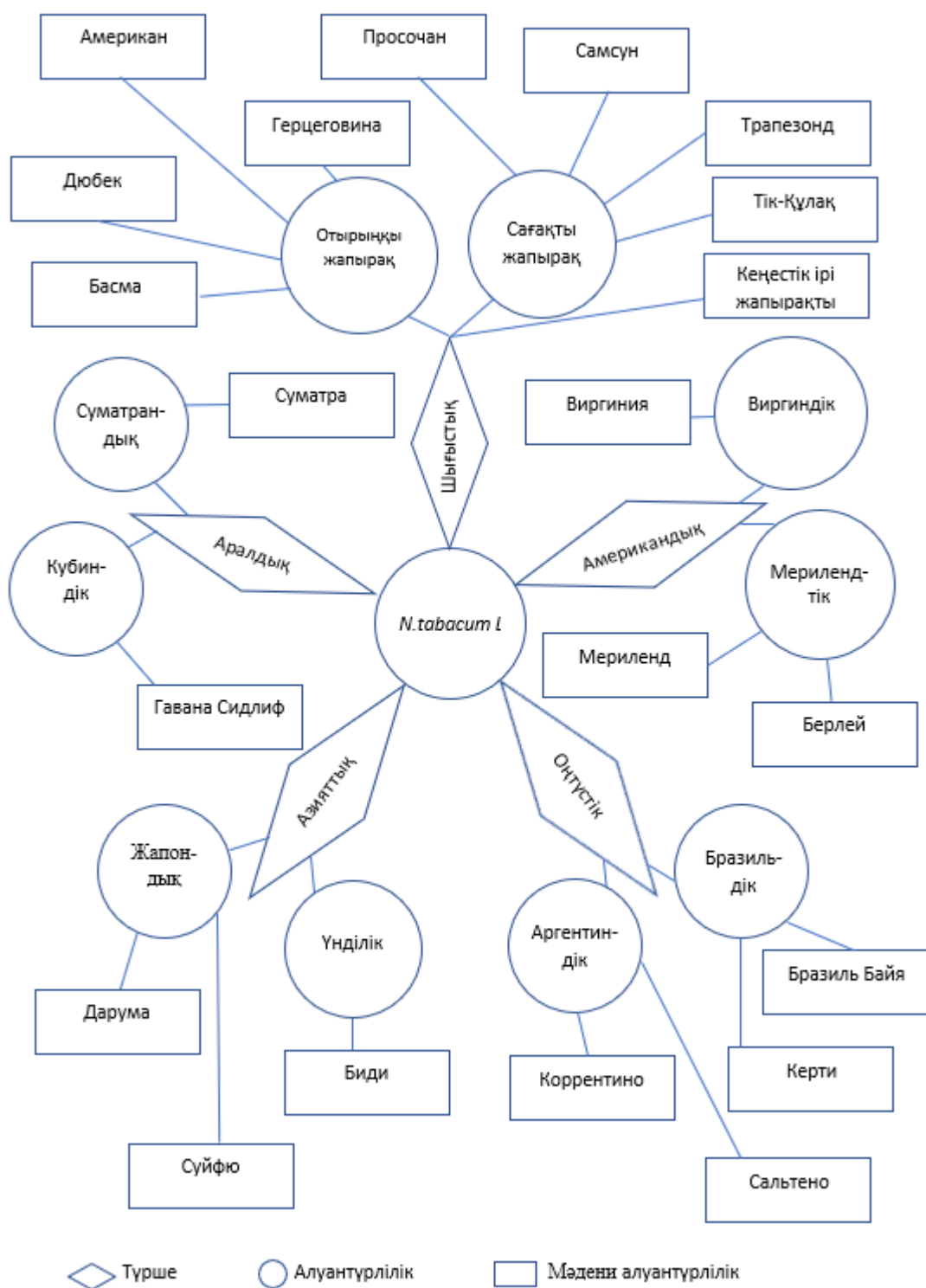
Темекі филогенезі кезеңдерінің салыстырмалы хронологиясы ретінде жалпы қабылданған археологиялық кезеңдер: палеоанд, мезоанди, неоанди, андоиспан немесе заманауи алынды (3 сурет) [44].



Сурет 3 – Америка континентіндегі темекі эволюциясы

Морфобиологиялық сипаттамаларға, шикізатты пайдалану сипатына жақын және белгілі бір географиялық аймақта өсірілетін агроэкотиптер агроэкологиялық топтарды құрайды. Осылайша, темекі саласының шикізатқа деген талаптары қолданыстағы темекі сорттарының қалыптасуына әкелетін ішкі эволюция механизміндегі іріктеудің негізгі кезеңі болды.

Кейінірек, мәдени өсімдіктердің таксономиясының заманауи ұғымдары мен экологиялық-географиялық әдісіне сүйене отырып, Е.Н. Псарева темекінің толық ішкі классификациясын жасады (сурет 4) [45].



Сурет 4 - Темекінің жіктелу схемасы (Е.Н. Псарева 1969 ж.)

Темекі микроқұрылымының морфобиологиялық сипаттамасы. Әр түрлі - климаттық және экономикалық жағдайлардағы мақсатты іріктеу процесінде темекінің эволюциясы түрді генетикалық бағынышты экономикалық құнды сұрыптар жүйесіне бөлу жолымен жүреді. Темекі сұрыптарындағы сұрыптық айырмашылықтар темекінің онтогенезі процесінде тұрақты көрінетін маңызды морфологиялық, биологиялық белгілер мен қасиеттерге негізделген [46].

Бұл белгілер мен қасиеттердің көпшілігі белгілі бір агроэкологиялық жағдайларда темекіні мақсатты іріктеу және мәдени түрде ұзақ өсіру нәтижесінде пайда болған сұрыптардың қалыптасуының топырақ-климаттық ерекшеліктеріне байланысты.

Темекі сорттарының қалыптасу аймақтарының морфологиялық ерекшеліктері мен климаттық жағдайларын салыстырмалы бағалау экологиялық бейімделу белгілері кешенінде көрінетінін анықтауға мүмкіндік берді, олардың негізгілері вегетациялық кезеңнің ұзақтығы, жапырақтардың мөлшері мен саны. Зерттелетін сұрыптардың қалыптасу жағдайларын талдау нәтижелері 1-кестеде келтірілген [47].

Кесте 1 – Темекі сұрыптарының қалыптасу жағдайларының экономикалық пайдалы белгілерге әсері

Түршелер	Сорттар саны	Вегетациялық кезеңдегі климаттық көрсеткіштер			Іріктеу белгілері			
		жауын-шашын мөлшері, мм	орташа температура, °С	Салыстырмалы ылғалдық, %	вегет. кезең, күн	жапырақ өлшемі, см		Жапырақтар саны
					ұзынд.	ені		
Шығыстық	10	116-152	20,4-24,4	57,0-77,0	55-60	25-30	10-15	28-37
Америкалық	3	406-571	23,0-26,4	-	74-82	36-60	20-29	26-28
Оңтүстіктік	4	516-520	25,6-26,2	75,0-78,2	60-69	30-45	15-26	23-27
Азиялық	3	252-1230	17,6-24,1	78,3-83,0	69-80	32-51	18-23	23-26
Аралдық	3	218-867	23,0-25,0	-	52-68	25-35	12-20	20-27

Басма, Дюбек, Америка, Самсун сортотиптері (Шығыс түршелері) негізінен жазда құрғақшылықтың біртіндеп өсуімен сипатталатын Жерорта теңізінің құрғақ субтропиктері жағдайында дамыған, климаттық көрсеткіштері жақын аудандарда вегетацияның төрт айында жауын-шашын мөлшері 116 - 152 мм болды, ал ауаның орташа температурасы 20,4 - 24,4 °С аралығында болды, сондықтан іріктеу шикізаттың ұсақ жапырақтарына, ерте пісуіне және жоғары хош иісіне бағытталған [48].

Американың Вирджиния, Мэриленд түршелерінің сұрыптары ылғалдылығы 406 - 571 мм және жылы субтропиктік климатта 23,0 - 26,4 °С қалыптасқан, іріктеу үлкен жапырақты, орташа жапырақты, орта және кеш өнетін бағытта дамыды [49].

Бразиль-Байя, Коррентино, Сальтено Оңтүстік түршелерінің сұрыптары Бразилия мен Аргентинаның тропикалық климатының әртүрлі жағдайларында пайда болды [50].

Бразилия-Бая және Коррентино ыстық климатта 25,6 - 26,2 °С және ылғалды мезгіл кезеңде 516 - 520 мм өсіріледі және негізінен тез жетілуімен, орташа бойлы болуымен, орташа жапырақтылығымен сипатталады; Салтено 21,4 °С

төмен температурада, вегетациялық кезеңдегі жауын-шашынның біршама көп мөлшерінде (564 мм) және орташа маусымдылығымен, үлкен жапырақтылығымен ерекшеленеді [51].

Азия түршесінің сұрыптары Жапонияның ылғалды субтропиктерінде Суйфю, Дарума және Үндістанның субэкваторлық белдеуінде дамыған. Сонымен, Суйфю түршесіндегі темекінің сұрыптары шамадан тыс ылғалды 1230 мм және жылы 23,5 °С, ал Дарума – ылғалды 551 мм және орташа жылы 17,6 °С климат аймағында өседі.

Дарум, Суйфю сұрыптары негізінен орташа және кеш өнетіндігімен, орташа және үлкен жапырақтарымен сипатталады [52].

Биди сортотипі ауыспалы ылғалды 525 мм, ыстық 24,1 °С климат жағдайында өсіріледі және ерте өнетіндігімен, қысқа бойымен, аз жапырақтарымен сипатталады [53].

Аралдың кіші түршелерінің сұрыптары тропикалық, мезгіл-мезгіл ылғалды аймақтарда қалыптасады (вегетациялық кезеңдегі төрт айындағы жауын – шашын мөлшері – 218 мм) – Гавана Вуэльта Абахо, үнемі ылғалды климатта (867 мм) және жоғары ауа температурасында (23,0-25,0 °С) – Суматра. Бұл жағдайда іріктеу ерте және орта маусымға, ұсақ және орташа жапырақтарға, шикізаттың күшті хош иісіне бағытталған [54].

Іріктеудің одан әрі ілгерілеуі әлемдік темекі коллекциясының гендік қорының генетикалық ресурстарын тиімді тартуды қарастырады. Селекцияға қойылған міндеттердің күрделілігі мен көлемі құнды белгілердің донор-сұрыптарының темекінің гендік қорын скрининг бойынша жұмыстарды мақсатты дамытуды және оларды селекциялық процеске қосуды талап етеді. Шикізаттың жоғары өнімділігі мен сапасын біріктіретін, ауылшаруашылық өндірісі мен темекі өнеркәсібінің талаптарына жауап беретін сұрыптарды құру әр түрлі селекциялық материалдарды иеленуді талап етеді. Темекінің осы түрінің сұрыптарын таңдауда әлемдік коллекцияның генофондының маңызы зор, оның ішінен селекционер өзіне қажет сұрыптарды-экономикалық пайдалы белгілер мен қасиеттері арқылы таңдайды [55].

Сонымен, темекі (*Nicotiana tabacum* L.) өз дене бөліктерінде алкалоидтар деп аталатын химиялық және физиологиялық сипаттағы органикалық топты жинақтайтын өсімдіктердің өкілі болып табылады.

1.2 *Nicotiana tabacum* L. өсімдігінің шикізат ретінде зерттелу деңгейі мен болашағы

Белгілі ағылшын геоботанигі Де Кандоль темекінің таралуының тарихи жолдарын зерттей отырып, темекі Оңтүстік Америкада, Австралияда және Океанияда палеозой дәуірінде болған деп болжайды [56].

Симферопольдің білім саласындағы қайраткері Ксения Борисовна Эгиз (1937 ж.) темекі мәдениетінің ертеден келе жатқандығы туралы көзқарасын ортаға салып, оның орасан зор тұқым өнімділігін, бір өсімдікте 100 мыңға жуық дәндерден келетінін, оны өздігінен себу арқылы бейімдеп, өмір сүруінің бір құралы ретінде қарастырады.

Темекі дәндерінің құрамында 30-40% жуық май бар, оны лак – бояу өнеркәсібінде, сабын өнеркәсібінде және тиісті тазалау кезінде тағам ретінде пайдалануға болады [57].

Гамбургтің әдебиет тарихшысы Данцель (1953) Америка халқы Колумбияға дейінгі дәуірде, Америка ашылғанға дейін шамамен үш мың жыл бұрын темекі өсіргенін айтады. «Тозақ түтіні бар шөп» деп аталатын темекі ацтектер мен инктердің үнді тайпаларында белгілі болды. Төрттік дәуірде үндістер Америкаға қоныстанған кезде темекіні шегу үшін қолданған. Темекі дәндерін алғаш рет Оңтүстік Америкада, Боливия мен Перу үстірттерінде жиналды. Көп ұзамай Солтүстік және Орталық Америка, Антиль, Табаго және басқа да Кариб аралдарының халықтары темекі туралы білді. Темекі мәдениеті Малайяның, Австралияның және т.б. барлық жаңа елдерге еніп кетті. Темекі үндістер арасындағы сыйластық пен достықтың белгісі болған тамаша «Бейбітшілік құбырының» ажырамас бөлігі болып қана қоймай, сонымен қатар олар темекі шегуге, шайнауға, иіскеуге және жараларды емдеуге пайдаланды [58].

Темекіні өндірумен және өсірумен әлемнің 84 елі айналысады, олар барлық континенттерде 59° солтүстік (шекті нүкте) пен 39° оңтүстік ендік және 17° шығыстан 145° батыс бойлық аралығындағы географиялық шекараларда орналасқан [59].

Ресей мен ТМД елдерінде темекі өсіру шекарасы солтүстіктен оңтүстікке қарай, солтүстік ендіктің 39 және 52-ші параллельдері, шығыс бойлықтың 23-тен 78-ші меридиандары аралығында, бірқалыпты суық, қоңыржай субтропиктік және тропиктік аймақтарға өтеді [60].

Темекі мәңгілік тұманды Жапонияда және орташа айлық температурасы кемінде 18°C, жылдық ауа температурасы амплитудасы 1-0 °C, жауын-шашын мөлшері жылына 2500 мм-ге дейін (Амазонка, Индонезия), ең құрғақ аймақтарда, яғни тропикалық аймақтарда да өсе алады. Жерорта теңізі (Сирия, Палестина, Оңтүстік Греция), сондай-ақ Сахара мен Еуропа (Алжир) арасындағы аралық аймақтарда жылдың әртүрлі уақытында климат шөлден Орталық Еуропаға жақындайды [61].

Тік аймақтықта темекі егістіктерінің амплитудасы өте кең, биіктік шегі тропикалық Американың солтүстік жартысында 2 м-ден (Батуми) 21 м дейін жетеді.

Темекі өсірудің шекті нүктесі бидай өсірудің солтүстік шекарасымен - Еуропада және Солтүстік Америкада түйіседі. Климаттық жағдайларға сәйкес Еуропадағы темекі өсіруге ең қолайлы шекара жүзім өсіру аймағы болып табылады [62].

Темекі негізінен тропиктік, субтропиктік климаттың дақылы бола отырып, географиялық тұрғыдан бұл аймақтардан әлдеқайда асып түседі және таралу аймағы өте кең.

Nicotiana tabacum түрі полиморфты және өте икемді, дақылдың саны мен сапасы топырақ-климаттық жағдайлардың әсерінен айтарлықтай өзгереді, бұл оның өсіру аймақтарын қатаң саралау қажеттілігіне әкеледі [63].

Темекі өсімдіктеріне қажетті жылу мөлшері 18.5-31.8 °С. Техникалық темекі дақылының шекарасы жапырақтардың техникалық жетілуіне қажетті орташа минималды температурасы (18-19°С төмен емес) темекінің вегетациялық кезеңінің ұзақтығымен анықталады. Темекі жапырақтарының жетілетін кезеңінің орташа температурасы 16-17°С -тан төмен болған кезде жапырақтарда жинақталған заттардың мөлшері мен арақатынасы темекі шегу өнімінің талаптарына сәйкес келмейді [64].

Дүниежүзінде темекі егетін жер көлемі орта есеппен 4 миллион гектарды құрайды. Дүниежүзілік өндіріс 5 млн тоннадан асады. Темекінің шикізат ретіндегі негізгі өндірушілері Қытай, АҚШ, Үндістан, Бразилия, Түркия, Греция, Индонезия, Италия [65].

Еуропада негізгі темекі өндірушілер Италия, Греция, Болгария, Молдова болып табылады.

КСРО-да екпе алқаптары үш ірі темекі өсіретін аймақтарда орналасты: Оңтүстік-Батыс (Молдавия және Украина КСР), Кавказ (Грузия, Әзірбайжан, Армян КСР; Шешен-Ингуш, Дағыстан АКСР; Краснодар өлкесі) және Оңтүстік-Шығыс (Қазақстан, Қырғызстан, Өзбекстан, Тәжікстан) [66].

Темекі өндірісі жекелеген аймақтар бойынша келесідей бөлінді: Оңтүстік-батыс аймақ - 39,6%, Оңтүстік-шығыс аймақ - 34,6% және Кавказ аймағы - жалпы темекі өнімінің 25,8% [67].

80-ші жылдардың басындағы темекі мәдениеті аймағы 181,3 мың гектарды, жалпы өнім 380,8 мың тоннаны құрады. Дүниежүзілік темекі сегментінде КСРО 4-5 орынға, ал Еуропа бірінші орынға ие болды [68].

Ботаникалық ерекшеліктері жағынан *Nicotiana tabacum* қос жарнақты, бір жылдық, жылу сүйгіш өсімдік. Сабағы тік, домалақ, жуан келген. Өсімдік биіктігі 0,5-2,0 м-ге дейін өзгереді. Жапырақтары кезектесіп орналасқан, тұтас, сирек толқынды, жапырақты, отырықсыз немесе қауырсын тәрізді; кең сопақ, жұмыртқа тәрізді, эллипс немесе ланцет; сүзгі тәрізді (құбыр тәрізді) немесе бокал тәрізді гүл. Таяқшаның төменгі бөлігі қызыл, ақ немесе қызғылт түсті бес үшкір бөлікке бөлінеді. Гүлдің ұзындығы - 40-50 мм, ені - 23-30 мм. Гүлдері шар тәрізді, қалқанды немесе шашақты пішіндегі күрделі тармақталған гүлшоғырында жиналады. Жемісі көп тұқымды, екі немесе төрт жасушалы қорапша. Бір тұқымдық қорапта 2000-нан 4000-ға дейін дәндер болады. Дәндері көп (бір граммда 10-15 мың дән), өте ұсақ (ұзындығы 600-850 мкм, ені шамамен 450-600 мкм). Дәндердің орташа салмағы шамамен 0,00008 г. 1000 дәндердің салмағы шамамен 60-80 мг. Гүлдену гүлшоғырының шетіне қарай сабақты аяқтайтын орталық гүлден басталады. Гүлдену 25-30 күнге созылады. Гүлдің өмір сүру ұзақтығы 2-3 күн. Сұрыптық ерекшеліктеріне қарай гүлшоғырында 30-дан 100-120-ға дейін сопақша түзіледі. *Nicotiana tabacum* жылу сүйгіш: дәндердің өнуі үшін оңтайлы температура 27-28 °С, өсімдіктердің өсуі мен дамуы үшін 24-28 °С, ылғалды жақсы көреді (әсіресе жапырақтың толық шығуы кезінде), коректік заттарды көп тұтынады [69].

Темекі өздігінен тозаңдандырғыш, айқас тозаңдану жиілігі әртүрлі жағдайларда 0-10% шегінде өзгереді.

Тұтыну сипаты бойынша темекі тағамдық хош иістендіргіш өнімдердің ішінде ерекше орын алады. Темекі жапырақтарының өзі емес, олардың жану өнімдері – түтіні пайдаланылады. Осыған байланысты темекінің кейбір сұрыптарын өсіру тек шикізат ретіндегі темекінің сапасын алдын ала анықтайды. Темекінің артықшылығы егін жинаудан кейінгі өңдеу процесінде толық ашылады – жапырақтарды солдыру, жапырақтарды кептіру және ферменттеу.

Темекі өсімдігінің артықшылықтары оның жасына қарай өзгеретін химиялық құрамына, сұрыптың генетикалық ерекшеліктеріне байланысты жапырақтың қабатталуына және әсіресе вегетациялық кезеңнің ұзақтығына, топырақ-климаттық, өсіру агротехникалық жағдайларына байланысты [70].

Темекі жапырақтары құрғақ заттардың максималды мөлшерін жинақтаған және химиялық құрамы ең қолайлы болған кезде техникалық жетілу фазасында жиналады. Жапырақтары бірте-бірте 1,5-2 ай ішінде, бір деңгейден екінші деңгейге дейін піседі [71].

Көптеген техникалық дақылдардан айырмашылығы, темекінің өмірлік циклі екі кезеңге бөлінеді: жылыжай жағдайында көшет өсіру, оны егістікке көшіру және өсіру.

Темекі өндірісіне үлкен төменгі базальды жапырақтары жіберіледі, оларды қолмен немесе машинамен жинайды немесе бүкіл өсімдікті кесіп, кептіру үшін іліп қойылады. Арнайы кептіру сарайларында ылғал мөлшері 80% -дан 20% -ға дейін төмендегенде жапырақтары құрайды. Ылғалдың жоғалуымен олардың түсі өзгеріп, сары түске өзгереді, жапырақтардағы ақуыз аминқышқылдарына бөлініп, крахмал мен қантқа айналады. Темекі жапырақтары біріншілік ауада баяу кептіру арқылы жүргізіледі, содан кейін ашық оттың екі ошағының арасында орналасқан тез отты екіншілік кептіру жүргізіледі, осы сәтте жапырақтарда ферменттеу процесі жүреді. Әрі қарай, жапырақтарды ұзындығы екі - бес сантиметрге дейін жұқа жолақтарға кесіп, темекінің басқа сұрыптарымен араластырып, қажетті қоспалар жасалады және процесті аяқтау үшін хош иістер қосылады, көбінесе бұл шиі мен жалбыздың хош иісі және соңғы хош иісті алу үшін ылғалдандырғыштар да қосылады [72].

Темекінің негізгі белсенді компоненті, темекі өнімдерінің физиологиялық күшін анықтайтын алкалоиды никотин болып табылады. Құрғақ темекі жапырақтарында 0,3-тен 7,0%-ға дейін никотин болады. Темекі шегетін адамның денесіне айтарлықтай физиологиялық әсер темекі жапырағының тіндеріндегі және өнімнің дәмін анықтайтын хош иісті заттар, шайырлар және эфир майларымен қамтамасыз етіледі [73].

Темекі шикізатының ішкі сапасы химиялық құрамының бірқатар компоненттерін сипаттайды, негізгілері - ақуыздар, көмірсулар және никотин. Кеңес ғалымы А.А. Шмуктың зерттеулері [74] темекінің дәмдік қасиеттері еритін көмірсулар мөлшеріне және темекі құрамындағы ақуыздар мөлшеріне тікелей тәуелділігі бар екендігін анықтады. Көмірсулардың мөлшері неғұрлым жоғары болса, сапасы соған байланысты жоғары болады. Жоғары сапалы темекінің құрамында еритін көмірсулар 10% және одан да көп, ал төменгі сапалы темекі құрамында – 5% -дан аз, азотты заттардың көп мөлшері, әсіресе ақуыздардың

мөлшері неғұрлым жоғары болса, әлсіз хош иісті, темекінің дәмі нашар болады. Көмірсулар - ақуыздар қатынасының сандық көрінісі бірліктен жоғары болса шикізаттың сапасының жақсы, ал бірліктен төмен болса – орташа деңгейден төмен деп саналады [75].

Темекіні өсіру өнім көлемін егін жинаудан кейінгі өңдеу кезінде темекі шикізатының сапасын анықтайтын физикалық, технологиялық, физиологиялық, химиялық сипаттамалары мен қасиеттерімен оңтайлы үйлестіруге бағытталған. Темекінің сапасына тек химиялық құрамдастардың саны ғана емес, олардың арақатынасы да әсер етеді.

Сапасына оң әсер ететін негізгі химиялық заттар - никотин, эфир майлары, еритін көмірсулар, полифенолдар, парафиндер. Теріс әсер ететін – азотты және ақуызды заттар, аммиак, органикалық қышқылдар, шайырлар және т.б. [76].

Темекі шикізатының сапасы үшін олардың абсолютті құрамы ғана емес, көптеген компоненттердің бір-біріне қатынасы маңызды. Әдеби деректер негізінде сапаның шартты көрсеткіштері белгіленді (2-кесте): никотин саны – жалпы бос никотиндер санына қатынасы; азот саны – жалпы никотинді азоттың аммиакқа қатынасы; полифенол саны - полифенолдар құрамының қалпына келтіретін заттардың жалпы мөлшеріне қатынасы; Шмук саны - суда еритін көмірсулар мөлшерінің ақуыздарға қатынасы. Бұл арақатынастардың мәні неғұрлым жоғары болса, темекінің сапасы соғұрлым жоғары болады, тек полифенол санына кері байланыс бар [77].

Кесте 2 - Темекі сапасының химиялық көрсеткіштері (Шмук, 1953)

Көрсеткіш	Темекідегі құрғақ заттың мөлшері %			
	Жоғары сұрып	1-сұрып	2-сұрып	3-сұрып
Никотин	1,2-1,5	1,5-1,7	1,7-1,9	>1,9
Көмірсулар	12	7-12	4-7	Төмен 4
Ақуыздар	8	9,5-10,5	9,5-10,5	>10,5-12
Күлі	14	14-15	16-18	>18
Полифенолдық саны	Төмен 30	Төмен 40	Төмен 50	Төмен 60
Шмук саны	Шамамен 2,0	Шамамен 1,2	Шамамен 0,7	Шамамен 0,4
Азот саны	Шамамен 1,5	Шамамен 1,2	Шамамен 0,8	Шамамен 0,6

Темекі жартылай тропиктік өсімдік болғандықтан, климатқа жоғары талаптар қояды, оның өсімдік жамылғысы 31.0-35.0°C кезеңдегі белсенді температураның қосындысымен 5-6 жаз айын қажет етеді деп есептеледі [78].

Жүргізілген көпжылдық зерттеулердің нәтижелеріне талдау, онда агротехниканың әртүрлі жағдайлары, минералды тыңайтқыштарды енгізу нормалары және суару режимдері, топырақ-климаттық жағдайларын анықтады. Орталық Азияда (Дюбек 44-07) өсірілетін темекі сұрыптарының құрамында 12,0% – дан 26% - ға дейін көмірсулар, 6,0% - дан 8,0% - ға дейін ақуыздар және 0,4% - дан 0,6% - ға дейін никотин болатындығы анықталды. А.А. Шмук саны- 2,0-ден 3,25% - ға дейін болатынын көрсетті. Сондықтан, Орталық Азияда өсірілетін *Nicotiana tabacum* сұрыптары темекі өсіру аймағы үшін әзірленген

және қолданылатын агротехниканың, топырақ-климаттық жағдайларының арқасында жоғары хош иісті болып табылады. Жүргізілген зерттеулер Орталық Азияның топырақ-климаттық жағдайлары, әсіресе Қазақстан мен Қырғызстанның оңтүстік өңірлері, темекінің әлемдік сорттарын Вирджиния, Берлин, Измир, Дюбек, Басма және т.б. өсіруге жарамды екенін көрсетті [79].

Сонымен қатар, біз темекі өсімдіктері мен оның қалдықтарынан басқа материалдар мен өнімдерді алу үшін темекі шекпейтін мақсаттарда пайдалану бойынша зерттеулер жүргіземіз. Жетілген темекі өсімдігінде 2000-нан астам жеке химиялық қосылыстар бар. Сонымен, темекі туралы дәстүрлі идеяны тек темекі өнімдерін өндіруге арналған шикізат ретінде деген ойды өзгерту керек. Темекі, бұл, ең алдымен, әртүрлі химиялық өнімдердің көзі, оның құрамын бізге қажетті компоненттермен байыта отырып, сұрыптарды таңдау арқылы әр түрлі мақсатта пайдаланылуы мүмкін [80].

Бүкіл әлемде темекі шегуге қарсы күрес жүріп жатқанын ескере отырып, темекі шикізаты мен оның қалдықтарын басқа өнімдер мен материалдарды алу үшін пайдалану проблемасы, әсіресе Қазақстан Республикасы үшін, маңызды және бірінші кезектегі мәселе болады, өйткені темекі өндіру көлемі мен алатын табысы бойынша ауыл шаруашылығының жетекші салаларының бірі болып табылады. 30-40 жылдары бұл проблема никотин мен никотин қышқылына деген сұраныстың арқасында бұрынғы КСРО-да басты мәселелердің бірі болды. Сондықтан академик А.А. Шмук басшылығымен жүргізілген Бүкілодақтық темекітану институтының негізгі зерттеулері осы мәселелерді тәжірибелік шешуге бағытталды [81].

Соғыстан кейінгі жылдары химия өнеркәсібінің қарқынды дамуына байланысты бұл мәселелер өз маңыздылығын жоғалтты және әсіресе КСРО-да бұл мәселеге аз көңіл бөлінді, дегенмен әлемде *Nicotiana tabacum* және оның қалдықтары мен ақуыз фракциясын алу бойынша зерттеулер тоқтаған жоқ. Ғалымдардың АФ-1 (ақуыз фракциясын) пайдалану мәселесіне қаншалықты байыпты қарағанын Миландағы жетінші халықаралық темекі конгресіндегі баяндамаларынан байқауға болады: «Темекі әлеуетті тағам шикізаты ретінде», «Темекі тағам мәдениеті ретінде», «Темекі әлеуетті тағам шикізаты» атты баяндамаларын оқыған болатын. Оны өндіріске кеңінен енгізуге кедергі болған мәселелердің бірі АФ-1 өндірісінің өзіндік құны жоғары болып табылатындығы болды [82].

Халықаралық «Темекі» журналында шыққан мақалада болашақта Француз агрономиялық зерттеулер институтында жарияланған жұмыстарға шолу негізінде, ол болашақта ақуыздардың негізгі көзі бола алады деп мәлімдейді. Сонымен қатар, темекінің адам мен жануарлардың тағамында, яғни сүтқоректілер мен құстар үшін қолданылатынына кепілдік беруге болатындығы жайында да айтқан. Мұны американдық ғалымдар да растайды. Темекі жапырақтарынан алынған ақуыз деңгейі, олардың мәліметтері бойынша, құрғақ темекі салмағының 16% немесе жаңа жапырақтардан алынған ақуыздың 3 г құрайды, ал ортаңғы тамырдан – 0,002 кг, үнді ғалымдарының мәліметтері бойынша 1 га-дан 100 кг-ға дейін таза АФ-1 алуға болады [83].

ТМД елдерінде бұл бағыттағы зерттеулер алғаш рет Қырғыз КСР-де республикалық Министрлер Кеңесінің тапсырмасы бойынша жүргізілді. 1984 жылғы (4 қаңтар 1984-1990 жж. №8-р өкім) корр-мүшесінің басшылығымен Қырғыз Республикасы ғылым академиясының профессоры Ф.А. Афанасьев ғылым академиясының Органикалық химия институтында, Ивановка кентінде өсімдік шикізатын қайта өңдеу бойынша тәжірибелік-эксперименттік база жобаланып салынды және қолданысқа енгізілді [84].

1999 жылдан бастап осы бағыттағы зерттеулер Қырғыз Республикасы ҰҒА химия және химиялық технология институты, ОшТУ Узген технология және білім беру институты және «Темекі» ғылыми-өндірістік станциясы арасындағы «Темекіні өсіру және өңдеу технологиясы» тақырыбы бойынша бірлескен ғылыми зерттеу жүргізу туралы шартқа сәйкес қайта жаңартылды [85].

Осы тәжірибелік - эксперименттік базада (Ивановка) табиғи қосылыстарды органикалық еріткіштермен және сумен жүйелі түрде бөліп алуды көздейтін темекі қалдықтарын өңдеудің кешенді схемасы әзірленді, инсектицидтік препарат, соленасол - препараттарды синтездеуге арналған бастапқы қосылыс, медициналық маңызы бар тәжірибелік – өнеркәсіптік реагенттер әзірленді, кейіннен өсімдік шырынын ақуызға, алкалоидтарға және липидті фракцияның басқа компоненттеріне химиялық-технологиялық қайта өңдеумен жаңа өсімдік массасын бастапқы қайта өңдеу схемасы жасалынды [86, 87].

Алайда, жоғарыда аталған өнімдерді алу үшін, темекі қалдықтарын қайта өңдеудің дұрыстылығын олардың құнына қарай бағалау мүмкін емес. Бұл тұста бірқатар факторларды ескеру қажет. Мысалы, темекі пектинін техникалық қажеттіліктер үшін пайдалану дәстүрлі тамақ шикізатынан алынған пектиннің құнын күрт төмендетуге алып келеді. Қазіргі уақытта ауыл шаруашылығында синтетикалық препараттар көп, атап айтқанда фосфорорганикалық заттарды зиянкестермен күресу үшін қолданады, олар топырақта, өсімдіктер мен жануарлар организмдерінде жинақталуға қабілетті. Табиғи инсектицидтер (никотин және оның тұздары) оңай ыдырайды және жоғары физиологиялық белсенділікке ие [88-90].

Жүргізілген әдеби зерттеулерінің негізінде, біз темекі және оның қалдықтарынан алынатын өнімдер мен жеке компоненттердің тізімін қолдану саласына беруге болады [91, 92]:

- жас темекі өсімдігінің ақуызы – бос аминқышқылдарының жоғары құрамына ие және тағамдық ақуыз бола алады;

- ақуыз және ақуызды-көмірсулар қоспаларының құрамы – мал шаруашылығы үшін азық құрамын байытады және ветеринариялық мақсаттағы гидролизаторларды дайындайды;

- ақ ақуыз – тальк тәрізді, иісі мен дәмі жоқ ақ ұнтақ. Құрамында барлық аминқышқылдардың болуымен және қоректік ақуыздардың сапасы үшін ФАО (БҰҰ азық-түлік және ауылшаруашылық ұйымы) нормасынан асатындығымен ерекшеленеді. Ол 99,97% айрықша тазалыққа ие және әсіресе бүйрек ауруымен ауыратын, диализ машинасына қосылатын науқастар үшін пайдалы болуы мүмкін;

- алкалоидтар – ауыл шаруашылығына арналған инсектицидтер және медицина саласына арналған жартылай өнімдер;
- эфир майлары – темекі өнімдерін хош иістендіруге арналған өнім;
- соланесол – медициналық мақсаттағы препараттарды синтездеуге арналған жартылай өнім, атап айтқанда - убихинон-9;
- каротин – жемді дәрумендеу, А дәрумені синтезі;
- хлорофилл – органикалық синтез, реактивті өнеркәсіп;
- фитол – дәрумен өнеркәсібі;
- феофитин, нефитадиен – органикалық синтез, дәрумен өнеркәсібі;
- балауыздар – электроқшаулағыш материалдар: лактар, жабындар;
- стериндер – медициналық өнеркәсіп;
- лимон қышқылы – тамақ өнеркәсібі, химиялық реактивтер, жуғыш заттар;
- никотин қышқылы – медицина саласы;
- алма қышқылы – ғылыми зерттеулерге арналған химиялық реактивтер;
- қымыздық қышқылы – химиялық реактивтер, жуғыш заттар;
- күнжара – техникалық мақсаттар, жемге арналған толықтырғыштар, құрылыс материалдары;
- темекі дәндерінен алынған май - фармацевтика, косметология.

Таяу болашақта химиялық-фармацевтикалық мақсатта темекі өсімдік массасын әзірлеу үшін, арнайы өсіру жөніндегі ауқымды эксперимент ұйымдастыруды көздеу керек.

Темекінің гүлдену биологиясын зерттеген кезде, екінші ретті бұтақтарды құрайтын, бірінші ретті бүйірлік бұтақтардың бірнеше қатарлары гүлдену осінде орналасқандығы анықталды. Бірінші гүлдену осінің шыңында орналасқан орталық бүршік, үш бүйірлік бұтақтардың шанышқысының түбінде ашылады, содан кейін бүршіктер бірінші және екінші ретті бұтақтарда біртіндеп гүлдейді. Барлығынан бұрын жемістер мен жетілген дәндер және орталық гүлдер пайда болады. Алдымен бүршіктер жоғарғы бұтақтардың бірінші орындарында, содан кейін екінші және үшіншілері гүлдейді. Бүршіктер екінші ретті бұтақтарда гүлдей бастағанда, гүлдену реті бұзылады. Соңғысы бұтақтардың ұштарында орналасқан перифериялық бүршіктері гүлдейді. Гүлдену уақыты 10-15 күн. Қауыздардың басым бөлігі сапалы дән өндірісінің ерекшелігін анықтайтын бірінші ретті бұтақтарда орналасқан [93].

Темекі дәндерінің физикалық қасиеттері агротехникалық әдістер мен топырақ-климаттық жағдайлардың әсерінен айтарлықтай ауытқулар мен өзгергіштікке ұшырайтын пішінімен, көлемімен, бетінің сипатымен, 1000 дәндердің салмағымен, үлестік тығыздығымен және басқа көрсеткіштермен анықталады (3-кесте) [94].

Темекі дәндерінің пішіні дөңгелек ұзын, беті өрескел бұзылған пішінде, торлы-ұялы, түсі ашық-қоңырдан қою-қоңырға дейін болады. Яковуктың мәліметтері бойынша 1000 дәндердің абсолютті массасы әртүрлілігіне байланысты өзгеріп отырады және 0,055-0,075 г құрайды, оның әртүрлілік пен сұрыптық бөлімдегі ауытқуы шамалы, пайыздың оннан бір бөлігінде көрінеді.

Дәндердің табиғаты (салмағы 1 л) - 450-486 г, олардың жоғары аэрациясы (1 кг дәндерге 1,2 л ауа) қоршаған ауамен тез тепе-теңдік орнатуға ықпал етеді [95].

Кесте 3 - Темекі дәндерінің мөлшері, мм

Сұрып	Ұзындығы			Ені			Қалыңдығы		
	макс	мин	орт	макс	мин	орт	макс	мин	орт
Дюбек 44-07	0,96	0,525	0,86	0,67	0,44	0,53	0,6	0,16	0,32
Талғар - 25	0,92	0,6	0,72	0,68	0,39	0,51	0,6	0,15	0,31

Жүргізілген әдебиеттік зерттеулер Дюбек 44-07 сортының 1000 дәндерінің массасы 0,6-0,1 г құрайтыны, бұл ретте дәндердің 70% - дан астамының массасы 0,075-тен 0,095 г-ға дейінгі шектерде болатындығы, Яковук ұсынған деректерден едәуір асып түседі [96].

Сонымен қатар, орталық қауыздардағы дәндердың орташа саны шеткері аймақтардағы дән массасынан 3,08 - 4,6 есе көп болды. Яғни, бір өсімдіктің массасы: орталық қауыздар 4,69-дан 13,08 г-ға дейін, ал перифериялық заттар 1,33-тен 4,18 г-ға дейін болды [97].

Жоғары сапалы дәндер алу үшін жапырақтардың төменгі екі қабаты (сынуы) техникалық жетілу кезеңінде, орташа мөлшері сәл артық күйінде, жоғарғы жағы пісіп, дәндер жиналғанға дейін алынып тасталады. Сапалы және жоғары өнімді темекіні алу үшін алдымен дәндердің толық пісуін күтпей, өсімдіктен 2 дана жоғарғы сынықтардың сәл артық піскен жапырақтары қажет. Қазан айының басынан бастап әр өсімдіктен 7-8 жапырақтары алынып тасталынады, бір реттік суару жұмыстары жүргізіледі және оны 7-10 күннен кейін қайталайды [98].

Оңтүстік аймақтағы темекі дәндерінің өнімділігі отырғызу тығыздығы мен уақытына байланысты. Отырғызу тығыздығы 70x16 см болған кезде ерте мерзімдер (сәуірдің үшінші онкүндігі) 6,21 - 8,14 ц/га, орташа (мамырдың бірінші онкүндігі) 5,7-8,34 ц/га және кеш (мамырдың екінші онкүндігі) 2,3-3,5 ц/га өнім алады [99].

Жетілу кезеңінде жиналған мәдени өсімдіктердің дәндерінің сапасы туралы көптеген әдеби материалдар бар.

Шілде айының соңында гүлдеген темекі өсімдіктері 42-45 күнде жетілген дәндер береді, егер тамыздың бірінші онкүндігінде гүлдену процесі жүрсе 45-48 күнде жетілген дәндер береді, егерде тамыздың 2 онкүндігінің соңында гүлдесе 52-57 күнде, ал қыркүйек айының басында гүлдеген кезде олар 48-51 күнде дәндердің пісу кезеңін береді. Сондықтан темекі дәндерін алу үшін қатаң түрде 1 мамырға дейін, яғни сәуірдің үшінші онкүндігінде отырғызу ұсынылады [100].

Темекі дәндерінің бүкіл даму циклын шамамен үш кезеңге бөлуге болады. Гүлденуден бастап бірінші кезеңді алуға дейінгі бірінші саты -қауыздар мен дәндердің қалыптасу кезеңі. Бұл кезеңде дәндердің ылғалдылығы шамамен 85-90% құрайды, құрғақ масса осы кезеңнің соңында максималды жинақтаудың 20% құрайды [101].

Екінші кезеңнің басталуы бірінші және екінші саты мен төртінші, бесінші саты арасында болады. Бұл сатыда дәндердің құрғақ масса мен оның негізгі заттарының ең көп абсолютті жинақталуы орын алады және оның жинақталуы аяқталады. Бұл сатыда құрғақ массаның абсолютті күнделікті өсуі ең үлкен болып табылады. Осы саты соңында дәндердің ылғалдылығы 30% дейін төмендейді және дәндердің құрғақ массасының өсуі аяқталады. Сыртқы жағынан, осы саты соңында дәндердің қызаруымен және қарая бастаған шыңы бар жасыл қауыздармен белгіленеді [102].

Үшінші кезең жоғарыда аталған сатылардан - екінші саты соңына қарай басталып, жетіншіге дейін жалғасады. Бұл сатыда құрғақ масса мен оның заттарында өте маңызды сандық өзгерістер түзіледі және дәндер мен қауыздардың кебуі байқалады, соңында ылғалдылық 8-9 %-ға дейін төмендейді [103].

Темекі дәндеріндегі құрғақ массаның жинақталу барысы, басқа дақылдардың дәндеріндегідей, гүлденуден кейінгі алғашқы күндері организмдердің өсу қисығының жалпы биологиялық заңына бағына отырып, тез жиналуын байқауға болады, содан кейін ылғалдылық жоғарылаған сайын - өсу энергиясы баяулайды. Дәндердегі ылғалдылық шамамен 30%-ға жеткенде, жинақталу толық піскенге дейін немесе максимумға жетеді. Сыртқы сипатынан, оны дәндердің қоңыр түске ие болуы және қабықшаланудың үстіңгі жағының басталуы деп санауға болады [104].

Өсімдік құрамындағы әр түрлі заттардың жинақталу барысы бірдей емес. Дәндердің дамуының алғашқы кезеңдерінде, қауызданудың қалыптасуы кезінде әсіресе жалпы күл мен талшық қарқынды түрде жиналады, ал азотты заттар орташа, ал май айтарлықтай жиналмайды. Содан кейін келесі кезеңдерде эндоспермді толтыру кезінде, күл мен талшықты толтыру баяулайды, азотты заттар орташа сақтау энергиясын сақтайды, ал май қарқынды түрде жиналады, әр түрлі заттардың жинақталуының өзгергіштігі бірдей емес, ең өзгергіштігі - бұл майдың жиналуы болса, ең азы азотты заттар жинақталуы [105].

Темекі дәндері мен жапырақтарының химиялық құрамына жүргізген әдеби шолу көрсеткендей дәндер мен жапырақтардағы ылғал мөлшері 5,72% және 7,84% болған кезде аналитикалық сынамада азот мөлшері 1,09% және 1,63% құрады (4-кесте) [106].

Кесте 4 - Темекі дәндері мен жапырақтарының химиялық құрамы

Үлгі	Ылғалдылығы	азот			күлі	
		Na	N	N	Aa	A
дәндер	5,72	1,09	1,16	1,20	3,62	3,84
жапырақтар	7,84	1,68	1,77	18,58	18,58	20,16

Дәндердің талдау нәтижелерін мәліметтермен салыстырсақ, ылғал мен күлдің 5,72% және 3,84%, 6,22% және 4,23% - ға жақын екендігі анықталды, бұл дәндерді сақтау және темекі өсірудің агротехникалық жағдайымен түсіндіріледі [107].

Әдеби дереккөздердің мәліметтері бойынша дәндер үшін құрғақ заттағы күлдің мөлшері 4% - дан аспауы керек. Кейбір ғалымдар жүргізген зерттеулер жапырақтарда қанттың жоғары мөлшері (жиынтығы) 25,4%, ал дәндерде олар айтарлықтай 14,2% - дан аз (5-кесте) [108].

Кесте 5 - Темекі дәндері мен жапырақтарындағы көмірсулардың құрамы (Дюбек сорты 44-07)

Үлгі	Моносахаридтер	Олигосахаридтер	Полисахаридтер	Пектинді заттар
дәндер	6,1	7,8	11,5	4,2
жапырақтар	2,2	4,8	6,2	2,3

Жүргізілген шолу деректері (кесте 4 және 5) темекі дәндеріндегі көмірсулар мен жасунықтар сомасының құрамы бойынша А.А. Шмук деректерімен сай келеді (6-кесте) [109].

Кесте 6 - Темекі дәндері мен күлінің жалпы құрамы (А.А. Шмук бойынша)

Дәндер	%	күл	%
Су	9,17	Күкірт қышқылы	1,97
Шикі протеин	21,87	Фосфор қышқылы	22,12
Шикі май	37,68	Натрий тотығы	3,48
Көмірсулар	6,05	Калий тотығы	28,04
Талшық	7,15	Кальций тотығы	9,54
Шикі күл	3,84		

Химиялық элементтердің құрамында бізді темекі дәндеріндегі майдың құрамы қызықтырады. Майдың мөлшері темекі дәндерінен май өндірудің тиімділігін көрсетеді.

Бұны В.Т.Курнаев, С.М.Ерошин және А.А.Пономарев деректері бойынша темекі дәндерін химиялық салыстыру дәлелдейді (7-кесте) [110].

Кесте 7 - Темекі дәндерінің химиялық құрамы

Топырақ	Жыл	Дәндер					Сабақтар			
		Май	Шикі ақуыз	Жалпы азот	Талшық	Күл	Шикі ақуыз	Май	Талшық	Күл
Қара каштан	1997	36,4	21,33	3,42	25,82	2,82	5,75	2,43	21,77	15,2
	1928	36,0	14,39	2,23	23,13	2,64	5,31	2,70	35,17	12,6
Сортаң	1927	29,3	22,31	3,65	28,07	2,93	15,0	3,22	28,54	12,8
	1928	30,7	14,06	2,73	25,17	3,05	7,25	3,80	39,36	12,2

Темекі өсімдігіндегі никотиннің түзілуі мен таралуын J. Chaze зерттеді. Микрохимиялық реакциялармен дәндерде ол никотинді таппады, бірақ дәндердің өнуінің алғашқы кезеңдерінде алкалоид пайда бола бастайды. Ұзындығы 1 мм

өскіндердің жасушаларында алейрон түйірлерінің астында орналасқан, рота нейтралдарынан қызыл түске боялған шар тәрізді түзілімдердің көп мөлшерін көруге болады [111].

Өсімдіктердің кейінгі жасында нейтральрот жасушаларда қызыл тұнба түзеді, әсіресе алейрондардан пайда болған вакуольдерде. Бушарт реактиві (100 мл суда 1 г йод және 3 г калий йодиді) жасушаларда тұнба түзеді. Ұзындығы 5 мм өсінділерде нейтраль вакуольдердің қызыл түсіне алып келеді, Бушарт реактиві вакуольдерден біртіндеп қызарып, тұнба түзеді. Келесі кезеңде вакуольдер біріктіріледі және олардағы никотин нашар анықталады [112].

Дюбек 44-07 сортының темекі дәндеріндегі никотиннің құрамы бойынша дәндердің жетілу дәрежесіне (дәндердің дамуына) байланысты жүргізілген зерттеу (8-кесте) темекі өсімдігінің жетілмеген дәндерінде никотиннің едәуір мөлшері бар екенін және ол дәндердің жетілу кезеңінде күрт төмендейтінін, жетілген дәндерде никотиннің шамалы мөлшері 0,002 % -ды құрайтынын анықтады. Ильина Г. С. деректері бойынша пісіп жетілген дәндердің құрамында 0,06 %-ға дейін никотин бар [113].

Кесте 8 - Дюбек 44-07 дәндеріндегі никотиннің құрамы (құрғақ затқа % - бен)

Жетілу дәрежесі	Никотин,%
1. ақ дәндермен жасыл қорап	0,038
2. қоңыр дәндері бар жасыл қорап	0,024
3. қоңыр дәндері бар жасыл қорап	0,009
4. жетілген дәндер	0,002

Осылайша, толықтай пісіп жетілген темекі дәндерінде никотин болмайды немесе оның құрамында аз ғана қалдықтары кездеседі деген тұжырым шығаруға болады. Бірақ дәндерді қайта өсіруге еккен кезде, өнуінен кейін өсімдіктің қалыптасу кезеңінде никотиннің өте күшті қалыптасуы басталады.

Жоғарыда көрсетілген деректер темекі дәндерін медициналық, фармацевтикалық, парфюмерлік және өнеркәсіптің басқа да салаларында қолданылатын композицияға арналған ингредиенттер ретінде пайдаланудың өзектілігін дәлелдейді.

1.3 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын дәстүрлі медицинада пайдалану перспективасы

Темекінің адам денсаулығына тигізетін зияндығы барлығына белгілі. Бірақ бұл өсімдікті дұрыс мақсатта қолданса, қаншалықты пайдалы болуы мүмкін екендігін көптеген адамдар біле бермейді. Темекіден алынған инфузиялар, тұнбалар және компресстер әртүрлі ауруларды емдеу үшін бұрыннан бері қолданылып келеді. Тіпті, тұнбаны қатерлі ісікке қарсы дәрі ретінде қолдану да белгілі. Темекі ауыл шаруашылығы үшін де пайдалы. Темекі тұнбалары мен қайнатпалары - бұл керемет органикалық инсектицид, сонымен қатар баулар мен бақшаға арналған тыңайтқыш [114-116].

Бірнеше ғасыр бұрын темекі пайда болғалы, дәрігерлер оны барлық аурулардың емі деп санады. Заманауи ғылыми зерттеулер темекі жапырақтарында биологиялық белсенді компоненттер - флавоноидтар мен фенолдар бар екенін көрсетті. Бұл екі компоненттің де антиоксиданттық қасиеттері бар. Олар қатерлі ісік ауруының, ісіктердің, түрлі қабынулардың алдын алады және жүрек-тамыр жүйесін қорғайды [117-119].

Темекінің құрамындағы С дәрумені антиоксидант ретінде де әрекет етеді. Ол бос радикалдарды бейтараптандырады және жасушаларды ыдыраудан қорғайды. Жоғарыда айтылғандардан басқа, темекі жапырақтарында адам денесінің қалыпты жұмыс істеуі үшін қажетті мырыш бар [120, 121].

Ресми медицина әлі күнге дейін ауруларды емдеу үшін темекі өсімдігінің пайдалы қасиеттерін қалай пайдалану керектігін ойлап тапқан жоқ. Дегенмен, бұл адамдарға «Халықтық рецептеріне» сәйкес әртүрлі тұнбалармен емделуге кедергі келтірмейді.

Темекі емдік мақсатта 16 ғасырда қолданылған. Бүгінгі күнге дейін адамдар ескі халықтық рецептеріне сәйкес темекі тұнбасымен емделеді. Негізінен тұнбалары мен қайнатпалары сырт тәнге қолданылады. Темекі жапырағынан компресс, лосьондар мен моншалар дайындалады. Кейбір жағдайларда темекінің тұнбасын аз мөлшерде ішке қабылдайды [122, 123].

Тұнбалар мен компрессстер көптеген ауруларды емдеуге арналған рецепттерде кездеседі. Олардың ішінде келесі аурулар бар:

- ангина;
- герпес ауруы;
- липома немесе май басу;
- тері аурулары-қышыма, дерматоз;
- іріңді жаралар, қажалулар, фурункулар;
- онкологиялық аурулар.

Дәрігер Марк Джолондздың темекі тұнбасынан жасалған қатерлі ісікті емдейтін әдісі бар. Ол өзінің кітабында қатерлі ісікті улармен емдеу туралы толық сипаттаған [124].

Темекіден жасалған қайнатпалар халық арасында паразиттердің – биттермен, бүргелермен, кенелермен күрес ретінде танылған. Жапырақтарды қайнатып, спиртте тұндырады, компресс, лосьондар жасайды және зардап шеккен жерлерді жуады.

Орта Азияда темекі ежелден емдік мақсатта қолданылған. Кептірілген және ұсақталған жапырақтарды мұрын жолдарының қабыну ауруларында иіскейді. Жапырақтардың қайнатпасы бет терісін ағарту үшін, лосьондар мен дымқыл компрессстер үшін бастың талшықты бөлігінің кейбір тері аурулары үшін қолданылады. Темекі жапырақтарының тұнбасы қышыма, дерматитті емдеуде қолданылады [125, 126].

Темекіні фармакологиялық мақсаттарда седативті, экспекторант, диуретик ретінде, сондай-ақ құсу кезінде басқа препараттар әсер етпеген жағдайларда қолданылды. Бүктелген темекі жапырақтарын свеча түрінде ректальды енгізу арқылы – қысылған жарық (грыжа) ауруын, іш қату және ішек спазмын емдеуде

қолданылған. Бұл құрал зәр шығару, уретраның спазмдық тарылуы, истерикалық құрысулар, құрттар кезінде де көмектеседі; ішектің тез босатылуына ықпал етеді, кейде тіпті сіреспе ұстамалары кезінде де қолданылады. Темекі мен май жақпасына малынған пластырлерді мойын мен кеудеге жаққанда ісіну аурулары үшін өте тиімді. Жапырақтардан жасалған қыздырғыштар тері ауруларына арналған майлармен бірге қолданылады. Темекі жапырақтарының итжидек немесе сасық меңдуана жапырақтарымен үйлесуі өткір асқазан жараларында ауырсынуды және құрысуды жеңілдету үшін сәтті қолданылады. Зақымдалған жүйке бойымен концентрацияланған шырын арқылы ысқыласа бет невралгиясын емдейді [127- 129].

Темекі дәндерінде линол және линолен қышқылдары көп болғандықтан, олар дәстүрлі медицинада арахидон қышқылына айнала алады, көбінесе қабынуға қарсы, антиоксиданттық және антисептикалық ретінде қолданылады. Жоғарыда аталған мәліметтерді ескере отырып темекі дәндерінен дәрілік препараттарды алуға арналған композициялардың ингредиенті ретінде қолдануға болады деген шешім шығаруға болады.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

Диссертациялық зерттеудің эксперименттік бөлігін жүргізу кезінде ҚР МФ, ЕАЭО Фармакопеясының, МЕМСТ және ҚР аумағында қолданылатын нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келетін материалдар мен әдістер пайдаланылды.

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеу нысандары

а) 2018 жылдың күз мезгілінде, яғни, өсімдік шикізатының толық пісіп - жетілу кезеңі қыркүйек айының соңы - қазан айының басында Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарақов ауылы (43°6203' N, 78°3062' E) аумағынан жиналған темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндері өсімдік шикізаты. 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) Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндері өсімдік шикізатынан төменгі температурадағы престоу әдісімен Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарақов ауылындағы ЖК «Чеботова А.Н.» кіші цехында шнекті май престері ММШ - 60 (Чехия) май престоу қондырғысында алынған темекі дәндерінің майы (өсімдік фармацевтикалық субстанция).

Көмекші заттар:

Эксперименттік зерттеулерде «е.т.», «х.т.», «т.ү.т.» біліктілігінің химиялық реактивтері мен еріткіштері пайдаланылды.

Тазартылған су $P H_2O$. (Mr 18.02) (ҚР МФ 1т., 181 б., ҚР МФ 2т., 168 б.)

Этанол 96 % $P C_2H_6O$. (Mr 46.07). (ҚР МФ 2т., 581 б.)

Реактивтер: метилен көк (ҚР МФ т. 2, 387 б.), Драгендорф реактиві (ҚР МФ т. 1, 370 б.).

Твин 80 (Полисорбат 80) (ҚР МФ 1т., 2.6.12. 173 б., ҚР МФ 2т., 432 б.)

Көміртек диоксиді CO_2 . (Mr 40,01). (ҚР МФ 1т., 4.1.1. 373 б.).

Глицерин $C_3H_8O_3$ пропан-1,2,3,-триол. (Mr 92,1). (ҚР МФ 2т., 176-178 б.).

Натрий гидроксиді. NaOH. (Mr 40,0). (ҚР МФ 2т., 343-344 б.).

Бензил спирті. 1010700 (ҚР МФ 1т., 340 б.).

Алюминий хлоридінің 5% спиртті ерітіндісі. 1002700 (ҚР МФ 1т., 330-331 б.)

Калий дихроматы ($K_2Cr_2O_7$) 10% спиртті ерітіндісі. (Mr 294,2). 1069500 (ҚР МФ 1т., 369-370 б.).

Калий гидроксиді. 1070300. (ҚР МФ 1т., 369 б.)

Күкірт қышқылы H_2SO_4 . (Mr 98,1). 1086800. (ҚР МФ 1т., 375 б.).

Драгендорф реактиві. LR,. Өндіруші: Biochem, Франция. Артикул. 504320125. ISO 9001:2015.

Микроорганизмдердің эталондық штамдары Американдық типтік дақылдар жинағы (АТСС): грам-оң бактериялар: *Staphylococcus aureus subsp. aureus* АТСС 6538P; *Bacillus subtilis subsp. spizizenii* АТСС 6633 (АҚШ); грам-теріс бактериялар: *Escherichia coli* АТСС 11229; *Salmonella enterica subsp.*

enterica ATCC 14025 (АҚШ); саңырауқұлақтар: *Candida albicans* ATCC 10231; *Aspergillus niger* ATCC 16404; *Penicillium spp.* (АҚШ).

Тәжірибелік жануарлар. Зерттелетін өсімдік фармацевтикалық субстанцияның жедел және созылмалы уыттылығын, аллергиялық әсерін зерттеу кезінде салмағы 18,0-30,0 г болатын қос жыныстағы ақ тышқандар және салмағы 190-300 г болатын екі қос жыныстағы ақ егеуқұйрықтар қолданылды.

Қондырғылар мен аппараттар: зертханалық нақты өлшемді таразы PS600.R2.H (Польша), су моншасы Memmert WNB 7 (Германия), ультрадыбыстық монша ELMA ELMASONIC TI-H (Германия), вакуумды-роторлы буландырғыш IKA RV 10 digital (Германия), УК-спектрофотометрі (Германия), Agilent GC system 7890A газ хроматографы Agilent 5975c селективті детекторымен (АҚШ).

2.2 Зерттеу әдістері

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізатын фармакогностикалық зерттеу және сапасын бақылау

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізатын зерттеу кезінде фармакогностикалық және фармакологиялық-технологиялық, физикалық және физика-химиялық, фармакологиялық және биологиялық, фармакопоялық әдістер қолданылды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізатының макроскопиялық белгілерін зерттеу ҚР МФ т.1 565 б. және ЕАЭО Ф 2.1.8.17 талаптарына сәйкес жүргізілді.

Nicotiana tabacum L. өсімдігінің микропрепараттарын дайындау үшін кептірілген шикізат пайдаланылды. Өсімдікті фиксациялау Страсбург-Флеминг әдісі бойынша жүргізілді [130]. Жапырақ бөліктері хлоралгидраттың сулы ерітіндісінде (80 г хлоралгидрат Р ерітіндісі 20 мл суда Р) 5-10 минут қайнатылды (ағартылғанға дейін), содан кейін заттық шыныға глицерин Р тамшысына қойылды, ары қарай жабынды әйнекпен жабылды және MS-300 микроскопымен микроскопияланды (№008544, Breitenfurter Strasse 38, A-1120 Вена, Австрия).

Сабақтардың фрагменттері натрий гидроксидінің 5% ерітіндісінде 5-10 минут қайнатылды, содан кейін *сумен Р* жуылды, эпидермисті іреуіш инелермен бөліп, оны беткі қабатын қарайды. Препарат тіндердің қалдық материалынан дайындалып, зерттелетін нысанды заттық шыныда скальпельмен ұсақтап глицерин Р ерітіндісі тамызылады.

Үлгілерді (жемістер мен тұқымдарды) сканерлейтін электронды микроскопияға (СЭМ) дайындау. Кептірілген дәндер алдымен суда қайнатылды, FAA-да (формалин-сірке қышқылы-спирт) 48 сағат бойы фиксацияланды, *сумен* жуылды және стандартты әдіске сәйкес сулы-спирт концентрациясының жоғарылауы арқылы сусыздандырылды [131]. Содан кейін үлгілер сұйық көмірқышқыл газымен жабдықталған Leica EM CPD300 (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) кептірілді. Әрі қарай, үлгілер алюминий тығындарына платинамен қапталған екі жақты көміртекті жабысқақ таспаны пайдаланып және аргон газымен бірге жеткізілетін Desk V (Denton Vacuum, Moorestown, NJ, USA) бүріккіш жабын құрылғысын пайдаланып орнатылды. Бойлық қимада алынған

барлық үлгілердің микросуреттері JSM-7200F (JEOL Ltd, Жапония) жолақтық эмиссиясы бар сканерлеуші электронды микроскоптың көмегімен алынды.

Өсімдік шикізатының ұсақталу дәрежесін анықтау ҚР МФ, т. 1, 560 б. «Дәрілік өсімдік шикізатының ұсақталу дәрежесін анықтау» талаптарына сәйкес жүргізілді. Тұтас шикізат үшін, егер фармакопоялық бапта немесе нормативтік құжаттамада көрсетілмесе, көрсетілген саңылау өлшемі бар електен өтетін бөлшектердің саны 5% - дан аспауға тиіс.

Бөгде қоспалар ҚР МФ т.1, 2.8.2 «Бөгде қоспаларды анықтау» мақаласына және ЕАЭО Ф 2.1.8.2 монографиясына сәйкес анықталды [132, 223 б.].

Өсімдік шикізатының құрамындағы ауыр металдарды анықтау ҚР МФ т.1, 2.2.23 және ЕАЭО Ф 2.1.4.21 [132, 564 б] сәйкес атом-абсорбциялық спектрометрия әдісін пайдалана отырып жүргізілді.

Өсімдік шикізатының құрамындағы радионуклидтерді анықтау ҚР МФ т.1 566 б. және ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 2 тамыздағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығы «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын гигиеналық нормативтерді бекіту» талаптарға сәйкес жүргізілді [132, 564 б.]. Өсімдік шикізатындағы радионуклидтердің құрамы Cs-137 – 400 Бк/кг және одан аз, Sr-90 – 200 Бк/кг және одан аз, өсімдік негізіндегі ББҚ-да (оның ішінде сығындыларда) Cs-137 – 200 Бк/кг және одан аз, Sr-90 – 100 Бк/кг және одан аз мөлшерді құрайды.

Кептірілгендегі масса шығынын анықтау ҚР МФ т. 1, 2.2.32 және ЕАЭО Ф 2.1.2.31 талаптарына сәйкес жүзеге асырылды.

Жалпы күлді анықтау ҚР МФ, т. 1, 2.4.16 және ЕАЭО Ф 2.1.4.16 фармакопоялық әдісі бойынша жүргізілді.

10% хлорсутек қышқылында ерімейтін күлді анықтау ҚР МФ, т.1, 2.8.1 және ЕАЭО Ф 2.1.8.1 және ЕАЭО Ф 2.3.1.4 фармакопоялық әдістері бойынша жүзеге асырылды.

Өсімдік шикізатындағы биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының құрамын анықтау

Кверцетин бойынша флавоноидтарды сандық анықтау ҚР МФ т. 1, 2.2.25 сәйкес спектрофотометриялық әдіспен жүргізілді.

1 г ұсақталған шикізат колбаға салып, құрамында 1% концентрацияланған хлорсутек қышқылы бар 30 мл этанол Р (90%) құйылды, колба кері тоңазытқышқа қосылып, қайнаған су моншасында 1 сағат қыздырылды, ар қарай ерітінді бөлме температурасына дейін салқындатылып, қағаз сүзгісі арқылы 100 мл өлшеуіш колбаға сүзілді. Экстракция жоғарыда көрсетілген әдіспен тағы 2 рет қайталанды, қағаз сүзгі арқылы көрсетілген өлшеуіш колбаға сүзіп, сүзгі этанолмен (90%) Р шайылды және сол спиртпен ерітінді көлемі белгіге (А ерітіндісі) дейін жеткізілді. 25 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға 2 мл А ерітіндісі құйылды, 1 мл 1% алюминий хлорид бар 95% этил спиртіндегі ерітіндісі қосылды, ерітіндінің көлемін сол еріткішпен белгіге дейін жеткізілді. 20 минуттан кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығы қабатының қалыңдығы 10 мм болатын кювета арқылы спектрофотометрде 430 нм толқын ұзындығында өлшенді. Салыстыру ерітіндісі ретінде 25 мл өлшеуіш колбадағы этанолмен (95%) Р белгісіне дейін жеткізілген 2 мл А ерітіндісі қолданылды. Кверцетинге

есептегендегі флавоноидтардың қосындысының мөлшері және абсолютті құрғақ шикізатты пайызбен (X) келесі формула бойынша есептеледі (1):

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{764.6 \cdot m \cdot 2 \cdot (100 - W)} \quad (1)$$

мұндағы, D – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы; 764.6 – 430 нм кезінде алюминий хлориді бар кварцетин кешенінің жұтылуының меншікті көрсеткіші; W - шикізатты кептіргендегі масса шығыны, пайызбен; m – шикізаттың нақты өлшемі, граммен.

Алкалоидтарды сандық анықтау кері титрлеу әдісімен жүргізілді: 1 г ұсақталған шикізат 100 мл колбаға салынып, 5 мл аммиак ерітіндісі мен 50 мл *этил ацетаты* P қосылды, содан кейін мезгіл-мезгіл араластыра отырып, 2 сағат бойы тұндыруға қалдырылды. Алынған сығынды сүзіліп, 10 мл хлорсутек қышқылы қосылды, ары қарай аммиакпен сілтіленді және 10 мл хлороформ экстракцияланды. Алынған сығындыларды буландырып, құрғақ қалдыққа 15 мл *этанол (95%)* P , 20 мл 0,01 н хлорсутек қышқылы қосылды, метил қызылының қатысуымен 0,01 Н натрий гидроксиді ерітіндісімен титрленді. Алкалоидтардың құрамы (X) келесі формула бойынша абсолютті құрғақ шикізатқа есептелді (2):

$$X = \frac{32.74 \cdot (20 - V) \cdot 100}{m \cdot (100 - W)} \quad (2)$$

мұндағы, V – титрлеуге жұмсалған 0,01 Н натрий гидроксиді ерітіндісінің көлемі, мл; m – шикізаттың нақты өлшемі, г; W - шикізатты кептіргендегі масса шығыны, %.

Полисахаридтерді сандық анықтау ҚР МФ I, т. 2, Б. 686-687 сәйкес гравиметриялық әдіспен жүргізілді.

1 г ұсақталған шикізат колбаға салынып, 50 мл *тазартылған су* P қосылды, колба кері тоңазытқышқа қосылып, 1 сағат бойы су моншасында араластыра отырып қайнатылды, уақыт өткеннен кейін бөлме температурасына дейін салқындатылды. Тазартылған су арқылы экстракциялау екі рет қайталанды. Сулы сығындылар біріктіріліп, сүзілді. Алынған 25 мл ерітінді центрифуга түтігіне орналастырылды, 75 мл *этанол (95%)* P қосылды, араластырылды, су моншасында 60°C температурада 5 минут қыздырылды. 30 минуттан кейін ерітіндіні 30 минут аралығында 5000 айн/мин айналу жиілігімен центрифугаланды. Тұнбадан бөлінген сұйықтық 1-40 пор-16 шыны сүзгімен сүзілді. Содан кейін тұнба сандық түрде сол сүзгіге ауыстырылды және 15 мл *этанолмен (95%)* P шайылды. Тұнбасы бар сүзгі 100-105°C температурада тұрақты массаға дейін кептірілді. Абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде полисахаридтердің құрамы (X) келесі формула бойынша есептелді (3):

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 250 \cdot 100 \cdot (100)}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)} \quad (3)$$

мұндағы, m_1 – фильтр массасы, г; m_2 – тұнбасы бар сүзгінің массасы, г; m – шикізаттың нақты өлшемі, г; W - шикізатты кептіргендегі масса шығыны, % [132, 66 б.].

Кумариндерді сандық анықтау ҚР МФ т. 1, 2.2.25 сәйкес спектрофотометриялық әдіспен жүргізілді.

1 г ұсақталған шикізат колбаға салынып, үстінен 50 мл хлороформ қосылды, кері тоңазытқышы бар су моншасына жалғанып, 2 сағат бойы қыздырылды, содан кейін қағаз сүзгісі арқылы сүзілді. 20 мл фильтратты бөлгіш воронкаға орналастырып, 1 г натрий хлориді қосылды, ерітінді 5 минут шайқалды, кейінен сүзілді. Хлороформды сығынды құрғақ қалдыққа дейін қайнаған су моншасында буландырылды. Құрғақ қалдық 10 мл *этанолда (96%) P* ерітілді. 5 мл талданатын ерітінді сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға орналастырылды, *этанолмен (96%) P* көлемі белгіге дейін жеткізілді, содан кейін араластырылды. Ерітіндінің оптикалық тығыздығы *этанолды (96%) P* салыстыру ерітіндісі ретінде қолдана отырып, қабатының қалыңдығы 10 мм болатын кюветада 272 нм толқын ұзындығымен өлшенді. Абсолютті құрғақ шикізаттағы кумарин туындыларының мөлшері СҮ пайызбен есептегенде (X) келесі формула бойынша есептелді (4):

$$X = \frac{D \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{734 \cdot 20 \cdot m \cdot 5 \cdot (100 - W)} \quad (4)$$

мұндағы, D – λ_{max} 272 нм кезінде сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы; 734 – λ_{max} 272 нм кезінде кумариннің стандартты үлгісін сіңірудің меншікті көрсеткіші; m – шикізаттың нақты өлшемі, г; W - шикізатты кептіргендегі масса шығыны, % [132, 66 б.].

Өсімдік шикізатындағы бос органикалық қышқылдарды сандық анықтау. Карбон қышқылдарына сандық анықтау титрлеу әдісімен жүзеге асырылды.

25,0 г (нақты өлшем) 2,0 мм бөлшектерге дейін ұсақталған шикізат 250 мл сыйымдылығы бар конустық колбаға орналастырылды, 200,0 мл тазартылған су қосылды. Экстракциялау қайнаған су моншасында 2 сағат бойы жүргізілді. Содан кейін сығынды салқындатылды, сыйымдылығы 250 мл өлшеуіш колбаға сүзілді, *тазартылған сумен P* сығынды көлемі белгіге дейін жеткізілді және араластырылды. 10,0 мл сығынды сыйымдылығы 500 мл колбаға салынып, үстінен 200,0 мл *тазартылған су P*, 1,0 мл 1% *фенолфталеиннің спиртті ерітіндісі P* және 2,0 мл 0,1% *метилен көк P* ерітіндісі қосылып, *натрий гидроксиді P* (0,1 моль/л) ерітіндісімен көбікте күлгін-қызыл түс пайда болғанға дейін титрленді. Абсолютті құрғақ шикізаттағы алма қышқылына есептегенде бос органикалық қышқылдардың мөлшері (X) келесі формула бойынша есептелді (5):

$$X = \frac{V \times 0,0067 \times 250 \times 100 \times 100}{a \times 10 \times (100 - W)} \quad (5)$$

мұндағы, 0,0067 – *натрий гидроксидінің* P (0,1 моль/л) 1 мл ерітіндісіне сәйкес келетін алма қышқылының мөлшері, г; V – титрлеуге жұмсалған *натрий гидроксиді* P (0,1 моль/л) ерітіндісінің көлемі, мл; a – шикізаттың нақты өлшемі, г; W –шикізаттың ылғалдылығы, %.

Өсімдік шикізатындағы А және Е дәрумендерін сандық анықтау ҚР МФ т.1, 2.2.21 сәйкес флуориметриялық әдісімен жүргізілді.

А және Е дәрумендерінің концентрациясын бір мезгілде флуориметриялық анықтау 0,2 мл үлгіге 1 мл бидистилденген суды қосылды және 30 секунд аралығында араластырылды. Ары қарай 1 мл 96% этил спиртін қосып, тағы да 30 секунд араластырылды. Содан кейін, ерітіндіге 5 мл гексан қосып, қайтадан арадастырылды. Зерттелетін сынаманы 1500 айн/мин кезінде 10 минут центрифугалайды. Спектрметрия үшін нақты бөлінген 3 мл гексан қабатын алынды.

Сыналатын ерітінді үлгілерімен қатар стандарттық ерітінділер дайындалды. Стандарттық ерітінділерден 0,2 мл ерітінді (этанолдағы токоферол және ретинолацетат ерітіндісі) алынды.

Дәрумендердің концентрациясын келесі формула бойынша анықтайды (6):

$$C_X = \frac{I_X \cdot C_S}{I_S} \quad (6)$$

мұндағы, C_S – стандарттық ерітіндінің концентрациясы, %; I_S – стандарттық ерітінді флуоресценциясының қарқындылығы; I_X – сыналатын ерітінді флуоресценциясының қарқындылығы.

Өсімдік шикізатындағы С дәрумендерін сандық анықтау ҚР МФ т.1 95 б. сәйкес титрометрлік талдау әдісімен жүргізілді.

10 г ұнтақталған шикізатқа 200 мл су құйып, бір сағат бойы тұндырылды, мезгіл-мезгіл араластырылды және сүзілді.

Сыйымдылығы 50-100 мл конустық колбаға 1 мл 2% хлорлы сутегі қышқылы ерітіндісі, 1 мл сыналатын ерітінді, 13 мл су құйылды және бір минут ішінде жойылмайтын қызғылт бояу пайда болғанға дейін 2,6-дихлориндофенолиндофенолятты 0,001 М ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,001 М натрий 2,6-дихлориндофеноляты ерітіндісі 0,000088 г аскорбин қышқылына сәйкес келеді.

Абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегенде аскорбин қышқылының (X) құрамы келесі формула бойынша есептеледі (7):

$$X = \frac{V * 0.000088 * 300 * 100 * 100}{m * 1 * (100 - W)} \quad (7)$$

мұндағы, $0,000088$ – 1 мл ерітіндіге 2,6-дихлориндофенолятқа сәйкес келетін аскорбин қышқылының мөлшері; V – ерітіндінің көлемі 2,6-дихлориндофенолидофенолятта, титрлеуге кеткен, мл; m – шикізат ілу салмағы, г; W – шикізатты кептіру кезінде массадан жоғалту, %; I -аликвоттың көлемі.

Өсімдік шикізатының аминқышқылдық құрамын зерттеу ҚР МФ т.1, 2.2.28 сәйкес газ хроматографиясы әдісімен жүргізілді.

Өсімдік шикізатының май қышқылдық құрамын зерттеу ҚР МФ т.1, 2.2.28 сәйкес газ хроматографиясы әдісімен жүргізілді.

Өсімдік шикізатының органикалық қосылыстардың сапалық құрамын анықтау ҚР МФ т.1, 2.2.29 сәйкес жоғары эффективті сұйықтық хроматография әдісімен жүргізілді.

Хроматографиялық процестің шарттары:

1) Құрылғы: Chromos GX-1000 (Ресей), SR-Sil 88, түйіршік мөлшері: 0,2 мкм., диаметрі 0,25 мм; ұзындығы $1e+005$ мм капиллярлық бағаналы газ хроматографы;

2) Тасымалдаушы газ: азот. Бөлу коэффициенті 1:100;

3) Стандартты ерітінді: Supelco 37 компонент Fame mix;

4) Инжектордың температурасы: 2500С;

5) Пештің температурасы: 2600С;

6) Талдау уақыты: 65 мин.

Өсімдік шикізатының минералды құрамын зерттеу ҚР МФ т.1, 2.2.23 сәйкес «Карл Цейс» фирмасының «ASSIN» құрылғысында атомдық-абсорбциялық спектрофотометрия әдісімен жүргізілді.

Өсімдік шикізатын орамдау. ҚР ДСМ 27 қаңтар 2021ж. № ҚР ДСМ-11 бұйрығына және ГОСТ 17768-90 сәйкес.

Өсімдік шикізатын таңбалау. ҚР ДСМ 27 қаңтар 2021ж. № ҚР ДСМ-11 бұйрығына сәйкес.

Өсімдік шикізатын тасымалдау. ҚР ДСМ 16 ақпан 2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығына және ГОСТ 17768-90

Темекі (Nicotiana tabacum L.) дәндері өсімдік шикізатынан алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияның сапасын бақылау әдістері

Сипаттамасы. МЕМСТ 18848-2019.

Ерігіштігі. ҚР МФ I, 1 т., 1.4.

Идентификация. Балық майы, хлороформ және концентрленген күкірт қышқылын тамызғанда қоңыр-қызылға айналатын көк түсті бояу пайда болады.

Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болады. Нормативтік құжаттарға сәйкес сапалық реакция.

Препараттың 1% ерітіндісінің 95% спирттегі УФ-сіңіру спектрінде сіңіру максимумы 269 ± 1 нм толқын ұзындығында болуы керек, ал максимумдағы ерітіндінің оптикалық тығыздығы 1.0-ден аспауға тиіс.

Салыстырмалы тығыздық. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.5.

Сыну көрсеткіші. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.6.

Қышқылдану саны. ҚР МФ I, т. 1, 2.5.1.

Сабындану саны. ҚР МФ I, т. 1, 2.5.6.

Йод саны. ҚР МФ I, т. 1, 2.5.4.

Бөгде майлар. Препарат 20 °С кезінде 95% спирттің *P* тең көлемінде толығымен еруі керек.

Бос май қышқылдары. 10 г препаратты бейтараптандыру үшін 3.5 мл 0.10 *N* натрий гидроксиді ерітіндісінен артық емес қажет.

Гидроксил саны. 2 г препаратты сыйымдылығы 250 мл ұсақталған тығынмен конустық колбаға орналастырылады. *Сірке ангидридi* мен *пиридиннің* (1:3) жаңа дайындалған 5.0 мл ерітіндісін қосып, араластырыңыз. Колбаны ішінара конденсаторға қосып, су моншасында 2 сағат бойы қыздырыңыз. Конденсатор арқылы тағы 10 мл су *P* қосып, араластырыңыз, су моншасында тағы 10 минут қыздырыңыз, бөлме температурасына дейін салқындатыңыз. Конденсатор арқылы 15 мл *нормальды бутил спирті* мен 1 мл *фенолфталеин* қосылады және 0.5 *N* калий гидроксидінің спиртті ерітіндісімен қызғылт түске боялғанға дейін титрленеді.

Гидроксил саны 8 формула бойынша есептеледі:

$$I_{OH} = \frac{(V_B + (m \cdot x \cdot V_A / m_A) - V_T) \cdot x M_r \cdot x \cdot N}{m} \quad (8)$$

мұндағы, V_B – гидроксил санын анықтау үшін бақылау ерітіндісін титрлеуге жұмсалған 0.5 *N* калий гидроксидінің спиртті ерітіндісінің көлемі, мл; M – гидроксил санын анықтауға арналған заттың нақты өлшемі, г; V_A – қышқыл санын анықтау үшін титрлеуге жұмсалған 0.5 *N* калий гидроксидінің спиртті ерітіндісінің көлемі, мл; m_A – қышқыл санын анықтауға алынған массаның нақты өлшемі, г; V_T – гидроксил санын анықтау үшін титрлеуге жұмсалған 0.5 *N* калий гидроксидінің спиртті ерітіндісінің көлемі, мл, M_r – калий гидроксидінің миллививалентті массасы, 56,11 мг/мЭкв; N – Титранттың нақты қалыптылығы.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының компоненттік құрамын ҚР МФ т.1, 2.2.28 сәйкес масс-спектрометриялық детекторлаумен (Agilent 7890B/5977A) газ хроматографиясы әдісімен анықтау жүргізілді.

Хроматографиялық талдау шарттары: үлгінің көлемі 1,0 мкл, үлгіні енгізу температурасы 240°C, ағынның бөлінуі 1:10. WAXetr хроматографиялық капиллярлық бағанының көмегімен 1 мл/мин тасымалдаушы газдың тұрақты жылдамдығымен (гелий) 30 м бөліну ұзындығында, ішкі диаметрі 0,25 мм және үлдір қалыңдығы 0,25 мкм болатын талдау шарттарында жүргізілді. Хроматографиялау температурасы 40°C-тан (экспозиция 0 мин) 260°C-қа дейін, қыздыру жылдамдығы 10°C/мин (ұсталу 20 мин). Анықтау SCAN *m/z* 34-850 режимінде жүзеге асырылады. Газ хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелер мен деректерді тіркеу және өңдеу үшін Agilent MSD ChemStation (1701EA нұсқасы) бағдарламалық жасақтамасы қолданылды. Деректерді ұстау уақытын өңдеу, шыңдардың аудандарын анықтауды, сондай-ақ масс-спектрометриялық детектор арқылы алынған спектрлік ақпаратты өңдеуді қамтыды. Алынған масс-спектрлерді декодтау үшін Wiley 7th Edition және NIST'02 кітапханалары пайдаланылды (кітапханалардағы спектрлердің жалпы саны – 550 мыңнан астам).

Қаптама ішіндегі массасы. Әр сериядан кемінде 3 құты мөлшерінде орташа сынама алынады. Әрбір құтыны 0.01 г дейін дәлдікпен өлшейді, ішіндегісінен босатады, препарат қалдықтарынан 95% *спиртімен Р* және ыстық *тазартылған сумен Р* тазартады, Мұқият кептіреді және қайтадан өлшейді.

Қаптама құрамының массасы толық және бос құтының массасының айырмашылығымен анықталады. Бір құтының ішіндегісінің массасындағы ауытқу $\pm 2\%$ - дан аспауы тиіс.

Микробиологиялық тазалық. Сынақтар ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13 талаптарына сәйкес жүргізіледі. Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4 талаптарына сәйкес болуы тиіс, 3В санаты.

Препараттың 1 г-да тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^4 артық емес бактериялар және 10^2 артық емес саңырауқұлақтар.

Препараттың 1 г-да энтеробактериялар және кейбір басқа грамтеріс бактериялар 10^2 артық емес.

Препараттың 10 г-да *Salmonella* болуына жол берілмейді.

Препараттың 1 г-да *Escherichia coli* және *Staphylococcus aureus* болуына рұқсат етілмейді.

Орамдау. Полиэтилен тығындармен және бұрандалы қақпақтармен немесе тығыздағыш элементтері бар полиэтилен қақпақтармен тығындалған бұрандалы мойны бар шыны массадан жасалған 30 г құтыларға.

Өздігінен жабысатын жапсырмалар немесе затбелгі немесе жазу қағазының жапсырмалары құтыларға жабыстырылады.

Құтылар медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықтармен бірге тиісті мөлшерде орауыш қағаздан жасалған этикеткамен немесе қораптау картонынан жасалған қорапқа немесе полиэтиленді жылуды кішірейтетін пленкаға немесе гофрленген картоннан жасалған жәшіктерге салынады.

Таңбалау. Бекітілген орау макетін қараңыз. ҚР ДСМ 27 қаңтар 2021ж. № ҚР ДСМ-11 бұйрығына және МЕМСТ 14192-96 сәйкес.

Тасымалдау. ҚР ДСМ 16 ақпан 2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығына және МЕМСТ 17768-90 сәйкес.

Сақтау. ҚР ДСМ 16 ақпан 2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығына сәйкес.

Сақтау мерзімі. ҚР ДСМ 28 қазан 2020ж. № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына сәйкес.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының токсика-фармакологиялық зерттеу әдістері

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының жедел, созылмалы уыттылығы мен аллергиялық әсерін анықтау «Руководству по проведению неклинических исследований лекарственных средств» сәйкес Б. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтында жүргізілді [133]. *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясының уыттылығын бағалау шаралары зерттелген жануарлардың 48 сағат ішінде улану мен өмір сүруі арқылы бағаланды. Өсімдік фармацевтикалық субстанцияны енгізгеннен кейінгі алғашқы кезеңде 6 сағат ішінде жануарлар үздіксіз бақылауда болды, содан кейін олардың жағдайы мен мінез-құлқы 2 апта

бойы бақыланып отырды. Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның уыттылығын анықтау үшін зерттеу ақ тышқандарда жүргізілді.

Суда еріген, үш дозада тазартылған өсімдік фармацевтикалық субстанция (500 мг / кг; 1000 мг / кг; 2000 мг/кг) жануарларға аш қарынға бір рет енгізілді. Жануарларды бақылау ұзақтығы кемінде 14, 21 және 30 күнді құрады. Осы уақытта жануарлардың жағдайы бағаланды.

Сынақ жануарларының мүшелерін морфологиялық зерттеу екі апталық карантиннен кейінгі тексіз ақ тышқандарда жүргізілді. Жануарларды бақылау екі апта бойы жүргізілді. Көрсетілген уақытта жануарлар белсенді болды. Жануарларды сою он бесінші күні жатыр мойнын дислокациялау әдісімен жүргізілді. Ашу барысында органдар анатомиялық тұрғыдан дұрыс орналасқанын және серозды мембраналар тегіс екені бақыланды [134].

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның аллергиялық әсерін анықтау теңіз шошқаларына үш апта ішінде зонд арқылы ауыз қуысына 1 мл өсімдік фармацевтикалық субстанция (500 мг/мл) енгізілді. Сенсбилизациялық қасиеттерді сынау әр апта сайын жүргізілді. Сенсбилизация қасиеттерін анықтау конъюнктивалық сынама арқылы жүргізілді, яғни, теңіз шошқасының оң көзіне өсімдік фармацевтикалық субстанция 1 тамшы тамызылды және 5, 15, 45, 60 минуттан кейін өзгерістер байқалды [135].

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу

Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндері шикізатынан алынған өсімдік фармацевтикалық субстанция үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу екі грам-оң бактериялар (*Staphylococcus aureus subsp. aureus* ATCC® 6538P™; *Bacillus subtilis subsp. spizizenii* ATCC® 6633™), үш грам-теріс бактериялар (*Escherichia coli* ATCC® 11229™; *Salmonella enterica subsp. enterica* ATCC® 14025™) және саңырауқұлақтардың екі түріне (*Candida albicans* ATCC® 10231™; *Aspergillus niger* ATCC® 16404™; *Penicillium spp.*) зерттелетін заттың ерітіндісіне қаныққан агар дискілеріндегі диффузия әдісімен жүргізілді (ЖФМ 1.2.4.0010.15 антибиотиктердің микробқа қарсы белсенділігін агардағы диффузия әдісімен анықтау).

Микробқа қарсы белсенділікті анықтау үшін 48 тесікті планшет қолданылды [136, 137]. Саңырауқұлақтарды тестілеу үшін Мюллер-Хинтон сорпасын (Mueller Hinton Broth (M391), HiMedia, Үндістан) және Сабуро сорпасын (Fluid Sabouraud medium (M013), HiMedia, Үндістан) пайдалана отырып, зерттелетін өсімдік фармацевтикалық субстанцияның екі реттік сериялық сұйылтуларының сериясы бөлек 48 шұңқырлы микропластинада дайындалды.

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның бастапқы концентрациясы 100000,0 мкл/мл, болды. Бактериялар мен саңырауқұлақтарға арналған салыстыру препараттары ретінде антибиотиктер ампициллин, флуконазол, және клотримазол пайдаланылды. Орта және тест-штаммы әдетте әрбір тест-штаммының өсуін растау үшін оң бақылау ретінде пайдаланылды. Әрбір зерттелетін теріс бақылау штамм үшін зерттелетін затсыз тиісті қоректік сорпасы бар құрғақ ұяшықтар пайдаланылды. Сұйылтылған және оң бақыланып барлық ұяшықтарға $1,5 \times 10^6$ CFU/мл концентрациясында 50,0 мкл зерттелетін штамм

енгізілді. Барлық үлгілер 24 сағат ішінде (37 ± 1) °C температурада инкубацияланды. Инкубациядан кейін үлгілер тірі штаммдарды анықтау үшін тиісті тығыз өсетін ортасы бар Петри табақшаларына себілді. Содан кейін микроорганизмдермен үлгілер (37 ± 1) °C температурада 24 сағат (бактериялар үшін) және (22 ± 1) °C температурада 48 сағат (саңырауқұлақтар үшін) инкубацияланды. Нәтижелер тығыз қоректік ортаның бетінде микроорганизмдердің көрінетін өсуінің болуы/болмауы үшін көзбен бақыланды. Минималды бактерицидтік/фунгицидтік концентрация (МБК/МФК) микроорганизмдердің/саңырауқұлақтардың өсуін тежейтін ең төменгі концентрация болып саналды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның қабынуға қарсы белсенділігі Б. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтында егеуқұйрықтардың табанына «Формалинді ісіндіру» әдісімен зерттелді [138]. Зерттеу нысандары ретінде сызықты емес жыныстық жетілген егеуқұйрықтар болды ($m = 210-240$ г).

Тәжірибе GLP және ХРСК ережелеріне сәйкес жүргізілді [139, 140]. Жануарлар тәжірибе басталғанға дейін 14 тәулікке тең міндетті карантиндік кезеңнен өтті. Азықтандыру виварийдің стандартты қорегімен жүзеге асырылды. Ісіну субплантарлы болды, ол үшін 0,1 мл екі пайыздық формалин ерітіндісі енгізілді және қабыну қозғаннан кейін үш сағаттан кейін табан көлемінің өзгеруі бойынша қабыну реакциясы бағаланды. Аяқтың көлемінің өсуін бағалау және қабынудың тежелуі зерттелетін өсімдік фармацевтикалық субстанцияның қабынуға қарсы белсенділігін бағалау көрсеткіші ретінде анықталды. Аяқ көлемінің өсуі 9 формуласын қолдана отырып есептелді:

$$I = \frac{K - И}{И \times 100\%} \quad (9)$$

мұндағы, I – ісінуі, мм; K – формалинді енгізгеннен кейін табанның көлемі, мм; $И$ – формалин енгізілгенге дейін табанның көлемі, мм;

Қабынуға қарсы әсерді бағалау ісінуді азайту бойынша жүргізілді және зерттелетін заттың үш дозасының әсер ету нәтижелері негізінде ED_{50} есептелді.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу Windows жүйесіне арналған GraphPad Prism 6, 6.01 қолданбалы бағдарламалар бумасын пайдалана отырып, бір жақты талдау (ANOVA) арқылы анықталды. Алынған нәтижелердің математикалық есептеулері Microsoft Excel бағдарламаларының статистикалық пакеттері арқылы жүргізілді.

3 NICOTIANA TABACUM L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКА- ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

3.1 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау

Темекі дәндерін жинау 2018 жылдың күз мезгілінде, өсімдік шикізатының толық пісіп - жетілу кезеңі қазан айының соңы, қараша айының басында Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарарқов ауылы (43°6203' N, 78°3062' E) аумағында 2 гектардан астам алқапта жүргізілді.

Темекі дәндері өсімдік шикізатын жинау, кептіру, дайындау және идентификациялау ҚР МФ, ЕАЭО Ф, Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы №15 шешімі және GACP талаптарының қағидаттарына сәйкес жүзеге асырылды.

Өсімдік шикізатын жинау процесі өсімдіктердің жер үсті бөліктерін (өсімдіктің жоғарғы бөлігінде орналасқан дәндерді қауызшаларымен бірге) таңғы шық кепкеннен кейін (сағат 8-9 шамасында) және шық түскенге дейін (сағат 5-ке дейін) арнайы бақша қайшысымен кесу арқылы жүзеге асырылды, өйткені жоғары беттік ылғал шикізатты тез бұзады да сапасына кері әсер етеді. 8 сағаттық жұмыс кезінде бір адам шамамен 130-150 кг өнім жинайды. Өсімдік шикізатының тек сау, жақсы жетілген, түсі, өлшемі, иісі сипаттамасына сәйкес келетін, жәндіктермен және зиянкестермен зақымдалмаған толық өсіп жетілген өсімдіктерден жиналды. Өнімде көп мөлшерде ылғал болғандықтан шикізаттан ылғалды аластату қажет. Шикізатты кептіру табиғи ауа-көлеңкелі кептіру, жиналған өнімді жайып, оны үнемі аударып және орны ауыстырып отыру арқылы жүргізілді. Шикізат кептірілген бөлменің ауа температурасы +15°C-тан +25°C-қа дейін және салыстырмалы ылғалдылық 60±5% аспады. Бұл процесс шамамен 5-6 күнге жалғасты. Кептірілген шикізаттың дайындығы шикізатты аудару кезіндегі дыбысымен бағаланды. Ары қарай кептірілген шикізатты тазалау процесі жүрді - шикізат бұтақтардан, бөлшектенген қауыздардан, зиянкестерден және өнімнің ластанған бөліктерінен тазартылды. Темекі дәндері елек көздерінен оңай өтеді де, сыртқы қауыздарынан оңай арылады. Толықтай тазалау үшін бұл процесс бірнеше рет қайталанды. Шикізат «Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы министрлігінің Агроөнеркәсіптік кешендегі мемлекеттік инспекция комитеті» талаптарына сәйкес тиісті ресми процедураларға зерттелді, мәлімделген карантиндік зиянкес организмдерден таза және қолданысындағы фитосанитарлық ережелеріне сәйкес келеді деп танылды (Қосымша А).

Келесі кезеңдегі өңдеуге құрамында 7±1% ылғалы бар өнім жіберілді. Жиналған таза, құрғақ өнімнің бастапқы өнімнің салмағына қатынасы шамамен 20±5% құрайды. Сәйкесінше, бір адам, бір жұмыс күнінде 20-25 кг дейін құрғақ дән жинайды. Бұл өндірудің жолы плантациядан толықтай темекі өнімдерін алуға мүмкіндік береді, дегенмен, бұл процесс өте ауқымды еңбек күшін қажет етеді.

Қазіргі таңда темекі өнімдерін механизацияланған жолмен алуды қолдануға мүмкіндік берілген, ол үшін астық жинау комбайндары қолданылды.

Механизацияланған астық жинау процессі Еңбекшіқазақ ауданында «Class Dominator» (Германия) комбайнымен жүзеге асырылды. Жинау процессі қар түскенге дейінгі мезгілде жүргізілді. Бір сағат ішінде комбайн $2\pm 0,5$ га жерден өнім жинады. Негізгі мақсат - темекі дәндері өнімін жинау болғандықтан, комбайн арнайы құралдармен, яғни, «фартуктармен» қамтамасыз етілді, бұл құрылғы өнімнің жақсырақ алынуына көмектеседі. Сонымен қатар темекі дәндерін жинауда соя дәндерін өндіруде қолданылатын орақтармен де жұмыс жасауға болады. Комбайн орағы 120-130 см-ге көтеріліп, барабан айналымы 2 есеге қысқарды. Үрлегіш толықтай жабылды, себебі, дәндер қатты соққан желден ұшып кетуі әбден мүмкін. Механизацияланған комбайнмен өнімді максималды қысқа мерзімде, аяз түскенге дейін жинап алынды.

Комбайннан қоймаларға тазартылмаған, қауыздары бөлінбеген өнім келіп түсті. Бұл ылғалдың өте жоғары болуымен сипатталды (25-40%). Қоймаға түскен соң бірден өнім тазартылды, қауыздары дәндерден бөлініп алынды. Тазартылған өнім белгілі бір уақыт аралығында аударылып отырылды. Мұндай операциялар өнім кепкенше, яғни, ылғал мөлшері $7\pm 1\%$ болғанша жалғасты. Механизацияланған тазалау барысындағы таза, құрғақ өнімнің бастапқы өнім салмағына үлесі 50-60% құрады.

Темекі дәндері Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі әкімі Е.Нұрмаханов және ЖК «Чеботова А.Н.» директоры анықтамасымен идентификацияланды (Қосымша Б).

Шикізатты жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясы «Зерде Фито» ЖШС-не енгізілді (Қосымша В).

Темекі дәндері шикізатын дайындаудың технологиялық схемасы 5-суретте көрсетілген.

Шикізат көп қабатты қағаз қаптарға оралды. Қаптарға қағаз жапсырмасы жапсырылды. 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығына сәйкес мемлекеттік және орыс тілдеріндегі затбелгіде өндіруші елдің, өндіруші кәсіпорынның атауы, оның тауар белгісі мен мекен-жайы, шикізаттың атауы, максималды рұқсат етілген ылғалдылықтағы таза салмағы, сақтау шарттары, дайындалған күні мен сақтау мерзімі көрсетілді.

Шикізатты сақтау $+25^{\circ}\text{C}$ жоғары емес температурада жарықтан қорғалған жерде жүзеге асырылады.

Nicotiana tabacum L. дәндері өсімдік шикізатын дайындау және кептіру технологиясының сипаттамасы:

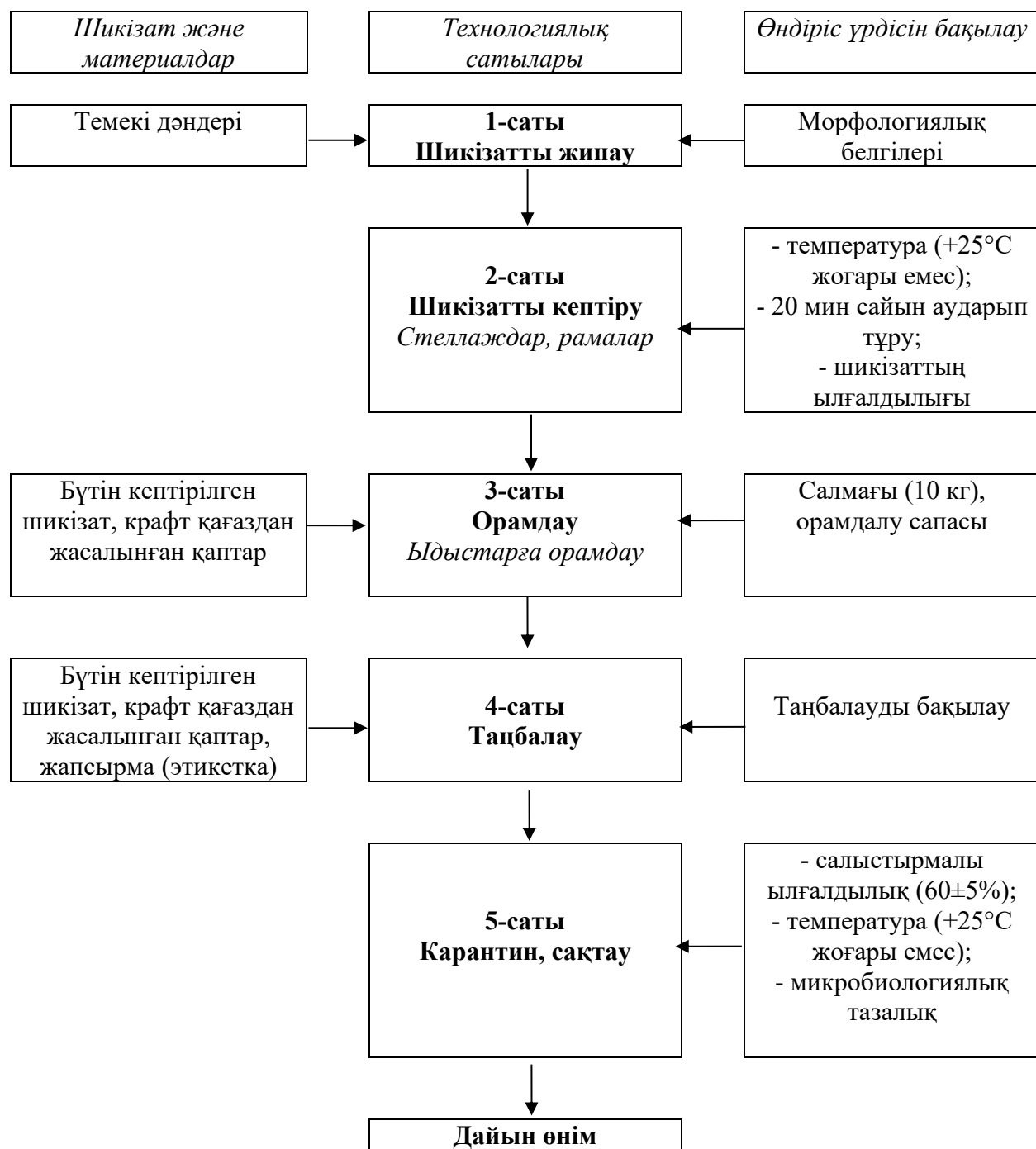
1-саты. *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізатын жинау және тазарту. Өсімдік шикізаты жиналғаннан кейін 1-2 сағат ішінде шикізат кептіруге арналған бөлмеге жеткізілді. Өсімдік шикізатын идентификациялау және қоспалардан тазалығы бойынша бақылау жүргізілді.

2-саты. *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізатын кептіру. Шикізатты кептіру жиналған өнімді стеллаждар мен сөрелерде жайып, оны үнемі аударып және орны ауыстырып отыру арқылы жүргізілді.

3-саты. Қаптарға орамдау. Орамдау жолағы. 2021 жылғы 16 ақпандағы №ҚР ДСМ-19 бұйрығына және МЕМСТ 2226-2013 талаптарына сәйкес келетін крафт-қапшықтарға кептірілген *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізаты 10 кг мөлшерде

өлшеніп салынды және орамдалды. Қаптаманың салмағы мен бүтіндігі бақыланып отырылды.

4-саты. Орамдалған шикізат, жапсырмалар (этикеткалар). Қаптарды таңбалау. *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізаты екі қабатты крафт-қапшықтарға салынып, оларды өсімдік шикізатының атауын, дайындау орнын, жинау уақытын, салмағын және сериясын көрсете отырып, 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығына сәйкес жапсырмалармен рәсімделді. Таңбалаудың дұрыстығы бақыланып отырылды.



Сурет 5 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын (дәндері) дайындау процесі

5-саты. Қаптарды қораптарға орамдау. *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізаты бар таңбаланған қаптар, қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге қораптарға салынды. Қораптардағы қаптардың саны және дайын өнім бақыланып отырылды.

3.2 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатының макро- және микроскопиялық зерттеулері

Nicotiana tabacum L. өсімдігіне макро- және микроскопиялық зерттеулер жүргізу үшін 2018 жылдың күз мезгілінде, өсімдік шикізатының толық пісіп - жетілу кезеңі қыркүйек айының соңы - қазан айының басында жиналған өсімдіктің жерасты (тамыры) және жерүсті (дәні, жапырағы және сабағы) бөлігі қолданылды.

Шикізаттың сыртқы көрінісін, ұсақтығы мен қоспалардың құрамын анықтағанда тірі және өлі зиянкестердің бар-жоқтығы жай көзбен және лупа (x5-10) көмегімен тексерілді. Бұл жағдайда шикізат қамба зиянкестерінен зақымдалмағандығына көңіл аударылды.

Макроскопиялық талдау

Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) – алқалар (*Solanaceae*) тұқымдасына жататын бір жылдық өсімдік. Өсімдіктің тамыр өзегі топыраққа 1,5 - 2 м тереңдікке енеді. Сабағы тік, түкті. Өсімдіктер 130-250 см биіктікке дейін жетеді.

Жапырақтары үлкен, сағақты немесе сағақсыз, тұтас, сопақша, жұмыртқа тәрізді немесе эллипс тәрізді, үшкір, беті тегіс немесе әжімделген. Бір өсімдіктегі жапырақтардың саны 25-50 данаға дейін жетеді. Олардың саны мен мөлшері өсу жағдайларына байланысты. Жапырақтары мен сабағы қысқа жабысқақ түктермен жабылған.

Nicotiana tabacum L. өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктерінің сыртқы түрі 6-суретте көрсетілген.





Сурет 6 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктерінің сыртқы түрі




Гүлшоғыры шашақты, қалқанша тәрізді. Гүлдері қос жынысты, бестектес, аяқ жағы бұтақталған болып келеді. Тостағаншасы қоңырау тәрізді. Күлтесі тостағаншадан ұзын, сырты түктермен жабылған. Күлтенің түтігі ақ, иілген жері қызғылт немесе қызыл түсті. Аналықтары жоғарғы жағында орналасқан, көбінесе екі ұялы. Аналықтың аузы екі қырлы. Аталықтар саны бесеу. Өсімдік өзін-өзі тозаңдандыратын түріне жатады немесе айқас тозаңдануы да мүмкін.

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізатының жер үсті және жер асты органдарының морфологиялық көрсеткіштері 9-кестеде көрсетілген.

Кесте 9 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатының жер үсті және жер асты органдарының морфологиялық көрсеткіштері

Диагностикалық белгілері	Өсімдіктің құрылымдық сипаттамасы
1	2
<p>Жапырағы</p> 	<p>Жапырағы – үлкен, сопақша немесе ланцет тәрізді, ұштары үшкір. Жапырақтың ұзындығы 30 см-ден 70 см-ге дейін, ені 15 см-ден 30 см-ге дейін жетеді. Жапырақтың беткі тақтасы тегіс бетке ие, олар тығыз және қалың ет тәріздес болуымен ерекшеленеді. Жапырақтардың түсі өсу кезеңіне байланысты ашық жасылдан қою жасылға дейін өзгереді. Жас жапырақтар әдетте ашық жасыл түске ие, олар жетілген сайын қою жасыл түстен – қара түске дейін өзгереді. Жапырақтың шеті тегіс немесе сәл толқынды болуы мүмкін және оның беткі тақтасы барқыт тәріздес кішкентай түктермен жабылған. Жапырақтары сабақта кезектесіп орналасады, олар сабақта қысқа жапырақшалармен немесе жапырақшаларсыз (отырыңқы) бекітіледі. Жапырақтың жүйкеленуі айқын байқалады: негізгі орталық жүйкесі жапырақтың бүкіл ұзындығы бойымен, негізден ұшына дейін созылады, ал бүйірлік жүйкелер одан шығып, жапырақтың беріктігі мен қоректік заттардың біркелкі таралуын қамтамасыз етеді. Жапырақ ерекше иіске ие. Бұл иіс жапырақтарды ұсақтау немесе кептіру арқылы күшейеді.</p>
<p>Сабағы</p> 	<p>Сабағы - дөңгелек пішінді және орташа қалыңдығы бар тік мүше. Өсу жағдайларына байланысты 1 м-ден 2 м-ге дейін жетеді. Сабағы кішкентай түктермен жабылған және ашық түстен қою жасылға дейін өзгертін түске ие. Сабақтың құрылымы берік, үлкен жапырақтарының салмағын көтере алатындай икемді. Сабақ жапырақтар бекітілген түйіндерден және түйіндер арасындағы бөлімдерден тұрады. Сабақтың ішінде су мен қоректік заттарды тамырдан жапыраққа, сондай-ақ фотосинтез өнімдерін жапырақтардан өсімдіктің басқа бөліктеріне тасымалдайтын тамырлар бар. Өсімдік толық пісіп жетілгенде, сабағы қатайып, ағаш тәрізді болады</p>

9-кестенің жалғасы

1	2
<p>Жемісі</p> 	<p>Жемісі – сопақ немесе жұмыртқа тәрізді кішкентай қорапша тәрізді қауызшалар. Олар тозанданып, піскеннен кейін гүлдердің орнында пайда болады. Жемістердің мөлшері кішкентай – ұзындығы 1-2 сантиметр болады. Жемістер піспеген кезде жасыл түсті, ал піскен кезде қоңыр немесе сарғыш түске өзгереді. Темекі жемістерінің қораптары құрғақ және көп тұқымды. Толық піскен кезде олар ашылып, бірнеше жапырақшаларға бөлініп, ұсақ дәндерді босатады. Бір қораптың ішінде сопақша пішінді және қою (әдетте қоңыр немесе қара) түсті бірнеше жүздеген ұсақ тұқымдар болуы мүмкін. Темекі тұқымдары өте жеңіл және кішкентай, бұл олардың желмен оңай таралуына мүмкіндік береді.</p>
<p>Дәндері</p> 	<p>Дәндері – өте кішкентай және жеңіл, пішіні сопақ немесе тамшы тәрізді. Өлшемдері ұзындығы 0,5 мм-ден 1 мм-ге дейін өзгереді, қарапайым көзге әрең көрінеді. Майлы, өзіне тән спецификалық иісі бар. Дәндердің ішкі бөлігін қорғайтын тегіс және тығыз орналасқан қабығы бар. Түсі ашық қоңырдан, қара немесе қою қоңыр реңктерде болады. Бір дәннің салмағы өте жеңіл – бір граммда 10-12 мыңға дейін болады. Көлемі мен жеңілдігіне байланысты дәндер желмен немесе сумен оңай таралады.</p>
<p>Тамыр жүйесі</p> 	<p>Тамыр жүйесі – күшті әрі терең орналасқан, бұл өсімдіктің топырақтан су мен қоректік заттарға төзімділігі мен қол жетімділігін қамтамасыз етеді. Өсімдіктің тамыры негізгі және бүйірлік тамырлардан тұрады. Негізгі тамыры түзу, жақсы дамыған және топыраққа 1,5-2 метр тереңдікке енеді. Бүйірлік тамырлар негізгі тамырдан шығып, топырақтың жоғарғы қабатында тармақталған жүйе құрған. Тамырлар ашық қоңыр немесе сарғыш түсті, беті тегіс және берік. Тамыр жүйесінің негізгі қызметі топырақтан су мен қоректік заттарды сіңіру болып табылады және оларды өсімдіктің жоғары бөлігіне тасымалдайды. Тармақталған құрылымының арқасында тамыры тіпті нашар топырақтардан да қажетті элементтерді тиімді түрде ала алады. Жақсы дамыған тамыр жүйесі темекінің жетілу процесінде де маңызды рөл атқарады, соңғы өнімнің сапасы мен дәміне әсер етеді, өйткені ол өсімдіктің әртүрлі химиялық қосылыстардың жиналуына қатысады.</p>

Микроскопиялық талдау

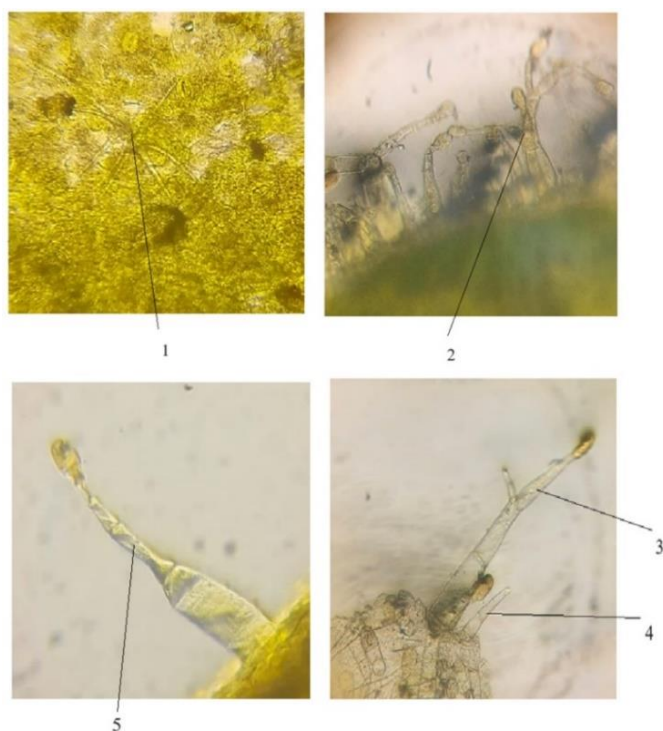
Nicotiana tabacum L. өсімдігіне микроскопиялық талдау Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының «Фармакогнозия» кафедрасында жүргізілді.

Микроскопиялық зерттеулер биолог микроскопының көмегімен x4; x10; x40 объективінде ұлғайтумен жүргізілді. Анатомиялық кесіндінің сегменті «Биолог» микроскопы, люминесценттік микроскоп «Микромед-3-Люм» (Micromed, Ресей, Санкт-Петербург) ұлғайту x4; x10; x40 объективінде суретке түсірілді.

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізатынан микропрепарат дайындау әдісі зерттелетін үлгінің морфологиялық тобына, шикізаттың түріне (бүтін, ұсақталған, ұнтақ) байланысты таңдалды.

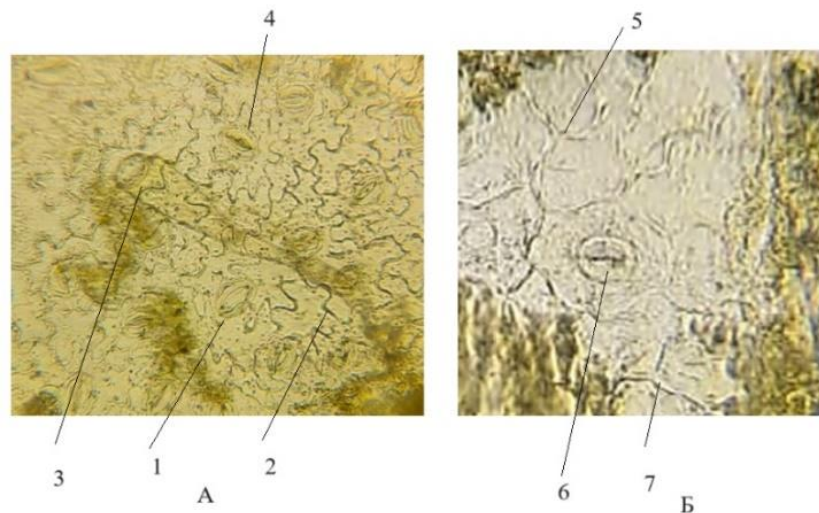
Nicotiana tabacum L. өсімдігі жапырағын микроскопиялық зерттеу кезінде келесі диагностикалық белгілері анықталды: жаңадан шыққан сабақтың жоғарғы бөлігінде орналасқан жапырақтың үстіңгі және астыңғы тақтасында бұтақталған басты түктер көрінеді, негізгі басты түктер бұтақталады. Жапырақтың эпидерма қабатында орналасқан көпжасушалы басты түктер жұмыртқа тәрізді пішінде кездеседі және қоңыр түсті пигментті заты бар. Бұл басты түктер түбі жалпақ, жоғарғы жағы сопақша қысыңқы болып келеді.

Жапырақтың үстіңгі және жоғарғы тақтасын микроскоптық зерттеу кезінде төменгі жағында орналасқан жапырақтарының эпидерма жасушалары иректеліп келгендігі, ал жоғарғы бөлігінде орналасқан жапырақтарының эпидерма жасушаларының қабырғалары иректелген болып келгені анықталды. Лептесіктері ірілеу, аномалитті болып келеді. Лептесіктері жоғарғы тақтасына қарағанда, астыңғы тақтасында көп орналасқан (7,8-суреттер).



1 – бұтақталған жұлдызды түк, 2 – көпжасушалы, бұтақталған басты түк, 3 – екінші рет бұтақталған басты түк, 4 – екіжасушалы қарапайым түк, 5 – түбі жалпақ, жоғарғы жасушалары қысыңқы, пигментті заты бар көпжасушалы кері жұмыртқатәрізді қалтасы бар басты түк

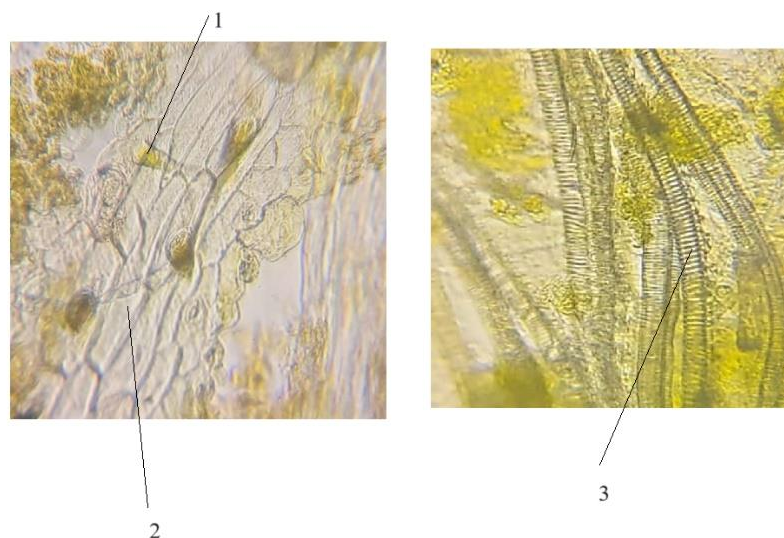
Сурет 7 – Жапырақтың эпидерма қабатында орналасқан түктер



А – төменгі тақтасы, Б – жоғарғы тақтасы: 1-аномацитті устьица, 2-иректелген эпидерма жасушасы, 3 –түбі жалпақтау, ұзын басты түк, 4-устьица, 5 – қабырғасы иректелген эпидерма жасушасы

Сурет 8 – Жапырақ тақтасының микроскопиясы

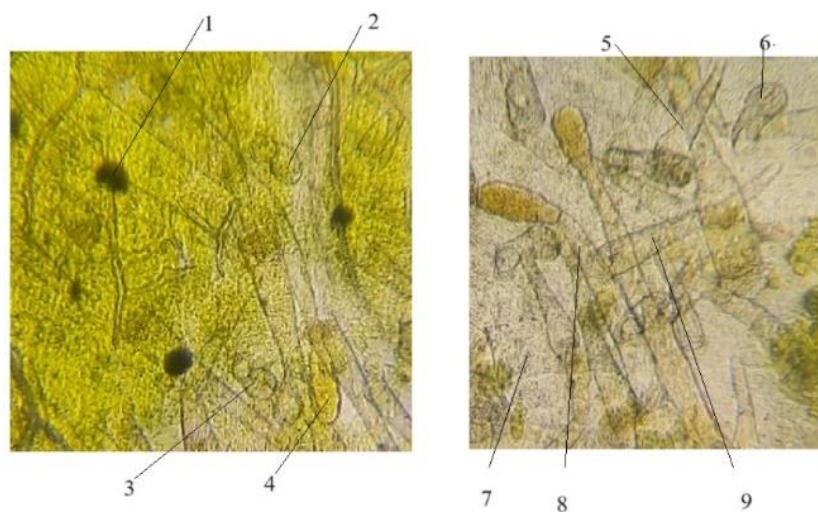
Жапырақ тақтасының микроскопиясы өткізгіш ұлпалары сақиналы, өткізгіш ұлпаның үстіңгі және астыңғы жағынан сүйірлеу – ұзын эпидерма жасушалары қаптайтынын көрсетіп отыр. Өткізгіш ұлпалар бойымен біржасушалы түктер орналасқан (9-сурет).



1-бір жасушалы түк, 2 – сүйірлеу – ұзын эпидерма, 3 - сақиналы өткізгіш ұлпалары.

Сурет 9 – Жапырақ тақтасының микроскопиясы

Жапырақтың үстіңгі және астыңғы тақтасында трихомалардың бірнеше түрі және идиобластар кездеседі. Сонымен қатар, жапырақтың диагностикалық белгілерінен көпжасушалы басты түктер, қарапайым түктер, кутикула, кристалды оксалаттың құмы бар идиобластар айқын көрінеді (10-сурет).

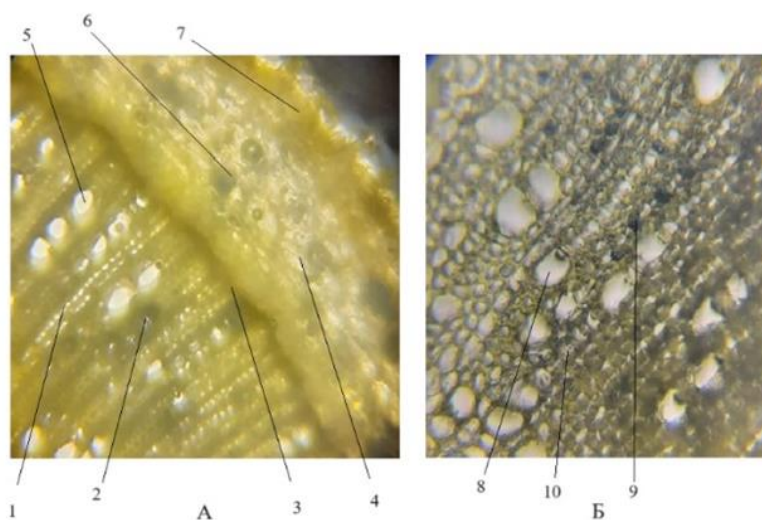


1- кристалды кальций оксалаттың құмы бар идиобластар, 2-аяғы қысқа көпжасушалы басты түк, 3- аяғы қысқа көпжасушалы басты түк, 4-көпжасушалы басты түк, 5-қарапайым түк, 6-аяғы қысқа басты түк, 7-кутикула, 8-басы көпжасушалы түк, 9-қарапайым түк

Сурет 10 – Жапырақ тақтасының микроскопиясы

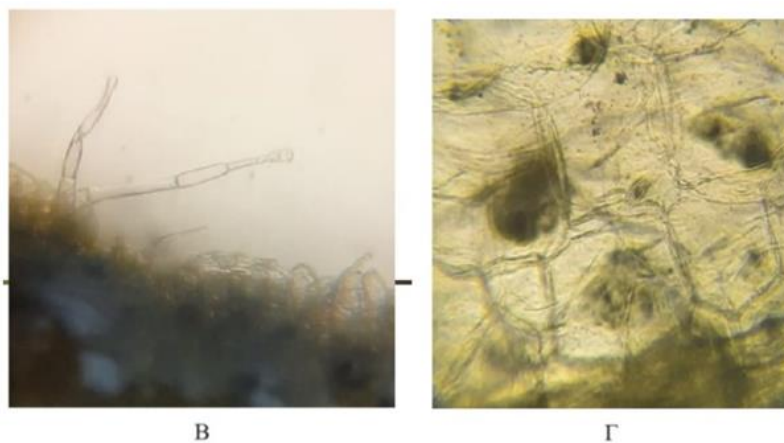
Сабағының микроскопиясы

Сабағының шоқтары қатты қабатта орналасқан, негізгі паренхима қабаты қор жинақтаушы болып, сабағының көп бөлігін алып жатыр. Кептірген кезде сабағының іші қуыстанды. Эпидерма жасушаларында идиобластар тоз қабаты мен камбий қабатының ортасында орналасқан. Сабақты көпжасушалы түктер қаптап тұр (11-сурет).



А – сабағының соңғы анатомиялық құрылысы: 1-екі қатарлы паренхима жасушалары, 2-кальций оксалатының кристалдары бар идиобластар, 3-камбий қабаты, 4- эпидерма жасушалары, 5-соңғы ксилема, 6-идиобластар, 7-тоз қабаты;
 Б – сабағының шоқты қабаты: 8-ксилема, 9-идиобластар, 10-флоэма;

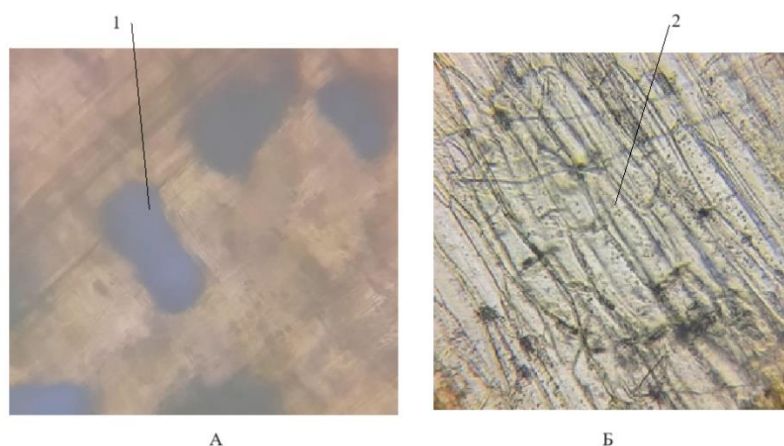
Сурет 11 – Сабағының микроскопиясы, 1 парақ



В – басты көпжасушалы түктер; Г – паренхима жасушалары

Сурет 11, 2 парақ

Тоз қабатында кристалды кальций оксалатының құмдары бар идиобластар орналасқан. Тоз қабатының беткі қабатын тегіс, жылтыр сүйірлеу, ұзын эпидерма жасушалары қаптап тұр (12-сурет).



А – тоз қабатында орналасқан идиобластар; Б – тін қабатының эпидерма жасушалары

Сурет 12 – Сабағының тоз қабаты

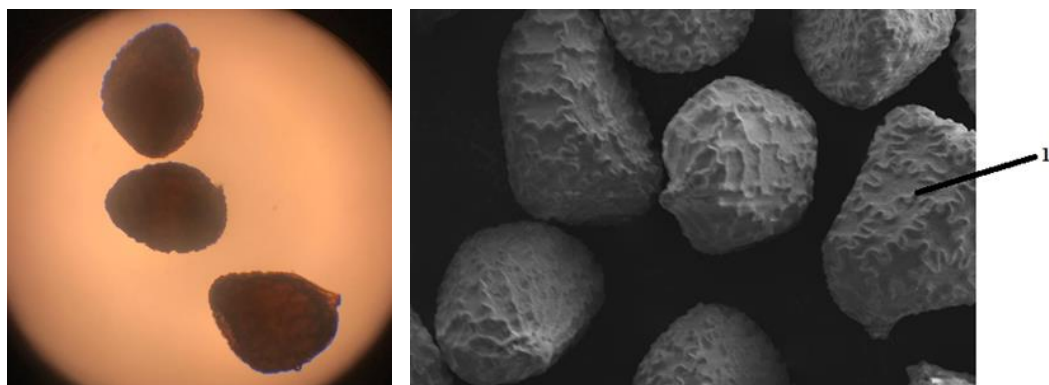
Дәндердің микроскопиясы

Темекі дәндерінің анатомиялық құрылысын зерттеу кезінде шикізаттың бүтін және ұнтақталған бөлігі 10% натрий гидроксиді ерітіндісінде жібітілді.

Темекі дәндерінің сыртқы көрінісін JSM-6510LA маркалы электронды сканерлеуші микроскоп көмегімен әртүрлі пішінде кездесетіндігін және сыртқы жабындық ұлпасының эпидерма жасушаларының қабырғалары қатты иректелген, емізікше тәрізді қатты айқындалғандығын байқауға болады.

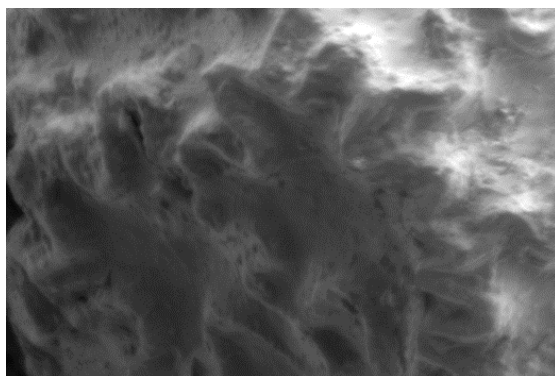
Темекі өсімдігінің дәндері әртүрлі пішінде кездеседі: жұмыртқа тәрізді, эллипс тәрізді, шар тәрізді, ромб тәрізді және т.б. Шикізат бетінде иректелген қабырғалары бар. Микроскоптың астында бағанның қалдықтары байқалады.

Түсі қою қоңыр. Дәндерінің мөлшері өте кішкентай: ұзындығы $0,7\pm 0,2$ мм және ені $0,5\pm 0,1$ мм (13-сурет).

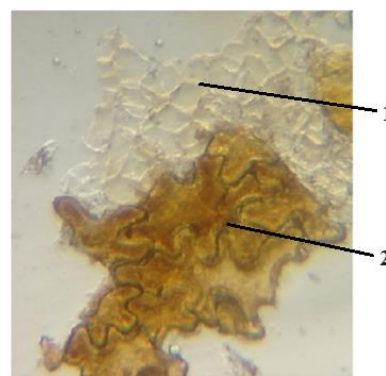


Сурет 13 – Темекі дәндерінің сыртқы көрінісі: 1 – қатты айқындалған эпидерма жасушалары

Темекінің жемісі камераға бекініп тұратын төрт камераға бөлінген. Пішіні үшкір өсіндінің қалдығын, темекі тұқымдарының пішіндерінен де байқауға болады. Дәндерінің жабындық ұлпасының көрінісі тегіс еместігі, қатпарлығы, пішіні кедір-бұдыр екендігі байқалады (14-сурет). Анатомиялық құрылысында жабындық ұлпаның эпидерма жасушалары мен эндосперм қабаттары көрінеді. Эпидерма жасушалары қатты иректелген болып келеді. Ал эндосперм қабатында көпқырлы паренхима жасушалары айқын байқалады (15-сурет).



Сурет 14 – Дәндердің жабындық ұлпасы: кедір-бұдыр

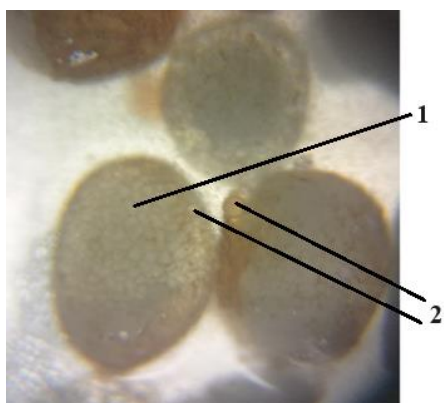


1 - эндоспермнің көпқырлы паренхима жасушалары,
2 - қатты иректелген эпидерма жасушалары

Сурет 15 – Жабындық ұлпаның микроскопиясы

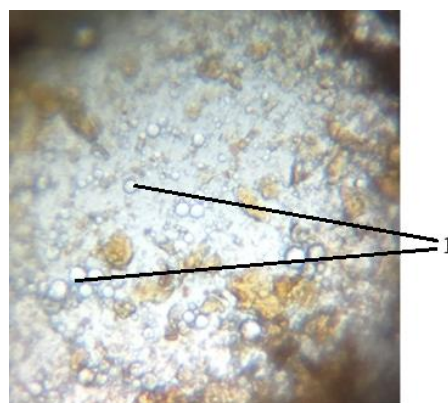
Темекі дәндерінің эндосперм бөлігінде май тамшылары ізін байқауға болады. Сонымен қатар, көпқырлы паренхима жасушалары айқын көрінеді (16-сурет).

Темекі дәндерінің ұнтақталған үлгісіне микроскопиялық талдау жасағанда, май тамшылары айқын көрінді (17-сурет).



1 - эндоспермнің көпқырлы паренхима жасушалары, 2 - май тамшылары

Сурет 16 – Темекі дәндерінің эндосперм бөлігі

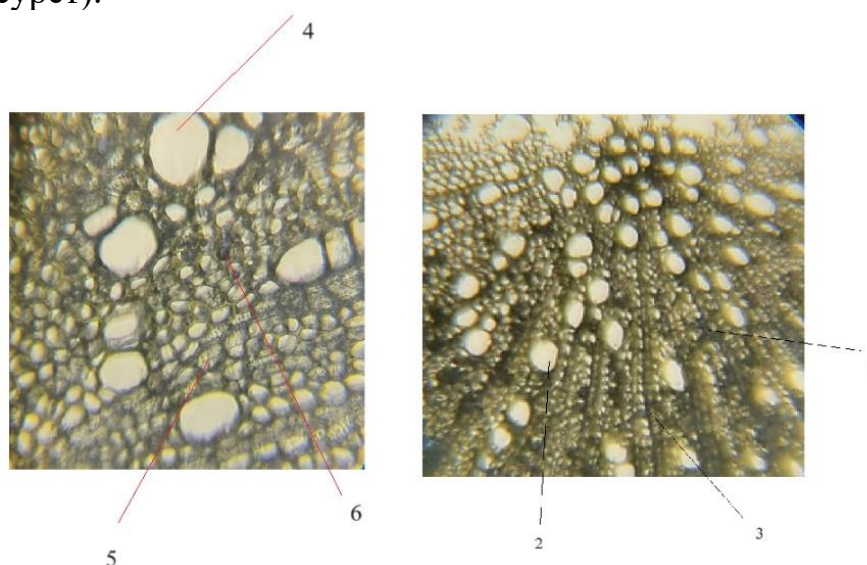


1 - май тамшылары

Сурет 17 – Ұнтақталған темекі дәндерінің микроскопиясы

Тамырының микроскопиясы.

Тамырының тік кесіндісінің анатомиялық құрылысында соңғы ксилема мен флоэма шоқтары орналасқан. Шоқтары сәулелі радиалды болып келеді. Сонымен қатар, тамырының паренхима жасушаларында тасты жасушаларды байқауға болады (18-сурет).



1-сәуле жолақтары, 2- соңғы ксилема, 3 – идиобластар, 4-соңғы ксилема, 5-флоэма шоқтары, 6-тасты жасушалар

Сурет 18 – Тамырының микроскопиясы

Шикізат «Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы министрлігінің Агроөнеркәсіптік кешендегі мемлекеттік инспекция комитеті» талаптарына сәйкес тиісті ресми процедураларға зерттелді, мәлімделген карантиндік зиянкес организмдерден таза және қолданысындағы фитосанитарлық ережелеріне сәйкес келеді деп танылды.

3.3 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатын фармацевтика - технологиялық және фитохимиялық зерттеу

Өсімдік шикізатын экстракциялау үшін арнайы технологиялық режим таңдалуы қажет, осы мақсатта оның технологиялық қасиеттерін анықтау маңызды болып табылады. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатының (Өрі қарай, дәндері) фармацевтика-технологиялық параметрлерін анықтау ҚР МФ I, т. 1 талаптарына сәйкес жүргізілді. Өсімдік шикізатының технологиялық параметрлері кесте 10 көрсетілген.

Кесте 10 – *Nicotiana tabacum* L. дәндерінің фармацевтика-технологиялық көрсеткіштері

№	Меншікті масса, г/см ³	Көлемдік тығыздығы, г/см ³	Сусымалдылығы, г/см ³	Кеуектілігі, г/см ³	Аңдыздығы, г/см ³	Шикізат қабатының бос көлемі, г/см ³
1	1,7400	0,2182	0,3462	0,9300	1,9500	0,8001
2	1,7423	0,2213	0,3465	0,9307	1,9502	0,8006
3	1,7456	0,2179	0,3461	0,9308	1,9509	0,7997
4	1,7493	0,2194	0,3469	0,9301	1,9523	0,8002
5	1,7500	0,2186	0,3472	0,9305	1,9507	0,7999
- x	1,7454	0,2191	0,3465	0,9304	1,9508	0,8001

10-кестеде келтірілген мәліметтер экстракция әдісін таңдау, шикізат пен еріткіштің мөлшерін есептеу үшін қолданылды.

ҚР МФ талаптарына сәйкес дәрілік өсімдік шикізаты сапасының көрсеткіштері кептіру кезінде массаның жоғалуы, күлділік (жалпы және 10% хлорсутек қышқылында ерімейтін) болып табылады. Микробиологиялық тазалық, сондай-ақ ауыр металдардың, пестицидтердің, радионуклидтердің құрамы оның қауіпсіздігін және дайындама орнына қойылатын талаптардың сақталуын анықтайды. Өсімдік шикізатының сандық көрсеткіштерін анықтау нәтижелері 11-кестеде келтірілген.

Кесте 11 - *Nicotiana tabacum* L. дәндерінің сандық көрсеткіштерін анықтау

№	Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы, %	Жалпы күл, %	10% HCl ерітіндісінде ерімейтін күлі, %
1	5,26	4,39	1,37
2	5,24	4,47	1,30
3	5,25	4,45	1,37
4	5,22	4,43	1,41
5	5,23	4,46	1,33
- x	5,24	4,44	1,35

Талдау нәтижелері *Nicotiana tabacum* L. дәндерінің сандық көрсеткіштері нормативті құжат талаптарына сәйкес екенін көрсетеді.

Өсімдік шикізатының барлық түрлерінде радионуклидтерді анықтау міндетті болып табылады. *Nicotiana tabacum* L. дәндеріндегі радионуклидтерді анықтау «Республикалық радиологиялық орталық» ЖШС жүргізілді. Зерттеу нәтижелері *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатында радионуклидтердің концентрациясы бекітілген мөлшерден жоғары емес екендігін көрсететті. Зерттеу нәтижелері 12-кестеде берілген.

Кесте 12 - *Nicotiana tabacum* L. дәндеріндегі радионуклидтерді анықтау нәтижелері

№	Үлгінің атауы	Меншікті белсенділігі, Бк/кг				
		Th ²³²	Ra ²²⁶	K ⁴⁰	Cs ¹³⁷	Sr ⁹⁰
1	<i>Nicotiana tabacum</i> дәндері	1,5±0,0	2±0,0	7±2	2,5±0,0	1,8±0,0

Nicotiana tabacum L. дәндеріндегі қалдық пестицидтердің құрамын зерттеу «Қазақ ұлттық аграрлық университеті» КЕАҚ Қазақстан-Жапон инновациялық орталығының базасында «Хлорорганикалық пестицидтерді хроматографиялық әдістермен анықтау» СТ РК 2011-2010 сәйкес жүргізілді. Нәтижесінде, *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізатынан гексахлорциклогексан (α , β , γ – изомерлері, ДДТ және оның метаболиттері) анықталған жоқ.

Зерттеудің келесі сатысында Қазақ тағамтану академиясына қарасты «Азық-түліктің химиялық қауіпсіздігі» сынақ зертханасының базасында *Nicotiana Tabacum* L. дәндерінде ауыр металдардың концентрациясы анықталды. Талдау ҚР МФ т.1, 2.8 әдістемесіне, ЖФМ 1.5.3.0009.15 «Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарындағы ауыр металдар мен мышьяқтың құрамын анықтау» әдістемелеріне сәйкес жүргізілді (кесте 13).

Кесте 13 – *Nicotiana tabacum* L. дәндеріндегі ауыр металдарды анықтау нәтижелері

Көрсеткіштердің атауы (мг / кг)	НҚ талаптары	Нәтижелер
Қорғасын	6,0	0,0137
Кадмий	1,0	0,0068
Мышьяк	0,5	Анықталған жоқ
Сынап	0,1	Анықталған жоқ

Анықталған нәтижелер шикізаттағы ауыр металдардың мөлшері ҚР МФ т.1, 2.8 ұсынылған әдістемеге, сондай-ақ, «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар» құжаттарында көрсетілген нормативті көрсеткіштерден жоғары емес екенін көрсетіп отыр.

Өсімдік шикізатының микробиологиялық тазалығы ҚР МФ талаптарына сәйкес зерттелді. Алынған нәтижелер дәрілік өсімдік шикізаты ҚР ҚМ I, т. 1, 5.1.4, 4 В санаты талаптарына сай келетіндігін көрсетеді. [132, 479 б.]. Шикізаттың микробиологиялық тазалығын зерттеу нәтижелері 14-кестеде келтірілген.

Кесте 14 – *Nicotiana tabacum* L. дәндерінің микробиологиялық тазалығын анықтау

Көрсеткіштердің атаулары	Сынақ әдістеріне НҚ белгілеу	НҚ талаптары	Алынған нәтижелер
Тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны, КОЕ/г	ҚР МФ т.1, 5.1.4. 4В категория	10 ⁵ артық емес	1x10 ⁴
Саңырауқұлақтар, КОЕ/г		10 ⁴ артық емес	2x10 ³
1.0 г-дағы <i>E.coli</i> саны		Болмауы керек	анықталмады

Nicotiana tabacum L. дәндерінің минералдық құрамы «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КЕАҚ дәрілік өсімдіктерді ғылыми-зерттеу орталығында 2.2 бөлімде сипатталған «Карл Цейс» фирмасының «ASSIN» қондырғысында атомдық-адсорбциялық спектроскопия әдісін қолдана отырып зерттелді. Алынған нәтижелер 15-кестеде келтірілген.

Кесте 15 – *Nicotiana tabacum* L. дәндерінің минералдық құрамы

№	Анықталған элементтердің түрі	Анықталған элементтердің мөлшері, мкг/мл	Әсері
1	2	3	4
Макроэлементер			
1	Калий	271,4250	Ағзадағы су-тұз алмасуын және қанның қышқыл-негіздік тепе-теңдігін реттеуші.
2	Кальций	42,50	Өмірлік маңызды минерал, ағзадағы сүйек тінінің негізгі құрылыс материалы.
3	Магний	87,30	Сүйектің өсуіне ықпал етеді, жүрек ритімін қалыпқа келтіреді, қан қысымын төмендетеді, қандағы қант деңгейін реттейді, бұлшықет құрысуларын жояды, буындардағы ауырсынуды азайтады.
4	Натрий	2,8322	Бұлшықеттер мен жүйке жүйесінің қалыпты жұмыс істеуі үшін маңызды болып табылатын негізгі жасушадан тыс катион.
Микроэлементтер			
5	Темір	2,8667	Адам ағзасындағы маңызды микроэлементтер, адамның тіндерін, мүшелерін және жүйелерін оттегімен қамтамасыз ету үшін қажет, бұл организмнің әр түрлі процестерінің жайлы өмірі мен жұмысының негізі болып табылады.
6	Мырыш	2,3161	Қант деңгейін реттейді және инсулин секрециясына қатысады, маусымаралық кезеңде ағзадағы қабыну процесінің даму қаупін азайтады.

15-кестенің жалғасы

1	2	3	4
7	Марганец	1,1245	Тірек-қимыл аппаратының қалыптасуы мен жұмыс істеуі, жасушалардың бөлінуі, мидың тиімді жұмысы (ОЖЖ-де нейрохимиялық процестерді қамтамасыз ету) үшін қажет.
8	Кадмий	0,0068	Өмірлік маңызды микроэлементтер емес, бірақ адам ағзасында өте аз концентрацияда болуы мүмкін, метаболизм процестеріне, ауыр металдарды тасымалдауға қатысады.
9	Мыс	0,3441	Темір метаболизміне, дәнекер тіннің түзілуіне, жасушалық деңгейде энергия өндіруге, меланин түзілуіне (терінің түсіне жауап беретін пигмент) және жүйке жүйесінің қалыпты жұмысына белсенді қатысады.

Алматы облысы аумағында жиналған *Nicotiana tabacum* L. дәндерінің минералдық құрамын зерттеу нәтижелері бойынша 9 элемент анықталды. Адам ағзасындағы метаболизмнің маңызды қатысушылары темекі дәндерінде жеткілікті көп мөлшерде: калий (271,4250 мкг/мл), магний (87,30 мкг/мл) және кальций (42,50 мкг/мл) анықталды.

Nicotiana tabacum L. дәндері шикізатының үлгілеріндегі негізгі әсер етуші заттар: флавоноидтардың, алколоидтардың, полисахаридтердің, кумариндердің, бос органикалық қышқылдардың, амин қышқылдарының, майлы қышқылдардың, А, Е және С дәрумендерінің сандық құрамы, ЖЭСХ әдісімен өсімдік сығындысындағы органикалық қосылыстардың сандық құрамы 2.2 бөлімде сипатталған әдістерді пайдалана отырып, анықталды.

Өсімдік дәндерінің шикізаты флавоноидтардың, алколоидтардың, полисахаридтердің, кумариндердің, бос органикалық қышқылдардың, А, Е және С дәрумендерінің жоғары құрамымен ерекшеленетіні анықталды. Өсімдік дәндерін фитохимиялық зерттеу нәтижелері 16-кестеде берілген.

Кесте 16 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізатының құрамындағы ББЗ сапалық және сандық нәтижелері

№	ББЗ	Сапалық реакция	Күтілетін нәтиже	Зерттеу әдістері	Сандық мөлшері, %
1	2	3	4	5	6
1	Флавоноидтар	Алюминий хлориді	Сары түс	Спектрофотометриялық әдіс ($\lambda=430$ нм)	0,128±0,012
2	Алколоидтар	Драгендорф реактиві	Қызғылт сары түс	Кері титрлеу	0,72±0,004
3	Полисахаридтер	Этил спирті	Ақ түс	Гравиметриялық	0,42±0,016
4	Кумариндер	Калий гидроксиді	Сары түсті тұнба	Спектрофотометриялық әдіс ($\lambda=272$ нм)	0,49±0,002
5	Бос органикалық қышқылдар	Бромды су	Ақ түсті тұнба	Кері титрлеу	0,035±0,027

16-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
6	А дәрумені	Друммонд сынамаcы	Қоңыр-қызыл түске айналатын көк бояу	Спектрофлориметриялық әдіс ($\lambda=335, 430$ нм)	9,7±0,003
7	Е дәрумені	Концентрлі азот қышқылы	Қызыл түс	Спектрофлориметриялық әдіс ($\lambda=292, 310$ нм)	12,6±0,003
8	С дәрумені	Тұз қышқылы және хлорлы темір	Берлин көк тұнбасы	Кері титрлеу	0,17±0,001

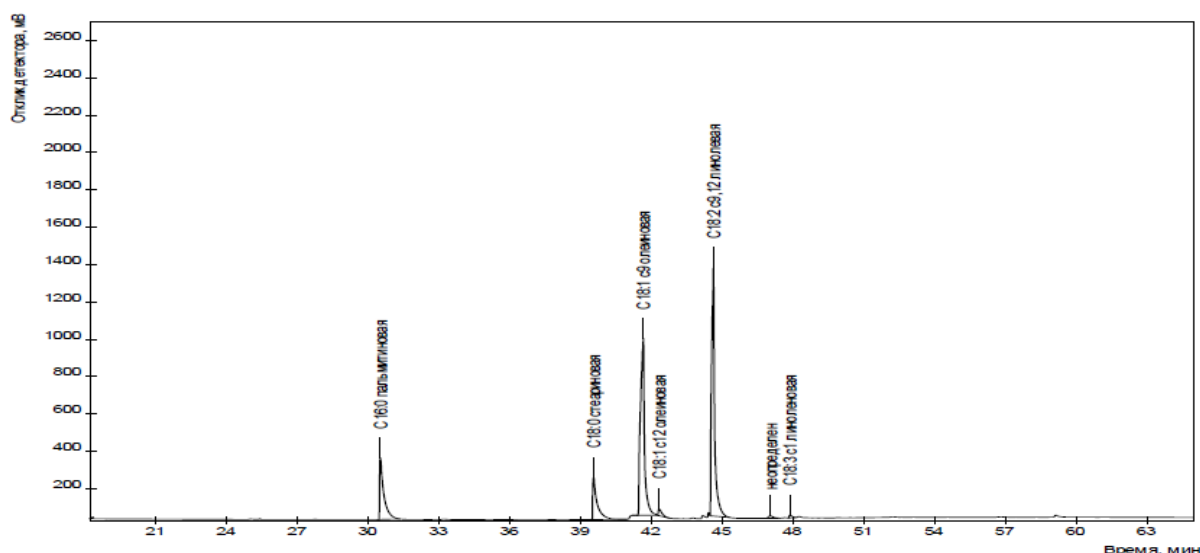
Өсімдік шикізатындағы амин қышқылдарының құрамы «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КЕАҚ дәрілік өсімдіктерді ғылыми-зерттеу орталығында «Карло-Эрба-4200» (Италия-АҚШ) газ-сұйық хроматографында газхроматографиялық талдау әдісін қолдана отырып зерттелді. Алынған нәтижелер 17-кестеде келтірілген.

Кесте 17 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізатының құрамындағы амин қышқылдарының мөлшері

№	Аминқышқылдардың атауы	Шикізаттағы құрамы, мг/100г	Пайыздық мөлшері, %
1	Аланин	590 ± 0,02	7,48
2	Глицин	202 ± 0,01	2,56
3	Лейцин	340 ± 0,01	4,31
4	Изолейцин	310 ± 0,01	3,93
5	Валин	179 ± 0,01	2,27
6	Глютамат	2590 ± 0,02	32,85
7	Треонин	154 ± 0,01	1,95
8	Пролин	392 ± 0,02	4,97
9	Метионин	39 ± 0,02	0,49
10	Серин	300 ± 0,02	3,81
11	Аспаратат	1390 ± 0,01	17,63
12	Цистин	18 ± 0,02	0,23
13	Оксипролин	2 ± 0,02	0,03
14	Фенилаланин	244 ± 0,01	3,1
15	Тирозин	270 ± 0,01	3,42
16	Гистидин	172 ± 0,02	2,18
17	Орнитин	2 ± 0,02	0,03
18	Аргинин	338 ± 0,01	4,29
19	Лизин	290 ± 0,01	3,68
20	Триптофан	62 ± 0,02	0,79

Аминқышқылдарының құрамын талдау зерттелетін объектіде 20 аминқышқылдары бар екенін көрсетті, олардың 10-ны алмаспайтын амин қышқылдары (лейцин, валин, изолейцин, треонин, метионин, фенилаланин, лизин, триптофан, орнитин, гистидин).

Nicotiana tabacum L. дәндеріндегі май қышқылдарының құрамын анықтау CP-Sil88 капиллярлы колонкалы (100×0,25×0,2) газ хроматографта ГХ-1000 (Chromos, Ресей) анықталды. Анықталған май қышқылдарының құрамы 19-суретте және 18-кестеде көрсетілген.



Сурет 19 – *Nicotiana tabacum L.* дәндеріндегі май қышқылдарының хроматограммасы

Кесте 18 – *Nicotiana tabacum L.* дәндеріндегі май қышқылдарының құрамы

№	Компоненттер	Ұсталу уақыты, мин	Концентрация, %
1	C16:0 пальмитин қышқылы	30,560	11,394
2	C18:0 стеарин қышқылы	39,602	7,798
3	C18:1 c9 олеин қышқылы	41,710	32,738
4	C18:1 c12 олеин қышқылы	42,386	1,231
5	C18:2 c9,12 линол қышқылы	44,681	45,908
6	Анықталған жоқ	47,094	0,424
7	C18:3 линолен қышқылы	47,920	0,507

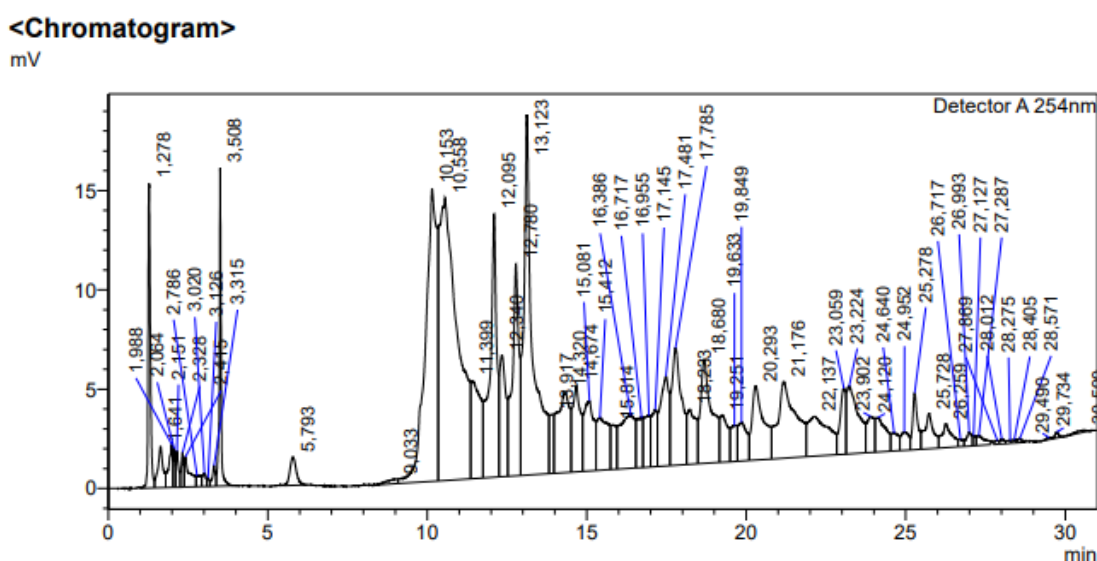
18-кестеден көрініп тұрғандай, *Nicotiana tabacum L.* дәндері өсімдік шикізатында қаныққан май қышқылдары ретінде пальмитин және стеарин қышқылдары, моноқанықпаған май қышқылы ретінде олеин қышқылы бар екендігі белгілі болды. Май қышқылдардың негізгі бөлігі қанықпаған қышқылдардан тұрады, полиқанықпаған қышқылдар арасында өсімдік шикізатында линол май қышқылдары басым.

Nicotiana tabacum L. дәндеріндегі органикалық қосылыстардың сапалық құрамын анықтау жоғары эффективті сұйықтық хроматография әдісімен сұйықтық хроматографта (Shimadzu LC-40) жүргізілді.

Талдау шарттары: температурасы – 40°C; бөлу ұзындығы – 30 см; ішкі диаметрі – 0,25 мм; пленка қалыңдығы – 5 мкм; хроматографиялық баған – C18; бағдарламалық жасақтама - Shimadzu LabSolutions.

Nicotiana tabacum L. дәндері 70% этил спиртінде ерітіліп, ерітіндіні жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ) әдісімен су ацетонитрилді пайдалана отырып, полярлығын 100% ацетонитрилге дейін арттыру арқылы талдау жүргізілді.

Алынған хроматограммада полярлы және полярлы емес заттардың болуы байқалады, бұл заттардың толық шындалуын көрсетеді (20-сурет).



Сурет 20 – *Nicotiana tabacum* L. дәндеріндегі органикалық қосылыстардың хроматограммасы

Хроматограммада 254 нм толқын аумағында сіңіру кезінде 70% этанолды сығындыда 1 – 6 мин және 10 – 18 мин аймақтарында полярлы заттардың болуы байқалады. Бұл аймақта негізінен флавоноидтар, гликозидтер және қант анықталады. Ал 20 – 25 мин аймақтарында полярлы емес заттардың болуы байқалады, атап айтқанда, монотерпендер, сесквитерпендер, алифатты қосылыстар және майлы заттар.

Эксперименттер толығымен ҚР МФ талаптарына сәйкес жүргізілді, алынған нәтижелер фармакопеяның арнайы мақалаларында ұсынылған көрсеткіштерден аспайды.

Жүргізілген макро - және микроскопиялық зерттеулер, биологиялық белсенді заттардың фитохимиялық талдауы, радионуклидтердің, ауыр металдардың, минералдық құрамының және микробиологиялық тазалығын зерттеу нәтижелері «*Nicotiana tabacum* L. дәндері» өсімдік шикізатына арналған сапа көрсеткіштерін әзірлеуде негіз болып табылады.

Сонымен, *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізатының анықталған сапа көрсеткіштері: идентификация, макро- және микроскопиялық сипаттамалары, сапалық реакциялар, кептіру кезінде массаның жоғалуы, жалпы күл, 10% HCL-де ерімейтін күл мөлшері, қоспалар, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, радионуклидтер мен ауыр металдардың концентрациясы осы шикізат үшін сапалық көрсеткіштері ретінде қабылдана алады. *Nicotiana Tabacum* L. дәндері шикізатының сапалық көрсеткіштерінің біріктірілген нәтижелері 19-кестеде келтірілген.

Кесте 19 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері шикізатының сапа көрсеткіштері

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Дәндері – өте кішкентай және жеңіл, пішіні сопақ немесе тамшы тәрізді. Түсі қою қоңыр. Өлшемдері 0,5 мм-ден 1 мм-ге дейін, қарапайым көзге әрең көрінеді. Майлы, өзіне тән иісі бар.	ҚР МФ т.1, 566 б.
Идентификация: А. Макроскопия	Дәндер әртүрлі пішінде кездеседі: жұмыртқа тәрізді, эллипс тәрізді, шар тәрізді, ромб тәрізді және т.б. Түсі ашық қоңырдан, қара немесе қою қоңыр реңктерде болады. Бір дәннің салмағы өте жеңіл – бір граммда 10-12 мыңға дейін болады. Шикізат бетінде иректелген қабырғалары бар. Жабындық ұлпасының эпидерма жасушаларының қабырғалары қатты иректелген, емізікше тәрізді қатты айқындалған	ҚР МФ 1т., 566 б.
В. Микроскопия	Микроскоптың астында бағанның қалдықтары байқалады. Жабындық ұлпасы көрінісі тегіс емес, қатпарланған, пішіні кедір-бұдыр. Анатомиялық құрылысында жабындық ұлпаның эпидерма жасушалары мен эндосперм қабаттары көрінеді. Эпидерма жасушалары қатты иректелген болып келеді. Ал эндосперм қабатында көпқырлы паренхима жасушалары айқын байқалады. Темекі дәндерінің эндосперм бөлігінде май тамшылары ізі байқалады, ал ұнтақталған үлгісіне микроскопиялық талдау жасағанда, май тамшылары айқын көрінді.	ҚР МФ 1т., 2.8.3
С. Сапалық реакция - А дәрумені - Е дәрумені	Балық майы, хлороформ және концентрленген күкірт қышқылын тамызғанда қоңыр-қызылға айналатын көк түсті бояу пайда болады. Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болады.	НҚ сәйкес
Бөгде қоспалар:	- шикізаттың сарғайған, қоңыр және қара түсті бөліктері - 1%-дан артық емес; - органикалық қоспалар - 1%-дан артық емес - минералды қоспалар - 1%-дан артық емес.	ҚР МФ т.1, 2.8.2
Кептіргендегі масса шығыны	10%-дан артық емес	ҚР МФ 1т., 2.2.32

19-кестенің жалғасы

1	2	3
Жалпы күлі	12%-дан артық емес	ҚР МФ 1т., 2.4.16
10%-дық HCL ерімейтін күлі	2%-дан артық емес	ҚР МФ 1т., 2.8.1
Микробиологиялық тазалығы	Тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны, $3,6 \times 10^4$ КТБ/г, 10^5 артық емес Саңырауқұлақтар, 2×10^2 КТБ/г, 10^4 артық емес 1,0 шикізатта <i>E.Coli</i> болмауы тиіс	ҚР МФ 1т., 5.1.4, 2.6.12 және 2.6.13
Сандық анықтау - А дәрумені - Е дәрумені	9%-дан кем емес 12%-дан кем емес	ҚР МФ 1т., 2.2.21
Радионуклидтер	Мемлекеттік ұйым бекіткен талаптар бойынша	ҚР МФ 1т., 564 б. 02.08.2022ж. № ҚР ДСМ-71 бұйрығы
Ауыр металдар	Мемлекеттік ұйым бекіткен талаптар бойынша	ҚР МФ 1т., 2.4.8, <i>A әдісі</i> , ҚР МФ 1т., 564 б.
Орау	2 кг шикізат крафт-қағаздан жасалған үш қабатты қаптарға оралады	МЕМСТ 17768-90Е, МЕМСТ 2226-2013
Таңбалау	Таңбалауға қойылатын бекітілген талаптарға сәйкес	ҚР ДСМ 27.01.2021ж. № ҚР ДСМ-11 бұйрығы
Сақтау	Жарықтан қорғалған жерде 25°C-тан жоғары емес температурада жақсы тығындалған ыдыста	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттары талаптарына сәйкес	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы

Темекі дәндерінің тұрақтылығын сынау және сақтау мерзімдерін белгілеу ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығының талаптарына сәйкес ұзақ мерзімді сынақтар жағдайында 24 ай жүргізілді.

Тұрақтылық спецификациясына келесі параметрлер кіреді: «Сипаттама», «Идентификация», «Сапалық реакциялар», «Бөгде қоспалар», «Кептіру кезінде массаның жоғалуы», «Сандық анықтау» және «Микробиологиялық тазалық» сынақ жағдайында: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ және $\text{RH } 60\% \pm 5\%$ қолдану верификацияланған фармакопоялық әдістер. Сапа параметрлерін бақылау кезеңділігі тұрақтылықты зерттеудің бірінші жылында әр 3 ай сайын және тұрақтылықты зерттеудің екінші жылында әр 6 ай сайын болады.

Ұзақ мерзімді тұрақтылық сынақтарында қаптама ретінде крафт-қағаздан жасалған үш қабатты қаптар пайдаланылды. Тұрақтылықты сынау үшін шикізаттың үш сериясы салынған (20, 21, 22 - кестелер).

Кесте 20 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Қаптама: крафт-қағаздан жасалған үш қабатты қаптар Сынақтың басталу күні: 09.2018 ж Сынақтың аяқталу күні: 09.2020 ж Серия: 120918-1										
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеу әдістері	Нормалар	Бақылау кезеңдері, ай						
				0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С, салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %	ҚР МФ І т. 566 б.	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдігінің жемісі – дәндері. Иісі - ерекше өзіне тән, дәмі - қышқылтым, түсі - ашық-қоңырдан сұр-қоңыр түске дейін.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болды	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
- өсімдіктің сарғайған және қоңыр түсті бөліктері		ҚР МФ т.1, 2.8.2, ЕАЭО Ф 2.1.8.2	- 1%-дан артық емес	0,64	0,64	0,64	0,64	0,65	0,65	0,65
- органикалық қоспалар		ҚР МФ т.1, 2.8.2, ЕАЭО Ф 2.1.8.2	- 1%-дан артық емес	0,26	0,26	0,27	0,27	0,27	0,28	0,29
- минералды қоспалар		ҚР МФ т.1, 2.8.2, ЕАЭО Ф 2.1.8.2	- 1%-дан артық емес	0,31	0,31	0,32	0,32	0,32	0,32	0,33
Кептіргендегі масса шығыны		ҚР МФ Іт., 2.2.32	10%-дан артық емес	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25
Жалпы күлі		ҚР МФ Іт., 2.4.16	12%-дан артық емес	4,44	4,44	4,44	4,45	4,45	4,45	4,46
НСІ-де ерімейтін күлі		ҚР МФ Іт., 2.8.1	2%-дан артық емес	1,36	1,36	1,35	1,35	1,35	1,34	1,34
Микробиологиялық тазалық		ҚР МФ т.1, 5.1.4, 2.6.12 және 2.6.13 ЕАЭО Ф 2.3.1.4	1 г шикізатта азобты микроорганизмдер 10 ⁵ , саңырауқұлақтар 10 ⁴ , энтеробактериялар 10 ³ аспайды, 1,0 г шикізатта <i>E. coli</i> және 10 г шикізатта <i>Salmonella</i> болуы рұқсат етілмейді.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - Е дәрумені		ҚР МФ Іт., 2.2.21	12%-дан кем емес	12,6	12,6	12,6	12,5	12,5	12,4	12,4

Кесте 21 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Қаптама: крафт-қағаздан жасалған үш қабатты қаптар Сынақтың басталу күні: 09.2018 ж Сынақтың аяқталу күні: 09.2020 ж Серия: 120918-2										
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеу әдістері	Нормалар	Бақылау кезеңдері, ай						
				0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С, салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %	ҚР МФ І т. 566 б.	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдігінің жемісі – дәндері. Иісі - ерекше өзіне тән, дәмі - қышқылтым, түсі - ашық-қоңырдан сұр-қоңыр түске дейін.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болды	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
- өсімдіктің сарғайған және қоңыр түсті бөліктері		ҚР МФ т.1, 2.8.2,	- 1%-дан артық емес	0,65	0,65	0,65	0,66	0,66	0,67	0,67
- органикалық қоспалар		ҚР МФ т.1, 2.8.2,	- 1%-дан артық емес	0,27	0,27	0,27	0,27	0,28	0,28	0,28
- минералды қоспалар		ҚР МФ т.1, 2.8.2,	- 1%-дан артық емес	0,30	0,31	0,31	0,31	0,32	0,32	0,33
Кептіргендегі масса шығыны		ҚР МФ І т., 2.2.32	10%-дан артық емес	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25
Жалпы күлі		ҚР МФ І т., 2.4.16	12%-дан артық емес	4,44	4,44	4,44	4,44	4,45	4,45	4,45
НСІ-де ерімейтін күлі		ҚР МФ І т., 2.8.1	2%-дан артық емес	1,35	1,35	1,35	1,36	1,36	1,36	1,36
Микробиологиялық тазалық		ҚР МФ т.1, 5.1.4, 2.6.12 және 2.6.13	1 г шикізатта аэробты микроорганизмдер 10 ⁵ , саңырауқұлақтар 10 ⁴ , энтеробактериялар 10 ³ аспайды, 1,0 г шикізатта <i>E. coli</i> және 10 г шикізатта <i>Salmonella</i> болуы рұқсат етілмейді.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - Е дәрумені		ҚР МФ І т., 2.2.21	12%-дан кем емес	12,6	12,6	12,6	12,5	12,5	12,4	12,3

Кесте 22 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Қаптама: крафт-қағаздан жасалған үш қабатты қаптар Сынақтың басталу күні: 09.2018 ж Сынақтың аяқталу күні: 09.2020 ж Серия: 120918-3										
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеу әдістері	Нормалар	Бақылау кезеңдері, ай						
				0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С, салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %	ҚР МФ І т. 566 б.	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдігінің жемісі – дәндері. Иісі - ерекше өзіне тән, дәмі - қышқылтым, түсі - ашық-қоңырдан сұр-қоңыр түске дейін.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болды	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
- өсімдіктің сарғайған және қоңыр түсті бөліктері		ҚР МФ т.1, 2.8.2,	- 1%-дан артық емес	0,65	0,65	0,66	0,66	0,67	0,67	0,68
- органикалық қоспалар		ҚР МФ т.1, 2.8.2,	- 1%-дан артық емес	0,26	0,26	0,27	0,27	0,28	0,28	0,28
- минералды қоспалар		ҚР МФ т.1, 2.8.2, ЕАЭО Ф 2.1.8.2	- 1%-дан артық емес	0,30	0,30	0,30	0,31	0,32	0,33	0,33
Кептіргендегі масса шығыны		ҚР МФ І т., 2.2.32	10%-дан артық емес	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25
Жалпы күлі		ҚР МФ І т., 2.4.16	12%-дан артық емес	4,44	4,45	4,45	4,45	4,45	4,46	4,46
НСІ-де ерімейтін күлі		ҚР МФ І т., 2.8.1	2%-дан артық емес	1,36	1,35	1,35	1,35	1,36	1,35	1,34
Микробиологиялық тазалық		ҚР МФ т.1, 5.1.4, 2.6.12 және 2.6.13	1 г шикізатта аэробты микроорганизмдер 10 ⁵ , саңырауқұлақтар 10 ⁴ , энтеробактериялар 10 ³ аспайды, 1,0 г шикізатта <i>E. coli</i> және 10 г шикізатта <i>Salmonella</i> болуы рұқсат етілмейді.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - Е дәрумені		ҚР МФ І т., 2.2.21	12%-дан кем емес	12,6	12,6	12,6	12,5	12,5	12,4	12,4

Үшінші бөлім бойынша тұжырымдар:

1. *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.

2. *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.

3. 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.

4. *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.

5. *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.

6. *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.

7. *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.

8. *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.

4 *NICOTIANA TABACUM* L. ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯ АЛУ ЖӘНЕ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ, ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

4.1 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізатынан өсімдік фармацевтикалық субстанция алу технологиясы

Дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды алу - бұл технологияны дұрыс таңдауды, экстрагенттер мен шикізат құрылымының табиғатын, зерттелетін шикізаттағы биологиялық белсенді заттардың химиялық қасиеттерін зерттеуді қамтитын күрделі үрдіс.

Бұл тарауда *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізаты дәндерінен биологиялық белсенді заттарды бөліп алу технологиясын жасау бойынша зерттеулер жүргізілді.

Зерттеу жұмыстары «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ «Фармация мамандығы бойынша симуляциялық орталықта»; «Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы» АҚ, дәрілер технологиясы кафедрасы және дәрілік өсімдіктерді зерттеу зертханасында; Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарақов ауылындағы ЖК «Чеботова А.Н.» кіші цехында; Алматы қаласы «ДПО «ЖАНАФАРМ»» ЖШС базасында, Жапония, Кобе қаласы, Квансей Гакуин университетінің «Ғылым және Технология» мектебінде жүргізілді.

Зерттеу материалы ретінде Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарақов ауылы аумағынан жинап алынған *Nicotiana tabacum* L. өсімдік шикізаты дәндері қолданылды.

4.1.1 *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен ультрадыбыстың көмегімен мацерациялық сығындылау арқылы экстракт алу технологиясы

Nicotiana tabacum L. өсімдік шикізаты дәндерінен ультрадыбыстың көмегімен мацерациялық сығындылау әдісімен экстракт алу «Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы» АҚ, дәрілер технологиясы кафедрасы және дәрілік өсімдіктерді зерттеу зертханасында жүргізілді. Өсімдік дәндерін сығындылау үшін арнайы технологиялық параметрлер таңдалды: температура +15°C-тан +25°C (бөлме температурасы), экстракциялық қондырғы - ультрадыбыстық диспергатор және экстрагент ретінде әр түрлі қатынастағы этил спирті.

Nicotiana Tabacum L. дәндері өсімдік шикізатын ультрадыбыстың көмегімен мацерациялық сығындылау IKASONIC U50 control (Burladingen/Германия) қондырғысында жүргізілді. Құрылғының 30 кГц жиіліктегі бойлық механикалық тербелістерді тудыруға және құрылғыны қолмен реттеуге немесе компьютер арқылы бақылауға мүмкіндігі бар. Ауыстырылатын саптамалардың арқасында келесідей діріл диапазонын алуға болады: 12,5 Вт/см²-ден 460 Вт/см²-ге дейін. Сығындау барысында механикалық діріл болатындықтан, құрылғы штативке бекітілген, ол үшін арнайы бекіткіш қарастырылған.

Сығындылауға дейін шикізат ИКА® MF10 Werke Basic (Burladingen/Германия) қондырғысында ұнтақталды. Содан кейін, өсімдік

шикізаты 1:1 қатынаста таңдалған экстрагентпен бір тәулікке жібітуге (ісіндіруге) қалдырылды. Қатты өсімдік шикізатына ультрадыбыс жиілігі 40 кГц және 230 – 322 Вт/см² қарқындылық аралығында ультрадыбыспен 8-20 минут бойына әсер етілді. Ультрадыбыстық әсер ету мерзімін одан әрі көтеру биологиялық белсенді заттардың құрамының жойылуына және инактивациясына әкелуі мүмкін [141, 142].

Ультрадыбыстық сығындылау келесідей жүргізілді: ультрадыбыстық диспергатор әсердің қарқындылығына сәйкес реттелді, алдын ала жібітуге қалдырылған *Nicotiana tabacum* L. дәндері (1000 г) химиялық колбаға салынды, үстінен 6000 мл 70% этил спиртіні құйып, диспергатордың саптамасы аталған колбаға батырылды және шикізатты ультрадыбыспен сығындау жүргізілді.

Ультрадыбыстық сығындау аяқталғаннан кейін, сығынды фильтр-пресс арқылы сүзілді (темекі дәндері бөлініп алып тасталды). Әрі қарай ИКА® RV 10 Digital V (Burladingen/Германия) роторлы буландырғышта ультрадыбыстық сығынды құрамындағы экстрагент мөлшерін айдау жүргізілді және ылғалдылығы 25%-дан аспайтын қою экстракт алынды. Ультрадыбыстық әсердің оңтайлы параметрлерін (уақыт пен қарқындылық, ББЗ шығымына сәйкес) анықтау үшін биологиялық белсенді заттардың сығындалуына, тұтқырлығына, ультрадыбыспен қарқындылығына және сығындылау уақытына байланысты құрғақ қалдық массасына тәуелділіктер қарастырылды. Жоғарыда аталған факторлар мен дайындау технологиясын ескере отырып, *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатынан ультрадыбыстық сығындылау тәсілімен экстракт алу процесінің параметрлері 23-кестеде көрсетілген.

Кесте 23 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатынан ультрадыбыстың көмегімен мацерациялық сығындылау әдісімен экстракт алу параметрлері

Сығындылау параметрлері	1 үлгі	2 үлгі	3 үлгі	4 үлгі	5 үлгі
Ультрадыбыстың көмегімен мацерациялық сығындылау параметрлері					
Шикізаттың салмағы, г	1 000,00	1 000,00	1 000,00	1 000,00	1 000,00
Шикізатты ұсақталу дәрежесі, мм	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2
Ультрадыбыс жиілігі, кГц	40	40	40	40	40
Диспергатор қуаты, Вт/см ²	276	276	276	276	276
Сығындылау температурасы, °С	23 – 25	23 – 25	23 – 25	23 – 25	23 – 25
Сығындылау уақыты, минут	14	15	16	18	20
Сығынды көлемі, мл	5 743	5 741	5 765	5 742	5 741
Роторлы буландырғыш параметрлері					
Температурасы, °С	40-45	40-45	40-45	40-45	40-45
Уақыты, минут	30	30	30	30	30
Экстракт шығымы, г	6,14	6,49	6,84	6,92	7,03

Ультрадыбыстық экстракция кезінде шикізаттың салмағы, ұсақталу дәрежесі, ультрадыбыс жиілігі, диспергатордың қуаты, сығындау мерзімі және буландырғыштың параметрлері тұрақты параметрлер ретінде қабылданды, алынған сығындылар көлемінде айтарлықтай айырмашылықтар болмады, ал

зерттеліп отырған 5 модельді үлгінің ішінде №5 сығындыда экстракт шығымы жоғары екені анықталды.

Сонымен, *Nicotiana tabacum* L. өсімдігі дәндерін ультрадыбыстың көмегімен мацерациялық сығындылау процессінің оңтайлы параметрлері: 70% этил спирті, ультрадыбыс жиілігі 40 кГц, қуаты 276 Вт/см² және сығындау температурасы 23-25°C, ұзақтығы 20 минут екендігін анықталды [143, 144].

Nicotiana tabacum L. дәндерінен ультрадыбыстық сығындылау әдісімен экстракт алудың технологиялық және аппаратуралық сызбалары 21, 22-суреттерде келтірілген. Аппараттар мен жабдықтардың спецификациясы 24-кестеде берілген.

Өндірістің барлық кезеңдерінде қосымша заттар мен материалдар, аралық өнімдер, буып-түю материалдары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, қораптар мен жапсырмалар ҚР нормативтік құжаттарының талаптарына сәйкестігіне бақыланады. Ультрадыбыстық экстракция тәсілімен экстракт алу технологиясы бірнеше сатылы процесс болып табылады:

1 Саты. Бастапқы шикізаттарды дайындау. Бастапқы шикізаттардың қажетті мөлшері таразы және өлшеуіштердің көмегімен өлшеніп алынды.

2 Саты. Өсімдік шикізатын дайындау. *Nicotiana tabacum* L. дәндерін ұсақтау арнайы диірмен арқылы жүзеге асырылды, елеуіштің көмегімен ұсақталған бөлшектердің көлемдері (ұнтақталу дәрежесі) тексерілді. Ұсақталған шикізат таза полиэтилен пакеттерге жиналды, өлшенді және «Аралық өнімдер» затбелгісімен белгіленді.

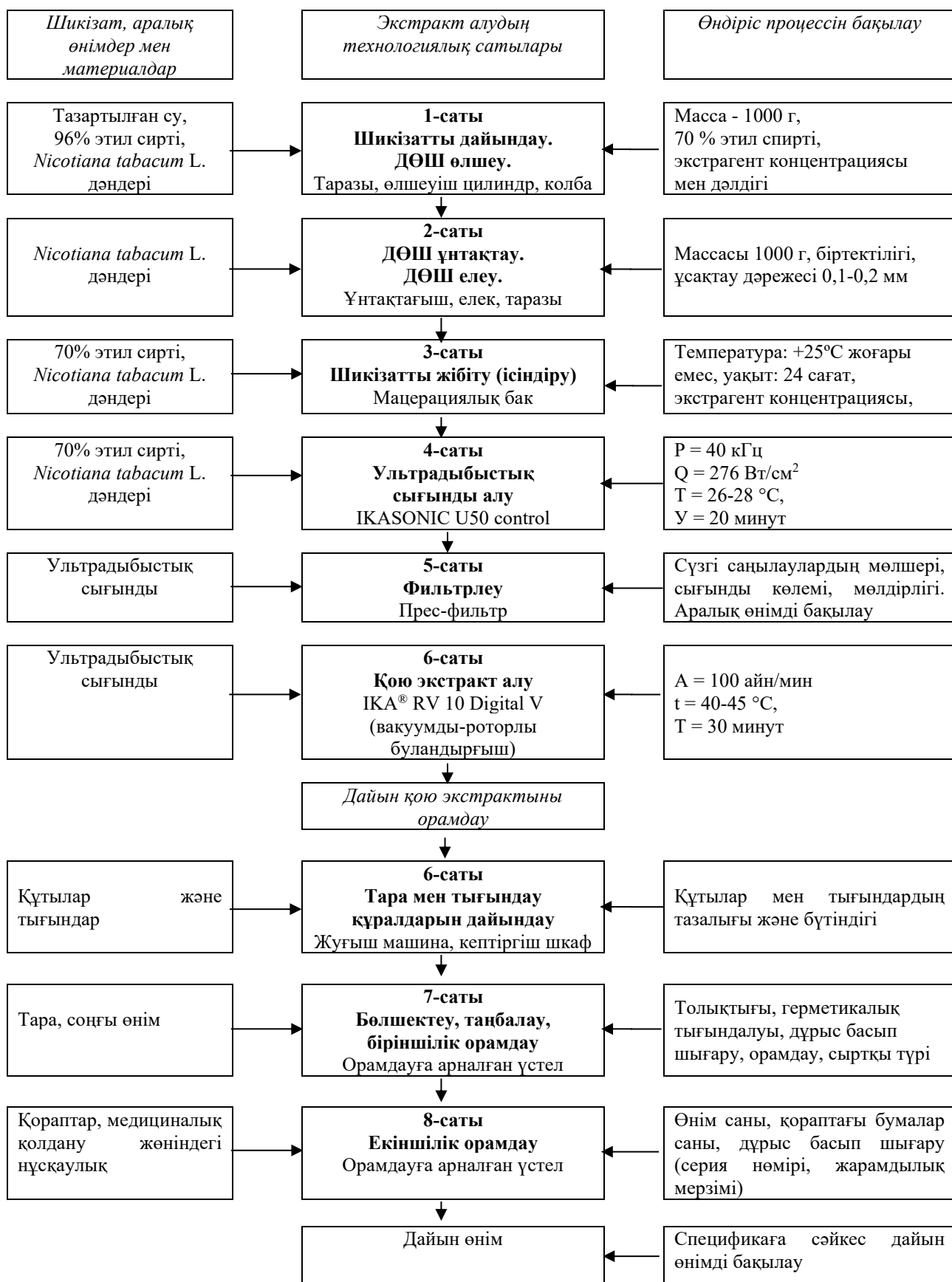
3 Саты. Экстрагентті дайындау. Экстрагент ретінде 96% этил спиртіні тазартылған сумен араластыру арқылы алынған 70% этил спиртінің сулы ерітіндісі пайдаланылды. Экстрагент көлемінің концентрациясы мен дәлдігі бақыланды.

4 Саты. Сығындылау үрдісі. *Nicotiana tabacum* L. дәндері экстрагенттің 1:1 қатынасында алдын ала бір тәулікке жібітуге (ісіндіруге) қалдырылды. Экстракторға жібітілген шикізат салынды және үстінен экстрагент құйылды, экстракциялау қуаты, қарқындылығы, уақыты белгіленді және экстракция жүргізілді.

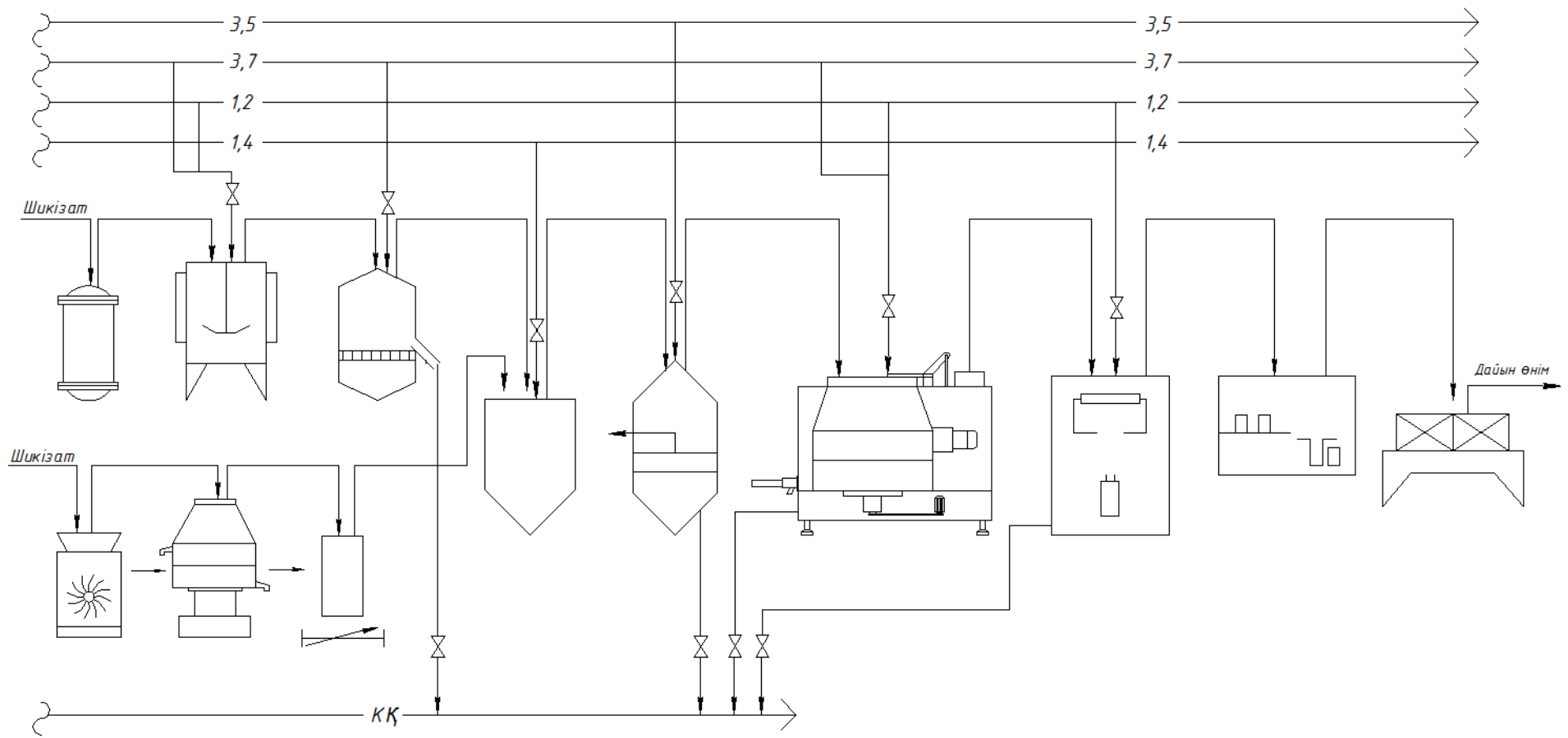
5 Саты. Сүзу. Сығынды фильтр-пресс арқылы сүзілді. Сүзгі саңылауларының мөлшері, көлемі және экстрактың мөлдірлігі бақыланды.

6 Саты. Қою экстракт алу. Сығынды вакуумды-роторлы буландырғышқа салынып, құрамындағы экстрагент 40-45°C температурада айдалды. Бақылау параметрлері: 40-45°C температура және ротордағы колбаның айналу жылдамдығы - 100 айн/мин. Алынған рекуперат 3-сатыда қайта пайдаланылды.

7 Саты. Дайын өнімді буып-түю және орамдау. Дайын өнім дайындалған контейнерлерге салынып, қақпақтармен жабылды. Контейнердегі қою экстрактының массасы өлшенді. Жапсырмалар әзірленді: шикізат пен қосымша заттардың атауы мен мөлшері, экстракт дайындау үшін қолданылатын еріткіштегі этанолдың пайыздық концентрациясы, дайын өнімнің массасы. Әрі қарай, дайын өнім қораптарға орамдалды. Қораптағы контейнерлердің саны, ҚР НҚ сәйкес жапсырманың дұрыс ресімделуі бақыланады.



Сурет 21 –*Nicotiana tabacum* L. дәндерінен ультрадыбыстық экстракт алудың технологиялық сызбасы



Сурет 22 - *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен ультрадыбыстық экстракт алу өндірісінің аппаратуралық сызбасы

Кесте 24 – Аппараттар мен жабдықтардың спецификациясы

№	Атауы	Саны	Материалы	Сипаттамасы
1	Ұсақ ұнтақтауға арналған диірмен	1	Болат	КА® MF10 Werke Basic, Германия, қуаты: 750 Вт, кернеу: 220-240 В/50 Гц 110-120 В / 60 Гц, жылдамдық: 22000 айн / мин, сыйымдылығы: 250 г, таза/жалпы салмағы: 3,3/3,7 кг, қаптама мөлшері: 40,5*19,5*19 см.
2	Елеуіш	1	Болат	ГОСТ 6613-86, Елек 20/50, Ресей, Диаметрі 200 мм, биіктігі 50 мм, номиналды саңылау өлшемі 2,0 + 0,090 мм
3	Электронды таразы	1	Жинақталған	ZJMZYU, Қытай, модель нөмірі JM-B3000/JM-B5000/JM-B20кг/JM-B30кг, өлшемі 26*20*5.5 см, қуат көзі айнымалы ток 110В/220В, тұрақты ток 9в, таза салмағы 1,8 кг.
4	Ультрадыбыстық диспергтор	1	Тотбаспайтын болат	IKASONIC U50 control, Германия, Көлемі 5 л. бақыланатын температура диапазоны +20-дан +80°C дейін. Ультрадыбыстық қуат (шың / кезең) 12,5 - 460 Вт/см ² . Жиілігі 40 кГц.
5	Прес-фильтр	1	Жинақталған	ЕРТ PF 13 (PF-M), Ресей, Көлемі 13 л. Бак материалы жұмсақ және тот баспайтын болат. Рама материалы жоғары төзімді жабынмен боялған тот баспайтын болат. Максималды қысым 500 кПа.
6	Вакуумды-роторлы буландырғыш	1	Жинақталған	КА® RV 10 Digital V, Германия, буландырғыш қолбаның көлемі 1000 мл., айналу жылдамдығы диапазоны 20-280 айн/мин. Бақыланатын температура диапазоны 25-тен 180°C-қа дейін, қондырғы өлшемі 395 x 490 x 430 мм.
7	Өлшеуіш цилиндр	1	Шыны	Өлшеуіш цилиндр 250, 500 мл, МЕМСТ 1770-74
8	Конустық воронка	1	Шыны	В-25-38 ХТ, МЕМСТ 25336-82
9	Конустық қолба	1	Шыны	КК-1-1000-29/32тт, МЕМСТ 25336-82
10	Термотұрақты конустық қолба	1	Шыны	К-1-1000-29/32, МЕМСТ 25336-82
11	Таңбалау жолағы бар қаптама үстелі	1	Жинақталған	Ресей, дайындаушы «Прибор-деталь»

Nicotiana Tabacum L. қою экстрактысын алу аяқталғаннан кейін ҚР МФ I, 1 т. «Экстрактылар» жалпы мақаласына сәйкес сапасына бақылау жүргізілді.

Дайын өнімді «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау мен тасымалдау қағидаларын бекіту туралы» 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығының талаптарына сәйкес карантинде сақтау керек.

4.1.2 *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен көмірқышқылды сығындылау арқылы экстракт алу технологиясы

Nicotiana tabacum L. дәндерінен көмірқышқылды сығындылау арқылы экстракт алу Алматы қаласы «ДПО «ЖАНАФАРМ»» ЖШС базасында жүргізілді. Көмірқышқылды экстракт алу үшін жаңадан кептірілген *Nicotiana tabacum* L. дәндері пайдаланылды. Сығындылау барысында УУПЭ-5л көмірқышқылды сығындылау қондырғысы, мекеме стандартына сәйкес СТ 27658-1910-ЖШС-02-2011 критикаға дейінгі жағдайда және экстрагент ретінде сұйық көмірқышқылды (ГОСТ 8050-85) газы қолданылды.

Көмірқышқылды сығындылау кезінде әртүрлі физикалық параметрлер бойынша бірнеше тәжірибелік сығындылау жүргізілді. Алынатын шикізаттың экстрагентпен жанасу бетін ұлғайту мақсатында, *Nicotiana tabacum* L. дәндерін алдын-ала ИКА® MF10 Werke Basic (Burladingen/Германия) қондырғысында оңтайлы мөлшерге дейін ұсақталды. Сығындының ең жоғары шығымына (0.72%) қол жеткізумен критикалық нүктеге дейінгі жағдайларда сығындаудың оңтайлы параметрлері анықталды.

Көмірқышқылды экстракт алу үшін 4 лабораториялық үлгілер алынды, бұл үлгілер технологиясы қондырғыдағы жұмыс қысымы мен сығындылау температурасы бойынша ажыратылды. Сығындылаудың технологиялық параметрлері 25-кестеде көрсетілген.

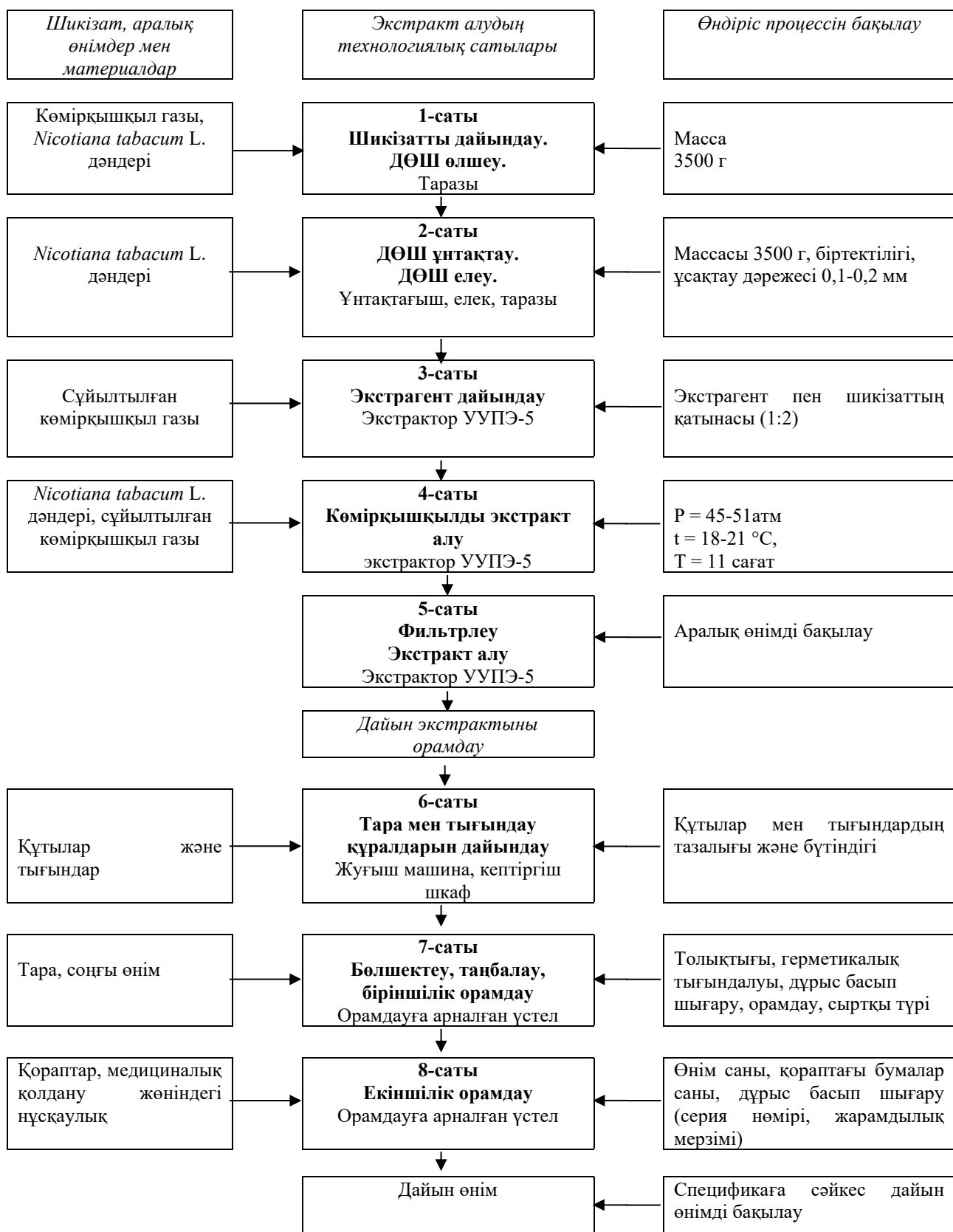
Кесте 25 - *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен көмірқышқылды экстракт алудың технологиялық параметрлері

Сығындылау параметрлері	1 үлгі	2 үлгі	3 үлгі	4 үлгі
Шикізаттың салмағы, г	3500,00	3500,00	3500,00	3500,00
Шикізатты ұсақталу дәрежесі, мм	0,1–0,2	0,1–0,2	0,1–0,2	0,1–0,2
Жұмыс қысымы, атм	45–51	55–62	55–62	45–51
Сығындылау температурасы, °С	18–21	18–21	21–25	21–25
Сығындылау уақыты, сағат	11	11	11	11
Экстракт шығымы, г	25,36	22,40	19,17	23,15

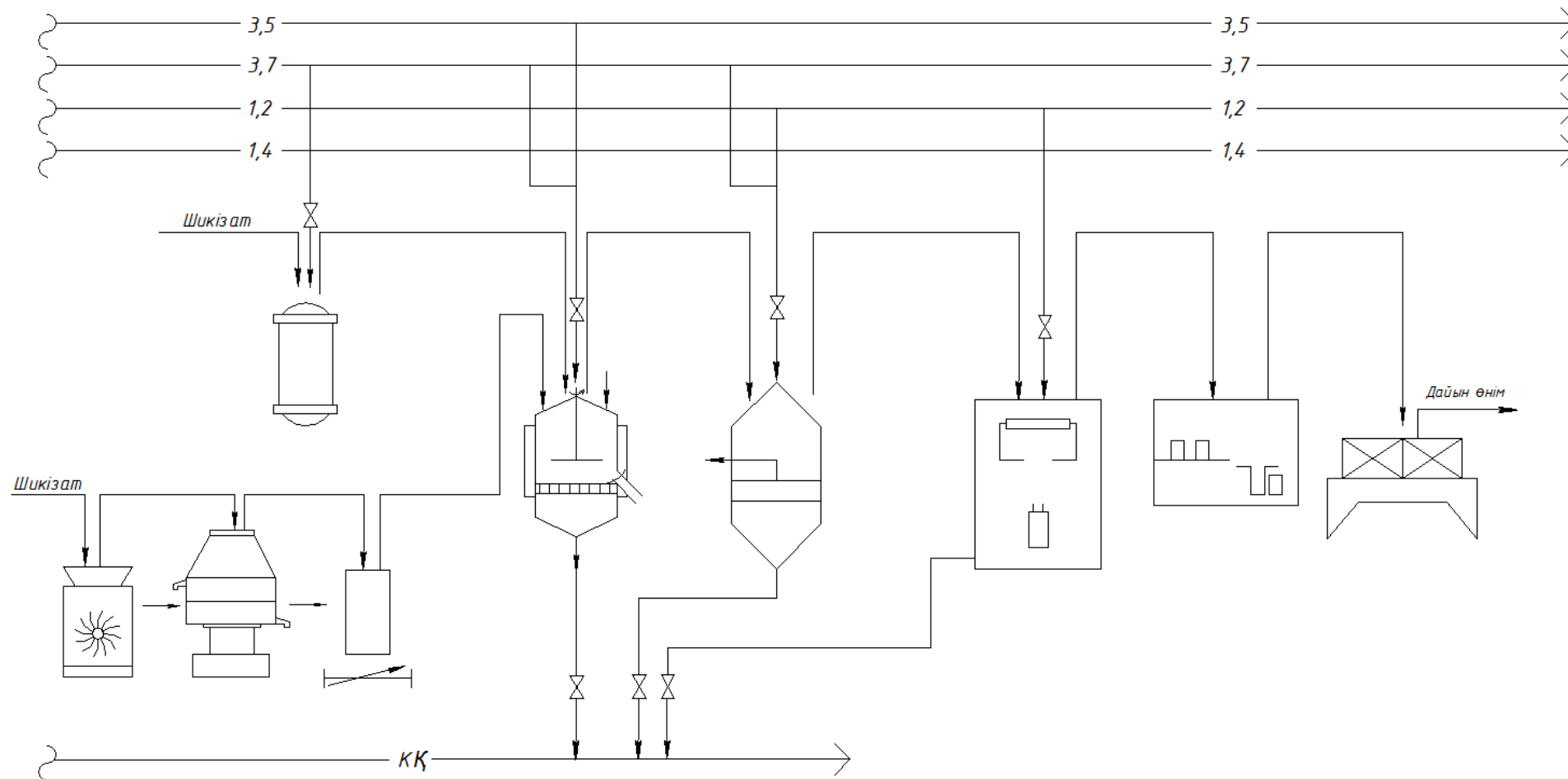
Көмірқышқылды экстракциялау нәтижесінде ылғалдылығы 25%-дан аспайтын *Nicotiana tabacum* L. өсімдік дәндері көмірқышқылды экстрактысының шығымы №1 үлгіде жоғары екені анықталды және әрі қарай зерттеу үшін осы технологиялық үлгі қолданылды.

«ДПО «ЖАНАФАРМ»» ЖШС кәсіпорнында *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен көмірқышқылды экстракт алу тәсілі тәжірибе жүзінде өндіріске енгізілді (Қосымша Г).

Nicotiana tabacum L. өсімдігі дәндерінен көмірқышқылды сығындылау әдісімен экстракт алудың технологиялық және аппаратуралық сызбалары 23, 24-суреттерде келтірілген. Аппараттар мен жабдықтардың спецификациясы 26-ші кестеде келтірілген.



Сурет 23 – *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен көмірқышқылды экстракт алудың технологиялық сызбасы



Сурет 24 – *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен көмірқышқылды экстракт алу өндірісінің аппаратуралық сызбасы

Кесте 26 – Аппараттар мен жабдықтардың спецификациясы

№	Атауы	Саны	Материалы	Сипаттамасы
1	Ұсақ ұнтақтауға арналған диірмен	1	Болат	КА® MF10 Werke Basic, Германия, қуаты: 750 Вт, кернеу: 220-240 В/50 Гц 110-120 В / 60 Гц, жылдамдық: 22000 айн / мин, сыйымдылығы: 250 г, таза/жалпы салмағы: 3,3/3,7 кг, қаптама мөлшері: 40,5*19,5*19 см.
2	Елеуіш	1	Болат	ГОСТ 6613-86, Елек 20/50, Ресей, Диаметрі 200 мм, биіктігі 50 мм, номиналды саңылау өлшемі 2,0 + 0,090 мм
3	Электронды таразы	1	Жинақталған	ZJMZYM, Қытай, модель нөмірі JM-B3000/JM-B5000/JM-B20кг/JM-B30кг, өлшемі 26*20*5.5 см, қуат көзі айнымалы ток 110В/220В, тұрақты ток 9в, таза салмағы 1,8 кг.
4	Критиға дейінгі көмірқышқылды экстрактор	1	Жинақталған	УУПЭ-5л экстракторы (Россия) 6.3 (63) МПа (кгс/см ²), 297 К, (24°С). Ұзындығы-1000 мм, ені-1000 мм, Биіктігі-2000 мм, массасы-216 кг.
5	Өлшеуіш цилиндр	1	Шыны	Өлшеуіш цилиндр 250, 500 мл, МЕМСТ 1770-74
6	Конустық воронка	1	Шыны	В-25-38 ХТ, МЕМСТ 25336-82
7	Конустық колба	1	Шыны	КК-1-1000-29/32тт, МЕМСТ 25336-82
8	Термотұрақты конустық колба	1	Шыны	К-1-1000-29/32, МЕМСТ 25336-82
9	Таңбалау жолағы бар қаптама үстелі	1	Жинақталған	Ресей, дайындаушы «Прибор-деталь»

Өндірістің барлық кезеңдерінде қосымша заттар мен материалдар, аралық өнімдер, буып-түю материалдары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, қораптар мен жапсырмалар ҚР нормативтік құжаттарының талаптарына сәйкестігіне бақыланады.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша Ұлттық зияткерлік меншік институтынан «Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндерінен көмірқышқылды экстракт алу әдісі» тақырыбында өнертабысқа патент алынды (Қосымша Д).

«ДПО «ЖАНАФАРМ»» ЖШС кәсіпорнында *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен көмірқышқылды экстрактың тәжірибелік сериясы (үлгісі) алынды. Көмірқышқылды экстрактың тәжірибелік сериясын алу келесі технологиялық сатылар бойынша жүргізілді:

1 Саты. Бастапқы шикізаттарды дайындау. Бастапқы шикізаттардың қажетті мөлшері таразы және өлшеуіштердің көмегімен өлшеніп алынды.

2 Саты. Өсімдік шикізатын дайындау. *Nicotiana tabacum* L. дәндерін ұсақтау КА® MF10 Werke Basic (Германия) диірменінде жүргізілді, елеуіштен 20/50, (Ресей) өткізілді және ұсақталған бөлшектердің көлемдері анықталды.

Ұсақталған шикізат таза полиэтилен пакеттерге жиналды, өлшенді және «Аралық өнімдер» затбелгісімен белгіленді.

3 Саты. Экстрагентті дайындау. Экстрагент ретінде сұйытылған көмірқышқыл газы пайдаланылды. Стандартты көмірқышқыл газы конденсатор арқылы экстракторға түседі. Сұйық көмір қышқылының тиісті параметрлерге (сығындылау уақыты, қысымы, температура) сәйкестігі бақыланып отырды.

4 Саты. Сығындылау үрдісі. Ұсақталған шикізат экстракциялық камераға салынып, экстрактор герметикалық жабылады. Көмірқышқыл газы конденсатор арқылы стандартты көмірқышқыл газы цилиндрінен сақтау сыйымдылығына айдалады. Орнату клапандарының жүйесі ашылады және көмірқышқыл газы экстракторға беріледі. Камерада өсімдік шикізаты арқылы ағып, өсімдік жасушасының липофильді компонентін жуады және мисцелла түрінде буландырғышқа түседі. Булану камерасында мисцелланы сығынды мен көмірқышқыл газына бөлу процесі жүреді. Босатылған көмірқышқыл газы қайтадан конденсатор арқылы сақтау сыйымдылығына айдалады. Экстракция процесі 11 сағат, температурасы – 18-21°C, жұмыс қысымы 45-51 атм ішінде жүреді. Экстракция мерзімі аяқталғаннан кейін процесс көмірқышқыл газының айналымын, клапандар жүйесін жабу арқылы тоқтатылады. Буландырғышта жинақталған 100% концентрат-экстракт буландырғыштан қабылдау ыдысына құйылады. Қалдық газ экстрактордан қайтадан сақтау сыйымдылығына айдалады. Экстрактор ашылады және пайдаланылған шикізат түсіріліп алынады және шикізаттың келесі порциясы салынады.

5. Саты. Сүзу. *Nicotiana tabacum* L. көмірқышқылды экстракты қоңыр түсті, өзіне тән майлы иісті қою консистенциялы масса. Сығындыны сүзу экстрактор УУПЭ-5л арқылы сүзілді. Сүзгі саңылауларының көлемдері және экстрактың мөлшері бақыланды.

6 Саты. Дайын өнімді буып-түю, таңбалау және орамдау. Дайын өнім дайындалған контейнерлерге салынып, қақпақтармен жабылды. Контейнердегі экстрактының массасы өлшенді. Жапсырмалар әзірленді: шикізат пен қосымша заттардың атауы мен мөлшері, дайын өнімнің массасы. Әрі қарай, дайын өнім қораптарға орамдалды. Қораптағы контейнерлердің саны, ҚР НҚ сәйкес жапсырманың дұрыс ресімделуі бақыланады.

Nicotiana tabacum L. көмірқышқылды экстрактысын алу аяқталғаннан кейін ҚР МФ I, 1 т. «Экстрактылар» жалпы мақаласына сәйкес сапасына бақылау жүргізіледі.

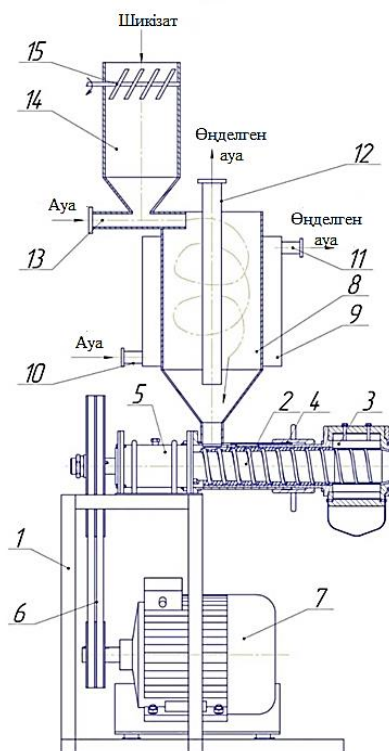
4.1.3 *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен төменгі температурадағы престоу әдісімен май алу технологиясы

Nicotiana tabacum L. өсімдік дәндерінен төменгі температурадағы престоу әдісімен май алу Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарақов ауылындағы ЖК «Чеботова А.Н.» кіші цехында FARMER-10 (Өндіруші ел - Чехия) май престоу қондырғысында жүргізілді.

Бұл әдіспен майды алу қосымша қыздырусыз жүргізілді. Қоспадағы қысым табиғи түрде максималды 55°C дейін жоғарылайды, ол май сапасына кері әсерін тигізбейді; осындай әдіспен алынған майлардың хош иісі және дәмі болады,

биологиялық белсенді заттары (витаминдер, полиқанықпаған майлы қышқылдар, пигменттер және басқалар) іс-жүзінде толығымен сақталады [145, 146].

FARMER-10 май престоу қондырғысы келесі бөлімдерден тұрады: электрмен қоректендіру көзі (380В), қондырғы бекітілетін негіз; электр қозғалтқышы; басқару тетігі; белдік беріліс; мойынтірек түйіні; тиеуші воронка; жұмыс камерасы; тартушы шайба; май престоуші камера; май жинағыш. Май престоушінің құрылымдық негіздемесі 25-суретте және техникалық сипаттамалары 27-кестеде келтірілген.



1-май престоу жақтауы, 2-шнек, 3-май престоуші камера, 4-реттеу шайбасы (қатайтатын), 5 - мойынтірек түйіні, 6-белдік беріліс, 7-электр қозғалтқыш, 8-ауа реттегіш, 9 - ауаның кіруіне арналған жейде, 10 - ауа кіретін штуцер, 11, 12-өңделген ауаның шығуына арналған штуцер 13- ауа кіретін штуцер, 14-тиеу бункері, 15-елек

Сурет 25 - FARMER-10 май престоу қондырғысының құрылысы

Кесте 27 – FARMER-10 май престоу қондырғысының техникалық сипаттамалары

Өнімділігі, кг/сағ	9-12
Тұтыну қуаты, кВт	1,6-2,2
Жиілік түрлендіргіші	таңдау бойынша
Ұзындығы, мм	875
Ені, мм	725
Биіктігі, мм	1100
Салмағы, кг	150

FARMER-10 май престау қондырғысында май алу технологиясы төмендегідей жүргізілді. *Nicotiana tabacum* L. дәндерін алдын-ала ИКА® MF10 Werke Basic (Burladingen/Германия) құрылғысында дәндерді оңтайлы көлемге дейін ұсақталды, ұсақталу критерийлері шикізаттың фармако-технологиялық параметрлеріне сәйкес келеді. Содан кейін, ұсақталған дәндерді алдын ала жібіту (ісіндіру) үшін 10%-ға дейін тазартылған су қосылды. Алдын ала жібітілген ұсақталған дәндер FARMER-10 май престау қондырғысының воронкасына тиелді, әрі қарай басқару пультіндегі «Бастау» тетігін басу арқылы қашықтан станция іске қосылды. Клапан тұтқасын сағат тіліне қарсы бұрған кезде май престиң жұмысшы қуысына жинала бастайды. Жүйедегі қысым 30 МПа -ға дейін көтерілгенше бақыланды. Шикізаттан май толықтай сығымдалып алынғанша жүйедегі престау процессі бақыланып отырылды. Жұмыс процессі аяқталғаннан кейін, операцияны тоқтату үшін клапан тұтқасы сағат тілімен бейтарап күйге бұрылды. Басқару пультіндегі «Тоқтату» тетігін басу арқылы станция өшірілді, жинақтағыштан май алынды.

Пресс астынан алынған темекі дәндері майы 6 сағатқа тұндыруға қалдырылды. Тұндыру процессінде қатты заттар резервуардың түбіне түсіп, тұнба түзеді, ал май жоғарғы жағында қалады. Жоғарғы қабатын тұнбадан бөліп, орташа тығыздықтағы қағаз сүзгілерімен май сүзу арқылы тазарылды. Тазартылған май көлемі 50 мл қоңыр түсті құтыларға құйылды.

Тәжірибелік-өндірістік жағдайда әрбір технологиялық параметр үшін үлгінің бес сериясына технологиялық процестің валидациясы жүргізілді.

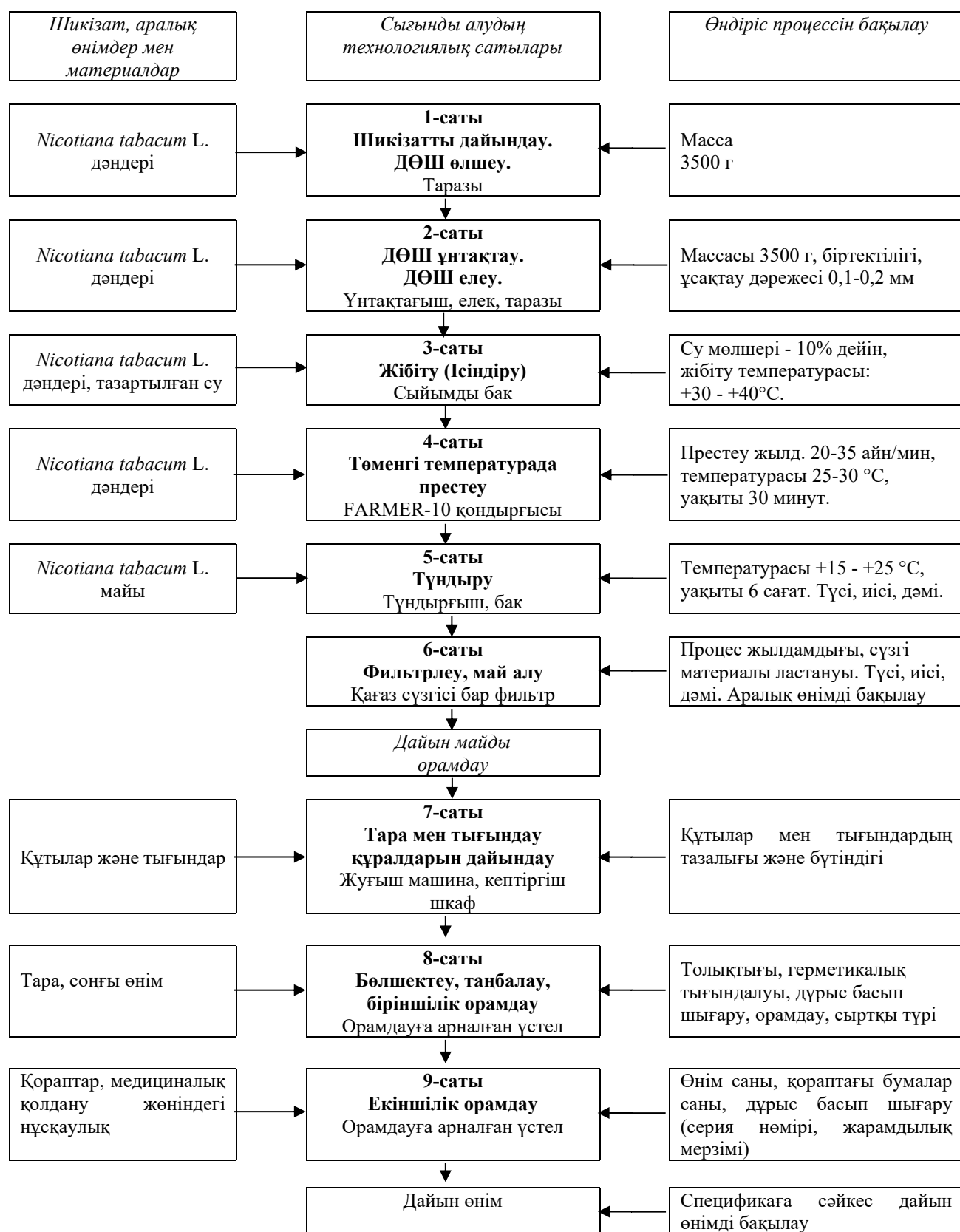
Nicotiana tabacum L. дәндерінен төменгі температурадағы престау әдісімен май алудың технологиялық параметрлері 28-кестеде көрсетілген.

Кесте 28 - *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен май алудың технологиялық параметрлері

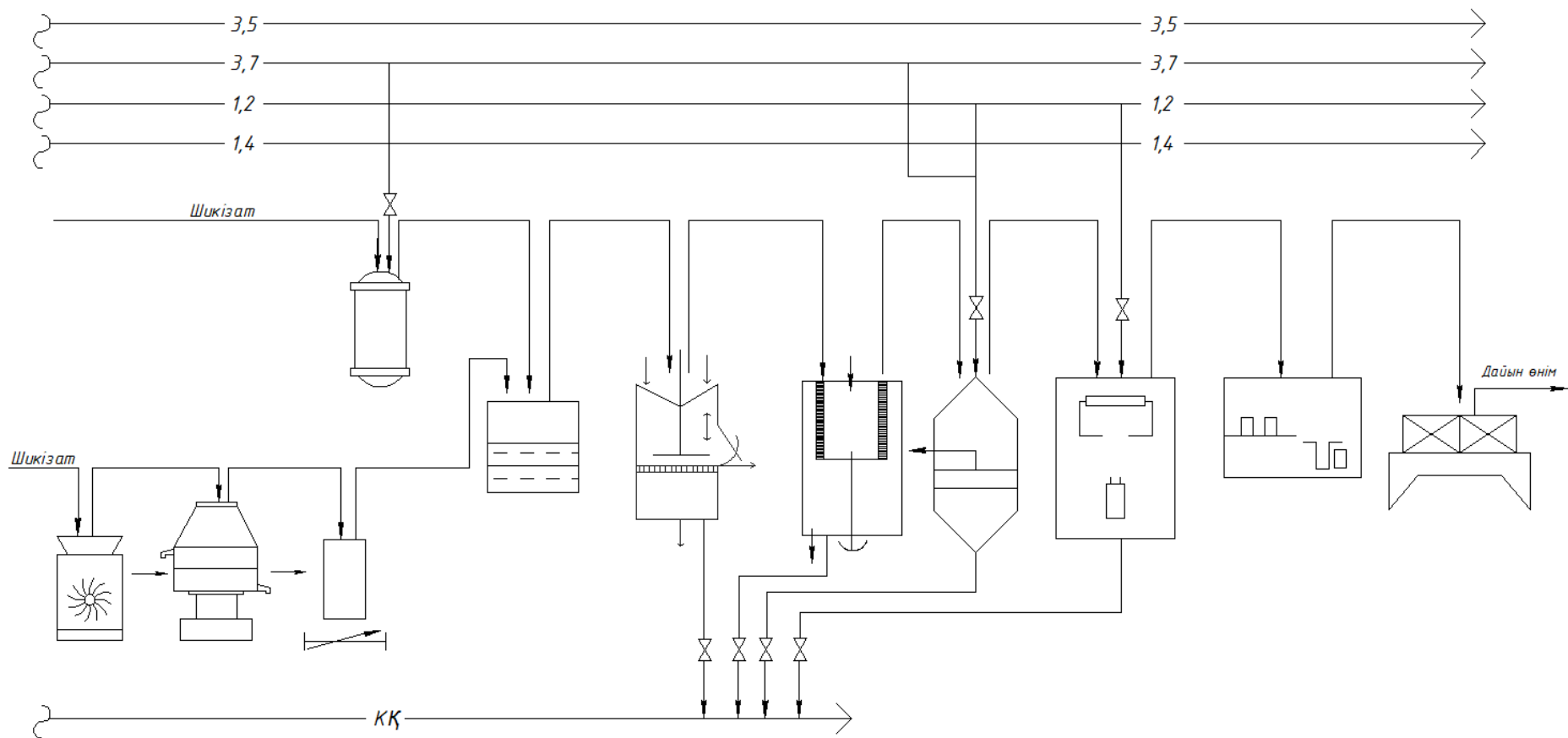
Престау параметрлері	1 үлгі	2 үлгі	3 үлгі	4 үлгі	5 үлгі
Шикізаттың салмағы, г	3500,00	3500,00	3500,00	3500,00	3500,00
Шикізатты ұсақталу дәрежесі, мм	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2
Престау жылдамдығы, айн/мин	20 – 25	20 – 25	20 – 25	20 – 25	20 – 25
Престау температурасы, °С	15 – 20	20 – 25	25 – 30	30 – 35	35 – 40
Престау уақыты, минут	30	30	30	30	30
Май шығымы, мл	207,38	228,23	253,75	231,42	229,74

Кестеден көріп тұрғандай, зерттеу нәтижесі бойынша *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен төменгі температурадағы престау әдісімен 5 үлгідегі өсімдік майы алынды. Зерттелген үлгілер ішінде №3 үлгіде май шығымы жоғары екені анықталды.

Nicotiana tabacum L. дәндерінен төменгі температурадағы престау әдісімен өсімдік субстанциясын алудың технологиялық және аппаратуралық сызбалары 26, 27-суреттерде келтірілген. Аппараттар мен жабдықтардың спецификациясы 29-кестеде келтірілген.



Сурет 26 – *Nicotiana tabacum L.* дәндерінен төменгі температурадағы престау әдісімен май алудың технологиялық сызбасы



Сурет 27 – *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен төменгі температурадағы престоу әдісімен май алу өндірісінің аппаратуралық сызбасы

Кесте 29 – Аппараттар мен жабдықтардың спецификациясы

№	Атауы	Саны	Материалы	Сипаттамасы
1	Ұсақ ұнтақтауға арналған диірмен	1	Болат	ИКА® MF10 Werke Basic, Германия, қуаты: 750 Вт, кернеу: 220-240 В/50 Гц 110-120 В / 60 Гц, жылдамдық: 22000 айн / мин, сыйымдылығы: 250 г, таза/жалпы салмағы: 3,3/3,7 кг, қаптама мөлшері: 40,5*19,5*19 см.
2	Елеуіш	1	Болат	ГОСТ 6613-86, Елек 20/50, Ресей, Диаметрі 200 мм, биіктігі 50 мм, номиналды саңылау өлшемі 2,0+0,090 мм
3	Электронды таразы	1	Жинақталған	ZJMZYM, Қытай, модель нөмірі JM-B3000/JM-B5000/JM-B20кг/JM-B30кг, өлшемі 26*20*5.5 см, қуат көзі айнымалы ток 110В/220В, тұрақты ток 9В, таза салмағы 1,8 кг.
4	Төменгі температурадағы престеу қондырғысы	1	Жинақталған	FARMER-10 пресі, Чехия, өнімділік 9 - 24 кг/сағ., Электр қозғалтқыштарының қуаты 1,6-3,5 кВт. Ұзындығы 870 мм, ені 300 мм, биіктігі 480 мм, салмағы 75 кг.
5	Тұндырғыш	1	Тот баспайтын болат	Бак көлемі 100 л., Ресей, корпусы - тот баспайтын болат, диаметрі - 500 мм, биіктігі - 820 мм, қақпағы шыныдан жасалған, салмағы-17 кг.
6	Қағаз сүзгісі бар фильтр	1	Жинақталған	ЕРТ PF 13 (PF-M), Ресей, Көлемі 13 л. Бак материалы жұмсақ және тот баспайтын болат. Сүзгі материалы қағаз сүзгі. Максималды қысым 500 кПа.
7	Өлшеуіш цилиндр	1	Шыны	Өлшеуіш цилиндр 250, 500 мл, МЕМСТ 1770-74
8	Конустық воронка	1	Шыны	В-25-38 ХТ, МЕМСТ 25336-82
9	Конустық қолба	1	Шыны	КК-1-1000-29/32тт, МЕМСТ 25336-82
11	Таңбалау жолағы бар қаптама үстелі	1	Жинақталған	Ресей, дайындаушы «Прибор-деталь»

Алынған нәтижелерге сүйене отырып Ұлттық зияткерлік меншік институтынан «Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндерінен май алу тәсілі» тақырыбында пайдалы модельге патент алынды (Қосымша Е).

Nicotiana tabacum L. дәндерінен май алудың тәжірибелік технологиясы «ARDO-Fito» ЖШС кәсіпорнында енгізілді (Қосымша Ж) және технологиялық процесс келесі сатылардан тұрады:

1 Саты. Бастапқы шикізаттарды дайындау. Бастапқы шикізаттардың қажетті мөлшері таразы және өлшеуіштердің көмегімен өлшеніп алынды.

2 Саты. Өсімдік шикізатын дайындау. *Nicotiana tabacum* L. дәндерін ұсақтау арнайы диірмен арқылы жүзеге асырылды, елеуіштің көмегімен ұсақталған бөлшектердің көлемі тексерілді. Ұсақталған шикізат таза полиэтилен пакеттерге жиналды, өлшенді және «Аралық өнімдер» затбелгісімен белгіленді.

3 Саты. Өсімдік шикізатын жібіту (ісіндіру). Ұсақталған дәндерді алдын ала жібіту (ісіндіру) үшін 10%-ға дейін тазартылған су қосылды. Жібіту температурасы +30 - +40°C аралығында жүргізілді.

4 Саты Өсімдік шикізатынан май алу. Шикізат май престоу қондырғысының воронкасына тиелді, әрі қарай басқару пультіндегі «Бастау» тетігін басу арқылы қашықтан станция іске қосылады. Клапан тұтқасын сағат тіліне қарсы бұрған кезде май престоң жұмыс қуысына жинала бастайды. Жүйедегі қысым 30 МПа -ға дейін көтерілгенше бақыланды. Шикізаттан май толықтай сығымдалып алынғанша жүйедегі престоу процессі бақыланып отырылды. Жұмыс процессі аяқталғаннан кейін, операцияны тоқтату үшін клапан тұтқасы сағат тілімен бейтарап күйге бұрылды. Басқару пультіндегі «Тоқтату» тетігін басу арқылы станция өшірілді, жинақтағыштан май алынды.

4 Саты. Тұндыру және өңдеу үрдісі. Пресс астынан алынған темекі дәндері майы 6 сағатқа тұндыруға қалдырылды. Тұндыру процессінде қатты заттар резервуардың түбіне түсіп, тұнба түзеді, ал май жоғарғы жағында қалады. Жоғарғы қабатын тұнбадан бөліп, ары қарай май тазартуға жіберілді.

5 Саты. Сүзу, тазарту. Майды тазарту орташа тығыздықтағы қағаз сүзгілерімен сүзу арқылы жүргізілді. Сүзгі саңылауларының көлемдері, өнімнің мөлшері және майдың мөлдірлігі бақыланды.

6 Саты. Дайын өнімді буып-түю, таңбалау және орамдау. Дайын өнім дайындалған контейнерлерге салынып, қақпақтармен жабылды. Контейнердегі майдың салмағы өлшенді. Жапсырмалар әзірленді: шикізат пен қосымша заттардың атауы мен мөлшері, дайын өнімнің массасы. Әрі қарай, дайын өнім қораптарға орамдалды. Қораптағы контейнерлердің саны, нормативтік құжатқа сәйкес жапсырманың дұрыс ресімделуі бақыланады.

Өндірістің барлық кезеңдерінде қосымша заттар мен материалдар, аралық өнімдер, буып-түю материалдары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, қораптар мен жапсырмалар ҚР нормативтік құжаттарының талаптарына сәйкестігіне бақыланады.

Nicotiana Tabacum L. дәндерінен алынған май НҚ талаптарына сәйкес сапалық бағалауға алынды.

4.1.4 *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен алынған өнімдердің салыстырмалы зерттеулері

Nicotiana tabacum L. дәндерінен өсімдік фармацевтикалық субстанция алудың тиімді технологиясын таңдау үшін ультрадыбыстық экстракция, төменгі температурада престоу және көмірқышқылды экстракциялау тәсілдерімен алынған экстракттар мен темекі майын алу технологиялары мен шығым мөлшеріне салыстырмалы талдау жүргізілді. *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатынан алынған өсімдік субстанцияларының салыстырмалы шығымы 30-кестеде көрсетілген.

Кесте 30 - *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік шикізатынан алынған өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың шығымы

Технологиялық параметрлері	Ультрадыбыстық сығындылау	Төменгі температурадағы престоу	Көмірқышқылды сығындылау
Шикізат салмағы, г	3500,00	3500,00	3500,00
Шикізатты ұсақталу дәрежесі, мм	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2
Сығындылау уақыты	24 сағат 44 минут	6 сағат 30 минут	11
Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның шығымы, г	24,605	253,75	25,36
Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның шығымы, %	0,703	7,25	0,725

Талдау нәтижесі ультрадыбыстық экстракция тәсілімен 24 сағат 44 минут сығындау кезінде алынған экстрактың мөлшері 0,703% құрады, көмірқышқылды сығындау арқылы 11 сағатта алынған экстрактының мөлшері - 0,725% және төменгі температурада престоу арқылы 6 сағат 30 минутта 7,25% май алынғаны анықталды.

Nicotiana tabacum L. дәндерінен алынған өсімдік субстанцияларының компоненттік құрамына 2 тарауда көрсетілген масс-спектрометриялық детекторы бар газды хроматография әдісімен салыстырмалы талдау жүргізілді. Анықталған зерттеу нәтижелері 31-кестеде көрсетілген.

Кесте 31 - *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен алынған өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың компоненттік құрамы

№	Ұсталу уақыты, мин	Атауы	УД экстракт	СО ₂ экстракт	Темекі дәндері майы
			пайыздық көрсеткіштері, %		
1	2	3	4	5	6
1	7,2	Pentanoic acid, 3-methyl-	0,14	-	0,35
2	8,4	Hexanoic acid	-	-	0,56
3	11,3	4-Nonenal, (E)-	0,24	-	0,13
4	11,7	Tetradecane	-	0,47	-
5	12,5	Disulfide, bis(1-methylpropyl)	0,31	0,30	-
6	12,9	Cyclopropane	-	-	0,02
7	13,0	2-Dodecenal, (E)-	-	-	0,04
8	13,4	2-Nonenal, (E)-	0,01	-	0,07
9	13,5	Octanoic acid	-	-	0,12
10	13,8	Сорәне	-	0,46	-
11	14,2	Pentadecane	-	0,30	-
12	14,4	β-Bourbonene	-	0,48	-
13	14,6	Butanoic acid, 2-hexenyl ester, (E)-	-	-	0,02
14	15,7	Bicyclo[3.1.1]hept-2-en-4-ol, 2,6,6-trimethyl- acetate	1,27	3,81	-

31-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
15	16,2	Caryophyllene	-	2,84	-
16	16,6	Hexadecane	-	0,46	-
17	17,3	γ -Elemene	0,08	1,68	-
18	17,9	Humulene	0,04	0,95	-
19	18,1	Globulol	-	0,27	-
20	18,3	2,4-Decadienal, (E, E)-	0,21	-	0,64
21	18,9	Nonadecane	-	0,31	-
22	19,0	Naphthalene, decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethenyl)-, [4aR-(4 $\alpha\alpha$,7 α ,8 $\alpha\beta$)]-	0,01	0,65	-
23	19,7	Pyridine, 3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-, (S)-	-	-	0,05
24	19,9	Naphthalene, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-7-methyl-4-methylene-1-(1-methylethyl)-, (1 α ,4 $\alpha\beta$,8 $\alpha\alpha$)-	-	0,41	-
25	20,4	4,4,6-Trimethyl-cyclohex-2-en-1-ol	0,02	-	0,06
26	20,6	Pentanoic acid, 3-methyl-	-	0,24	-
27	20,9	2(3H)-Furanone, dihydro-5-pentyl-	-	-	0,02
28	21,1	2,4-Decadienal	-	1,71	-
29	21,8	Hexanoic acid	0,36	0,62	-
30	22,0	Nonadecane	-	0,14	-
31	22,0	Hexadecane	-	-	0,03
32	23,5	Bicyclo[3.1.1]hept-2-en-4-ol, 2,6,6-trimethyl-, acetate	0,42	1,53	-
33	23,5	Dodecanoic acid	-	-	0,06
34	23,7	Hexadecanoic acid	1,68	-	21,05
35	23,8	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	-	0,60	-
36	24,0	Dodecanoic acid, trimethylsilyl ester	2,94	-	0,04
37	24,6	Caryophyllene oxide	-	0,73	0,04
38	26,0	Isopropyl myristate	-	0,51	-
39	26,5	Octadecane	-	-	0,03
40	27,3	Heneicosane	-	0,42	-
41	27,4	Spathulenol	-	0,52	-
42	27,6	Bicyclo[3.1.1]hept-2-en-4-ol, 2,6,6-trimethyl-, acetate	-	0,85	-
43	27,7	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-	0,53	2,27	-
44	27,7	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	-	-	0,07
45	28,1	Tetradecanoic acid	0,22	-	2,11
46	28,2	Nonanoic acid	-	0,36	-
47	28,3	Tetradecanoic acid, trimethylsilyl ester	-	-	0,08
48	29,6	Kaur-15-ene, (5 α ,9 α ,10 β)-	-	0,64	-
49	30,0	Pentadecanoic acid	-	-	0,09
50	30,5	Ethyl 9-hexadecenoate	-	0,19	-
51	30,5	(E,E)-7,11,15-Trimethyl-3-methylene-hexadeca-1,6,10,14-tetraene	1,47	-	0,07
52	30,8	Pentadecanoic acid, 14-methyl-, methyl ester	-	-	0,08
53	30,9	Cyclopenta[g]-2-benzopyran, 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethyl-	-	-	0,05

31-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
54	30,9	7-Acetyl-6-ethyl-1,1,4,4-tetramethyltetralin	0,25	-	0,04
55	31,0	Heptacosane	-	0,42	-
56	31,3	2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-, (R)-	-	0,15	-
57	32,5	Hexacosane	-	3,83	-
58	32,9	9,17-Octadecadienal, (Z)-	-	-	0,35
59	33,1	Methyl stearate	-	0,31	-
60	33,9	Hexadecanoic acid, 1-(hydroxymethyl)-1,2-ethanediyl ester	-	-	0,22
61	33,9	Heptadecanoic acid	-	-	0,33
62	34,0	Ethyl Oleate	3,46	6,03	-
63	34,6	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methyl ester	1,14	-	0,42
64	36,1	Phytol	0,18	1,89	-
65	36,3	Isophthalic acid, 3,5-difluorophenyl propyl ester	0,65	-	-
66	36,9	9-Octadecenoic acid, (E)-	3,21	-	20,70
67	37,1	Octadecanoic acid	-	-	4,93
68	37,1	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	0,81	-	4,88
69	37,2	Tetradecanoic acid	-	5,15	-
70	37,2	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	0,03	-	1,88
71	37,7	Sclareolide	-	-	0,21
72	37,8	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	1,42	-	4,25
73	39,7	Propanoic acid, 2-methyl-, 2-[3-[(acetyloxy)methyl] oxiranyl]-5-methylphenyl ester	-	0,62	-
74	40,6	Propyl 9,12-octadecadienoate	-	-	0,23
75	41,2	Oleic acid, 3-hydroxypropyl ester	0,08	-	0,30
76	41,9	Sclareolide	-	0,66	-
77	41,9	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	-	-	0,40
78	42,1	Butyl 9,12-octadecadienoate	-	-	1,46
79	42,2	Heptadecanoic acid	0,13	0,70	-
80	43,8	Squalene	-	3,22	-
81	45,0	Labd-13-en-15-oic acid, 8,12-epoxy-12-hydroxy-, γ -lactone, (12R)-	-	-	0,34
82	45,2	Oleic Acid	6,59	52,29	26,71
83	45,8	Squalene	-	-	0,90
84	46,2	γ -Sitosterol	0,04	-	1,33
85	47,3	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	-	-	0,38
86	47,7	Cholesta-6,22,24-triene, 4,4-dimethyl-	-	-	0,30
87	51,4	Stigmastan-3,5-diene	-	-	0,63
88	52,6	Vitamin E	0,65	-	2,08
89	57,0	Stigmasterol	-	-	0,87

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

Сонымен, *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен өсімдік фармацевтикалық субстанция алу кезінде өсімдік субстанциясының технологиялық шығымын және биологиялық белсенді қосылыстардың толық сығындалуын ескере отырып, ультрадыбыстық және көмірқышқылдық сығындау арқылы алынған экстракттар әрі қарай зерттеуден алынып тасталды.

Алынған ББЗ талдау нәтижелері бойынша *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен алынған майдың компоненттік құрамында 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%, Tetradecanoic acid – 2,11% және т.б. бар екендігі анықталды (кесте 31).

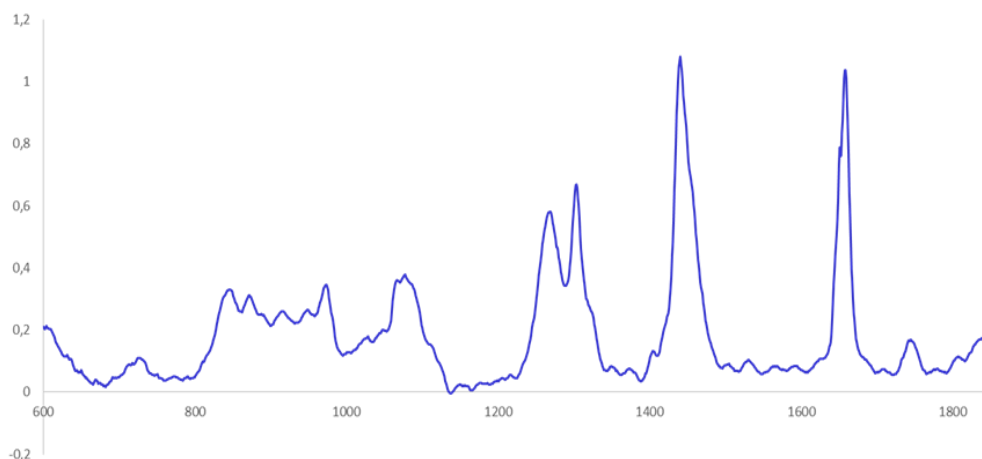
Осыдан кейін *Nicotiana tabacum* L. дәндері майы әрі қарай – өсімдік фармацевтикалық субстанция деп аталады.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанцияның функционалдық топтарын анықтау

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның функционалдық топтарын анықтау Жапония, Кобе қаласы, Квансей Гакуин университетінің «Ғылым және Технология» мектебінде, «FT-Raman» спектроскопында өлшеу InCaAs детекторымен жабдықталған JRS-6500N (JEOL, Токио) спектрометрі арқылы анықталды. Сәулелерді қоздыру үшін үздіксіз Nd:YAG лазерінен (Spectron, SL301 1355) 1064 нм толқын ұзындығы бөлінген сызық қолданылды, ал сынама нүктесіндегі лазердің жалпы қуаты шамамен 250 МВт болды.

Комбинациялық шашырау арқылы шашыраған жарық алтын айнамен кері шашырау конфигурациясында жиналды. 4 см^{-1} спектрлік ажыратымдылықта қолайлы сигнал/шу қатынасын алу үшін бірнеше жүз сканерлеу жиналды. Vchl-C ерітінділерінің комбинациялық шашырауын өлшеу үшін кішкене шыны ұяшық (5 мл) қолданылды.

UV-Vis сіңіру спектрлері Shimadzu UV-3101PC сканерлеу спектрофотометріне жазылды. Қалыңдығы 15 мкм тефлон төсемімен бөлінген CaF_2 терезелері UV-Vis сіңуін өлшеу үшін ұяшық ретінде пайдаланылды (28-сурет).

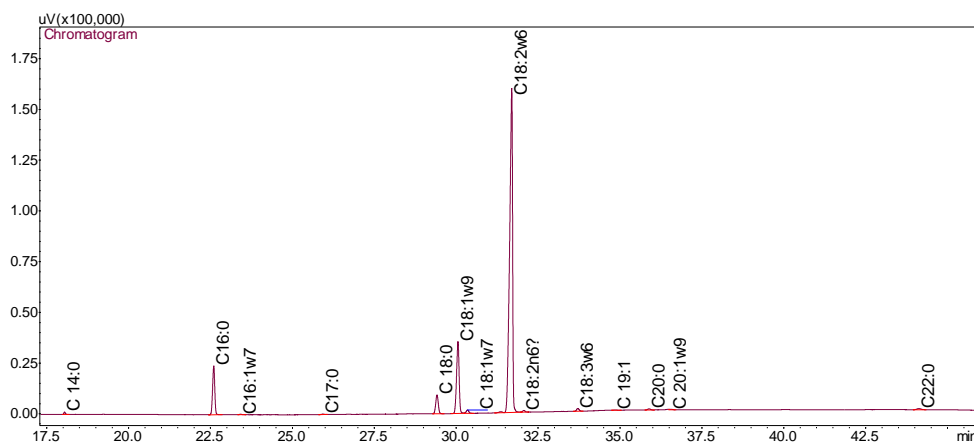


Сурет 28 – *Nicotiana tabacum* L. дәндері өсімдік фармацевтикалық субстанцияның комбинациялық шашырау спектрлері (Raman Spectr, mRS)

28-ші суретте көрсетілгендей *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының комбинациялық құрылымы: 731 см^{-1} -дегі орташа сіңіру жолағы алифатикалық қатарға тән, 849 , 875 және 920 см^{-1} -дегі сіңіру жолақтары С-О-С жай және күрделі эфирлердің байланыстарына тән, 976 см^{-1} -дегі сіңіру жолағы карбон қышқылдарына тән, 1072 және 1079 см^{-1} -дегі сіңіру жолақтары хош иісті сақиналарға тән, 1270 және 1304 см^{-1} -дегі сіңіру жолақтары карбон қышқылдарының тұздарымен байланысты, 1439 см^{-1} кезінде сіңіру метил және метилен топтарына тән, 1658 см^{-1} -дегі сіңіру жолағы $\text{C}=\text{C}$ байланысына тән, ал соңында 1748 см^{-1} -дегі сіңіру жолағы альдегидтер тобына тән.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының май қышқылдық құрамын анықтау

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының май қышқылдық құрамын анықтаудың хроматограммасы 29-суретте келтірілген.



Сурет 29 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының май қышқылдарының құрамының хроматограммасы

Кесте 32 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының май қышқылдарының құрамы

Май қышқылы	Құрылымдық атауы	Пайыздық мөлшері, %
Миристин	C 14:0	0.2853
Пальмитин	C16:0	8.0426
Пальмитолеин	C16:1w7, <i>cis</i> - Δ^9	0.0943
Маргарин	C17:0	0.0934
Стеарин	C 18:0	3.6680
Олеин (ω -9)	C18:1w9, <i>cis</i> - Δ^9	13.7773
Вакцен	C 18:1w7, <i>trans</i> - Δ^{11}	0.6733
Линол	C18:2w6, <i>cis,cis</i> - Δ^9,Δ^{12}	71.7331
Линолелай	C18:2n6, <i>trans,trans</i> - Δ^9,Δ^{12}	0.3489
α -линолен	C18:3w6, <i>cis, cis, cis</i> - $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$	0.5341
Нонадекан	C 19:1	0.0701
Арахин	C20:0	0.2298
Гондоин	C 20:1w9, <i>cis</i> - Δ^9	0.1134
Беген (Беник)	C22:0	0.3364

Хроматограммадағы шыңдар аудандарының қосындысы, еріткіш шыңдарын қоспағанда, 100 %-ға тең болып белгіленді. Компоненттің мөлшері тиісті шыңның ауданын барлық шыңдардың аудандарының қосындысынан пайызбен анықтау арқылы есептелді.

Темекі дәндерінің майындағы қаныққан және қанықпаған май қышқылдарының жалпы мөлшері сәйкесінше 11,7% және 85,5% құрады. Қанықпаған май қышқылдарының ішінде ең көп тарағандары линол қышқылы (71,73%) және олеин қышқылы (13,77%), ал қаныққан май қышқылдарының арасында пальмитин қышқылы (8,06%) болды.

Табиғатта көміртегі атомдарының жұп санды қышқылдар бар екендігі жалпыға белгілі, бірақ темекі дәндерінің майында көміртегі атомдарының тақ саны (0,07%) бар және маргарин қышқылының (0,09%) аз мөлшері бар екендігі анықталды. 32-кестеде келтірілген нәтижелерге сәйкес, май қышқылдары темекі дәндерінің майында ең басым болып табылады. Моно-және полиқанықпаған май қышқылдарының үстемдігіне 85,5% құрайтын олеин (ω -9) және линол қышқылдарының көп мөлшері әсер етті. Қаныққан май қышқылдары жағдайында темекі дәндерінің майында пальмитин және стеарин қышқылдары басым болды (11,7%). Құрамында қанықпаған май қышқылдарының көп болуына байланысты темекі майы антиоксидантты, вирусқа қарсы, иммуномодуляциялайтын және жараларды емдейтін белсенділікке ие [147]. Линол қышқылы - бұл адам ағзасында синтезделмейтін маңызды май қышқылы. Бұл барлық өсімдік майларындағы ең көп таралған полиқанықпаған май қышқылы, темекі дәндерінің майында ең жоғары деңгейі байқалды. Темекі дәндерінің майындағы линол қышқылы соя майына қарағанда шамамен 1,5 есе жоғары (42-53%), ал зәйтүн майында 5% - дан аз линол қышқылы бар. Линол қышқылының өте жоғары деңгейі темекі майы маңызды май қышқылдарының

диеталық көзі бола алатындығын көрсетті. Зәйтүн майындағы негізгі май қышқылы (>80%) болып табылатын олеин қышқылы жүрек-тамыр ауруларының жиілігін төмендетеді деп саналады [148, 149].

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.

Осыдан кейін *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының сапасын бағалау, тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін анықтау бойынша зерттеулер жүргізілді.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын сынау және сақтау мерзімдерін белгілеу ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығының талаптарына сәйкес ұзақ мерзімді сынақтар жағдайында 24 ай бойы жүргізілді.

4.2 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының сапасын бағалау, тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанцияның сапасын бағалау ҚР МФ, ЕФ және нормативтік құқықтық актілердің талаптарына сәйкес жүзеге асырылды. Дайын өнімнің сапа көрсеткіштерінің критерийлері анықталып, белгіленді. Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның сыртқы түрі ҚР МФ талаптарына сәйкес болуы тиіс. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанцияның ерігіштігі, идентификация, салыстырмалы тығыздық, сыну көрсеткіші, қышқылдану саны, сабындану саны, йод саны, бөгде майлар, бос май қышқылдары, гидроксил саны, қаптама ішіндегі массасы, микробиологиялық тазалығы, орамдау және α -токоферолдың сандық мөлшерлері анықталды (33-кесте).

Кесте 33 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының сапа көрсеткіштері

Сапа көрсеткіштері	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістеріне сілтемелер
1	2	3
Сипаттамасы	Мөлдір, қою және тұтқыр, түссіз немесе сәл сарғыш сұйықтық. Иісі әлсіз, дәмі ерекше, жағымсыз. Ауада жұқа қабатта ол баяу қоюланады, бірақ тығыз немесе қатты қабатты пленка түзбейді.	Визуалды
Ерігіштігі	Сусыз этанолмен <i>P</i> , мұзды сірке қышқылымен <i>P</i> , эфирмен <i>P</i> және хлороформмен <i>P</i> барлық қатынастарда араласады. -16 °C дейін салқындатқан	ҚР МФ I, 1 т., 1.4

33-кестенің жалғасы

1	2	3
	кезде түсі ақшыл, жақпа тәрізді массаға айналады.	
Идентификация - Е дәрумені	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болды	НҚ сәйкес сапалық реакция
Салыстырмалы тығыздық	0,948-ден 0,968 г / см ³ дейін	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.5.
Сыну көрсеткіші	1,4750 ден 1,4800 <i>n</i> дейін	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.6.
Қышқылдану саны	1,5 мг КОН/г артық емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.5.1.
Сабындану саны	176 дан 186 мг КОН/г дейін	ҚР МФ I, 1 т., 2.5.6.
Йод саны	82 ден 88 I ₂ /100 г дейін	ҚР МФ I, 1 т., 2.5.4.
Бөгде майлар	Препарат 20 °С кезінде 95% спирттің <i>P</i> тең көлемінде толығымен еруі керек.	МЕМСТ 18848-2019
Бос май қышқылдары	3,5 мл 0,1 Н натрий гидроксиді <i>P</i> ерітіндісінен артық емес.	МЕМСТ 18848-2019
Гидроксил саны	160 тан 168 мг КОН/г дейін	ҚР МФ I, 1 т., 2.5.3.
Қаптама ішіндегі массасы	30 г ± 2 %	ОСТ РК 64-001-04
Микробиологиялық тазалық	Препарат ҚР МФ I, 1 т. 1, 5.1.4 3В санатының талаптарына сәйкес болуы тиіс. Препараттың 1 г-да өміршең аэробты микроорганизмдердің жалпы санына рұқсат етіледі: 10000-нан аспайтын бактериялар, 100-ден аспайтын ашытқы және зейт саңырауқұлақтары (жалпы) және 100-ден аспайтын энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар. 10 г препаратта <i>Salmonella</i> болуына жол берілмейді. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, 1 т., 2.6.12. 2 т., 2.6.13.
Сандық анықтау - Е дәрумені (γ -токоферол)	2%-дан кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.2.28
Орамдау	Бұрандалы мойын және бұрандалы қақпақтары бар шыны құтыларға 50 мл.	МЕМСТ 17768-90Е, МЕМСТ 10117.1-2001
Таңбалау	Жапсырмада әрбір қосалқы заттың атауы мен мөлшері, қандай шикізат пайдаланылғаны, белсенді заттардың құрамы көрсетіледі. НҚ сәйкес топтық және көліктік ыдыстарды таңбалау.	ҚР ДСМ 27 қаңтар 2021ж. № ҚР ДСМ-11 бұйрығы
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттарына сәйкес	ҚР ДСМ 16 ақпан 2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау	Температурасы +25°С жоғары емес, салыстырмалы ылғалдылық 60±5% аспайтын, жарықтан қорғалған жерде	ҚР ДСМ 16 ақпан 2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау мерзімі	2 жыл	ҚР ДСМ 28 қазан

33-кестенің жалғасы

1	2	3
		2020ж. № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы
Негізгі фармакологиялық әсері	Микробқа қарсы, антиоксиданттық, қабынуға қарсы	НҚ сәйкес

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. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын сынау және сақтау мерзімдерін белгілеу ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығының талаптарына сәйкес ұзақ мерзімді сынақтар жағдайында 24 ай бойы жүргізілді.

Тұрақтылық спецификациясына келесі параметрлер кіреді: «Сипаттама», «Идентификация», «Сапалық реакциялар», «Бөгде қоспалар», «Кептіру кезінде массаның жоғалуы», «Сандық анықтау» және «Микробиологиялық тазалық» сынақ жағдайында: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ және $\text{RH } 60\% \pm 5\%$ қолдану верификацияланған фармакопепялық әдістер. Сапа параметрлерін бақылау кезеңділігі тұрақтылықты зерттеудің бірінші жылында әр 3 ай сайын және тұрақтылықты зерттеудің екінші жылында әр 6 ай сайын болады.

Ұзақ мерзімді тұрақтылық сынақтарында қаптама ретінде герметикалық тығыз жабылатын бұрандалы қақпағы бар шыныдан жасалған флакондар пайдаланылды. Тұрақтылықты сынау үшін шикізаттың үш сериясы салынған (34-кесте).

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

Кесте 34 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын сынау нәтижелері, 1 серия

Орау: бұрандалы пластмасса қақпақтармен жабылатын қоңыр түсті шыны құтыларға 50,0 салынды. Сынақтың басталу мерзімі: 05.2020 ж. Сынақтың аяқталу мерзімі: 05.2022 ж. Серия: NT052020-1										
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Зерттеу кезеңділігі, ай						
				0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ 1 т., 2.8.8	Мөлдір, қою және тұтқыр, түссіз немесе сәл сарғыш сұйықтық. Иісі әлсіз, дәмі ерекше, жағымсыз.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болды	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Салыстырмалы тығыздық		ҚР МФ 1 т., 2.2.5.	0,948-ден 0,968 г / см ³ дейін	0,954	0,954	0,954	0,954	0,954	0,953	0,953
Сыну көрсеткіші		ҚР МФ 1 т., 2.2.6.	1,4750 ден 1,4800 п дейін	1,4787	1,4787	1,4787	1,4787	1,4787	1,4786	1,4786
Қышқылдану саны		ҚР МФ 1 т., 2.5.1.	1,5 мг КОН/г артық емес	1,02	1,02	1,02	1,02	1,03	1,03	1,04
Микробиологиялық тазалығы		ҚР МФ 1 т., 5.1.4 ҚР МФ 1 т., 2.6.12 ҚР МФ 1 т., 2.6.13	Аэробты микроағзалар саны 10 ⁵ ; Жалпы саңырауқұлақтар саны 10 ² артық емес. 1 граммында <i>E. coli</i> болмауы тиіс.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау - Е дәрумені (γ -токоферол)		ҚР МФ 1 т., 2.2.28	2%-дан кем емес	2,1	2,1	2,1	2,1	2,09	2,09	2,08

Кесте 35 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын сынау нәтижелері, 2 серия

Орау: бұрандалы пластмасса қақпақтармен жабылатын қоңыр түсті шыны құтыларға 50,0 салынды. Сынақтың басталу мерзімі: 05.2020 ж. Сынақтың аяқталу мерзімі: 05.2022 ж. Серия: NT052020-2										
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Зерттеу кезеңділігі, ай						
				0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ 1т., 2.8.8	Мөлдір, қою және тұтқыр, түссіз немесе сәл сарғыш сұйықтық. Иісі әлсіз, дәмі ерекше, жағымсыз.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болды	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Салыстырмалы тығыздық		ҚР МФ 1 т., 2.2.5.	0,948-ден 0,968 г / см ³ дейін	0,954	0,954	0,954	0,953	0,953	0,953	0,953
Сыну көрсеткіші		ҚР МФ 1 т., 2.2.6.	1,4750 ден 1,4800 п дейін	1,4787	1,4787	1,4787	1,4787	1,4786	1,4786	1,4785
Қышқылдану саны		ҚР МФ 1 т., 2.5.1.	1,5 мг КОН/г артық емес	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,03	1,03
Микробиологиялық тазалығы		ҚР МФ 1т., 5.1.4 ҚР МФ 1т., 2.6.12 ҚР МФ 1т., 2.6.13	Аэробты микроағзалар саны 10 ⁵ ; Жалпы саңырауқұлақтар саны 10 ² артық емес. 1 граммында <i>E.coli</i> болмауы тиіс.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау - Е дәрумені (γ -токоферол)		ҚР МФ 1 т., 2.2.28	2%-дан кем емес	2,1	2,1	2,09	2,09	2,09	2,08	2,08

Кесте 36 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын сынау нәтижелері, 3 серия

Орау: бұрандалы пластмасса қақпақтармен жабылатын қоңыр түсті шыны құтыларға 50,0 салынды. Сынақтың басталу мерзімі: 05.2020 ж. Сынақтың аяқталу мерзімі: 05.2022 ж. Серия: NT052020-3										
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Зерттеу кезеңділігі, ай						
				0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ 1 т., 2.8.8	Мөлдір, қою және тұтқыр, түссіз немесе сәл сарғыш сұйықтық. Иісі әлсіз, дәмі ерекше, жағымсыз.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болды	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Салыстырмалы тығыздық		ҚР МФ 1 т., 2.2.5.	0,948-ден 0,968 г / см ³ дейін	0,954	0,954	0,954	0,954	0,953	0,953	0,953
Сыну көрсеткіші		ҚР МФ 1 т., 2.2.6.	1,4750 ден 1,4800 п дейін	1,4787	1,4787	1,4787	1,4786	1,4786	1,4786	1,4785
Қышқылдану саны		ҚР МФ 1 т., 2.5.1.	1,5 мг КОН/г артық емес	1,02	1,02	1,02	1,02	1,03	1,04	1,04
Микробиологиялық тазалығы		ҚР МФ 1 т., 5.1.4 ҚР МФ 1 т., 2.6.12 ҚР МФ 1 т., 2.6.13	Аэробты микроағзалар саны 10 ⁵ ; Жалпы саңырауқұлақтар саны 10 ² артық емес. 1 граммында <i>E. coli</i> болмауы тиіс.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау - Е дәрумені (γ -токоферол)		ҚР МФ 1 т., 2.2.28	2%-дан кем емес	2,1	2,1	2,1	2,09	2,08	2,08	2,08

4.3 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының құрамындағы Е дәруменін (γ - Tocopherol) сандық анықтау әдістемесінің валидациясы

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының құрамындағы Е дәруменін (γ - Tocopherol) сандық анықтамасын валидациялау ҚР МФ сәйкес, сондай-ақ әдеби көздердің әдістемелері негізінде жүргізілді.

Аналитикалық әдістерді валидациялау келесі валидациялық сипаттамалар бойынша жүргізілді: спецификалық, сызықтығы, дұрыстығы.

Е витаминінің (γ - Tocopherol) сандық анықтамасы Agilent 5977А қос арналы масс-спектрометрмен жабдықталған Agilent 7890В газ хроматографында жүргізілді.

1,0 мкл зерттелетін өсімдік фармацевтикалық субстанция және Е дәрумені (γ - Tocopherol) салыстыру ерітіндісі газ хроматографында масс-спектрометриялық детектормен хроматографияланды, төменде келтірілген жағдайларда кемінде 5 үлгі хроматограмма алынды:

- капиллярлық баған DB-35ms (Agilent, АҚШ) немесе аналогты ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм және жабын қалыңдығы 0,25 мкм;
- газ тасымалдаушы («А» маркалы гелий) 1,0 мл/мин ағынмен жеткізілді (орташа сызықтық жылдамдығы 36 см/с);
- баған термостатының температурасы 40°C-тан (0 мин ұсталу) 280°C-қа дейін (15 мин ұсталу), қыздыру жылдамдығы 5°C/мин;
- масс-спектрометриялық детектордың квадруполды және иондық көзінің температурасы, сәйкесінше 150°C және 230°C;
- еріткіштің ұсталу уақыты 5 мин, үлгіні талдау уақыты 53 мин, сканерлеу режимінде 34-850 m/z;
- буландырғыштың температурасы 250°C.

Валидацияның дәлдігі аналитикалық әдісті бағалаудағы маңызды критерийлердің біріне жатады. Өзара байланысты валидация жүйесінің сипаттамаларына – спецификация, сызықтық, анықталған шамалар диапазоны, сандық анықтау шегі жатады.

Nicotiana Tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясындағы Е дәруменінің (γ - Tocopherol) (X) пайызы формула бойынша есептеледі (10):

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} \quad (10)$$

мұндағы, S_1 - зерттелетін ерітіндінің хроматограммасынан алынған Е дәрумені (γ -Tocopherol) шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 -стандартты Е дәрумені (γ -Tocopherol) үлгісінің массасы, г;

m_1 -*Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының массасы, г

P- стандартты үлгідегі (CY) Е дәруменінің мөлшері пайызбен көрсетілген. Е дәрумені, (γ - Tocopherol), analytical standard, CAS No.54-28-4, Sigma-Aldrich (АҚШ).

Зерттеу нәтижелері «Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру» келесі шарттар орындалған жағдайда ғана жарамды болып саналады:

– стандартты Е дәрумені үлгісінің шыңына сәйкес есептелген аналитикалық баған кем дегенде 650 000 теориялық пластинаның тиімділігіне ие болуы керек;

– шыңдарға есептелген стандартты Е дәрумені үлгісінің хроматограммасының салыстырмалы стандартты ауытқуы 5% - дан аспауы керек;

– стандартты Е дәрумені үлгісінің шыңына есептелген шыңның асимметрия коэффициенті 5% - дан аспауы керек.

Е дәруменінің (γ - Тосopherol) стандартты үлгісінің ерітіндісін дайындау үшін 0,01г дәрілік затты сыйымдылығы 2 мл колбаға салып, 1 мл этил спирті (98%, Талғар спирті, Қазақстан) қосады. Әрі қарай, 1,0 мкл ерітінді хроматограф инжекторына енгізіледі.

Әдістің спецификалығы жанама заттар мен байланысты қосылыстар болған кезде де Е дәруменінің (γ - Тосopherol) сандық құрамын сенімді анықтауға негізделген.

Белсенді затты кедергісіз анықтау үшін сынама дайындалады және онымен байланысты қосылыстар мен жанама заттар оңтайландырылатындай және шың белсенді затты анықтауға кедергі келтірмейтіндей етіп бөлінеді.

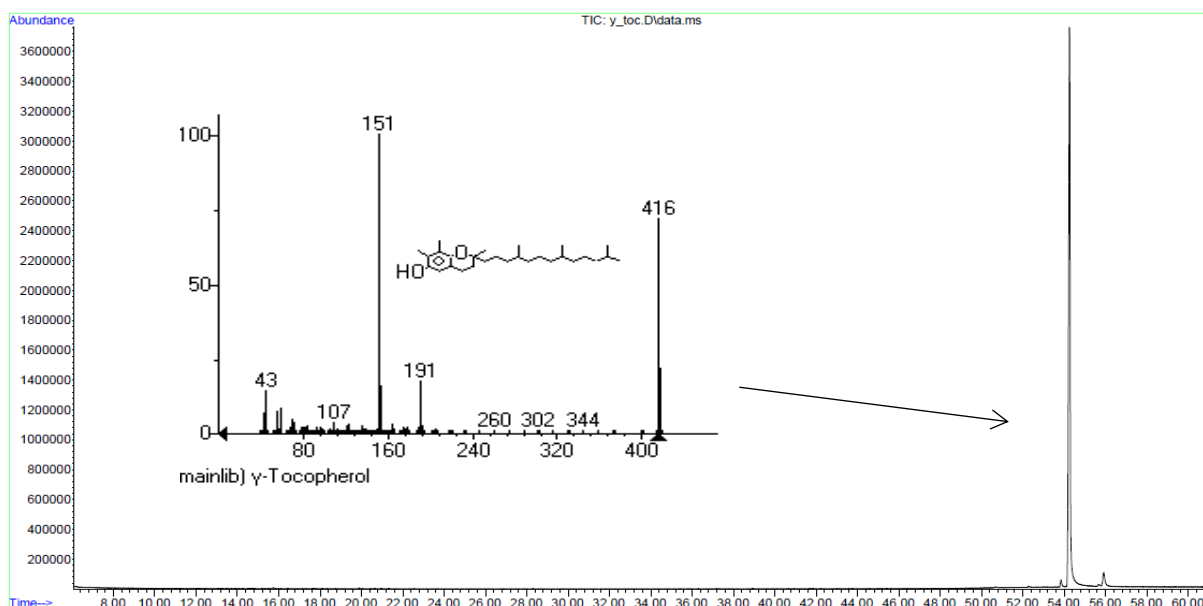
Е дәруменін анықтау масс-спектрометриялық детектор арқылы жүзеге асырылады, яғни Wiley 8th edition және NIST'08 (жиынтықтағы спектрлердің жалпы саны шамамен 550 мың), сонымен қатар Е дәруменінің стандартты үлгісіне және талданатын компоненттің сақталу уақытына сәйкес.

Хроматографиялық жүйенің сенімділігі келесі негізгі параметрлермен қамтамасыз етіледі: шыңдардың деңгей бойынша таралуы, хроматографиялық бағанның сенімділігі, шың ауданының салыстырмалы ауытқуы және шың асимметриясының коэффициенті.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру үшін №1 ерітінді қолданылды. Хроматографиялық жүйенің параметрлерін есептеу *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын талдау жағдайында алынған Е дәрумені шыңының биіктігі үшін жасалды.

Талданатын заттың әртүрлі концентрацияларындағы әдістің дәлдігін бағалау әдістің аналитикалық сипаттамасының маңызды аспектісі болып табылады. Бұл әдіс заттың үлгідегі құрамының әртүрлі деңгейлеріндегі концентрациясын қаншалықты дәл өлшейтінін анықтауға мүмкіндік береді. Әр түрлі концентрация диапазонындағы әдістің дәлдігін мұқият бағалау талдау шарттарын оңтайландыруға, хаттамаларды түзетуге мүмкіндік береді және талданатын заттың әртүрлі концентрациясы бар үлгілермен жұмыс істеу кезінде нәтижелердің дұрыстығына сенімділікті қамтамасыз етеді. Сызықтықты бағалау, өлшеу нәтижелері талданатын зат концентрациясының өзгеруіне пропорционалды түрде өзгереді. Әдіс үшін салынған калибрлеу графигі сызықтық болуы керек.

30-суретте стандартты Е дәрумені үлгісінің хроматограммасы және масс-спектрі көрсетілген.



Сурет 30 – Стандартты Е дәрумені үлгісінің хроматограммасы және масс-спектрі

Хроматографиялық жүйе 37-кестеде көрсетілгендей жоғары тиімділікпен сипатталады. Хроматографиялық бағанның тиімділігі Е дәруменінің шындары бойынша кемінде 650 000 теориялық пластиналар ұсынылған жағдайда қоспаның құрамдас бөліктерінің таралуы рұқсат етілген шектерде, яғни шындардың аудандарының салыстырмалы стандартты ауытқуы 1,0% - дан аз.

Кесте 37 – Хроматографиялық жүйенің жарамдылығы

Үлгі №	Хроматографиялық бағанның тиімділігі	Шыңның салыстырмалы стандартты ауытқуы, %	Шыңның асимметрия коэффициенті	Е дәрумені (γ - Tocopherol) жанама қоспаларының шындарының бөліну дәрежесі
1	542295	0,78	1,65	1,82
2	542939		1,63	1,81
3	548029		1,70	1,85
4	539897		1,70	1,85
5	539658		1,68	1,84

Хроматограммадағы бағанның сызықтық тәуелділік әдісі сыналатын үлгідегі заттар санының ұлғаюы (азаюы) кезінде шың ауданының ұлғаюының (азаюының) пропорционалдығын көрсетеді.

Бұл әдіс нәтижелерінің сызықтығы мен аналитикалық аймағы *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының Е дәруменінің 70-110% аралығындағы 5 концентрация деңгейіндегі 5 үлгінің сынамасын сандық талдау нәтижесінде алынған сығындыны статистикалық өңдеу арқылы алынады.

Аналитикалық белгілердің (шың ауданының шартты бірлігі) талданатын заттарға (граммен) тәуелділігі 31-суретте графикалық түрде көрсетілген.

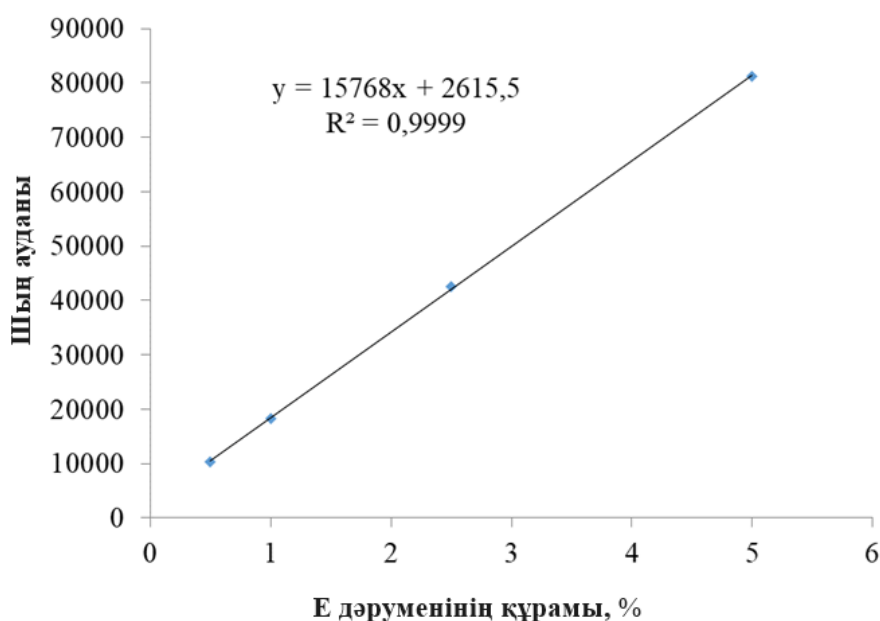
Сызықтық тәуелділік регрессия теңдеуімен сипатталады (11):

$$y = bx+a \quad (11)$$

мұндағы, b – көлбеу бұрышының тангенсі;

a – түзудің Y осімен қиылысу нүктесі.

Е дәрумені үшін калибрлеу тәуелділігі келесі теңдеумен сипатталады: $y=15768x+2615,5$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады ($R^2=0,9999$).



Сурет 31 – Ауданның Е дәрумені концентрациясына тәуелділігі

Әдістің жүйелік қателігі әдістің дұрыстығын көрсетеді және талданатын үлгінің нақты өлшенген санының регенерация пайызы ретінде көрсетілуі мүмкін (38-кесте).

Кесте 38 – Әдістемені талдамалық қайта құру

<i>Nicotiana tabacum</i> L. фитосубстанциясындағы Е дәрумені, %	Е дәрумені мөлшері, %	Е дәруменінің анықталған мөлшері, %	Е дәрумені үшін регенерация, %
1	2	3	4
50	0,5	50,1	99,2
70	1,5	70,8	99,0
90	2,5	92,1	99,6
110	3,5	112,9	99,5
130	4,5	133,5	99,3
Орташа көрсеткіш, \bar{X} , %			99,3
Стандартты ауытқу, SD			0,2174
Салыстырмалы стандартты ауытқу, $RSD = \frac{SD}{\bar{X}} * 100$, %			0,2189
Салыстырмалы сенімділік аралығы, $\Delta X = t(95\%, 4)*SD$, %			0,46

38-кестенің жалғасы

1	2	3	4
Жүйелік қателер, $\delta = X - 100 , \%$			0,7
Жүйе қатесі дербестігінің критерийі $\delta \leq \Delta X / 3$			0,15
Әдіс бойынша жалпы қорытынды			Дұрыс

38-кестеден көрініп тұрғандай, регенерацияның орташа пайызы 99,3%-ды құрайды, есептелген нәтижелер 99,0%-дан 99,6%-ға дейінгі аралықта орналасқан. Салыстырмалы стандартты ауытқу 0,2189% сәйкес келеді. Салыстырмалы қате 0,15% деңгейінде, рұқсат етілген $\pm 5\%$ шегінде. Нәтижелер қолданылатын әдістің жеткілікті дәлдігін көрсетеді.

Әдістің аналитикалық реконструкциясы бірнеше рет қолданған кезде жеке анықтау нәтижесінің сәйкестік дәрежесі бойынша талдаудың сенімділігін сипаттайды (39-кесте).

Кесте 39 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының құрамындағы Е дәруменін сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртылуын бағалау

<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының құрамындағы Е дәруменін сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдама нұсқалары $X_1, \%$	2,22; 2,21; 2,19; 2,18; 2,18
Таңдама көлемі, n	5
Таңдаманың орташа көрсеткіші, $X_{орташа}$	2,20
Стандартты ауытқу, S	0,134
Студент критерийі, t (95%,4)	2,132
Сенімділік интервалы	0,3
Салыстырмалы қателігі, $\Delta, \%$	0,02

39-кестеде көрсетілген қайта құру параметрлеріне сәйкес, жоғарыда аталған әдіс қайта жаңғыртылуға ие деген қорытынды жасауға болады. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының құрамындағы Е дәруменін анықтаудағы орташа қателігі $2,2 \pm 0,3\%$ құрайды.

4.4 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қауіпсіздігін анықтау

Қазақстан Республикасында өсімдік тектес препараттарды тіркеу кезінде жедел және созылмалы уыттылықты зерттеу материалдарын ұсыну міндетті талаптар болып табылады. Өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың қауіпсіздігіне кепілдік беру мақсатында біз ЛЭК отырысында мақұлданған № 964 зерттеу материалдарына сәйкес *Nicotiana tabacum* L. дәндері майының жедел және созылмалы уыттылығын зерттедік (25.11.2020 жылғы № 13 (104) отырыс хаттамасынан үзінді, қосымша И).

Эксперимент Б. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институты базасында «Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулер жүргізу кезінде зертханалық (эксперименттік) жануарлармен жұмыс

жөніндегі басшылық туралы» Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2023 жылғы 14 қарашадағы № 33 ұсынымына және «Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы» ҚР ДСМ 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығына сәйкес жүргізілді.

Зерттеулер салмағы 18,0-ден 25,0 г-ға дейінгі 14 күндік карантиннен өткеннен кейінгі, әрқайсысы 6 жануардан тұратын топтарға бөлінген дені сау, жыныстық жетілген, сызықты (тексіз) ақ тышқандарда жүргізілді. Тышқандардың бақылау тобына арнайы шприц зондының көмегімен тазартылған су жануардың асқазанына енгізілді. Темекі дәндерінің майы тазартылған суда 500, 1000, 2000 мг/кг дозаларда сұйылтылды. Жедел уыттылықты зерттеу кезінде зерттелетін заттар жануардың асқазанына арнайы шприц зондының көмегімен бір рет енгізілді. Созылмалы уыттылықты зерттеу кезінде темекі дәндерінің майы жоғарыда сипатталған әдіспен 30 күн бойы енгізілді. Зерттеу барысында жануарлардың жалпы жағдайы мен салмағы арнайы журналда тіркеліп отырылды, онда жануарлардың жалпы жағдайы бақылау топтарынан айтарлықтай ерекшеленбегендігі байқалады, жем мен суды тұтыну бұрынғы режимде болды және бақылау тобындағы жануарлармен салыстыруға болады.

Сыналатын өсімдік фармацевтикалық субстанцияны соңғы енгізгеннен кейінгі күні жануарлар дәрілік анестезия енгізу арқылы тәжірибеден шығарылды. Жануарлардың ішкі мүшелеріндегі уыттылықтың патоморфологиялық көріністері макро - және микроскопиялық әдістермен бағаланды. Гистологиялық зерттеу жүргізу үшін бүйрек, асқазан, ішек, бауыр үлгілері алынды. Алынған материал бейтарап буферленген формальдегидтің (рН 7,4) 4% ерітіндісінде 24 сағат бойы фиксацияланып, жоғары концентрациядағы спирттерде сусыздандырылып, парафинге салынды. Қалыңдығы 3-5 мкм парафинді бөлімдер LaboCut 4055 (Slee, Германия) айналмалы микротомында алынып, гематоксилин-эозинмен боялды. Гистологиялық препараттарды микрофототүсірілім UNCCD03100KPA сандық окулярлық USB камерасын пайдалана отырып, «Альтами CM0745» микроскопында жүргізілді. Органдардың морфометриясы Altami Videokit 3.2 бағдарламасы арқылы жүзеге асырылды.

1-топтағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері:

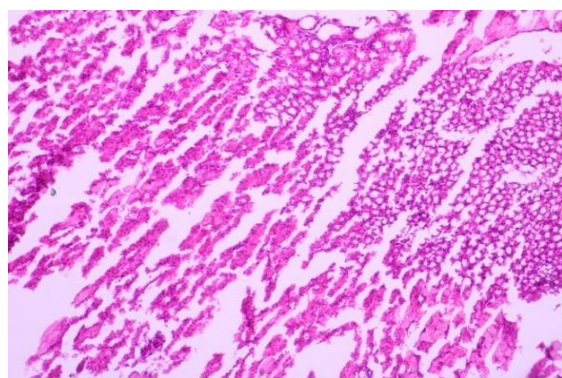
Бүйрек. Гистологиялық зерттеу кезінде матрицаның әлсіз білінетін ісінуінің ошақтары байқалады, жасушалар бөлігіндегі ядролардың пикнотикалық өзгерістері бар эпителий түтікшелерінің ақуыздық дистрофиясының құбылыстары, тамырлардың шала салдануы және әлсіз білінетін қан толуы, жеке бүйрек өсінділері мен тамырларының айналасында ұсақ фокустық лимфогистиоциттік шоғырланулар 32 (a) – суретте белгіленеді.

Асқазан. Гистологиялық зерттеу кезінде шырышты қабықтың жабын эпителийінің қабыршақтануының ұсақ фокустары, шырышасты негіздің әлсіз білінетін ісінуінің ошақтары айқындалады; қан тамырларының біркелкі емес толтырылуы, олардың бір бөлігі эритроцитарлық іркілулер мен бұзылыстар байқалатын әлсіз және орташа толық қандылық жағдайында, ал кейбіреулері –

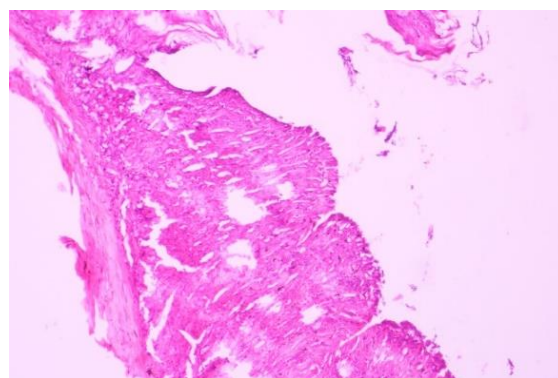
анемия (қаназдық) күйінде; 32 (а) – суретке сәйкес шырышты қабықтың стромасында және шырышасты негізде жеке лимфоциттердің шоғырлануы көрінеді.

Ішек. Гистологиялық зерттеу кезінде шырышты қабық эпителийінің қабыршақтануының ұсақ фокустары, шырышты қабықтың шырышасты негізі мен стромасының жеке лимфоциттерімен әлсіз ісінуі және шоғырлану ошақтары 32 (б) – суретте бейнеленеді.

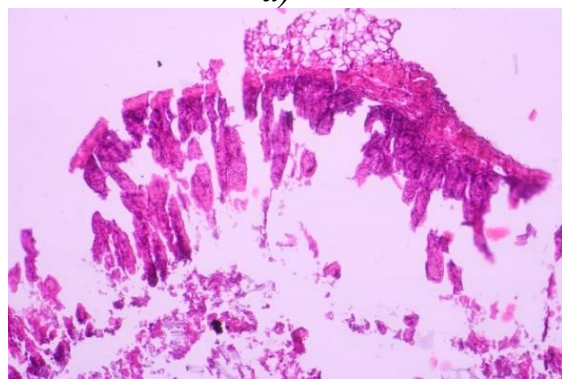
Бауыр. Гистологиялық зерттеу кезінде матрица торының әлсіз ісінуі бар бірнеше кішкентай ошақтары байқалады, гепатоциттер ақуызының бұзылуы; жеке гепатоциттердің цитоплазмасында ұсақ оптикалық мөлдір вакуольдер бейнеленген; кейбір гепатоциттер ядроларының өзгеру құбылыстары; қақпалық жолдарының орталық веналары мен тамырлары біркелкі емес қаныққан күйде, олардың кейбіреулерінде эритроциттік іркілулер мен бұзылыстар көрінеді; 32 (в) – суретке сәйкес шырышты қабықтың қақпалық жолдарының трактісінде лимфоциттердің шоғырлануы көрінеді.



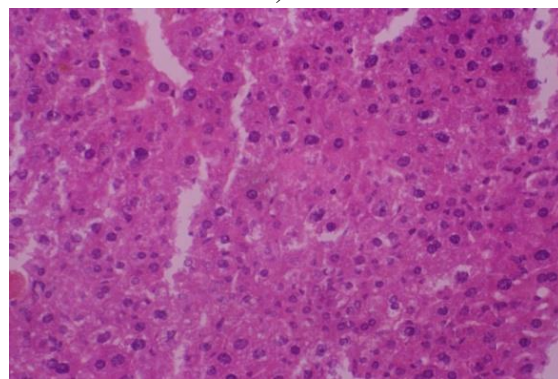
а)



а)



б)



в)

а) бүйрек, ә) асқазан, б) ішек, в) бауыр

Сурет 32 – 1-топтағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері

2-топтағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері:

Бүйрек. Гистологиялық зерттеу кезінде ядроларының өзгерістері бар түтікшелі нефротелий ақуызының бұзылу құбылыстары байқалады, кейбір көру өрістерінде нефротелий ядроларының жыртылу және ыдырау фигуралары

кездеседі; матрицаның әлсіз және орташа ісіну ошақтары; әлсізден орташа деңгейге дейінгі тамырлардың біркелкі емес қанмен толтырылуы, қаназдық жағдайындағы жеке тамырлар; стромада лимфогистиоцитарлық шоғырланулардың кішкентай фокустары 33 (а) – суретке сәйкес орналасқан.

Асқазан. Гистологиялық зерттеу кезінде шырышты қабық эпителийінің ошақтық сыдырылу құбылыстары, шырышасты негіздің әлсіз ісінуінің ошақтары байқалады; лимфоциттер мен гистиоциттер ретіндегі шырышты қабық пен шырышасты негізі стромасының жасушалық шоғырлануының шағын фокустары 33 (ә) - суретте байқалады.

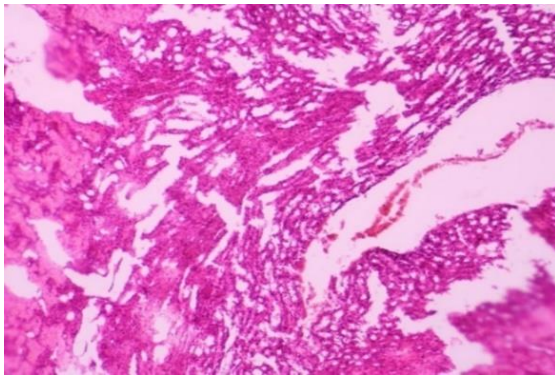
Ишек. Гистологиялық зерттеу кезінде шырышты қабықтың эпителийінің сыдырылу ошақтары және шырышасты негіздің әлсіз ісінуі байқалады; шырышты қабықтың және шырышасты негіз стромасының лимфоциттер және гистиоциттерімен шоғырлануының ұсақ фокусы 33 (б) – суретте белгіленеді.

Бауыр. Гистологиялық зерттеу кезінде гепатоциттер ақуыздық бұзылу жағдайында, гепатоциттердің бір бөлігінің цитоплазмасы оптикалық жартылай бос болып көрінеді және бозғылт эозинофильді қабыршақты массалармен бейнеленген, кейбір гепатоциттерде ұсақ оптикалық мөлдір вакуольдер көрінеді, жеке гепатоциттердің цитоплазмасы үлкен оптикалық мөлдір вакуольмен ауыстырылады; көптеген орталық күре тамырлар мен қақпалық жолдар тамырларының қуыстары эритроциттердің бұзылу құбылыстарымен орташа қаныққан жағдайында, жеке тамырлардың қуыстары бос күйде екендігі көрінеді; гепатоциттер арасындағы строма торларында және қақпалық жолдарының стромасында әлсіз анықталған лимфогистиоцитарлық шоғырланулар 33 (в) – суретте анықталады.

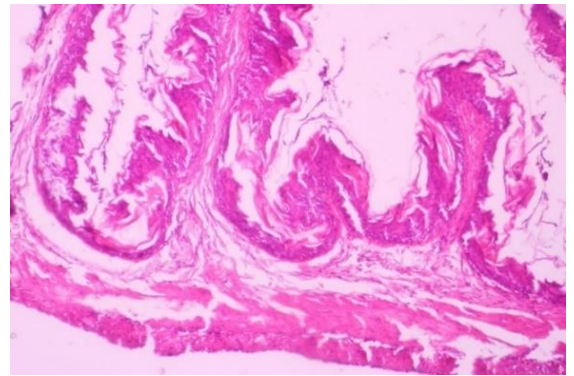
3-топтағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері:

Бүйрек. Гистологиялық зерттеу кезінде түтікшелі эпителийдің ақуыздық бұзылуы байқалады, оптикалық мөлдір вакуольдер жеке эпителий жасушаларының цитоплазмасында көрінеді; бүрісу, жыртылу және ыдырау күйіндегі нефротелий ядролары; ыдырау құбылыстары бар жеке жасушаларда ядролар көрінбейді; стромада лейкоциттер араласқан ұсақ фокусты лимфогистиоцитарлы шоғырланулар анықталады; 34 (а) – суретке сәйкес көптеген қантамырларда біркелкі емес кеңейген және бос орналасқан қуыстар бар, ал жеке орналасқан тамырлар - баяу қан толтырылу жағдайында.

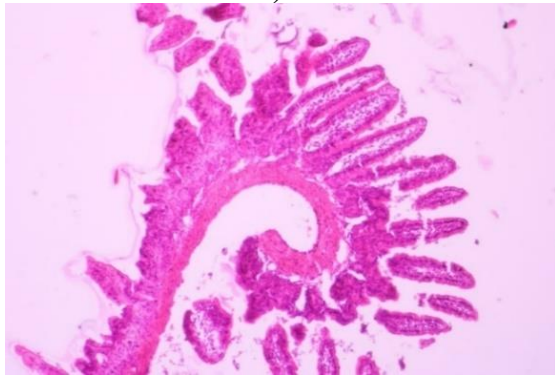
Асқазан. Гистологиялық зерттеу кезінде шырышты қабық эпителийінің сыдырылуының ұсақ фокустары, шырышасты қабықтың әлсіз ісіну ошақтары анықталады; шырышты қабықтың және шырышасты негіздің стромасында лимфоциттердің ұсақ фокустық шоғырланулары көрінеді; эритроциттік іркілу мен бұзылу құбылыстары бар тамырлардың біркелкі емес қанмен толтырылуы 34 (ә) – суретте көрінеді.



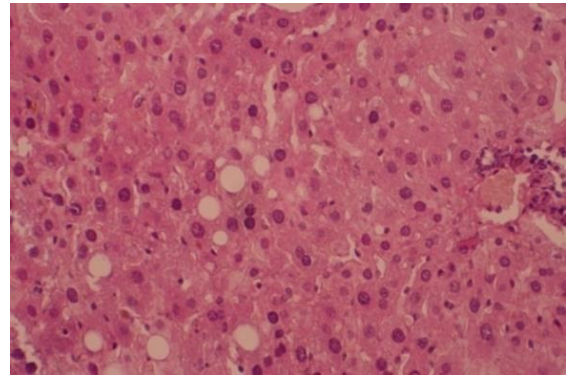
а)



ә)



б)



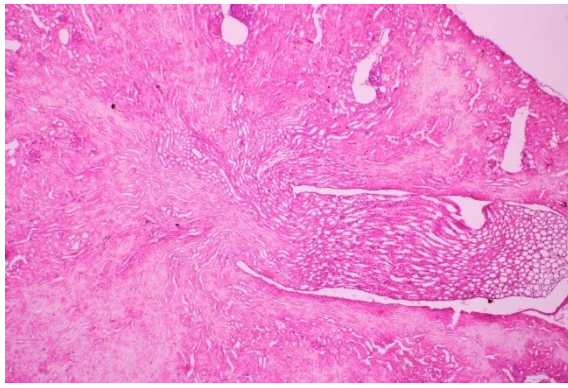
в)

а) бүйрек, ә) асқазан, б) ішек, в) бауыр

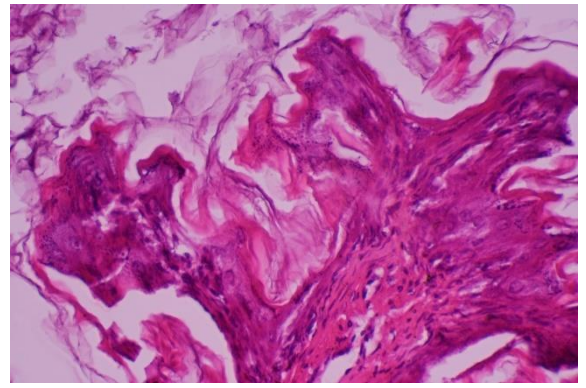
Сурет 33 – 2-топтағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері

Ішек. Гистологиялық зерттеу кезінде шырышасты негіз лимфоциттерінің шоғырлануы мен әлсіз ісіну ошақтары, шырышты қабық эпителийінің сыдырылуының ұсақ фокустары, эритроциттік бұзылыстардың болуынан жекелеген тамырлардың біркелкі емес қанмен толтырылуы 34 (б) – суретте байқалады.

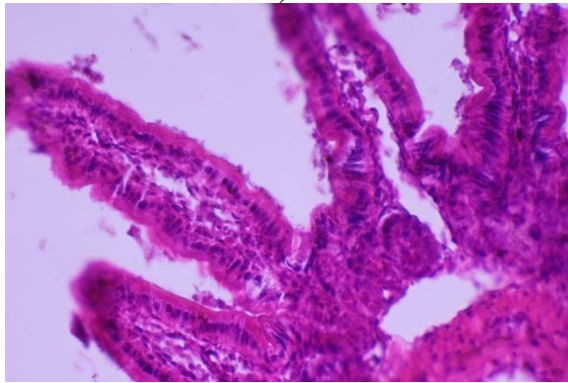
Бауыр. Гистологиялық зерттеу кезінде торлы құрылымның дисконкомплексациясы, ақуыздық бұзылу жағдайындағы гепатоциттер, гепатоциттер бөлігінің цитоплазмасы оптикалық түрде ағартылған, кейбір гепатоциттердің цитоплазмасында оптикалық мөлдір вакуольдер көрінеді; эритроциттік бүлінулердің көптігінен орталық күре тамырлары және қақпалық трактаттар тамырлары қанмен толтырылған күйінде; гепатоциттер арасындағы строма торларында және қақпалық строма трактілерінде аз мөлшерде лейкоциттер араласқан әлсіз лимфогистиоцитарлы шоғырланулар анықталады; кейбір көріну аймақтарында эритроциттердің диапедез құбылыстары кездеседі (34 (в) – сурет).



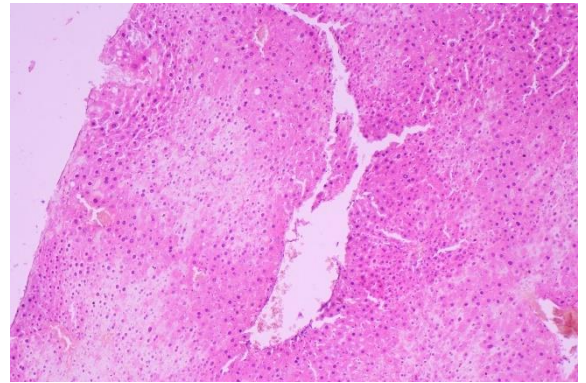
а)



ә)



б)



в)

а) бүйрек, ә) асқазан, б) ішек, в) бауыр

Сурет 34 – 3-топтағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері

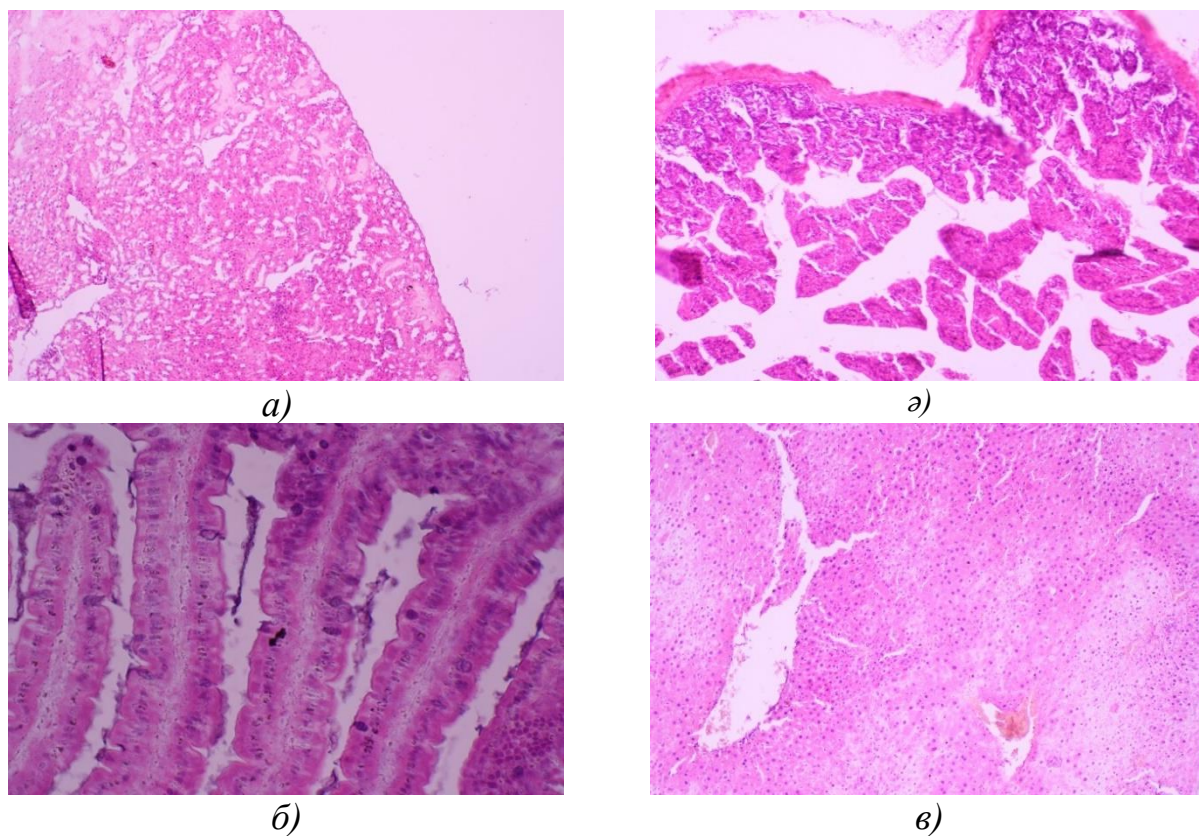
Бақылау тобындағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері:

Бүйрек. Гистологиялық зерттеу кезінде әлсіз анықталған интерстициальды ісіну ошақтары және қан тамырлардың қаназдығы 35 (а) – суретте байқалады.

Асқазан. Гистологиялық зерттеу кезінде шырышты қабық эпителийінің сыдырылу ошақтары, шырышасты негіздің әлсіз ісінуі 35 (ә) – суретте байқалады.

Ішек. Гистологиялық зерттеу кезінде ішек құрылымның құрылысы бұзылмағандығы 35 (б) – суретте көрінеді.

Бауыр. Гистологиялық зерттеу кезінде матрица торының ошақтық әлсіз білінетін ісінуі, орталық көктамырлар мен қақпалық трактілер тамырларының бірқалыпты және біркелкі білінбейтін толық қанталауы, қақпалық трактілер стромасының әлсіз білінетін лимфогистиоцитарлық шоғырлануы 35 (в) – суретте байқалады.



а) бүйрек, ә) асқазан, б) ішек, в) бауыр

Сурет 35 – Бақылау тобындағы жануарлар мүшелерінің морфологиялық белгілерін зерттеу нәтижелері

Сонымен, жедел уыттылықты зерттеу барысында өсімдік фармацевтикалық субстанцияның үш дозасын *per os* енгізгенде, жануарлардың мүшелері мен тіндерін морфологиялық және анатомиялық зерттеулер нәтижелері препараттың улы әсері жоқ екенін дәлелдейді. Гистологиялық зерттеу органдары мен тіндері типтік анатомиялық құрылымын сақтаған. Эксперимент барысында жануарлар арасында бірде-бір өлім тіркелмегендіктен LD₅₀ анықтауға мүмкіндік болмады. Зерттеулер нәтижелері негізінде өсімдік фармацевтикалық субстанция Е.А. Лужниковтың классификациясы бойынша «Уыттылығы төмен» (V класс - аз уытты) тобына жатқызылады.

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның аллергияға қарсы әсерін зерттеу. Аллергияға қарсы әсерін зерттеу дене салмағы 250-300 г тексіз теңіз шошқаларының терісіне аппликациялау арқылы жүргізілді. Жануарлар 14 күн ішінде карантиннен өтті. Стандарттау мақсатында зерттеу алдында жануарлар тәулік бойы тамақтандырылмады. Жануарлар табиғи жем жиынтығы түріндегі қалыпты жем қабылдады. Жануарлар 10 тұлғадан 2 топқа бөлінді. Теңіз шошқаларына тах дозада (500 мг/мл) сыналған өсімдік фармацевтикалық субстанция енгізілді. Сезімталдық қасиеттері конъюнктивальді сынама арқылы тексерілді. Тәжірибе жүргізу әдістемесі: өсімдік фармацевтикалық субстанцияның бір тамшысы көзге жоғарғы қабақтың астына тамшуырман, ал екінші көзге тазартылған судың бір тамшысы тамызылды. 15 минут, 24 сағат және 48 сағаттан кейінгі әсері бағаланды.

Сезімталдық және бақылау жануарларындағы мөлдір қабық пен нұрлы қабық жағдайының индикаторлары: тестіленетін өсімдік фармацевтикалық субстанцияны бір рет қолданған кезде бастапқы қалыпты физиологиялық деңгей өзгерген жоқ. Барлық тәжірибелік топтарда конъюнктивада, қабықта, шырышты қабықта ешқандай өзгерістер болған жоқ. Осылайша, өсімдік фармацевтикалық субстанцияның аллергиялық қасиеті зерттеудің анафилактогендік белсенділігінің 1 шкаласына жатады деп қорытынды жасауға болады.

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 нәтижелері препараттың улы әсері жоқ екенін дәлелдеді. Гистологиялық зерттеу нәтижесінде жануарлардың органдары мен тіндері типтік анатомиялық құрылымын сақтаған. Эксперимент барысында жануарлар арасында бірде-бір өлім тіркелмегендіктен LD₅₀ анықтауға мүмкіндік болмады (Қосымша К).

4.5 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының фармакологиялық белсенділігін анықтау

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу

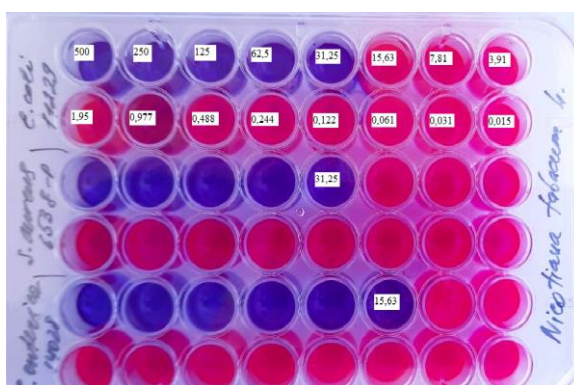
Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігі келесі микробтар тобына қарсы сыналды: екі грам-оң бактериялар (*Staphylococcus aureus subsp. aureus* ATCC® 6538P™; *Bacillus subtilis subsp. spizizenii* ATCC® 6633™); үш грам-теріс бактериялар (*Escherichia coli* ATCC® 11229™; *Salmonella enterica subsp. enterica* ATCC® 14025™); саңырауқұлақтардың екі түріне (*Candida albicans* ATCC® 10231™; *Aspergillus niger* ATCC® 16404™; *Penicillium spp.*). Зерттеу барысында өсімдік фармацевтикалық субстанцияның минималды бактерицидтік (МБК) және фунгицидтік (МФК) концентрациясы анықталды. МБК/МФК үшін өсімдік фармацевтикалық субстанцияның ең төменгі концентрациясы қолданылды, сынақ нәтижесінде микроорганизмінің өсуін толығымен тежеді. Зерттеу нәтижелері 40-кестеде келтірілген.

Кесте 40 - *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігін тестілеу нәтижелері

Тест-штамм	МБК және МФК мәндері, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	31,25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	62,5
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229	31,25
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 14025	15,63
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	62,5
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	31,25
<i>Penicillium spp.</i>	15,63

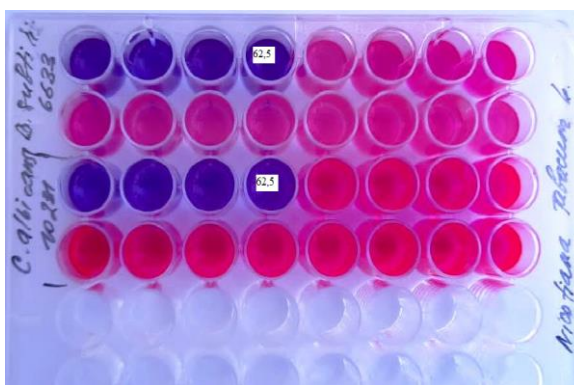
40-кестеден көріп тұрғанымыздай, нәтижелер шартты-патогендік микроорганизмдердің сыналатын штамдарына қатысты *Nicotiana Tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясының бактерицидтік және фунгицидтік белсенділігінің болуын көрсетеді. Микробқа қарсы белсенділігі бактериялар мен саңырауқұлақтар өкілдері үшін де байқалады.

Бактерицидтік белсенділікті зерттеу кезінде зерттелетін үлгіге ең сезімтал *Salmonella enterica* және *Penicillium spp* екендігі анықталды. МБК оларға қатысты 15,63 мкг/мл құрады. Алтын стафилококк *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* және мицелий саңырауқұлақтары *Aspergillus niger* қатысты микробқа қарсы белсенділік 31,25 мкг/мл құрады, бұл *Nicotiana Tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясына үлкен сезімталдықты көрсетеді (36-38-суреттер).



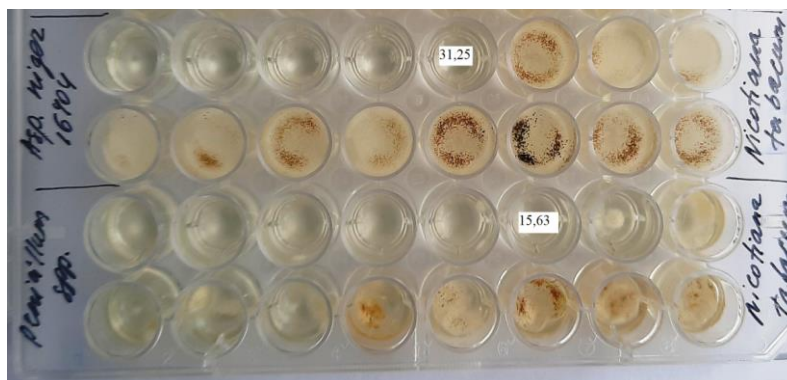
Сурет 36 – *Staphylococcus aureus* 6538-P, *Escherichia coli* 11229, *Salmonella enterica* 14028 қатысты *Nicotiana Tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігін тестілеу нәтижелері

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы споралы коректік орта *Bacillus subtilis* және ашытқы тәрізді *Candida albicans* саңырауқұлағына қатысты бактерицидтік және фунгицидтік әсерге ие, оларға қатысты МБК 62,5 мкг/мл құрады (37-сурет).



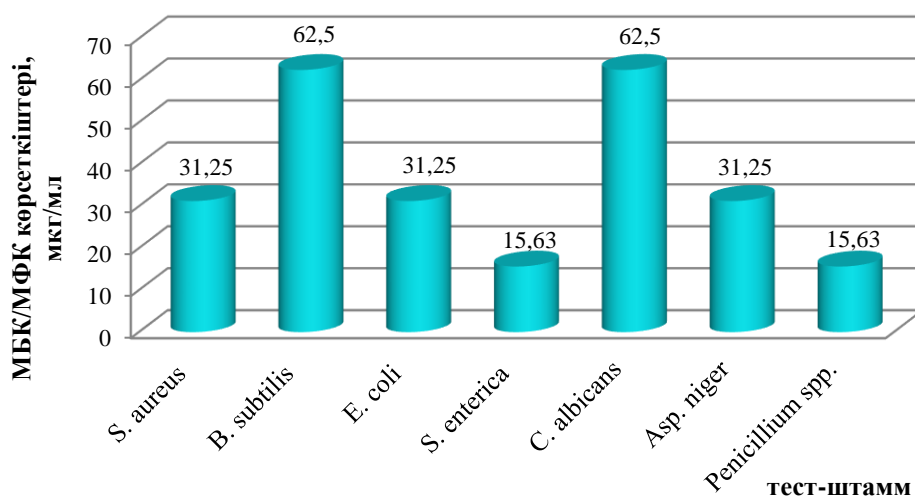
Сурет 37 – *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231 қатысты *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігін тестілеу нәтижелері

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мицелий саңырауқұлақтары - *Aspergillus niger* және *Penicillium spp* -ге фунгицидтік әсер көрсетеді, МФК инкубацияның 7-ші күніне сәйкесінше 31,25 мкг/мл және 15,63 мкг/мл концентрациясында тіркелген (38-сурет).



Сурет 38 – *Aspergillus niger* ATCC 16404 *Penicillium spp* қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігін тестілеу нәтижелері

39-суретте *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы және фунгицидтік белсенділігінің диаграммасы көрсетілген.



Сурет 39 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы белсенділігін тестілеу нәтижелері

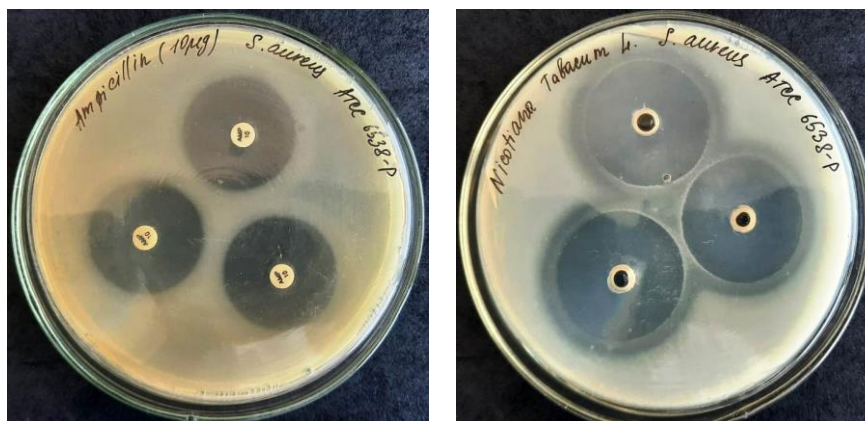
Осылайша, тестіленген үлгі *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы микроорганизмдердің барлық зерттелетін тест штамдарына қарсы бактерицидтік және фунгицидтік белсенділікке ие. Өсімдік фармацевтикалық субстанция *Salmonella enterica* 14028 және *Penicillium spp* штамдарына қатысты ең жоғарғы микробқа қарсы белсенділікті көрсетті, МБК/МФК сәйкесінше 15,63 мкг/мл құрады. Алтын стафилококк пен ішек таяқшасына қатысты өсімдік фармацевтикалық субстанция 31,25 мкг/мл концентрацияда белсенді.

Фунгицидтік әсер ашытқы тәрізді саңырауқұлақтар *Candida albicans* 10231, мицелий саңырауқұлақтары *Aspergillus niger* 16404 және *Penicillium spp* қатысты 15,63 мкг/мл-ден 62,5 мкг/мл-ге дейінгі концентрация аралығында бекітіледі.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының микробқа қарсы және фунгицидтік белсенділігін анықтаудың екінші әдісі дискілі-диффузиялық әдіспен жүргізілді. Тестілеу нәтижелері 36-42 суреттерде көрсетілген.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллин антибиотигінің (антибиотикті салыстыру/бақылау) грам-оң микроорганизмдер – алтын стафилококк пен бациллуска қатысты тестілеу нәтижелері 36, 37-суреттерде келтірілген.

Staphylococcus aureus қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы салыстыру препараты ампициллинге (тыныс алу, зәр шығару жолдарының, бауырдың және асқазан-ішек жолдарының әртүрлі жұқпалы ауруларын емдеу үшін қолданылатын жартылай синтетикалық антибиотик) қарағанда 1,4 есе белсенді, өсуді тежеу аймағы АМР (10 мсг) – $30,0 \pm 0,00$ мм салыстырғанда $41,67 \pm 0,58$ мм құрады (36-сурет, 41-кесте).



Сурет 36 - *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллин антибиотигінің микробқа қарсы белсенділігі

Кесте 41 – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллин антибиотигінің микробқа қарсы белсенділігі

Тесттік үлгі	Өсуді тежеу аймағы, см			
	1-лік қайталау	2-лік қайталау	3-лік қайталау	Орташа мәні
Өсімдік фармацевтикалық субстанция	41,0	42,0	42,0	$41,67 \pm 0,58$
АМР (10 мсг)	30,0	30,0	30,0	$30,0 \pm 0,00$
Ескерту: АМР (10 мсг) – ампициллин; Ø – 6,0 мм.				

Bacillus subtilis ATCC 6633 споралы бактериясына қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы ампициллинге қарағанда 1,3 есе белсенді, өсуді тежеу аймақтары сәйкесінше $36,33 \pm 0,58$ мм және $27,33 \pm 0,58$ мм болды (37-сурет, 42-кесте).



Сурет 37 – *Bacillus subtilis* ATCC 6633 қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллиннің микробқа қарсы белсенділігі

Кесте 42 – *Bacillus subtilis* ATCC 6633 қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллиннің микробқа қарсы белсенділігі

Тесттік үлгі	Өсуді тежеу аймағы, см			
	1-лік қайталау	2-лік қайталау	3-лік қайталау	Орташа мәні
Өсімдік фармацевтикалық субстанция	36,0	36,0	37,0	$36,33 \pm 0,58$
AMP (10 mcg)	28,0	27,0	27,0	$27,33 \pm 0,58$
Ескерту: AMP (10 mcg) – ампициллин; Ø – 6,0 мм.				

Enterobacteriaceae тұқымдасының өкілдеріне қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы микробқа қарсы жоғары белсенділікке ие, сондықтан ішек таяқшасы *Escherichia coli*-ге ($24,671 \pm 0,58$ мм) қатысты өсімдік фармацевтикалық субстанция ампициллинге ($16,67 \pm 0,58$ мм) қарағанда 1,5 есе белсенді (38-сурет, 43-кесте).

Кесте 43 – *Escherichia coli* ATCC 11229 қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллиннің микробқа қарсы белсенділігі

Тесттік үлгі	Өсуді тежеу аймағы, см			
	1-лік қайталау	2-лік қайталау	3-лік қайталау	Орташа мәні
1	2	3	4	5
Өсімдік	24,0	25,0	25,0	$24,67 \pm 0,58$

43-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
фармацевтикалық субстанция				
АМР (10 мсг)	16,0	17,0	17,0	16,67±0,58
Ескерту: АМР (10 мсг) – ампициллин; Ø – 6,0 мм.				



Сурет 38 – *Escherichia coli* ATCC 11229 қатысты *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллиннің микробқа қарсы белсенділігі

Salmonella enterica қатысты өсімдік фармацевтикалық субстанция 1,6 есе белсенді, өсудің шекті тежелу аймағы тиісінше өсімдік фармацевтикалық субстанция үшін - $33,67 \pm 0,58$ мм, ампициллин үшін - $21,33 \pm 1,53$ мм болды (39-сурет, 44-кесте).



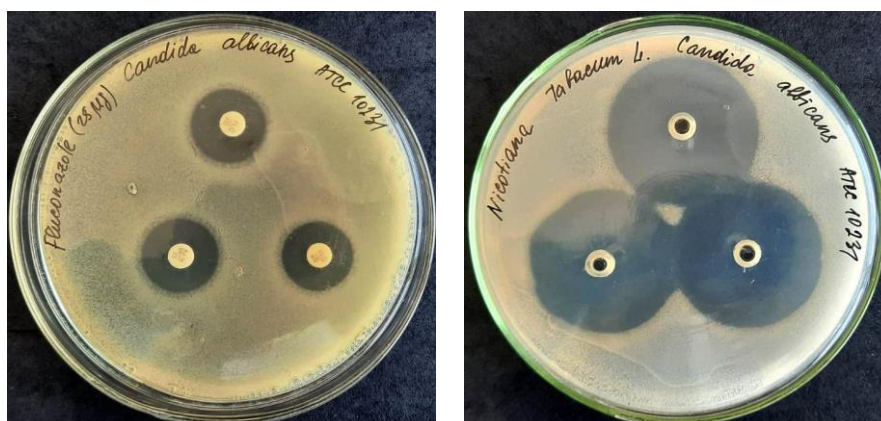
Сурет 39 – *Salmonella enterica* ATCC 14028 қатысты *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллиннің микробқа қарсы белсенділігі

Кесте 44 – *Salmonella enterica* ATCC 14028 қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен ампициллиннің микробқа қарсы белсенділігі

Тесттік үлгі	Өсуді тежеу аймағы, см			
	1-лік қайталау	2-лік қайталау	3-лік қайталау	Орташа мәні
Өсімдік фармацевтикалық субстанция	34,0	33,0	34,0	33,67±0,58
АМР (10 mcg)	23,0	21,0	20,0	21,33±1,53
Ескерту: АМР (10 mcg) – ампициллин; Ø – 6,0 мм.				

Ашытқы тәрізді саңырауқұлақтар мен мицелий саңырауқұлақтарына қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы айқын фунгицидтік белсенділікті көрсетеді (40-42-суреттер). *Candida albicans* үшін салыстыру препараты ретінде флуконазол (триазолды саңырауқұлаққа қарсы агенттер класының өкілі 14- α -деметилаза саңырауқұлақ ферментінің күшті селективті ингибиторы) таңдалды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы флуконазолға карағанда 1,8 есе белсенді, *Candida albicans* ATCC 10231 өсуінің шекті тежелу аймағы сәйкесінше 37,67±0,58 мм және 21,33±1,15 мм болды (40-сурет, 45-кесте).



Сурет 40 – *Candida albicans* ATCC 10231 қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен флуконазолдың микробқа қарсы белсенділігі

Кесте 45 – *Candida albicans* ATCC 10231 қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен флуконазолдың микробқа қарсы белсенділігі

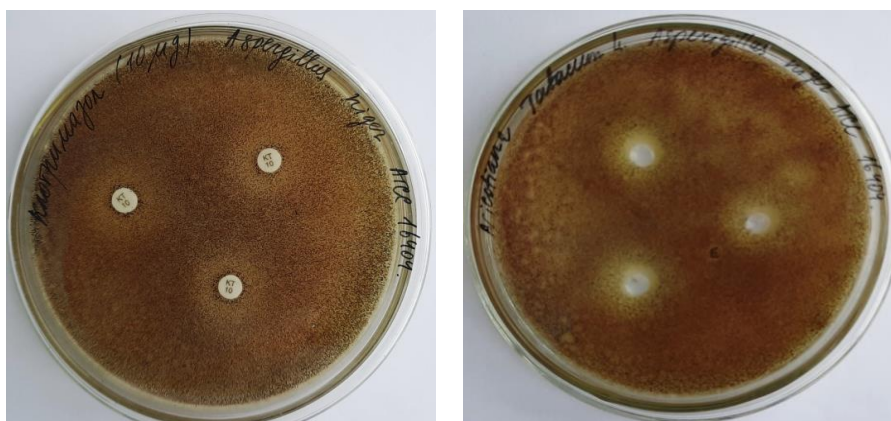
Тесттік үлгі	Өсуді тежеу аймағы, см			
	1-лік қайталау	2-лік қайталау	3-лік қайталау	Орташа мәні
1	2	3	4	5
Өсімдік	38,0	37,0	38,0	37,67±0,58

45-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
фармацевтикалық субстанция				
FLC (25 mcg)	20,0	22,0	22,0	21,33±1,15
Ескерту: FLC (25 mcg) – флуконазол; d Ø – 6,0 мм.				

41, 42-суреттерде мицелий саңырауқұлақтарына қатысты тестілеу деректері келтірілген. Бұл жағдайда салыстыру препараты кетоконазол таңдалды. Кетоконазол - имидазолдиоксоланның синтетикалық туындысы, айқын саңырауқұлаққа қарсы әсері бар зат. Азолды антимикотиктер тобына жатады. Ісікке қарсы потенциалды белсенділігі бар, сондай-ақ беткі жаралар мен жүйелік микоздарға қолданғанда жоғары тиімділік көрсетеді.

Aspergillus Niger ATCC 16404 мицелий саңырауқұлақтарына қатысты *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясы сынақ штаммының өсуін аздап тежейді, сондықтан өсуді тежеу аймағы 9,0±0,00 мм болды (41-сурет, 46-кесте).

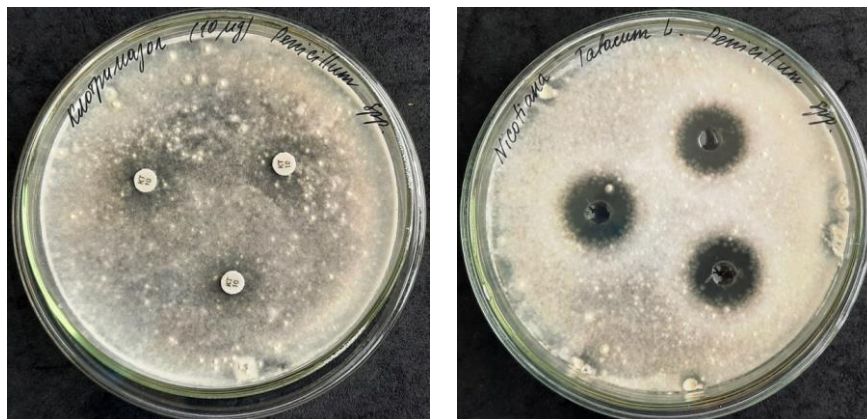


Сурет 41 – *Aspergillus niger* ATCC 16404 қатысты *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен кетоконазолдың микробқа қарсы белсенділігі

Кесте 46 – *Aspergillus niger* ATCC 16404 қатысты *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен кетоконазолдың микробқа қарсы белсенділігі

Тесттік үлгі	Өсуді тежеу аймағы, см			
	1-лік қайталау	2-лік қайталау	3-лік қайталау	Орташа мәні
Өсімдік фармацевтикалық субстанция	9,0	9,0	9,0	9,0±0,00
KT1 (10 mcg)	6,0	6,0	6,0	6,0±0,00
Ескерту: KT1 (10 mcg) – кетоконазол; Ø – 6,0 мм.				

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы *Penicillium spp.*-ге қарсы фунгицидтік белсенділікке ие, сынақ штаммының өсуін тежеу аймағы $14,33 \pm 0,58$ мм құрады, ал салыстыру препараты ретінде клотримазол (синтетикалық саңырауқұлаққа қарсы препарат) тиімді болмады (42-сурет, 47-кесте).



Сурет 42 – *Penicillium spp.* қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен клотримазолдың микробқа қарсы белсенділігі

Кесте 47 – *Penicillium spp.* қатысты *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы мен клотримазолдың микробқа қарсы белсенділігі

Тесттік үлгі	Өсуді тежеу аймағы, см			
	1-лік қайталау	2-лік қайталау	3-лік қайталау	Орташа мәні
Өсімдік фармацевтикалық субстанция	9,0	9,0	9,0	$9,0 \pm 0,00$
КТ (10 мсг)	6,0	6,0	6,0	$6,0 \pm 0,00$
Ескерту: КТ (10 мсг) – клотримазол; Ø – 6,0 мм.				

Осылайша, жүргізілген зерттеулерде *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын сериялық сұйылту әдісімен сыналған кезде де, дискілі-диффузиялық әдіспен де микробқа қарсы және фунгицидтік белсенділікке ие екендігі анықталды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қабынуға қарсы әсерін зерттеу

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияның қабынуға қарсы әсерін зерттеу кезінде біз жануарлардың 3 сынақ тобын, 1 бақылау тобын және 1 салыстырмалы топты қолдандық. Әрбір тәжірибелік топта салмағы 160-220 г болатын 6 егеуқұйрық (wistar желісінен шыққан еркектер) болды. бақылау тобына тек 0,1 мл 1% ерітінді формалин субплантарлы, 1-ші сынақ тобына 150 мг/кг дозада өсімдік фармацевтикалық субстанция, 2-ші сынақ тобына 300 мг/кг дозада

өсімдік фармацевтикалық субстанция, 3-ші сыналатын топқа 500 мг/кг дозадағы өсімдік фармацевтикалық субстанция (48-кесте).

Кесте 48 – Эксперименттегі жануарлардың тобы мен саны

Жануарлардың тобы және саны	Тест-препараттың дозасы	Ортофен – салыстыру препараты (100 мг/5мл)	Формалин
Бақылау тобы: салмағы 160-220 г wistar желісінің 6 еркек егеуқұйрықтары.	-	-	0,1 мл 1% ерітінді
Сынақ тобы: салмағы 160-220 г 6 еркек егеуқұйрықтары.	150 мг/кг	-	0,1 мл 1% ерітінді
Сынақ тобы: салмағы 160-220 г 6 еркек егеуқұйрықтары.	300 мг/кг	-	0,1 мл 1% ерітінді
Сынақ тобы: салмағы 160-220 г 6 еркек егеуқұйрықтары.	500 мг/кг	-	0,1 мл 1% ерітінді
Салыстырмалы топ: салмағы 160-220 г 6 еркек егеуқұйрықтары	-	100 мг/5мл	0,1 мл 1% ерітінді

Үш сағаттан кейін сыналатын егеуқұйрықтарда 0,1 мл 2% формалин ерітіндісін субплантарлық енгізу нәтижесінде зақымданған аяқ-қолдардың айқын ісінуі анықталды. Бұл жағдайда бақылау жануарларындағы табанның көлемі өзгерген жоқ. Салыстыру препаратын енгізу кезінде тәжірибелі егеуқұйрықтарда аяқ-қол көлемінің аз кішірейуі байқалды. Қабынуды жеңілдететін өсімдік фармацевтикалық субстанция енгізген кезде аяқ-қол көлемінің кішірейгені анықталды. Сынақ нәтижелері 49-кесте түрінде ұсынылған.

Кесте 49 – Зерттеу барысында алынған нәтижелер

№	1 топ бақылау тобы (0,1 мл 1% формалин ерітіндісі)		2 топ (150 мг/кг) оң аяқтың көлемі, см			3 топ (300 мг/кг) оң аяқтың көлемі, см			4 топ (500 мг/кг) оң аяқтың көлемі, см			5 топ (100 мг/5 мл) оң аяқтың көлемі, см		
	Формалин енгізілгенге дейін	Формалинді енгізгеннен кейін	Формалин енгізілгенге дейін	Формалинді енгізгеннен кейін	Өсімдік фармацевтикалық субстанция қолданғаннан үш сағаттан кейін	Формалин енгізілгенге дейін	Формалинді енгізгеннен кейін	Өсімдік фармацевтикалық субстанция қолданғаннан үш сағаттан кейін	Формалин енгізілгенге дейін	Формалинді енгізгеннен кейін	Өсімдік фармацевтикалық субстанция қолданғаннан үш сағаттан кейін	Формалин енгізілгенге дейін	Формалинді енгізгеннен кейін	Өсімдік фармацевтикалық субстанция қолданғаннан үш сағаттан кейін
1	0,8	2,7	0,9	2,7	1,9	0,8	2,7	1,9	0,9	2,8	2,1	0,8	2,7	1,9
2	0,8	2,7	0,8	2,9	2,1	0,9	2,8	2,1	0,8	2,7	2,0	0,9	2,8	2,1
3	0,9	2,8	0,8	2,7	2,1	0,8	2,7	2,1	0,8	2,8	2,2	0,8	2,7	2,2
4	0,8	2,7	0,9	2,8	1,8	0,9	2,8	1,9	0,9	2,8	2,1	0,9	2,8	2,0
5	0,9	2,8	0,8	2,8	1,9	0,8	2,7	1,9	0,8	2,7	2,0	0,8	2,7	2,1
6	0,9	2,9	0,9	2,8	1,9	0,9	2,7	2,2	0,9	2,7	2,2	0,9	2,9	2,1
Жалпы	0,85	2,77	0,85	2,78	1,95	0,85	2,73	2,02	0,85	2,75	2,1	0,85	2,78	2,07
%			2,78-1,95=0,83			2,73-2,02=0,71			2,75-2,1=0,65			2,78-2,07=0,71		
			0,83x100/3=27,67%			0,71x100/3=23,67%			0,65x100/3=21,67%			0,71x100/3=23,67%		

Зерттеу барысында 150 мг/кг сығындысының тиімді дозасы анықталды, ол бақылау препаратымен салыстырғанда ісінуді 27,67% жеңілдетеді.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының антиоксиданттық белсенділігін зерттеу

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының антиоксиданттық белсенділігін анықтау темір йондарын қалпына келтіру қабілеті – FRAP әдісімен жүргізілді.

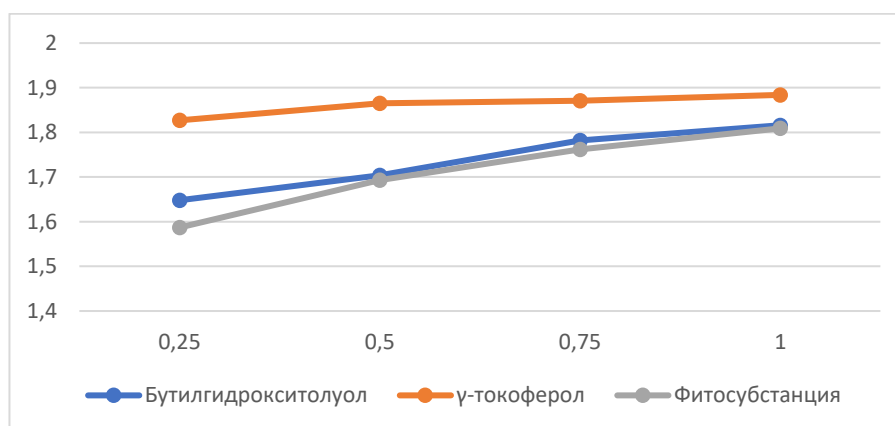
Темірді йондарын қалпына келтіретін антиоксиданттық қабілетті анықтау үшін стандартты антиоксиданттар ретінде бутилгидрокситолуол және γ -токоферол қолданылды. Әр түрлі концентрациядағы 1 мл өсімдік фармацевтикалық субстанция 2,5 мл фосфат буферіне (0,1 М, рН 6,6) және 2,5 мл калий феррицианидіне (1%) қосылды, қоспаны 20 минут ішінде 50°C температурада инкубациялады, содан кейін 2,5 мл трихлорацет қышқылының ерітіндісі (10%) қосылды. Сонан соң 2,5 мл ерітінді алынып, 2,5 мл ионсыздандырылған су мен 0,5 мл темір хлориді ерітіндісі (салмағы бойынша 0,1%) қосылды. Ерітінді 30 минут бойы тұндырылды, содан кейін 700 нм-де (UV-3600, Shimadzu, Жапония) сіңіру өлшемдері жүргізілді. Алынған FRAP мәндерін құрғақ сығынды массасына галл қышқылының (GAE) мг эквиваленттерімен (мг GAE/г) көрсетілген [150].

Әр түрлі концентрациядағы өсімдік фармацевтикалық субстанция үлгілерінің антиоксиданттық белсенділігі бутилгидрокситолуол және γ -токоферолмен салыстырылды (50-кесте, 43-сурет).

Кесте 50 – Әр түрлі концентрациядағы өсімдік фармацевтикалық субстанция үлгілерінің антиоксиданттық белсенділігінің салыстырмалы нәтижелері

№	Үлгілер	Концентрациядағы оптикалық тығыздық шамасы (мг/мл)			
		0,25	0,5	0,75	1,0
1	Бутилгидрокситолуол	1,648±0,018	1,704±0,025	1,782±0,023	1,816±0,017
2	γ -токоферол	1,827±0,012	1,865±0,016	1,871±0,024	1,884±0,025
3	Өсімдік фармацевтикалық субстанция	1,587±0,041	1,693±0,027	1,762±0,016	1,809±0,013

Ескерту: n=3, P≤0,005



Сурет 43 – Әр түрлі концентрациядағы өсімдік фармацевтикалық субстанция үлгілерінің антиоксиданттық белсенділігінің салыстырмалы нәтижелері

50-кестенің және 43-суреттің деректерін талдау негізінде 0,25 мг/мл концентрациясындағы зерттелетін өсімдік фармацевтикалық субстанцияның орташа антиоксиданттық белсенділігі жоғары, ал 0,5; 0,75 және 1 мг/мл концентрацияларында антиоксиданттық белсенділігі жоғары екендігі көрінеді.

Төртінші бөлім бойынша тұжырымдар:

1. *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 престоу 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 престоу арқылы 1 сағатта 7,25%, экстракт алынғаны анықталды.

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

2. *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.

3. *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.

4. *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.

5. 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}); $\text{C}=\text{C}$ байланысы (1658 см^{-1}); альдегидтер тобы (1748 см^{-1}).

6. 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.

7. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қауіпсіздігін, 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.

8. *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.

5 NICOTIANA TABACUM L. ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯСЫМЕН ЖАҚПАМАЙ ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ ӨНДІРІСТІҢ ТЕХНИКА-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІН ЖАСАУ

5.1 Қазақстан Республикасының мемлекеттік тізіліміндегі жұмсақ дәрілік қалыптар нарығын талдау

ҚР азаматтардың денсаулығы – қоғамның әл-ауқаты мен өркендеуінің негізгі факторы, жаңартылмайтын ресурс болып табылады. Өндірістің үнемі кеңеюіне және қоршаған орта жағдайының нашарлауына байланысты аурулардың эволюциясы және оларды тиімді емдеу мәселесі үлкен маңызға ие.

Фармацевттік нарық – өмірлік маңыздылыққа ие болуымен айқындалатын сала болып табылады. Себебі, адамзат өмір сүрген кезден бастап дені сау, толыққанды өмір сүру үшін және денсаулықты қажетті деңгейде сақтау үшін дәрі-дәрмектерді үнемі тұтынуды қажет етеді [151].

Адамдардың орташа өмір сүру ұзақтығының артуы және халықтың өсуі дәрілік құралдарға, оның ішінде емделуге деген сұранысты арттырады. Осының салдары дәрілік құралдардың, оның ішінде жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік қалыптардың өндірілуін тұрақты арттыру болып табылады [152].

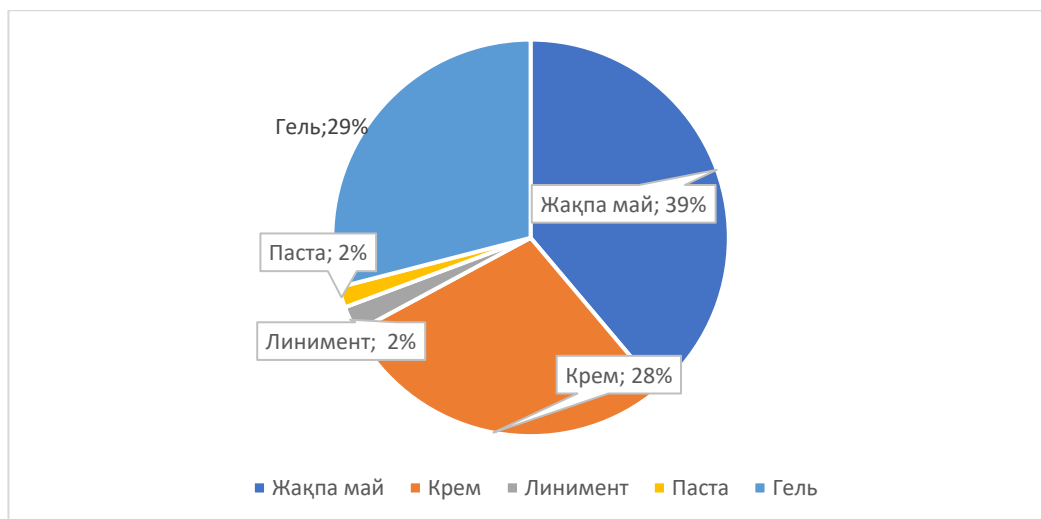
Медицинада жұмсақ дәрілік қалыптар кеңінен қолданылады. Олардың ең басты артықшылығы – қауіпсізділігі. Бұл дәрілік қалыптар – тері арқылы енгізілетін болғандықтан, дозаның көп бөлігі тері бетінде болады және қажет жағдайда, оны теріден сүртіп тастау арқылы оңай өзгертуге болады. Жергілікті және кейбір жағдайларда резорбциялық әсерге ие, бұл дәрілік қалыптар өте оңай қолданылады және жоғары фармакологиялық әсерге ие [153].

Осының салдары дәрілік құралдардың, оның ішінде жергілікті қолдануға арналған дәрілік қалыптардың шығарылуын тұрақты арттыру болып табылады. Сол тұрғыда жұмсақ дәрілік препараттар бойынша ҚР фармацевтикалық нарығын зерттеу, талдау өзекті болып табылады.

ҚР дәрілік құралдар реестрі 2023 жылғы 5 сәуірдегі жағдай бойынша тіркелген дәрілік препараттардың саны тиісті дәрілік нысандары бар 8071 атауды құрайды. Оның ішінде жұмсақ дәрілік қалыптардың үлесіне 417 атау келеді, бұл тіркелген дәрілік препараттардың жалпы санының 5% - ын құрайды. Жұмсақ дәрілік қалыптар - әр түрлі консистенциядағы сыртқа қолдануға арналған дәрілік топ, ол жақпамай, паста, гель, линименттермен ұсынылған [154].

ҚР сыртқа қолдануға арналған дәрілік препараттардың қазіргі заманғы номенклатурасы айтарлықтай кең, оны екі үлкен топқа бөлуге болады: белсенді фармацевтикалық ингредиент ретінде синтетикалық препараттары бар препараттар және дәрілік өсімдік тектес белсенді ингредиенттері бар препараттар.

44-суретте осы санаттағы дәрілік құралдардың жалпы санынан фитокөппонентті қамтитын әрбір дәрілік қалыптардың үлес салмағының диаграммасы көрсетілген.



Сурет 44 – ҚР нарығында жұмсақ дәрілік қалыптардың таралу диаграммасы

Келтірілген диаграммадан көріп отырғанымыздай, жақпамайлар басқа жұмсақ дәрілік қалыптардың ішінде жетекші болып табылады - 39%; кремдер 28%, гелдер – 29%, линименттер – 2%, пасталар – 2%, құрайды. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығына жұмсақ дәрілік қалыптардың 100-ден астам ассортименті шет елдің (Германия, Австрия, Португалия, Бельгия, Швейцария, Польша, Венгрия, Словения, Италия, Эстония, Үндістан, Иран, Ресей және т. б.) фармацевтикалық компанияларынан импортталады.

Қазақстан Республикасының нарығына жұмсақ дәрілік қалыптардың ең көп ассортиментін келесідей фирмалар жеткізеді: «Нижфарм» (Ресей), «Schering», «Bayer», «Schering – Ploug» (Германия), «Ranbaxy, Lupin, Microlabs, Glenmark, Agio» (Үндістан), Борисовский ЗМП (Белоруссия), Борщаговский ХФЗ, «ФФ Дарница» (Украина), «Schering» (Италия), Таллин зауыты АҚ (Эстония), «Gedeon Richter» (Венгрия), «Lek, KRKA» (Словения).

Келтірілген мәліметтерден жұмсақ дәрілік қалыптардың тіркелген барлық санының 92% жақын және алыс шетелдерден импортталатыны көрініп тұр.

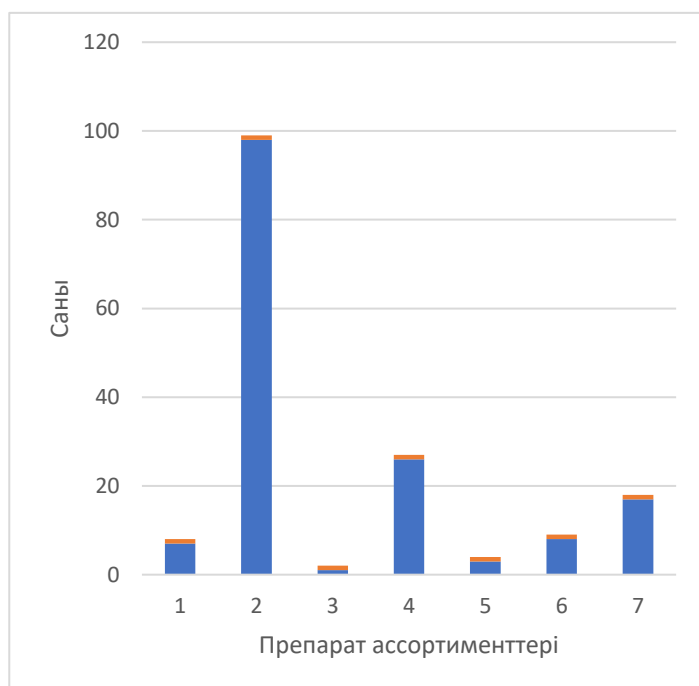
Отандық өндірушілер: Нобел АФФ, Шаншаров-Фарм, Фармация 2010 және басқалар шығаратын жақпамайлар көлемі 51-кестеде көрсетілген.

Кесте 51 – ҚР нарығындағы жұмсақ дәрілік құралдардың отандық өндірушілері

№	Компания атауы	Жұмсақ дәрілік түр саны	Жақпамай саны	Үлесі, %
1	АО «Нобел АФФ»	10	3	2,4
2	ТОО Шаншаров-Фарм	8	6	1,91
3	ТОО Фармация 2010	10	9	2,4
4	ТОО Досфарм	1	1	0,2
5	ПК «Фирма Кызылмай»	2	1	0,4
6	ТОО «Промышленная микробиология»	1	1	0,2
7	АО «Химфарм»	2	1	0,4

Жақпамайларды сегменттеу анатомиялық-терапиялық-химиялық жіктеу бойынша жүзеге асырылды. ҚР фармацевтикалық нарығының жұмсақ дәрілік препараттар ассортиментінің құрылымында бірінші орынды – «Тері ауруларын емдеуге арналған препараттар» тобы алады - 98 (60,1%). Екінші орында – «Сүйек-бұлшықет жүйесі ауруларын емдеуге арналған препараттар» тобы - 26 (16,04%). Үшінші орында – «Жүрек-тамыр жүйесі ауруларын емдеуге арналған препараттар» тобы, оның 17 атауы бар (10,5%) [155].

Жақпамайлар ассортиментінің құрылымының диаграммасы 45-суретте көрсетілген.



Диаграммада белгіленіуі

- 1 – с жүрек-қантамыр жүйесіне әсер ететін заттар;
- 2 – d дерматологиялық заттар;
- 3 – l антинеопластикалық және иммуномодуляциялық заттар;
- 4 – m тірек-қимыл аппаратына әсер ететін заттар р паразитке қарсы заттар, инсектицидтер және репелленттер;
- 5 – p паразитке қарсы заттар, инсектицидтер және репелленттер r тыныс алу жүйесіне әсер ететін заттар;
- 6 – r тыныс алу жүйесіне әсер ететін заттар;
- 7 – s сезім мүшелеріне әсер ететін заттар
- 8 – v түрлі құралдар.

Сурет 45 – Жақпамайлар ассортиментінің құрылымының диаграммасы

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 фармацевтикалық нарығында жұмсақ дәрілік препараттар жеткілікті ассортиментте және мөлшерде ұсынылған. Бірақ отандық өндіріс тек 8% - ды ғана құрайды. Отандық өндірушілерге жақпамайлар, гелдер, кремдер, линименттер мен пасталар түрінде жаңа препараттарды әзірлеу, өндіру және оларды нарыққа енгізу бойынша назар аудару қажеттілігі туындап отыр. Бұл топтың даму тенденциялары заманауи фармацевтиканың соңғы жетістіктерін біріктіретін жұмсақ дәрілік қалыптар түрінде дәрілік препараттарды дамыту бағыттарын талап етеді.

5.2 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың құрамын және технологиясын жасау

Денсаулықты сақтау қажеттілігінің артуына байланысты жаңа тиімді дәрілік құралдарды алу өзекті мәселе болып табылады. Өсімдік фармацевтикалық препараттардың артықшылығы – тиімді әсерімен, төмен уыттылығымен және айқын жанама әсерлерінің болмауымен түсіндіріледі, бұл оларды көптеген аурулардың алдын алу және ұзақ мерзімді емдеу үшін қолдануға мүмкіндік береді.

Теріні қалпына келтіретін және жұмсартатын әсері бар қазіргі кездегі дәрілік құралдардың арасында синтетикалық дәрілік құралдар басым. Осы орайда, өзінің тиімділігімен, қауіпсіздігімен сипатталатын дәрілік өсімдік шикізатына негізделген дәрілік препараттар бірқатар артықшылықтарға ие.

Жоғарыда аталған факторларды ескере отырып, алынған дәрілік өсімдік шикізатына негізделген жаңа дәрілік зат – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясымен жақпамай дайындау технологиясын жасау мақсаты алдымызға қойылды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясымен жақпамай дайындау ҚР МФ I, 1 т. жергілікті қолданылатын жұмсақ дәрі-дәрмектерге қойылатын талаптарды орындай отырып жүргізілді.

Жақпамайлар технологиясында негіздердің рөлі маңызды, себебі олар қажетті консистенцияны, тұрақтылықты және терапевтік әсерді қамтамасыз етеді [156]. Негіздер табиғатына қарай табиғи және синтетикалық, ал құрамына байланысты гидрофильді, гидрофобты және дифильді болып бөлінеді. Қазіргі таңда эмульсиялық негіздер олардың физика-химиялық қасиеттері мен тұрақтылығына байланысты кеңінен қолданылады [157, 158]. Май/су типті эмульсиялар теріні ылғалдандырып, дәрілік заттардың жақсы енуіне ықпал етсе, су/май түріндегі эмульсиялар терінің липидтік қабатына ұқсас қорғаныс қабатын түзе алады [159, 160].

Синтетикалық негіздер ішінде вазелин, парафин, полиэтилен гельдері және қосымша заттар (цетил спирті, стеарин қышқылы) жиі қолданылады. Олар теріге жақсы жағылады, тотықпайды, ыдырамайды және майлы із қалдырмайды. Алайда кейбір синтетикалық негіздер теріде тітіркену немесе сіну қиындығын тудыруы мүмкін [161, 162]. Бұл мәселелерді шешуде ши майы тиімді, себебі ол теріні ылғалдандырып, жұмсартқыш және тыныштандырғыш әсер көрсетеді, жақпамайлардың қолдану тиімділігін арттырады [163].

Жақпамай дайындау үшін оңтайлы жақпамай негізін таңдауда фармацевтикалық тәжірибеде кеңінен қолданылатын қосымша заттарды қолдану мүмкіндігі зерттелді. Белсенді әсер ететін және қосымша заттардың физика-химиялық қасиеттерін зерттеу негізінде жақпамай дайындау үшін бірқатар негіздер қарастырылды.

Қосымша заттардың әртүрлі үйлесімін қолдана отырып, өсімдік фармацевтикалық субстанциямен жақпамайдың 10 лабораториялық үлгілері дайындалды. Жақпамайдың құрамдары 52-кестеде келтірілген.

Кесте 52 – Экспериментальды жақпамай үлгілері

№	Жақпамай компоненттері	Үлгілер									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
2	Димексид								5,0	5,0	
3	Ақ медициналық вазелин	14,0	52,0		47,5		20,0	15,0	45,0	45,0	45,0
4	Вазелин майы	11,0				26,0	10,0	15,0			
5	Цетил спирті	6,0									
6	Оливем 1000	4,0					6,0	4,0			
7	Эмульгатор Т-2		9,0		7,5				10,0	10,0	
8	ПЭО-400			68,0							
9	ПЭО-1500			22,0							
10	Цетилстеарил спирті							6,0			
11	Метилцеллюлоза					4,0					
12	Ши майы						6,0		4,0		
13	Глицерин					10,0					
14	Аэросил				5,0						
15	Сусыз ланолин										45,0
16	Тазартылған су	55,0	29,0		30,0	50,0	48,0	50,0	26,0	30,0	
Жалпы		100,0									

Жақпамай үлгілері келесі технология бойынша дайындалды:

Үлгі 1. Қажетті мөлшерде ақ вазелин, вазелин майын және оливем-1000 өлшеп алып, 65-70°C-қа дейін қыздырылған су моншасында араластыра отырып балқытылды. Кейін балқыған массаға цетил спиртіні қосып, біртекті қаймақ тәрізді масса түзілгенше араластырылды. Алынған массаға 65-70°C-қа дейін қыздырылған су қарқынды араластырыла отырып қосылды. Негіз дайындау кезінде температуралық режимді қатаң сақтау қажет. Дайын болған негіз құтыға салынып, бір тәулікке қалдырылды. Келесі күні негізге *Nicotiana Tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, біртекті масса алынғанға дейін араластырылды.

Үлгі 2. Электронды таразыда қажетті мөлшерде шикізат өлшеніп алынды. Су моншасын 90°C-қа дейін қыздырып, оның ішіне қыздыру үшін фарфор табақшасы, келі салынды және стаканда 15 мл су өлшеп алынды. Бірінші кезекте өлшеп алынған 9,0 г эмульгатор Т-2 балқытылды, оның үстіне 52,0 г вазелинді қосып, біртекті ерітінді алынғанша араластырып балқытылды. Алынған сұйық масса қыздырылған келіге құйып алынды. Оған су моншасында қыздырылған 14,0 мл су келісаппен араластыра отырып қосылды. Біртекті масса алынғанша қарқынды түрде араластырылды. Дайын болған масса флаконға салынды және 1 тәулікке қалдырылды.

Таразыда 10,0 г *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясын өлшеп, алдын ала дайындалған негізге араластыра отырып енгізілді. Біртекті масса болғанға дейін араластырып, дайын масса флаконға салынды.

Үлгі 3. Электронды таразыда 68,0 г ПЭО-400, 22,0 г ПЭО-1500 өлшеніп алынды және су моншасында 70°C-қа дейін қыздырылды. Қыздырылған фарфор табақшасына ПЭО-1500 салып балқытып, ПЭО-400 -ді қосып, біртекті масса алынғанша араластырылды, алынған сұйық масса қыздырылған келіге құйылды. Келідегі массаға 10,0 г *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, біртекті жақпамай дайын болғанша араластырылды.

Үлгі 4. 60-70°C температурада ақ вазелин, эмульгатор Т-2 су моншасында балқытылып, 40-45°C температураға дейін үздіксіз араластыра отырып эмульсияланды. Аэросил мен 40-45°C-тағы тазартылған су бөлек араластырылып, балқымамен біріктіріліп, біртекті масса болғанға дейін араластырылды. Келідегі массаға 10,0 г *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, біртекті жақпамай дайын болғанша араластырылды.

Үлгі 5. Электронды таразыда қажетті мөлшерде қосымша заттар өлшеп алынды. Су моншасын қосып, 50,0 мл тазартылған су өлшеніп, стаканда 65-70°C-қа дейін қыздырылды. Келіге өлшенген метилцеллюлозаны салып, оған қыздырылған судың жартысын құйып, 30-40 мин. бойы ісіндіруге қалдырылды. Ісіндірілген метилцеллюлозаға бөлме температурасындағы судың қалған бөлігі мен глицерин, вазелин майы араластырыла отырып қосылды. Дайын болған негізге *Nicotiana tabacum L.* өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, біртекті масса дайындалғанға дейін араластырылды.

Үлгі 6. Көрсетілген мөлшерде таразыда өлшеп алынған ақ вазелин, вазелин майы мен оливем-1000 су моншасында 65-70°C -та (температуралық режимді сақтай отырып) балқытылды. Толық еріген соң, ши майын қосып, қаймақ тәрізді біртекті масса алынғанша араластырылды. Қыздырылған суды порциямен бөлшектеп қоса отырып, эмульсияланды. Дайын болған негізге *Nicotiana Tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, араластырылды.

Үлгі 7. Көрсетілген мөлшерде өлшенген ақ вазелин және вазелин майы, оливем-1000 фарфор табақшаға салынды, 65-70°C температурада оливем-1000 толық ерігенше су моншасында қыздырылды. Содан кейін цетилстеарил спиртін қосып, ерігенше араластырылды. Сонан соң массаға қажетті мөлшерде 65-70°C қыздырылған суды бөлшектеп қосып, әр порциясы миксермен араластырып эмульсияланды. Негізді дайындау 65-70°C температуралық режимді қатаң сақтай отырып жүргізілді. Негіздің компоненттері толықтай таралуы үшін мұқият араластырып, дайын болған негіз бір тәулікке қалдырылды. Дайын болған негізге *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, араластырылды.

Үлгі 8. Көрсетілген мөлшерде өлшеп алынған эмульгатор Т-2 мен ши майын фарфор табақшасымен су моншасында балқытып алып, ақ вазелин қосып 90°C-та араластырылды. Толық балқыған соң қыздырылған келіге ауыстырып салып, қыздырылған суды порциямен қоса отырып негіз дайындалды. Дайын болған негізге димексид пен *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, эмульсияланды.

Үлгі 9. Қажетті мөлшерде өлшеп алынған эмульгатор Т-2 фарфор табақшасымен су моншасында балқытылып, ақ вазелин қосып 90°C-та араластырылды. Толық балқыған соң қыздырылған келіге көшіріп, қыздырылған суды порциямен қоса отырып негіз дайындалды. Дайын болған негізге димексид пен *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, эмульсияланды.

Үлгі 10. Есептелген мөлшерде таразыда өлшеп алынған ақ вазелин мен сусыз ланолин су моншасында 40-45°C -та балқытылды. Балқытылған негізге *Nicotiana Tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, біртекті болғанша араластырылды.

Ең оңтайлы негізді таңдау үшін алынған жақпамайлар консистенциясы, майлылығы, жағылу сипаты бойынша салыстырылды. Дайындалған негіздердің сапасын салыстырмалы бағалау нәтижелері 53-кестеде көрсетілген.

Кесте 53 – Жақпамай үлгілерінің салыстырмалы сипаттамасы

№	Сипаттамалары
1	2
1	Ақшыл-сарғыш түсті, тұтқыр консистенциялы, әлсіз <i>Nicotiana Tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының спецификалық иісі бар. Жағылуы қиын, біртекті емес
2	Ақшыл сарғыш түсті, қаймақ тәрізді майлы жақпамай. Жағылғанда майлы із қалдырады.

53-кестенің жалғасы

1	2
3	Ақшыл-сары түсті, <i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының спецификалық иісі бар. Құрамы тұрақсыз, гель тәрізді масса, бөлме температурасында май және негіз бөлініп кетті.
4	Ақшыл-сары түсті, өзіне тән иісі бар майлы консистенциялы жақпамай. Теріге тез сіңеді, майлы із қалдырады.
5	Ақшыл-сары түсті, гель тәрізді консистенциялы жақпамай. Нашар жағылады, майлы екені байқалады.
6	Сарғыш түсті, қаймақ тәрізді консистенциялы жақпамай. Су қосылған кезде оны жақсы сіңіреді. Оңай жағылады, оливем 1000-нің ерімеген бөлшектері сезіледі. Майлы із қалдырады.
7	Сарғыш түсті, қаймақ тәрізді консистенциялы жақпамай. Оливем 1000-нің ерімейтін бөлшектері сезіледі, жағылуы нашар. Майлы із қалдырады.
8	Ақшыл-сары түсті, Ши майына тән иісі бар, майлы консистенциялы. Теріге тез сіңеді, майлы із қалдырады.
9	Ақшыл-сары түсті, <i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясына тән иісі бар, теріге тез сіңеді, біртекті жағылады. Майлы із қалдырмайды.
10	Сары түсті, әлсіз <i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының және сусыз ланолиннің спецификалық иісі бар, майлы консистенциялы жақпамай. Теріге баяу сіңеді, майлы із қалдырады.

Дайындалған 10 жақпамай үлгілерінің ішінен консистенциясы, жағылуы бойынша қанағаттанарлық көрсеткіштерге ие 4, 8, 9, 10 үлгілер биофармацевтік зерттеулер жүргізу мақсатында таңдалып алынды.

5.3 Жақпамай негізін таңдау бойынша биофармацевтік зерттеу

Жараларды жазатын, теріні қалпына келтіретін әсері бар тиімді дерматологиялық өсімдік фармацевтикалық препараттарды әзірлеу көптеген жылдар бойы медицинаның өзекті мәселелердің бірі болып табылады. Импортталатын бірқатар дәрілік препараттарды алмастыру және жергілікті шикізат негізінде отандық бірегей препараттарды жасау мақсатында *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясымен жақпамай құрамын жасау үшін кешенді зерттеу жүргізілді.

Жақпамай негіздерінің ішінен оңтайлы үлгіні таңдау үшін гелге тікелей диффузия әдісін қолдана отырып, биофармацевтік зерттеулер жүргізілді.

Әдістеме: Тазартылған судың қажетті мөлшерінде (100 мл) агар-агарды қосып, баяу қыздырылды. Агар толығымен ерігенше араластырылды. Бұл процесс 85-90°C температурада орындалды. Агар ерітіліп болғаннан кейін буферлік ерітінді (HCl) қосылды. рН деңгейі 6.5-7.5 аралығында реттелді. Дайындалған агар қоспасы стерильді контейнерлерге құйылды. Контейнерлер автоклавта 121°C температурада 15-20 минут стерилденді. Стерильденген агарды ыстық күйінде (50-60°C) Петри табақшаларына құйылды. Агар ерітіндісі (бірінші порция) қатып қалғаннан кейін оның бетіне әрбір табақшаға үш цилиндр (сыртқы диаметрі 8 мм және биіктігі 10 мм дейінгі шыны) орналастырылды және ерітіндінің екінші қабаты құйылды. Агар қатып қалғаннан кейін цилиндрлер

байқап алынды және пайда болған ойықтарға зерттелетін жақпамай үлгілері салынды.

Жақпамай үлгілерін агар гелі табақшаларындағы ойықтарға шыны таяқша арқылы енгізілді. Табақшалар нөмірленді, 37°C температурадағы термостатқа салынды. Дәрілік зат жақпамайдан босай отырып, реактивпен боялған аймақ түзіп, агар гельге диффундирленеді. Сызғыштың көмегімен 1, 2 және 3 сағаттан кейін боялған аймақтың диаметрін өлшейді. Қажет болған жағдайда (эллипс пайда болған кезде) үлкен және кіші диаметрді өлшейді және боялған аймақ диаметрінің орташа мәнін анықтайды.

Жұмсақ дәрілік қалыптың композициялық құрамын жасау кезінде жақпамай негізінің компоненттерін мұқият таңдау – дәрілік қалыптың белсенді заттарының бөлінуіне, яғни, терапевтік әсердің көріну дәрежесіне тікелей әсер ететіндігін ескеру қажет.

Белсенді заттардың босап шығу дәрежесін анықтау бойынша биофармацевтік зерттеулер жүргізу үшін дайындалған 10 жақпамай үлгілерінің ішінен консистенциясы, жағылуы бойынша қанағаттанарлық көрсеткіштерге ие 4 үлгі таңдалып алынды.

Жақпамай үлгілерін агар гелі табақшаларындағы ойықтарға шыны таяқша арқылы енгізілді. Табақшалар нөмірленді, 37°C температурадағы термостатқа салынды. Дәрілік заттың жақпамайдан босап шығып, реактивпен боялған аймақ түзеді. Әр жақпамай моделінің диффузиясының боялған аймақтарының диаметрін 1, 2, 3, 4, 5 және 6 сағаттан кейін өлшенді. Алынған нәтижелер 54-кестеде енгізілді.

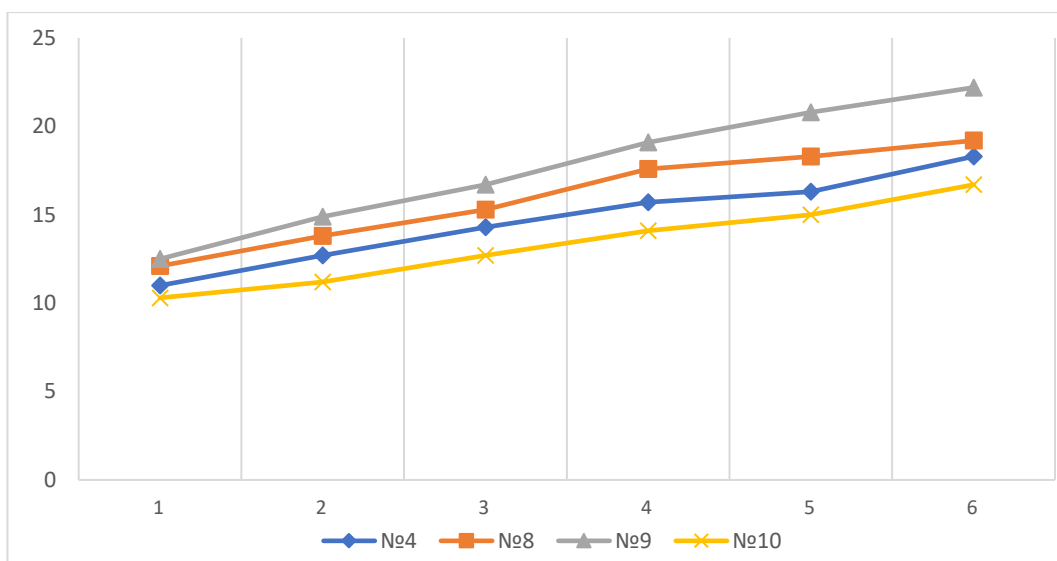
Кесте 54 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының жақпамайлардан босап шығу кинетикасының нәтижелері

№	Боялған аумақтың диаметрі, мм				
	Уақыт, сағат	Жақпамай үлгілері			
		№4	№8	№9	№10
1	1	11,0± 0,58	12,1± 0,55	12,5± 0,38	10,3± 0,52
2	2	12,7± 0,78	13,8± 0,35	14,9± 0,58	11,2± 0,49
3	3	14,3± 0,37	15,3± 0,79	16,7± 0,37	12,7± 0,41
4	4	15,7± 0,4	17,6± 0,69	19,1± 0,79	14,1± 0,32
5	5	16,3± 0,67	18,3± 0,58	20,8± 0,35	15,0± 0,58
6	6	18,3± 0,78	19,2± 0,47	22,2± 0,64	16,7± 0,39

Жақпамай биожетімділігі белсенді компоненттердің агар гельге диффузиясының кинетикасы бойынша бағаланды. Эксперименттер петри табақшаларында гельге белсенді қосылыстардың бөліну дәрежесі, яғни боялған аймақтардың диаметріне қарай бағаланды.

Дайындалған жақпамай құрамдарынан полиқаньқпаған қышқылдардың бөліну нәтижелерінің қисықтары ұсынылды (46-сурет). Боялған аумақтың диаметрі 1 сағаттық тәжірибеден кейін № 10 жақпамай моделінде 10,3 мм, ал №4, №8 және №9 үлгілерде 11,0 - 12,5 мм диапазонында өзгерді. Эксперименттік зерттеудің соңғы кезеңінде алынған нәтижелер бойынша ең көп мөлшерде

белсенді заттардың босатылуын №9 жақпамай моделі көрсетті, көрсеткіш - 22,2 мм құрады. Ал қалған үлгілер нәтижелері 16,3-19,2 мм аралығында болды.



Сурет 46 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының жақпамайдан босап шығу кинетикасы

Белсенді заттардың агар гельге босап шығуын бақылаудың соңғы кезеңінде ең төменгі нәтижені №10 құрам көрсетті.

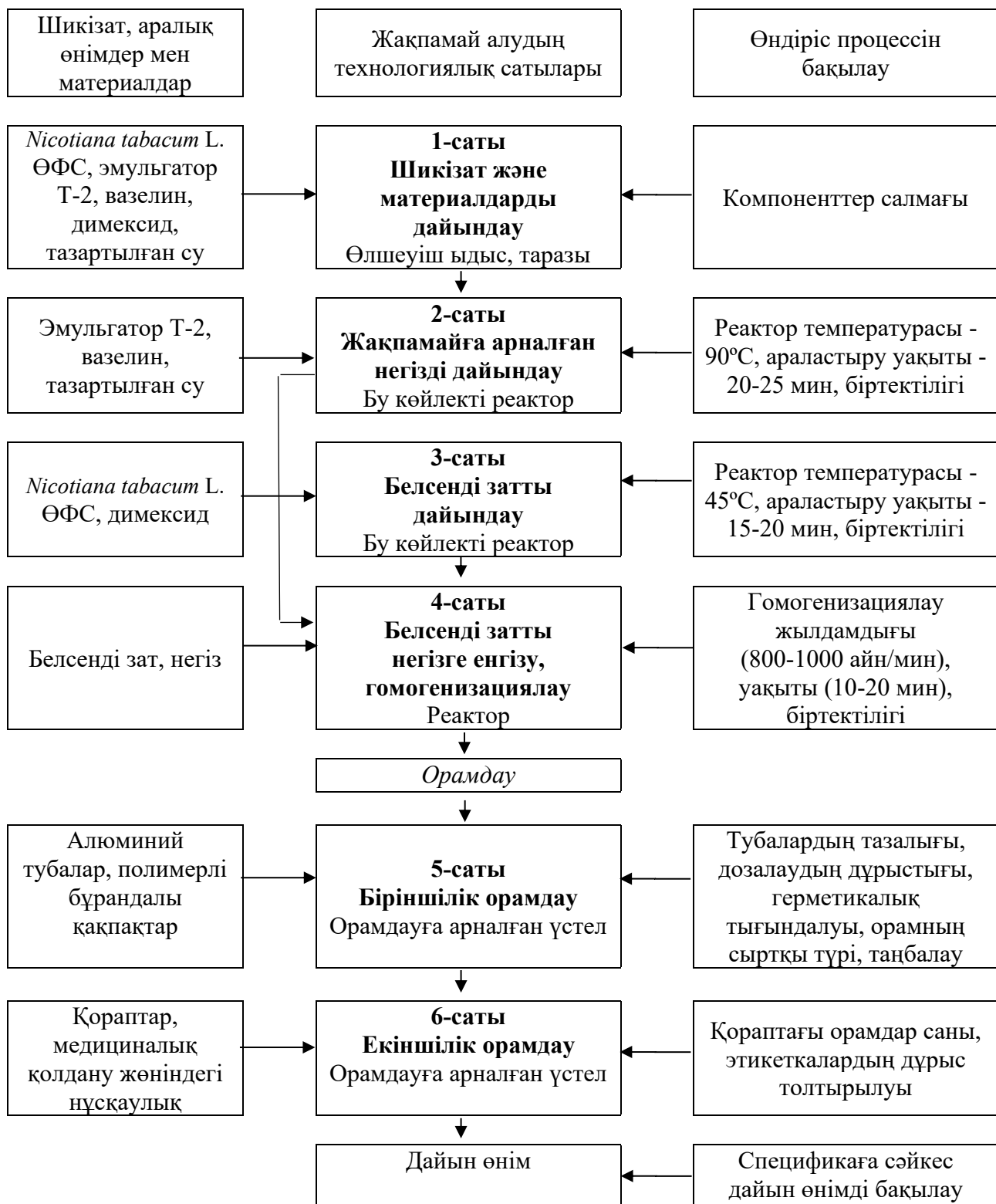
Биофармацевтік зерттеулердің нәтижелерінен *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қолдана отырып, жақпамай дайындау үшін оңтайлы негіз – эмульсиялық негіз деген қорытынды жасалды. Оның құрамында димексид, вазелин, эмульгатор Т-2, тазартылған су болатын эмульсиялық негіздегі жақпамай моделінен (№9) белсенді зат ең көп мөлшерде босап шығатыны анықталды.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесіне сүйене отырып, өзінің біртекті консистенциясы, оңай жағылу сипаты, майлы із қалдырмауы және әсер етуші заттардың босап шығу жылдамдығы мен дәрежесі бойынша зерттелген жақпамайлардың ішінен құрамы төменде келтірілген №9 үлгі таңдалып алынды:

№	Белсенді және қосымша заттар	Масса, г
1	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы	10,0
2	Негіз:	
	Ақ вазелин	45,0
	Эмульгатор Т-2	10,0
	Димексид	5,0
	Тазартылған су	30,0
	Жалпы:	100,0

5.4 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың технологиялық сызбасы

Атқарылған жұмыс нәтижесінде *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайын дайындаудың жалпы технологиялық сызбасы құрастырылды (47-сурет).



Сурет 47 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай дайындаудың жалпы технологиялық сызбасы

Жүргізілген зерттеулердің нәтижелеріне және жалпы ережелер мен эмульсиялық негіздегі жағар майды дайындау бойынша технологиялық процестердің реттілігіне сүйене отырып, әсер етуші заттың концентрациясы 20% болатын жақпамай алудың жалпы технологиялық сызбасы ұсынылды.

Ұсынылған технологияны іске асыру оңай, уақыт пен материалдық және ресурстардың минималды мөлшерін қажет етеді.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайын дайындаудың жалпы технологиялық сызбасы келесі этаптардан тұрады (қосымша жұмыстар, технологиялық процесстер):

1 саты. Жұмыс орны мен жұмыс бөлмесін дайындау. Жұмыс орны мен персоналды және техникалық құралдарды, сонымен қоса, тазартылған суды, ауаны, техникалық киімді, дезинфекциялауға арналған ерітінділерді дайындаудан тұрады.

2 саты. Бастапқы компоненттерді дайындау. Әсер етуші және көмекші заттарды өлшеу жүргізілді. Эмульгатор Т-2, вазелин, димексид және *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының қажетті массасы өлшенді, ал тазартылған судың қажетті мөлшері цилиндрде өлшенді.

3 саты. Жақпамайға арналған негізді дайындау. 90 °С-қа дейін қыздырылған бу көйлекті реакторда алдымен эмульгатор Т-2 балқытылды, толық балқыған соң өлшенген вазелин қосып араластырылды. Балқыған массаны қызып тұрған ыдысқа алмастырып, қыздырылған тазартылған су үстінен бөлшектеп қосылды. Біртекті негіз түзілгенге дейін араластырылып, эмульгирленді.

4 саты. Белсенді затты дайындау. Алдымен бу көйлекті реакторда димексидті жақсы араласуы үшін шамамен 45°С-қа дейін қыздырып, содан соң оған өлшенген *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясын қосып, араластырылды.

5 саты. Белсенді затты негізге енгізу. Алынған белсенді зат қоспасын дайын болған негізге бөлшектеп қоса отырып мұқият араластырылды. Алынған жағар майды гомогенизацияланды. Гомогенизациялау 800-1000 айн/мин жылдамдығында, біртекті масса алынғанға дейін гомогенизацияланды. Сары түсті, өзіне тән иісі бар жақпамай алынды.

6 саты. Дайын өнімді буып-түю, таңбалау және орамдау. Дайын өнім бұралатын полимерлі қақпағы бар ламинирлі тубаларға салынып, қақпақтармен жабылды. Тубалардағы жақпамайлардың массасы бақыланды. Жапсырмалар әзірленді: шикізат пен қосымша заттардың атауы мен мөлшері, дайын өнімнің массасы. Әрі қарай, дайын өнім қораптарға орамдалды. Қораптағы контейнерлердің саны, ҚР НҚ сәйкес жапсырманың дұрыс ресімделуі бақыланады.

Дайын өнімге ҚР МФ және ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығына сәйкес сапа спецификасы жасалды.

5.5 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың сапа көрсеткіштерін анықтау

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 (55-кесте).

Кесте 55 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайдың сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
Сипаттамасы	Ашық сары түсті, өзіне тән иісі бар жақпамай тәрізді масса	ҚР МФ 1 т., 547 б.
Идентификация - Е дәрумені	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болады	ҚР МФ 1 т., 2.2.28 НҚ сәйкес
Қаптаманың ішіндегі массасы	30 г	НҚ сәйкес
Консистенцияның біртектілігі	Біртекті масса	ҚР МФ 1 т.,
рН	рН=6,5-7,5	ҚР МФ 1 т., 2.9.7
Қоспалар	1%-дан артық емес	ҚР МФ 1 т., 2.4.16
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта аэробты бактериялар және саңырауқұлақтар 100-ден артық емес, энтеробактериялар 10-нан артық емес 1 г препаратта <i>P. aeruginosa</i> және <i>S. aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді	ҚР МФ 1 т., 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау - Е дәрумені	1,7%-дан кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.2.28
Орау	30 г-нан полимерлі бұрандалы қақпағы бар алюминий тубаларға орамдалады және әр тубамен бірге қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады	НҚ сәйкес
Таңбалау	Тубаның этикеткасында мемлекеттік және орыс тіліндегі өндіруші мемлекеттің, ұйымның атауы, мекен-жайы, тауардың формасы, тауарлық белгісі, массасы, сақтау шарттары, сақтау мерзімі және дайындалған уақыты көрсетіледі	СТРК 226-200
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттарына сәйкес	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау	Температурасы +15°C-+25°C, салыстырмалы ылғалдылық 60±5% аспайтын, құрғақ және жарықтан қорғалған жерде	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Микробқа қарсы, антиоксиданттық, қабынуға қарсы	НҚ сәйкес

55-кестеден көрініп тұрғандай, *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың сапа көрсеткіштері жоғарыда көрсетілген талаптарға сәйкес екендігін анықталды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың құрамындағы *E дәрумені* (γ - *Tocopherol*) сандық анықтамасын валидациялау

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың құрамындағы *E дәрумені* (γ - *Tocopherol*) сандық анықтамасы Agilent 5977A қос арналы масс-спектрометрмен жабдықталған Agilent 7890B газ хроматографында жүргізілді.

Аналитикалық таразыда өлшенген 0,1 г жақпамай 1,0 мл *этил спиртінде* *P* ерітілді. Алынған ерітінді хроматографиялық талдауға жіберілді. Қайталау саны 5 болды (56-кесте).

Кесте 56 – Жақпамай құрамындағы *E дәрумені* (γ - *Tocopherol*) сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыруын бағалау

Жақпамай құрамындағы <i>E дәрумені</i> (γ - <i>Tocopherol</i>) сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы ($P=0,95$)	
Таңдау нұсқалары X_1 , %	1,80; 1,79; 1,78; 1,81; 1,82;
Таңдама көлемі, n	5
Таңдаманың орташа көрсеткіші, $X_{орташа}$	1,80
Стандартты ауытқу, S	0,134
Стьюдент критеріі, t (95%,4)	2,132
Сенімділік интервалы	0,12
Салыстырмалы қателігі, Δ , %	0,06

56-кестеде көрсетілген қайта құру параметрлеріне сәйкес, жоғарыда аталған әдіс жақсы қайта жаңғыруы туралы қорытынды жасауға болады. *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың құрамындағы *E дәрумені* анықтаудағы орташа қателік $1,8 \pm 0,12\%$ құрайды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың тұрақтылығын анықтау ұзақ мерзімді сынақ әдісімен 24 ай бойына бақыланды.

Жақпамай тұрақтылығын ұзақ мерзімді сынақ әдісімен зерттеу барысында зерттелетін жақпамай $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температурада, $60 \pm 5\%$ ауаның салыстырмалы ылғалдылығында сапалық және сандық анықтау мөлшерлері, микробиологиялық тазалығы белгіленген норма аралығында болды.

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың тұрақтылығын анықтау нәтижелері 57, 58, 59-кестелерінде берілген.

Кестелерден көрініп тұрғандай, сынақ кезеңінде бақыланатын сапа көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Дәрілік препараттың сақталу мерзімі 2 жыл деп белгілеуге болады.

Кесте 57 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың тұрақтылығын сынау нәтижелері, серия 1

Орау: полимерлі бұрандалы қақпағы бар алюминий туба Сынықтың басталу мерзімі: 01.2022 ж. Сынақтың аяқталу мерзімі: 01.2024 ж. Серия: NT001-1											
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Зерттеу кезеңділігі, ай							
				0	3	6	9	12	18	24	
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ 1 т., 547 б.	Ашық сары түсті, өзіне тән иісі бар жақпамай тәрізді масса	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болады	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Қаптаманың ішіндегі массасы		НҚ сәйкес	30 г	29,9	29,8	29,8	29,7	29,7	29,6	29,5	
Консистенцияның біртектілігі		ҚР МФ 1 т., 2.9.7	Біртекті консистенциялы масса болуы қажет	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
рН		ҚР МФ 1 т.	6,5-7,5	6,5	6,6	6,6	6,5	6,5	6,5	6,5	
Микробиологиялық тазалығы		ҚР МФ 1 т., 2.6.12, 2.6.13	1 г препаратта аэробты бактериялар және саңырауқұлақтар 100-ден артық емес, энтеробактериялар 10-нан артық емес. 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау - Е дәруменін (γ - Tocopherol) шаққанда		ҚР МФ 1 т., 2.2.28	1,7%-дан кем емес	1,82	1,82	1,82	1,81	1,81	1,80	1,79	

Кесте 58 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың тұрақтылығын сынау нәтижелері, серия 2

Орау: полимерлі бұрандалы қақпағы бар алюминий туба Сынықтың басталу мерзімі: 01.2022 ж. Сынақтың аяқталу мерзімі: 01.2024 ж. Серия: NT001-2										
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Зерттеу кезеңділігі, ай						
				0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ 1 т., 547 б.	Ашық сары түсті, өзіне тән иісі бар жақпамай тәрізді масса	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болады	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Қаптаманың ішіндегі массасы		НҚ сәйкес	30 г	29,9	29,8	29,8	29,7	29,7	29,7	29,6
Консистенцияның біртектілігі		ҚР МФ 1 т., 2.9.7	Біртекті консистенциялы масса болуы қажет	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
рН		ҚР МФ 1 т.	6,5-7,5	6,5	6,6	6,6	6,5	6,5	6,6	6,6
Микробиологиялық тазалығы		ҚР МФ 1 т., 2.6.12, 2.6.13	1 г препаратта аэробты бактериялар және саңырауқұлақтар 100-ден артық емес, энтеробактериялар 10-нан артық емес. 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау - Е дәруменін (γ - Tocopherol) шаққанда		ҚР МФ 1 т., 2.2.28	1,7%-дан кем емес	1,82	1,82	1,81	1,80	1,80	1,79	1,78

Кесте 59 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамайлардың тұрақтылығын сынау нәтижелері, серия 3

Орау: полимерлі бұрандалы қақпағы бар алюминий туба Сынықтың басталу мерзімі: 03.2022 ж. Сынақтың аяқталу мерзімі: 03.2024 ж. Серия: NT001-3											
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Зерттеу кезеңділігі, ай							
				0	3	6	9	12	18	24	
Сипаттамасы	Температура (25±2)°C; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ 1 т., 547 б.	Ашық сары түсті, өзіне тән иісі бар жақпамай тәрізді масса	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
Идентификация - Е дәрумені		НҚ сәйкес	Концентрленген азот қышқылын тамызғанда қызыл түсті бояу пайда болады	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Қаптаманың ішіндегі массасы		НҚ сәйкес	30 г	29,9	29,8	29,8	29,8	29,7	29,7	29,6	
Консистенцияның біртектілігі		ҚР МФ 1 т., 2.9.7	Біртекті консистенциялы масса болуы қажет	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
pH		ҚР МФ 1 т.	6,5-7,5	6,5	6,6	6,6	6,5	6,5	6,5	6,5	
Микробиологиялық тазалығы		ҚР МФ 1 т., 2.6.12, 2.6.13	1 г препаратта аэробты бактериялар және саңырауқұлақтар 100-ден артық емес, энтеробактериялар 10-нан артық емес. 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау - Е дәруменін (γ - Tocopherol) шаққанда		ҚР МФ 1 т., 2.2.28	1,7%-дан кем емес	1,82	1,82	1,81	1,81	1,80	1,79	1,78	

5.6 *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанция қосылған жақпамай өндірісінің техника-экономикалық негіздемесінің жобасы

Өнеркәсіптік масштабта *Nicotiana tabacum* L. дәндерінен төменгі температурадағы престеу әдісімен алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияны өндірудің орындылығын растау үшін 60-кестеде келтірілген техника-экономикалық негіздемесі есептелді.

Кесте 60 - *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының техника-экономикалық негіздемесі

№	Атауы	Өлшем бірлігі	Тұтыну нормасы	Бағасы, теңге	Жалпы құны, теңге
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	<i>Nicotiana Tabacum</i> L. дәндері	кг	7 000	500	3 500 000
2	Тазартылған су	л	700	150	10 5000
Негізгі шикізаттың жалпы сомасы					3 605 000
ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР					
1	Шыны флакондар	дана	10 000	35	350 000
2	Жапсырма (этикетка)	дана	10 000	5	50 000
3	Негізгі заттардың амортизациясы			40 000	40 000
4	Басқа қосымша материалдар			10 000	10 000
Қосымша материалдардың жалпы сомасы					450 000
БАСҚА ШЫҒЫНДАР					
1	Еңбекақы + шегерімдер				1 200 000
2	Түрлі шығындар				20 000
Басқа шығындардың жалпы сомасы					1 220 000
Соңғы өндірістік өзіндік құн					5 275 000
ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН					
1	Өндірістік өзіндік құн				5 275 000
2	Әкімшілік шығындар		30%		1 582 500
3	Коммерциялық шығындар		20%		1 055 000
Жалпы сомасы					7 912 500
<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының 1 құтысының өзіндік құны					791,25
САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН БАҒА					
1	Жалпы өзіндік құн				7 912 500
2	Рентабельділік		30%		2 373 750
Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы (10 000 бірлік)					10 286 250
<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының 1 құты үшін бағасы					1 028,625

Nicotiana tabacum L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясының құтысының бір бірлігінің өзіндік құны – 791,25 теңге, ал сатуға ұсынылатын құны – 1 028,625 теңге, рентабельділігі 30% болған кезде өтелу мерзімі 3 жыл 5 айды құрайды.

Ары қарай осы өсімдік фармацевтикалық субстанцияның есептелген бағасын негізге ала отырып, *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық

субстанциясы бар жақпамай өндірісінің техника - экономикалық негіздемесі есептелді (61-кесте).

Кесте 61 – *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай өндірісінің техника - экономикалық негіздемесі

№	Атауы	Өлшем бірлігі	Тұтыну нормасы	Бағасы, теңге	Жалпы құны, теңге
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	<i>Nicotiana tabacum</i> L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы	кг	30	102 862	3 085 860
2	Ақ вазелин	кг	135	8 145	1 099 575
3	Эмульгатор Т-2	кг	30	9 890	296 700
4	Димексид	кг	15	8 500	127 500
5	Тазартылған су	л	90	150	13 500
Негізгі шикізаттың жалпы сомасы					4 623 135
ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР					
1	Туба	дана	10 000	97	970 000
2	Қорап	дана	10 000	32	320 000
3	Қолдану жөніндегі нұсқаулық	дана	10 000	9	90 000
4	Скотч	м	10	190	1 900
5	Топтық жапсырмалар (этикетка)	дана	200	2,8	560
6	Гофра қорап	дана	200	150	30 000
7	Басқа қосымша материалдар				30 000
Қосымша материалдардың жалпы сомасы					1 442 460
БАСҚА ШЫҒЫНДАР					
1	Еңбекақы + шегерімдер				1 200 000
2	Түрлі шығындар				40 000
Жалпы сомасы					1 240 000
Соңғы өндірістік өзіндік құн					7 305 595
ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН					
1	Өндірістік өзіндік құн				7 305 595
2	Әкімшілік шығындар		30%		2 191 678
3	Коммерциялық шығындар		20%		1 461 119
Жалпы сомасы					10 958 395
Жақпамайдың 1 құтысының өзіндік құны					1095,84
САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН БАҒА					
1	Жалпы өзіндік құн				10 958 395
2	Рентабельділік		30%		3 287 517
Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы (10 000 бірлік)					14 245 912
Жақпамайдың 1 құты үшін бағасы					1424,59

Фармацевтикалық нарықта өсімдік шикізатынан төменгі температурадағы престоу әдісімен алынған сығындылардың бағасы 1000-нан 2000 теңгеге дейін ауытқиды.

Жақпамайдың бір данасы үшін өзіндік құны 1095,84 теңге, ал көтерме бағасы 1424,59 теңгені құрады. Рентабельділігі 30% болып есептелгендегі *Nicotiana tabacum* L. өсімдік фармацевтикалық субстанциясы бар жақпамай өндірісінің өтелу мерзімі 3 жыл 5 айды құрады.

Осылайша, өнімнің ұсынылған техника-экономикалық негіздемесі өнеркәсіптік масштабта дәрілік заттарды шығарудың орындылығын көрсетеді.

Бесінші бөлім бойынша тұжырымдар:

1. 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.

2. Жұмсақ дәрілік қалыптардың ішінде жақпамайлар жетекші орын алады-39%; кремдер- 28%, гелдер – 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.

3. *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.

4. 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.

5. *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.

ҚОРЫТЫНДЫ

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 престау 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 престау 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) °С 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.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 «Әділетті Қазақстанның экономикалық бағдары» Мемлекет басшысы Қасым-Жомарт Тоқаевтың 2023 жылғы 1 қыркүйектегі Қазақстан халқына Жолдауы https://adilet.zan.kz/kaz/docs/K23002023_1 01.08.2024.
- 2 Габдуллин Е. М., Ермекқызы А., Шаймерденова Ж. Р. Перспективные викарные виды лекарственных растений флоры Казахстана // От растения до лекарственного препарата. – 2020. – С. 292-300.
- 3 Zhakipbekov K. et al. Analysis of the current state of the Pharmaceutical Market of the Republic of Kazakhstan // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2023. – Т. 42, №. 2.
- 4 Добычина А.А. Анализ фармацевтического рынка Республики Казахстан // Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика. – 2022. – С. 52-54.
- 5 Тлеубаева М.И. и др. Анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов растительного происхождения в Республике Казахстан // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2020. – №. 1-1. – С. 567-569.
- 6 Тринеева О.В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №. 4. – С. 180-197.
- 7 Аширов М.З. и др. Семена табака-перспективное сырье для производства лекарственных средств // Фармация Казахстана. – 2019. – №. 4. – С. 12-17.
- 8 Виневский Е.И. и др. Некоторые физико-механические свойства семян и соцветий табака // Инновационные исследования и разработки для научного обеспечения производства и хранения экологически безопасной сельскохозяйственной и пищевой продукции. – 2019. – С. 542-547.
- 9 Бубнов Е.А., Чаленко Г.И. Перспективы использования и методы получения масла из семян табака // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2019. – №. 182. – С. 324-332.
- 10 Плотникова Т.В. Альтернативные способы применения табака и отходов табачного производства // Вопросы. Гипотезы. Ответы: Наука XXI века. – 2017. – С. 117-136.
- 11 Курмаева А.И., Юсупова Р.И., Горелова Е.Г., Галяметдинов Ю.Г. Компоненты на основе природного сырья для косметических средств: растительные масла, учеб. пособие/Казан. нац. исслед. технол. ун-т. - Казань: КНИТУ, 2012. – 115 с.
- 12 Самиева Ж.Т. Возможные аспекты применения табака и его отходов // ISSN 2413-452X. – 2014. – 217 с.
- 13 Raman Manoharlal D. G. V. S. Tobacco and Its Alternative Uses. – StoryMirror Infotech Pvt Ltd, 2023 – 250 p.

- 14 Бровкина Т.В. Краткие редакции Повести о происхождении табака // Человек и событие в исторической памяти: материалы Всероссийской научной конференции. Сыктывкар: КНЦ. – 2017. – С. 104-114.
- 15 Дениз Р. Христофор Колумб, Насирэддин Туси и подлинная история открытия Америки. – 2013 – 264 с.
- 16 Покровская Т. и др. История и практика применения никотина // Евразийский союз ученых. – 2019. – №. 5-1 (62). – С. 58-62.
- 17 Шишкин В.В. Франко-португальская дипломатическая корреспонденция в 1550-х-1570-х гг.(на основе автографов из Санкт-Петербурга) // Люди и тексты. Исторический альманах. – 2018. – №. 11. – С. 177-197.
- 18 Покровская Т. и др. История и практика применения никотина // Евразийский союз ученых. – 2019. – №. 5-1 (62). – С. 58-62.
- 19 Ганцева Х.Х., Габитова Д.М., Садретдинова Л.Д., Сыртланова Э.Р., Ханова А.К., Ахмадуллина Г.Х. Клинические проблемы табакокурения: учебное пособие / ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2018. – 96 с.
- 20 Тишкина А.Г. Александр Гумбольдт и изучение латиноамериканской культуры // Вестник Санкт-Петербургского университета. Науки о Земле. – 2011. – №. 2. – С. 122-128.
- 21 Иваницкий К.И., Хомутова С.А. Закономерности формообразовательного процесса и генетический потенциал *N. Tabacum* // Вопросы. Гипотезы. Ответы: Наука XXI Века. – 2014. – С. 264-285.
- 22 Моисеев И. Табак и табачная индустрия: вчера, сегодня, завтра. – М.: ДМК Пресс. – 2022 – 280 с.
- 23 Sarles S.E., Hensel E.C., Robinson R.J. Surveillance of US corporate filings provides a proactive approach to inform tobacco regulatory research strategy // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Т. 18, №. 6. – 3067 p.
- 24 Landman A., Glantz S.A. Tobacco industry efforts to undermine policy-relevant research // American Journal of Public Health. – 2009. – Т. 99, №. 1. – P. 45-58.
- 25 Барабаш П. Брось курить! НЛП-тренинг. – Питер. – 2021. – 224 с.
- 26 Легенды и мифы о растениях. Легенды Древнего Востока, языческие мифы, античные предания, библейские истории. – Litres, 2014. – 556 с.
- 27 Stewart G. G. A history of the medicinal use of tobacco 1492–1860 // Medical History. – 1967. – Т. 11, №. 3. – P. 228-268.
- 28 COOK A. Plant Technology and Science // Cultural History of Plants in the Seventeenth and Eighteenth Centuries. – 2023. – Т. 4. – 85 p.
- 29 Fors H. Making Sense of the World: The creation and transfer of knowledge // The Routledge Companion to Cultural History in the Western World. – Routledge, 2020. – P. 256-269.
- 30 Adler P.H., Crosskey R.W. World blackflies (Diptera: Simuliidae): a comprehensive revision of the taxonomic and geographical inventory // Zootaxa. – 2019. – Т. 4455, №. 1. – P. 1-144.

- 31 Depta A., Doroszevska T. Diversity of species // Polish Journal of Agronomy. – 2023. – Т. 52, №. 1. – P. 123-135.
- 32 Harder L.D., Johnson S.D. Darwin's beautiful contrivances: evolutionary and functional evidence for floral adaptation // New Phytologist. – 2009. – Т. 183, №. 3. – P. 530-545.
- 33 Ganaie M.M. et al. Family Solanaceae: Taxonomy and modern trends // Annals of plant science. – 2018. – Т. 7, №. 9. – P. 2403-2414.
- 34 Jassbi A.R. et al. Ecological roles and biological activities of specialized metabolites from the genus *Nicotiana* // Chemical Reviews. – 2017. – Т. 117, №. 19. – P. 12227-12280.
- 35 Fricano A. et al. Molecular diversity, population structure, and linkage disequilibrium in a worldwide collection of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) germplasm // BMC genetics. – 2012. – Т. 13. – P. 1-13.
- 36 Gebhardt C. The historical role of species from the Solanaceae plant family in genetic research // Theoretical and Applied Genetics. – 2016. – Т. 129. – P. 2281-2294.
- 37 Da Silva F.R. et al. Genotoxic biomonitoring of tobacco farmers: biomarkers of exposure, of early biological effects and of susceptibility // Journal of hazardous materials. – 2012. – Т. 225. – P. 81-90.
- 38 Колчинский Э.И., Манойленко К.В., Ермолаев А.И. Глава 5 Н.И. Вавилов как протагонист широкого эволюционного синтеза // Saint Petersburg Branch. – 2012. – С. 165.
- 39 Иваницкий К.И., Бучинский А.Ф., Сарычев Ю.Ф. Особенности формообразовательного процесса культуры табака // Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции. СПб., 2013. - Т. 173. –13 с.
- 40 Иваницкий К.И. Внутривидовая дифференциация табака и методы её изучения // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2012. – №. 180. – С. 218-231.
- 41 Сеница Е.А., Лемеза В.А. Этический аспект рекламы табачных изделий как проявление особенностей исторического времени // «Студент: наука, профессия, жизнь»: Материалы VII всероссийской. – 2020. – 221 с.
- 42 Иваницкий К.И. Морфо-биологические особенности и условия формирования сортоформ табака // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2009. – №. 178. – С. 126-145.
- 43 Schiavinato M. et al. Parental origin of the allotetraploid tobacco *Nicotiana benthamiana* // The Plant Journal. – 2020. – Т. 102, №. 3. – P. 541-554.
- 44 Bano N. et al. Genome-wide identification, phylogeny, and expression analysis of the bHLH gene family in tobacco (*Nicotiana tabacum*) // Physiology and Molecular Biology of Plants. – 2021. – Т. 27, №. 8. – P. 1747-1764.
- 45 Саломатин В.А. Научно-методологические аспекты формирования стратегии развития табачной отрасли в России // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2016. – №. 181. – С. 18-24.

- 46 Славянский А.А. и др. Приготовление ароматизаторов для табака на табачных фабриках // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2017. – №. 2. – С. 46-49.
- 47 Иваницкий К.И., Хомутова С.А., Саломатин В.А. Эколого-географическая оценка генофонда мировой коллекции табака // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – №. 2. – 22 с.
- 48 Баранова Е.Г. Коллекция стерильных аналогов сортов табака и её научно-практическое значение // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2019. – №. 182. – С. 365-377.
- 49 Renfroe M.H. Status of Plants in Virginia // Virginia Journal of Science. – 2015. – Т. 66, №. 3. – 1 p.
- 50 Berruezo L.A. et al. Evaluation of tolerance to *Fusarium oxysporum* and *Fusarium solani* in Virginia-type tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) varieties under controlled conditions in Northwestern Argentina. – Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Cuyo, 2021.
- 51 Miceska G., Dimitrieski M. Morpho-biological and technological characteristics of some variety tobacco of the type prilep // Agriculture & Food. – 2022. – Т. 10. – P. 437-444.
- 52 Волкова Т.Ф. Легенды и Сказания о табаке в круге чтения устьцилемских крестьян // Вестник Череповецкого государственного университета. – 2016. – №. 4 (73). – С. 59-65.
- 53 Науменко С.А. и др. Пластичность сортов табака сортотипа Берлей в различных экологических условиях // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2010. – №. 179. – С. 185-188.
- 54 Самиева Ж.Т. Научно-технические основы экологизации возделывания табака (*Nicotiana Tabacum* L.): автореф. дисс. ...док.биолог.наук: 03.02.08: – 2017. – №. 03.02. – 8 с.
- 55 Иваницкий К.И., Виноградов В.А. Основные аспекты селекции табака на комплексную устойчивость к болезням // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2008. – №. 177. – С. 19-30.
- 56 Clement C.R. et al. Cocoteros en las Américas // The Botanical Review. – 2013. – Т. 79. – P. 342-370.
- 57 Popova V. et al. Biologically active components in seeds of three *Nicotiana* species // Industrial Crops and Products. – 2018. – Т. 117. – P. 375-381.
- 58 Aschard H. et al. Evidence for large-scale gene-by-smoking interaction effects on pulmonary function // International journal of epidemiology. – 2017. – Т. 46, №. 3. – P. 894-904.
- 59 Ермакова И.В. Биологические и этологические процессы взаимодействия искусственно измененных организмов с окружающей средой // Общество. Среда. Развитие (Terra Humana). – 2009. – №. 3. – С. 114-122.
- 60 Литовченко А.А., Морозова О. В. Состояние борьбы с контрабандой наркотических средств, психотропных и сильнодействующих веществ, их

прекурсоров и аналогов на южных рубежах Российской Федерации // Международное сотрудничество евразийских государств: политика, экономика, право. – 2019. – №. 4. – С. 111-122.

61 Li Z. et al. Evaluation of seed quality based on changes of internal substances during tobacco seed (*Nicotiana tabacum* L.) development // Plant Growth Regulation. – 2018. – Т. 86. – P. 389-399.

62 Zagà V., Marinangeli F., Cattaruzza M. S. How and why tobacco cultivation depletes agricultural land // Tabaccologia. – 2023. – Т. 21, №. 3. – P. 22-28.

63 Kishore K. Monograph of tobacco (*Nicotiana tabacum*) // Indian Journal of Drugs. – 2014. – Т. 2, №. 1. – P. 5-23.

64 Kienle U., Manos B., Jungbluth T. Alternatives to Tobacco cultivation—Towards an evidence based approach // Land Use Policy. – 2015. – Т. 45. – P. 199-203.

65 Саломатин В. А., Исаев А.П., Романова Н.К. Функционирование производства и рынка табачной продукции в российской федерации: уровень и тенденции развития // Вопросы. Гипотезы. Ответы: наука XXI века. – 2013. – С. 114-139.

66 Омарова М.Н. и др. Эколого-гигиенические проблемы в районах выращивания табака в условиях Республики Казахстан на современном этапе // Здоровье семьи - 21 век. – 2015. – №. 5. – С. 279-283.

67 Исагалиева А.К. Анализ производства и переработки табака // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – №. 7-4. – С. 50-52.

68 Саломатин В.А., Романова Н.К., Шураева Г.П. Формирование и развитие табачного рынка в условиях импортозамещения табачных сырьевых ресурсов в России // Экономика и бизнес: теория и практика. – 2016. – №. 1. – С. 102-108.

69 Badillo-Sanchez D. et al. Botanical collections as an opportunity to explore nature through the time: An untargeted metabolomic study in historical and modern *Nicotiana* leaves // Journal of Archaeological Science. – 2023. – Т. 153. – 105769 p.

70 Казимов Г.А. Влияние различных доз удобрений на динамику роста и урожайности табака // Аграрный вестник Урала. – 2022. – №. 3 (218). – С. 2-12.

71 Баранова Е.Г. Источники повышения качества листьев табака // Решение проблем развития предприятий: роль научных исследований. – 2016. – №. 8. – С. 1-1.

72 Zaprjanova P., Hristozova G. Macroelement content and chemical composition of oriental tobacco varieties grown under the same agro-ecological conditions // Bulgarian Journal of Agricultural Science. – 2018. – Т. 24, №. 5.

73 Liu H. et al. Research and Application of Tobacco Based on Leaf Nicotine Value to Realize Redrying Homogenization Processing // International Journal of Reliability, Quality and Safety Engineering. – 2022. – Т. 29, №. 05. – 2240003 p.

74 Plotnikova T.V., Gvozdetskaya S.V. Role and Efficiency of Retardants in Tobacco-Growing Technology // Russian Agricultural Sciences. – 2023. – Т. 49, №. Suppl 1. – P. 63-70.

75 Popova V.T. et al. Chemical constituents in leaves and aroma products of *Nicotiana rustica* L. tobacco // International Journal of Food Studies. – 2020. – Т. 9, №. 1.

76 Zhai X. et al. Molecular composition of soil organic matter (SOM) regulate qualities of tobacco leaves // *Scientific Reports*. – 2022. – Т. 12, №. 1. – 15317 p.

77 Schmuck B. et al. Strategies for making high-performance artificial spider silk fibers // *Advanced Functional Materials*. – 2023. – 2305040 p.

78 Хомутова С.А. Анализ химико-технологических свойств селекционно-ценных форм табака // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2016. – №. 181. – С. 242-247.

79 Смаилов Э.А., Низамиев А.Г., Ибраев С.А. Развитие экономики Кыргызстана в условиях глобализации // Вестник Ошского государственного университета. – 2016. – №. 4. – С. 144-149.

80 Qiong Y. et al. Analyses of protein, fat and main active components in the seeds of Tobacco (*Nicotiana spp.*) types // *Chinese Tobacco Science*. – 2019. – Т. 40, №. 6. – P. 95-102.

81 Camlica M., Yaldiz G. Analyses and evaluation of the main chemical components in different tobacco (*Nicotiana tabacum L.*) genotypes // *Grasas y Aceites*. – 2021. – Т. 72, №. 1. – P. e389-e389.

82 Саломатин В.А., Шураева Г.П., Ларькина Н.И. Результаты 100-летней деятельности Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий // Итоги и перспективы научных исследований. – 2014. – С. 240-253.

83 Самиева Ж.Т. Современные пути решения проблемы повышения рентабельности и экологизации сельскохозяйственного производства и его переработки // Наука. Образование. Техника. – 2019. – №. 2. – С. 121-127.

84 Смаилов Э.А., Самиева Ж.Т., Абдуллаева Р.А. Влияние типа почв и ее влажности на динамику накопления никотина в листьях различных сортов табака (*Nicotiana tabacum L.*) // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2019. – №. 6 (176). – С. 36-46.

85 Смаилов Э.А., Абдулхаким М.И. На-на технологии в создании лекарственных и парфюмерных изделий // Наука и новые технологии. – 2010. – №. 2. – С. 111-115.

86 Попова Н.В., Пережогина Т.А. Пути эффективного использования табачного растения и отходов его промышленного и сельскохозяйственного производства для народного хозяйства России // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2012. – №. 180. – С. 394-401.

87 Гнучих Е.В., Самойленко Н.П., Ястребова А.И. О деятельности технических комитетов по стандартизации МТК и ТК 153 «Табак и табачные изделия» // Инновационные исследования и разработки для научного обеспечения производства и хранения экологически безопасной сельскохозяйственной и пищевой продукции. – 2015. – С. 25-28.

88 Винецкий Е.И., Сатина Л.И. Системные исследования агротехнологии производства рассады табака в плёночной теплице // Инновационные исследования и разработки для научного обеспечения производства и хранения

экологически безопасной сельскохозяйственной и пищевой продукции: матер. Междунар. науч.-практ. конф. 06-26 апреля. – 2015. – 240 с.

89 Смаилов Э.А., Самиева Ж.Т. Пути и перспективы научных исследований ТС «Пути и перспективы научных исследований» по переработке табачных отходов // Наука и новые технологии. – 2013. – №. 5. – С. 180-185.

90 Винецкий Е.И., Троцкий О.В., Винецкая Н.Н. Оптимизация параметров универсального рабочего органа для обмолота соцветий высокостебельных культур на корню (На примере табака) // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – №. 179. – С. 1-12.

91 Li Y. et al. Cold stress in the harvest period: effects on tobacco leaf quality and curing characteristics // BMC Plant Biology. – 2021. – Т. 21. – Р. 1-15.

92 Su H. [Retracted] Data Research on Tobacco Leaf Image Collection Based on Computer Vision Sensor // Journal of Sensors. – 2021. – Т. 2021, №. 1. – 4920212 p.

93 Xu G. et al. Transcriptomic insights into the regulatory networks of chilling-induced early flower in tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) // Journal of Plant Interactions. – 2022. – Т. 17, №. 1. – Р. 496-506.

94 Бубнов Е.А., Дон Д.В. Оптимизация режимов очистки семян табака // Новые технологии. – 2020. – №. 5. – С. 13-19.

95 Плотникова Т.В., Сидорова Н.В., Егорова Е.В. Целесообразность использования органоминерального удобрения Стимулайф при выращивании рассады табака (*Nicotiana tabacum* L.) на деградированном питательном субстрате // Проблемы агрохимии и экологии. – 2018. – №. 2. – С. 60-64.

96 Павлюк И.В., Жигалкина Г.Н. Зависимость числа листьев от продолжительности вегетационного периода у новых сортов табака // Наука, техника и образование. – 2018. – №. 8 (49). – С. 62-65.

97 Шураева Г.П., Гвоздецкая С.В., Плотникова Т.В. Вредители табачного сырья, табачных изделий и семян и методы контроля их численности // Приоритетные направления развития науки и образования. – 2019. – С. 147-168.

98 Павлюк И.В., Жигалкина Г.Н., Иваницкий К.И. Итоги сортоиспытаний новых сортов табака в 2015 году // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2016. – №. 181. – С. 263-273.

99 Сидорова Н.В., Плотникова Т.В., Егорова Е.В. Роль современных органических удобрений в технологии выращивания рассады табака на деградированном питательном субстрате // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2019. – №. 3 (56). – С. 58-64.

100 Ashirov M.Z. et al. Possible aspects of the use tobacco seeds as raw materials for production // European research: Innovation in Science, Education and Technology. – 2019. – Р. 67-70.

101 Жигалкина Г.Н., Павлюк И.В. Влияние метеорологических факторов на рост и развитие растений табака (по данным наблюдений на Абинском опытном поле) // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – №. 5. – 3 с.

- 102 Плотникова Т.В. Роль регуляторов роста в улучшении посевных качеств семян табака // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2010. – №. 179. – С. 230-236.
- 103 Kirkova S., Katsarova S., Zlatanov M. Preliminary studies on the consumable properties of tobacco seeds // Journal of Global Biosciences. – 2015. – Т. 4, №. 7. – P. 2888-2892.
- 104 Аширов М.З., Датхаев У.М., Сагиндыкова Б.А., Мырзакожа Д.А., Жакипбеков К.С., Момбеков С.Е. Сравнительный анализ химического состава продукта переработки семян *N. Tabacum* L. // Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика». Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – 2019. – №3 (87). – С. 143-146.
- 105 Sannino M. et al. Effect of mechanical extraction parameters on the yield and quality of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) seed oil // Journal of food science and technology. – 2017. – Т. 54. – P. 4009-4015.
- 106 Mohammad M.T., Tahir N.A. Evaluation of chemical compositions of tobacco (*Nicotiana tabacum* L) genotypes seeds // Annual Research & Review in Biology. – 2014. – Т. 4, №. 9. – P. 1480-1489.
- 107 Dunn J. Tobacco Seeds // Tribal College. – 2018. – Т. 30, №. 1. – P. 55-42.
- 108 Li Z. et al. Identification of oil, sugar and crude fiber during tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) seed development based on near infrared spectroscopy // Biomass and Bioenergy. – 2018. – Т. 111. – P. 39-45.
- 109 Соболева Л.М., Плотникова Т. В. Роль стимулирующих препаратов в преодолении гербицидного стресса при выращивании табака // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2022. – №. 8 (185). – С. 59-65.
- 110 Иваницкий К.И., Кубахова А.А. Глава 18. Биологические ресурсы–источник развития природы. Вид *Nicotiana Tabacum* L // ББК 60 В74. – 2018. – 183 с.
- 111 Shitan N., Hayashida M., Yazaki K. Translocation and accumulation of nicotine via distinct spatio-temporal regulation of nicotine transporters in *Nicotiana tabacum* // Plant signaling & behavior. – 2015. – Т. 10, №. 7. – e1035852 p.
- 112 Özcan M. M. et al. Effect of roasting on the physico-chemical properties, fatty acids, polyphenols and mineral contents of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) seed and oils // Journal of the American Oil Chemists' Society. – 2023. – Т. 100, №. 5. – P. 403-412.
- 113 Самиева Ж.Т., Смаилов Э.А., Абдуллаева Р.А. Агротехнические способы накопления никотина в растении *Nicotiana tabacum* L. // Наука. Образование. Техника. – 2020. – №. 1. – С. 34-42.
- 114 Плотникова Т.В. и др. Использование биологически активных веществ при выращивании табака // Инновационные исследования и разработки для научного обеспечения производства и хранения экологически безопасной сельскохозяйственной и пищевой продукции. – 2015. – С. 166-169.

- 115 Мельникова И.М. и др. Современные медицинские и социальные аспекты потребления табака и никотинсодержащей продукции в подростковой среде // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, №. 3. – С. 90-101.
- 116 Аширов М.З., Датхаев У.М., Мырзақожа Д.А., Сағындықова Б.А. Темекі (*N. Tabacum* L.) өсімдік шикізатының қолданылу аспектілері // ҚазҰМУ Хабаршысы – 2018. – №4. – Б. 185-187. ISSN 2524-0684.
- 117 Zou X. et al. Screening of polyphenols in tobacco (*Nicotiana tabacum*) and determination of their antioxidant activity in different tobacco varieties // ACS omega. – 2021. – Т. 6, №. 39. – P. 25361-25371.
- 118 Ru Q.M. et al. In vitro antioxidant properties of flavonoids and polysaccharides extract from tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) leaves // Molecules. – 2012. – Т. 17, №. 9. – P. 11281-11291.
- 119 Popova V. et al. Extraction products from tobacco—aroma and bioactive compounds and activities // Current Bioactive Compounds. – 2015. – Т. 11, №. 1. – P. 31-37.
- 120 Pehlivan F.E. Vitamin C: An antioxidant agent // Vitamin C. – 2017. – Т. 2. – С. 23-35.
- 121 Аширов М.З., Датхаев У.М., Сағындықова Б.А., Жакипбеков К.С., Момбеков С.Е. Темекі (*N. Tabacum* L.) өсімдік шикізатының дәстүрлі медицинада қолданылуы // «Биология, медицина және фармацевцияны дамыту перспективалары» VI Халықаралық ғылыми конференциясы. Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының хабаршысы. – 2018. – 34 б. ISSN 2306-6822.
- 122 Prignot J.J. et al. Alternative forms of tobacco use // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2008. – Т. 12, №. 7. – P. 718-727.
- 123 Обольский Д.М., Сокольская Т.А., Денисов А.А. Табак настоящий: химический состав, фармакологические свойства и применение в медицине // Фармация. – 2007. – №. 5. – С. 44-48.
- 124 Плотникова Т.В. Информационный материал о возможности применения табака в народной медицине // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий. – 2012. – №. 180. – С. 402-406.
- 125 Xie D. et al. Anxiolytic effect of two tobacco essential oils (*Nicotiana Tabacum* Linn.) on mice // Molecules. – 2021. – Т. 26, №. 14. –4171 p.
- 126 Gu J. et al. Chemical composition of tobacco seed oils and their antioxidant, anti-inflammatory, and whitening activities // Molecules. – 2022. – Т. 27, №. 23. –8516 p.
- 127 Capdesuñer Y. et al. Tobacco Leaf-Surface Extracts: Antimicrobial Potential against Phytopathogenic Fungi and In Vitro Culture Bacterial Contaminants // International Journal of Plant Biology. – 2023. – Т. 14, №. 4. – P. 1017-1033.
- 128 Safitri M.D., Wagiman W., Jumeri J. Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) Analysis for the Identification of Antifungal and Antioxidant in Tobacco Waste Extracts // 8th International Conference of Food, Agriculture and Natural Resource & the Second International Conference of Sustainable Industrial Agriculture (IC-FANRES-IC-SIA 2023). Atlantis Press. - 2024. – P. 113-122.

- 129 Al-Snafi A.E. Pharmacological and toxicological effects of *Nicotiana tabacum* // World Journal of Advanced Pharmaceutical and Medical Research. – 2022. – Т. 3, №. 1. – Р. 6-18.
- 130 Курманбаева М.С. и др. Влияние тяжелых металлов на анатомическое строение соевых бобов // Актуальная биотехнология. – 2016. – №. 1. – С. 64-68.
- 131 Степанова А.А., Чилина Г.А., Баракаева Ф.Р. Сканирующая электронная микроскопия *Aspergillus fumigatus* Fres // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, №. 4. – С. 39-42.
- 132 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы: 1 т. – Алматы: "Жібек жолы" Баспа үйі, - 2009. – Т.1.
- 133 Миронов А.Н. Руководство по проведению неклинических исследований. – М., 2012. – Т. 1. – 944 с.
- 134 Мяделец О.Д. Практикум по гистологии, цитологии и эмбриологии. Учебно-методическое пособие. - Витебск: ВГМУ. – 2010. – Изд. 2. – 440 с.
- 135 Малюгина Е.А., Мазулин А.В. Исследование аллергизирующих свойств масляного экстракта бархатцев прямостоячих // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2015. – С. 139-139.
- 136 Абдыкеримова С.Б., Сакипова З.Б., Кожанова К.К. Изучение антимикробной активности экстрактов *Berberis* // Инновации в здоровье нации. – 2019. – С. 81-83.
- 137 Залепугин Д.Ю. и др. Серасодержащие компоненты сверхкритических экстрактов чеснока и их синтетические аналоги как потенциальные биоциды // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2012. – Т. 7, №. 4. – С. 72-81.
- 138 Борисова М. С. и др. Противоязвенная и противовоспалительная активность тиазолидинона на основе камфоленового альдегида // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38, №. 2. – С. 5-12.
- 139 Jena G.B., Chavan S. Implementation of Good Laboratory Practices (GLP) in basic scientific research: Translating the concept beyond regulatory compliance // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2017. – Т. 89. – С. 20-25.
- 140 European Food Safety Authority. Explanatory statement for the applicability of the Guidance of the EFSA Scientific Committee on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed for GMO risk assessment // EFSA Journal. – 2014. – Т. 12, №. 10. – С. 3871.
- 141 Белокуров С. С. и др. Сравнительный анализ перспективных методов экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т. 8, №. 3. – С. 49-55.
- 142 Дьякова Н.А. Экспериментальный подбор оптимальных технологических параметров ультразвуковой экстракции инулина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, №. 4. – С. 188-193.
- 143 Аширов М.З. и др. *N. Tabacum* L. дәндерінен ультрадыбыстық экстракциялау тәсілімен сығынды алудың оңтайлы параметрлерін анықтау // Астана медициналық журналы. – 2020. – Т. 106, №. 4. – С. 286-292.

- 144 Аширов М.З., Датхаев У.М., Тобагабылова Г.Н., Мартынова И.А. *N. Tabacum* L. дэндерінен ультрадыбыстық экстракт алу // Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Хабаршы №4 (91), 2020. – Б. 186-187.
- 145 Копылов М.В. и др. Кинетика процесса получения горчичного масла методом холодного прессования // Актуальные научные исследования. – 2023. – С. 90-93.
- 146 Фармонов Ж.Б. и др. Получение масел с применением метода холодного прессования // Universum: технические науки. – 2021. – №. 5-5 (86). – С. 21-25.
- 147 Ashirov M. Z. et al. Study of cold-pressed tobacco seed oil properties by gas chromatography method // The Scientific World Journal. – 2020. – Т. 2020, №. 1. – С. 8852724.
- 148 Lu Y. et al. Protective effects of oleic acid and polyphenols in extra virgin olive oil on cardiovascular diseases // Food Science and Human Wellness. – 2024. – Т. 13, №. 2. – С. 529-540.
- 149 Kouli G.M. et al. Olive oil consumption and 10-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence: The ATTICA study // European journal of nutrition. – 2019. – Т. 58. – С. 131-138.
- 150 Тринеева О.В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №. 4. – С. 180-197.
- 151 Альмурзаева А.А., Датхаев У.М., Жакипбеков К.С., Аширов М.З., Датхаева З.А. Конкурентоспособность фармацевтической промышленности: индикаторы и критерии оценки // Фармация Казахстана – 2022. – №2. – С. 4-8. ISSN 2310-6115. DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.26.21.001
- 152 Almurzayeva A., Zhakipbekov K., Ashirov M. Competitiveness of the pharmaceutical industry of Kazakhstan // European Journal Of Clinical Pharmacology, Current Publisher: Springer Heidelberg, Tiergartenstrasse 17, D-69121 Heidelberg, Germany. Pharmacology & Pharmacy, ISSN 0031-6970, eISSN 1432-1041.
- 153 Жетписбаева А.А., Дюсембинова Г.А. Маркетинговый анализ ректальных лекарственных средств в Казахстане // Фармация Казахстана. – 2021. – №. 2. – С. 46-49.
- 154 Қазақстан Республикасының «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімі» - http://register.ndda.kz/category/search_prep 05.04.2023.
- 155 Тулебаев Е.А., Лосева И.В. Состояние фармацевтического рынка лекарственных средств растительного происхождения в Республике Казахстан // Редакційна колегія та оргкомітет: проф. Малий ВВ (голова), проф. Слободя. – 2019. – 245 с.
- 156 Аширов М.З., Датхаев У.М., Сагиндыкова Б.А., Мырзакожа Д.А., Жакипбеков К.С., Момбеков С.Е. Сравнительный анализ химического состава продукта переработки семян *N. Tabacum* L. // «Медицина мен фармацияның заманауи аспектілері: білім, ғылым және тәжірибе» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы. Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Хабаршы 2019. - №3 (87). – Б. 143-146.

157 Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация // Фармация. – 2014. – №. 8. – С. 44-48.

158 Локарев А. В. и др. Разработка и реологические исследования мазей с комплексным экстрактом из ЛРС // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – №. 2. – С. 92-101.

159 Гоголь Е. С. и др. Разработка оригинальных основ для мазей // ББК 52.82 я 431 И 66 Редакционная коллегия. – 2014. – 144 с.

160 Пучкан Л.А., Фуклева Л.А., Бирюк И.А. Современные подходы к разработке мягких лекарственных форм-мазей при создании новых фитопрепаратов // Научный взгляд в будущее. – 2016. – Т. 10, №. 4. – С. 32-36.

161 Локарев А. В. и др. Разработка и реологические исследования мазей с комплексным экстрактом из ЛРС // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – №. 2. – С. 92-101.

162 Деникаева Э. А., Ильина Т. В. Биофармацевтические факторы, влияющие на качество мазей // MODERN SCIENCE. – 2022. – С. 181-185.

163 Огай М.А. и др. Разработка состава и исследование многокомпонентной мази противоотечного и анестезирующего действия // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – №. 1. – С. 147-152.

ҚОСЫМША А

 ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АУЫЛ ШАРУАШЫЛЫҒЫ МИНИСТРЛІГІ АГРОӨНЕРКӘСІПТІК КЕШЕНДЕГІ МЕМЛЕКЕТТІК ИНСПЕКЦИЯ КОМИТЕТІ		REPUBLIC OF KAZAKHSTAN MINISTRY OF AGRICULTURE COMMITTEE OF STATE INSPECTION IN THE AGROINDUSTRIAL COMPLEX	
(1) Экспорттаушы және оның мекен-жайы <i>Name and address of exporter</i> АШИРОВ МУРАТ ЗУЛПИДИНОВИЧ КАЗАХСТАН, г.Алматы, Алмалинский район, Muratbayev 64		(2) ФИТОСАНИТАРЛЫҚ СЕРТИФИКАТ PHYTOSANITARY CERTIFICATE O702/20200117002908734	
(3) Мәлімденген алушы және оның мекен-жайы <i>Declared name and address of consignee</i> Kwansai Gakuin University 1-155 Uegahara 1bancho, Nishinomiya, Hyogo 662-8501, Japan		(4) Кімге: Өсімдіктер карантині және оларды қорғау жөніндегі ұйымына (елі) <i>TO: Plant Protection and Quarantine Organization(s) of (country)</i> ЯПОНИЯ	
(6) Шыққан жері <i>Place of origin</i> РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН		(5) Мәлімденген тасып өкелу пункті <i>Declared point of entry</i> Kwansai Gakuin University	
(7) Мәлімденген тасымалдау тәсілі <i>Declared means of conveyance</i> Авиатранспорт		(8) Өнімнің атауы; орын саны және буып-түюдің сипаттамасы; айрықша белгілер (маркировка); өсімдіктің ботаникалық атауы <i>Name of produce; number and description of packages, Distinguishing marks and botanical name of plants</i>	
Семена душистого табака для посева Пластиковый контейнер - 1 XXX Nicotiana tabacum 500 g		(9) Мәлімденген саны <i>quantity declared</i> XXX XXX XXX XXX XXX XXX XXX XXX XXX	
(10) Жоғарыда көрсетілген өсімдіктер, өсімдік өнімдері немесе басқа да карантинге жатқызылған материалдар тиісті ресми процедураларға сәйкес зерттелді және/немесе талданды және импорттаушы келісуі тарап мәлімдеген карантиндік зиянкес организмдерден таза деп танылды және реттелетін карантиндік емес зиянкес организмдерге арналғандарын да қоса импорттаушы келісуі тараптың қолданысындағы фитосанитарлық ережелеріне сәйкес келеді деп танылды. <i>This is to certify that the plants, plant products or other regulated articles described herein have been inspected and/or tested according to appropriate official procedure and are considered to be free from the quarantine pests specified by the importing contracting party and to form with the current phytosanitary requirements of the importing contracting party, including those for regulated non-quarantine pests.</i>			
(11) Қосымша декларация <i>Additional declaration</i> Зарарсыздандыру <i>disinfection and/or disinfection treatment</i> Берілген жері <i>Place of issue</i> Территориальная инспекция по г.Алматы			
(12) Өңдеу тәсілі / Treatment xxx		Күні/Date 17.01.2020	
(13) Химикат (қолданыстағы зат) / Chemical (active ingredient) xxx		(14) Экспозициясы және температурасы <i>Duration and temperature</i> xxx	
(15) Концентрация / Concentration xxx		(16) Күні / Date xxx	
(17) Қосымша ақпарат / Additional information xxx		Үкілетті инспектордың тегі <i>Name of authorized officer</i> Жуманбекова Айгерім Дулатовна Қолы <i>Signature</i> Ұйымының мөрі <i>Stamp of organization</i>	



AA №1976202

ҚОСЫМША Б

"Масақ ауылдық округі өкімінің аппараты" мемлекеттік мекемесі
Шығыс № 84-02
" 14 " 02 2019 ж.

**Алматы облысы
Еңбекшіқазақ ауданы
Масақ ауылдық округі**

Анықтама

«Ұлттық Медицина Университеті» АҚ 6D074800- «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 1-ші курс докторанты Аширов Мурат Зулпидиновичтың PhD докторлық жұмысын орындау шеңберінде ЖК «Чеботова А.Н.» -нан «Темекі (Дюбек сорты) дәндері» Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданы, Масақ ауылдық округі, Қазтай Ұлтарқов ауылынан алуға және ғылыми тақырыбы негізінде зерттеулерлер жүргізуге рұқсат етеді.

Масақ ауылдық округінің өкімі



Е.Нұрмаханов

И.И. Чеботова А.Н. Ашеба



Орынд: Р.Мансуров
Тел: 8(72776)4-30-98

ҚОСЫМША В



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ТОО «Зерде-Фито»
Шуйншалиев С.А.

«02» 04 2021г.

АКТ

о внедрении фрагмента научно-исследовательской работы
Аширова М.З.

Тема: «Темекі (*Nicotiana Tabacum* L.) дәндерінен фитосубстанция алу технологиясын және оның негізінде дәрілік қалып жасау» («Технология получения фитосубстанции из семян табака (*Nicotiana Tabacum* L.) и создание на ее основе лекарственной формы»).

Наименование предложения для внедрения: «Разработка технологии заготовки семян табака (*Nicotiana Tabacum* L.) по GACP» по теме диссертации «Технология получения фитосубстанции из семян табака (*Nicotiana Tabacum* L.) и создание на ее основе лекарственной формы».

Учреждение, автор: НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», кафедра организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, PhD докторант по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства». Разработчики: Аширов М.З., Датхаев У.М.

Где внедрено: ТОО «Зерде-Фито»

Форма внедрения: Практическое применение способа технологии заготовки семян табака (*Nicotiana Tabacum* L.) по GACP

Эффективность внедрения: внедрение способа технологии заготовки семян табака (*Nicotiana Tabacum* L.) по GACP

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет

Исполнитель:

Аширов М.З.

ҚОСЫМША Г



«__» _____ 20__ г.

АКТ

О внедрении фрагмента научно-исследовательской работы Аширова М.З. «Способ получения густого углекислотного экстракта из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*)» по теме диссертации «Технологию получения фитосубстанции из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*) и создание лекарственной формы на ее основе».

Наименование предложения для внедрения: «Технологию получения фитосубстанции из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*) и создание лекарственной формы на ее основе».

Учреждение, автор: НАО Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра фармацевтической технологии, PhD докторант по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

Где внедрено: ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»

Форма внедрения: Практическое применение способа получения густого углекислотного экстракта из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*) на предприятии ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»

Эффективность внедрения: внедрение нового густого углекислотного экстракта из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*), расширяет ассортимент ТОО «ПЛП» «ЖАНАФАРМ»

Охраноспособность объекта научно-практического внедрения: Планируется получение патента на полезную модель

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет

Генеральный директор
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»

Исполнитель:

Тальянов М.В.

Аширов М.З.

ҚОСЫМША Д


ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ 35232

ӨНЕРТАБЫСҚА / НА ИЗОБРЕТЕНИЕ / FOR INVENTION



(21) 2020/0374.1


(22) 04.06.2020

(45) 13.08.2021

(54) Темекі (*Nicotiana tabacum* L.) дәндерінен көмірқышқылды экстракт алу тәсілі
Способ получения углекислотного экстракта из семян табака (*Nicotiana tabacum* L.)
Method of obtaining carbon dioxide extract from tobacco seeds (*Nicotiana tabacum* L.)

(73) Аширов Мурат Зулпидинович (KZ)
Ashirov Murat Zulpidinovich (KZ)

(72) Аширов Мурат Зулпидинович (KZ) Ashirov Murat Zulpidinovich (KZ)
Датқайев Убайшилла Махамбетович (KZ) Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich (KZ)
Нургозин Талгат Сейтжанович (KZ) Nurgozhin Talgat Seitzhanovich (KZ)
Мырзақожа Дияс Асылбекұлы (KZ) Myrzakozha Diyas Assylbekuly (KZ)
Сагиндықова Баян Ахметовна (KZ) Sagindykova Bayan Akhmetovna (KZ)
Жақипбеков Қайрат Сапарханович (KZ) Zhakipbekov Kairat Saparkhanovich (KZ)
Момбеков Сержан Есімбайевич (KZ) Mombekov Serzhan Yessimbayevich (KZ)
Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы (KZ) Rakhymbayev Nurgali Amanbayuly (KZ)
Сейтова Жанерке Даулетқызы (KZ) Seitova Zhanerke Dauletkyzy (KZ)



ЭЦК коп қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Е. Оспанов
Е. Оспанов
Y. Ospanov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE

ҚОСЫМША Е

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**ПАТЕНТ
PATENT**

№ 9236

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL

 (21) 2023/1223.2

(22) 15.12.2023

(45) 20.12.2024

(54) Темекі *Nicotiana tabacum* L дәндерінен май алу тәсілі
Способ получения масла из семян табака *Nicotiana tabacum* L
Method of obtaining oil from tobacco seeds of *Nicotiana tabacum* L

(73) Аширов Мурат Зулпидинович (KZ)
Ashirov Murat Zulpidinovich (KZ)

(72) Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ) Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich (KZ)
Мырзақожа Дияс Асылбекұлы (KZ) Myrzakozha Diyas Assylbekuly (KZ)
Сагиндыкова Баян Ахметовна (KZ) Sagindykova Bayan Akhmetovna (KZ)
Жакипбеков Кайрат Сапарханович (KZ) Zhakipbekov Kairat Saparkhanovich (KZ)
Сейтова Жанерке Даулетқызы (KZ) Seitova Zhanerke Dauletkyzy (KZ)
Аширов Мурат Зулпидинович (KZ) Ashirov Murat Zulpidinovich (KZ)



ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Е. Оспанов
Е. Оспанов
Y. Ospanov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РПИ «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of RSE «National institute of intellectual property»

ҚОСЫМША Ж

УТВЕРЖДАЮ

ТОО «ARDO-FITO»
 Наименование организации-производителя (заявителя)

Директор

Должность

Подпись

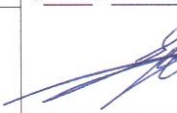

ФИО

АКТ № 1


о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской работы

1. **Наименование предложения:** Способ получения табачного масла из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*).
2. **Тема PhD диссертационной работы:** «Темекі (*Nicotiana Tabacum L.*) дэндерінен фитосубстанция алу технологиясын және оның негізінде дәрілік қалып жасау».
3. **Автор (соавторы) внедрения (ФИО полностью):** Датхаев У.М. – д.фарм.н., профессор, Нургожин Т.С. – д.м.н., профессор, Сагиндыкова Б.А. – д.фарм.н., профессор, Мырзакожа Д.А. – д.х.н., профессор, Аширов М.З. – PhD докторант
4. **Ответственные за внедрение:** Аширов М.З. – PhD докторант
5. **Область применение:** технология фармацевтического производства, фармация, технология лекарственных форм.
6. **Форма внедрения:** технология получения табачного масла методом холодного прессования из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*).
7. **Эффективность внедрения:** предлагаемая технология позволяет получить новую высокоэффективную фитосубстанцию – табачное масло из семян табака (*Nicotiana Tabacum L.*) для фармацевтической промышленности.
8. **Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрения:** Нет

Ответственные за внедрение, исполнитель:

От НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»	От ТОО «ARDO-FITO»
Научные консультанты: д.фарм.н., профессор, Датхаев У.М. _____ д.фарм.н., профессор, Сагиндыкова Б.А. _____ « ____ » _____ 20__ г.	Уполномоченное лицо по качеству ТОО «ARDO-FITO» ФИО <u>Смағамов Е.С.</u> « 14 » _____ 20__ г.
Исполнитель: PhD докторант Аширов М.З. _____ « ____ » _____ 20__ г.	 

ҚОСЫМША И

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальді этикалық комиссия (ЛЭК)	№ 13 (104) отырысы хаттамасынан көшірме

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ
Локальді этикалық комиссиясының (ЛЭК)
№13 (104) отырысы
ХАТТАМАСЫНАН КӨШІРМЕ

Отырыс күні: 25.11.2020ж.

Төрайымы: Алтынбеков С.А. – м.ғ.д., профессор, дипломнан кейінгі білім беру басшысы;
Төрайым орынбасары қызметін атқарушы: Салиев Т.М. - Б.А. Атшабаров атындағы ІМ ҒЗИ-ның басшысы


ЛЭК хатшысы: Онгалова Р.А.

ЛЭК мүшелері:

1. **Рахимов К.Д.** – м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, Клиникалық фармакология кафедрасының меңгерушісі;
2. **Искакова С.А.** – б.ғ.д, Б.А. Атшабаров атындағы ІМ ҒЗИ-ның басшысының орынбасары;
3. **Айтхожин Ғ.К.** – м.ғ.д., № 3 хирургия кафедрасының профессоры;
4. **Устенова Г.О.** - фарм.ғ.д, «Емдік құралдар технологиясы және инженерлік пәндер» кафедрасының меңгерушісі;
5. **Хожаев А.А.** - м.ғ.д., Онкология кафедрасының профессоры;
6. **Аймаханова А.Ш.** - физ.мат.ғ.к., «Биостатистика және ғылыми зерттеу негіздері» кафедра меңгерушісінің м.а.;
7. **Батырбаева Д.Ж.** - м.ғ.к., Б.А. Атшабаров атындағы Іргелі медицина ғылыми-зерттемелік институтының Ғылыми клиникалық және диагностикалық зертханасының меңгерушісі;
8. **Сатбаева Э.М.** - м.ғ.к., ассоц. профессор, «Фармакология» кафедрасының меңгерушісі;
9. **Берилло Д.А.** - фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының меңгерушісі, д.PhD;
10. **Асанова Д.Б.** - Стоматология бойынша интернатура кафедрасының ассистенті;
11. **Қасенов Б.Ж.** - м.ғ.к., «Патологиялық физиология» кафедрасының доценті;
12. **Сейталиева А.М.** – фармакология кафедрасының доценті;
13. **Фахрадиев И.Р.** - Б.А. Атшабаров атындағы Іргелі медицина ғылыми-зерттемелік институтының Эксперименталды медицина лабораториясының меңгерушісі, онколог, жалпы хирург, эндовидеохирург, «Клиникалық анатомия және оперативті хирургия» кафедрасының докторанты;
14. **Богатырева Л.Б.** - Медициналық құқық кафедрасының меңгерушісі, заң басқармасының бас маманы;
15. **Есжанова П.Р.** – Әл-Фараби атындағы ҚазҰлттық университеті, Биотехнология кафедрасының профессоры, х.ғ.к. (келісілген тұлға).

Күн тәртібі мәселелері бойынша ЛЭК отырысына қатысқан мүшелерінің дауыс саны - "12".
Комиссия отырысын өткізу үшін Кворум бар. ЛЭК 17 мүшелерінен – 12 қатысып отыр. Комиссия отырысы күн тәртібінің барлық мәселелері бойынша заңды шешім қабылдауға құқылы.

ҚОСЫМША К

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальная этическая комиссия (ЛЭК)	Заключение

Заключение

Локальная этическая комиссия (ЛЭК)
 НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»

1.	ФИО докторанта	Аширов Мурат Зулпидинович
2.	Специальность (образовательная программа) докторантуры	«6D074800 — Технология фармацевтического производства»
3.	Период обучения в докторантуре	2018-2021 гг.
4.	Тема диссертации, дата утверждения	Тема: «Темекі (Nicotiana Tabacum L.) дәндерінен фитосубстанция алу технологиясын және оның негізінде дәрілік қалып жасау» Дата утверждения: Протокол №1 Научного совета от 31.10.2018 г.
5.	Данные о научных консультантах – Ф.И.О. (при его наличии), должности и места работы, ученые степени, гражданство	Научные консультанты: 1) Датхаев У.М.- д.фарм.н., профессор; 2) Нұрғожин Т.С.-д.м.н., профессор; 3) Мырзақожа Д.А.-д.х.н., профессор; 4) Сағындықова Б.А. – д.фарм.н., профессор.
6.	Объекты исследования	Экстракт и масло
7.	Нарушения в процессе планирования, оценки, отбора и проведения научных исследований	Нарушения не выявлены.
8.	Нарушения в процессе распространения результатов научных исследований	Нарушения не выявлены.



«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ
НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»

Локальная этическая комиссия (ЛЭК)

Заключение

Редакция: 1

Страница 2 из 2

9. Каким образом проводилась защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования (в случае наличия объектов живой природы и среды обитания)?	Защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования проводилась по соблюдению руководств по проведению доклинических исследований лекарственных средств по Миронову А.Н.
---	---

Заместитель председателя ЛЭК

Т.Салиев

Секретарь ЛЭК

Р.Онгалова



ҚОСЫМША Л

УТВЕРЖДЕН

ТОО «DOSFARM»



Внедрение результатов научно-исследовательской работы

Производство фармацевтических препаратов: ТОО «DOSFARM»

Наименование предложения: Оптимизация и технология получения мази на основе масла табака (*Nicotiana tabacum L.*).

Тема PhD диссертационной работы: «Темекі (*Nicotiana Tabacum L.*) дэндерінен фитосубстанция алу технологиясы және оның негізінде дәрілік қалып жасау»

Учреждение, автор:

- Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», специальность 6D074800-«Технология фармацевтического производства» PhD докторант Аширов Мурат Зулпиidinovich.


Область применения: технология фармацевтического производства, фармация, технология лекарственных форм

Форма внедрения: практическое применение мази на основе масла табака (*Nicotiana tabacum L.*).

Эффективность внедрения: предлагаемая технология позволяет разработать новое высокоэффективное лекарственное средство - мазь на основе масла табака (*Nicotiana tabacum L.*) для фармацевтической промышленности.

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрения:
Нет

Ответственные за внедрение, исполнитель:

От НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»	От производство фармацевтических препаратов: ТОО «DOSFARM»
Научные консультанты: д.фарм.н., профессор Датхаев У.М. _____ д.х.н., профессор Мырзакожа Д.А. _____ д.фарм.н., профессор Сагиндыкова Б.А. _____ « » 20 г.	Уполномоченное лицо по качеству ТОО «DOSFARM» Шигаева И.А. _____ « » 20 г.
Исполнитель: PhD докторант Аширов М.З. _____ « » 20 г.	

ҚОСЫМША М

УТВЕРЖДЕН

ТОО «DOSFARM»

наименование организации-производителя (заявителя)

Уполномоченное лицо по качеству



должность

Шигаева И.А.

ФИО

202__ г.

СОГЛАСОВАН

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ (ПРОЕКТ)

Торговое наименование лекарственного препарата:

Антиоксиданттық, микробқа және қабынуға қарсы әсер ететін жақпамай

Мазь антиоксидантного, антимикробного и противовоспалительного действия

Международное непатентованное наименование:

(при его отсутствии – общепринятое (группировочное) наименование, при отсутствии последнего – химическое наименование)

Лекарственная форма: мазь

Дозировка: 10,0 %

Наименование и страна организации-производителя:

ТОО «DOSFARM»

Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения:

ТОО «DOSFARM»

Наименование и страна организации-упаковщика:

ТОО «DOSFARM»

Номер нормативного документа:

НД РК 42-2535-22

Срок введения установлен с

«__» _____ 20__ г.

Вводится впервые

«__» _____ 20__ г.

Срок действия до

«__» _____ 20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА НЕ РАЗРЕШАЕТСЯ

ҚОСЫМША Н

УТВЕРЖДЕН

ТОО «DOSFARM»

наименование организации-производителя (заявителя)

Уполномоченное лицо по качеству

должность

Шигаева И.А.

ФИО



ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ


по производству мази, содержащей масло табака (*Nicotiana tabacum* L.).

Разработчик: PhD докторант НАО
«КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»
специальности «Технология
фармацевтического производства»
Аширов М.З.

Срок действия технологической инструкции до «__» _____ 202__ г.

Алматы 2022 г.

ҚОСЫМША О

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА»	
	Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасы	Енгізу актісі
		Редакция: 1 1 бетін 1 беті



Енгізу актісі

1. Ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелері енгізілетін мекеменің атауы: С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Фармация мектебі, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасы

2. Ұсыныстың атауы: «*Nicotiana tabacum* L. дәндерінен фитосубстанция алу және құрамына фитосубстанция қосылған жақпамай өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесінің жобасы» атты ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін оқытуға арналған дидактикалық материал ретінде қолдану

3. Енгізу саласы: Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасы, 6В07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша фармация Мектебінің 4 курс студенттеріне арналған «Фармацевтикалық өнеркәсіп экономикасы» пәні

4. Енгізу мерзімі: 2024 жыл, қазан айы

5. Енгізу нысаны: дидактикалық материал

6. Оқу үрдісінде қолданылды: 6В07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 4 курс студенттері

7. Енгізуге жауаптылар: Датхаев У.М. – фарм.ғ.д., профессор, Нургожин Т.С. – мед.ғ.д., профессор, Сагиндыкова Б.А. – фарм.ғ.д., профессор, Мырзакожа Д.А. – х.ғ.д., профессор, Аширов М.З. – мед.ғ. магистрі

8. Енгізудің тиімділігі: оқу-әдістемелік жұмыс

9. Енгізу бойынша ұсыныстар: жұмыста дәріс оқу, практикалық сабақтар мен семинарлар өткізу кезінде 6В07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша 4 курс студенттеріне арналған әдістеме мен дидактикалық материал сипатталған.

«С.Ж. Асфендияров атынд. ҚазҰМУ» КЕАҚ,
фармация Мектебі, фармацияның ұйымдастырылуы,
басқарылуы және экономикасы және клиникалық
фармация кафедрасының меңгерушісі,
PhD доктор, қауымд.профессор


К.С. Жакипбеков

ҚОСЫМША П

ONTUSTIK-KAZAKHSTAN
MEDISINA
AKADEMIASY
«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ



SOUTH KAZAKHSTAN
MEDICAL
ACADEMY
АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый проректор ЮКМА,
к.м.н., профессор
Есиркепов М.М. 
« 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Технология сбора и заготовки растительного сырья (семена) *Nicotiana tabacum* L.

Авторы внедрения: Датхаев У.М. – д.фарм.н., профессор, Мырзакожа Д.А. – д.х.н., профессор, Аширов М.З. – магистр мед. наук.


Ответственные за внедрение: Аширов М.З. – магистр мед. наук.

Место внедрений: Республика Казахстан, город Шымкент, ЮКМА, кафедра технологии лекарств и фармакогнозии.


Цель внедрения: Интеграции научно-исследовательской деятельности и обучения.

Результаты внедрения: Технология сбора и заготовки растительного сырья (семена) *Nicotiana tabacum* L. внедрена в учебный процесс образовательной программы «Фармация» по дисциплине «Фармакогнозия» (4-курс).

Члены комиссии:

Заведующая кафедрой технологии лекарств и фармакогнозии, д.фарм.н., профессор 

Сагиндыкова Б.А.

К.фарм.н., и.о. профессора кафедры технологии лекарств и фармакогнозии 

Орынбасарова К.К.



ҚОСЫМША Р

«УТВЕРЖДАЮ»

Заведующая кафедрой фармациии
Казахстанско-Российского
медицинского университета
к.фарм.н. Каюпова Ф.Әлімі

«21» _____ 2021 г.



Акт № 7

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

Кафедра: фармацевтических дисциплин

Исполнитель (и): Датхаев У.М., Жакипбеков К.С., Мырзақожа Д.А.,
Аширов М.З.

Краткая аннотация (наименование, описание, суть внедрения):

Предварительные исследования показали (литературные исследования, патентно-информационные исследования), семена являются хорошим источником п-6 – жирных кислот с хорошей атерогенностью и тромбогенными свойствами, а также природных антиоксидантов. Это масло может найти применение в лечебных целях, подобно другим растительным маслам, таким как масло виноградных косточек. Результаты этого исследования могут иметь значение для разработки функциональных пищевых продуктов, нутрицевтиков или фармацевтических препаратов. Могут быть проведены дополнительные анализы для оценки его преимуществ и определения потенциальной пользы для здоровья человека. Несмотря на такую эффективность, это растение не получило широкого изучения в стране и не вошло в Государственную Фармакопею РК. Поэтому целесообразно стандартизировать растительное сырье семян табака, разработать производственный технологический регламент, представить его в Государственную Фармакопею РК и внести вклад в производство отечественных препаратов, получая качественные экстракты, являющиеся фитосубстанцией для получения лекарственных средств от семян табака.

Научные цели и задачи исследования: Разработка оптимальной технологии получения фитосубстанции из семян табака (*Nicotiana tabacum* L.).

Задачи:

- сбор, сушка и хранение растительного сырья – семена табака;
- морфологическое, анатомическое и гистохимическое исследование растительного сырья – семена табака;
- определение химического состава современными физико-химическими методами;
- составление нормативного документа;
- получение масла методом холодного прессование и экстракция методом CO₂-экстракции;
- статистическая обработка и сравнение результатов фитосубстанции;
- оценка качества полученного фитосубстанции.

Источник идеи/аналог/автор: 1. Самиева Ж. Т. Возможные аспекты применения табака и его отходов. ISSN 2413-452X, 2014, 217 с. 2. Плотникова Татьяна Викторовна. Альтернативные способы применения табака и отходов табачного производства. In: Вопросы. Гипотезы. Ответы: Наука XXI века. 2017. С. 117-136. 3. Бубнов Е. А.; Чаленко Г. И. Перспективы использования и методы получения масла из семян табака. Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института табака, махорки и табачных изделий, 2019, 182: С. 324-332. 4. Бубнов Е. А.; Ларькина Н. И. Семена *Nicotiana tabacum*-источник получения масла методом прессования. Естественные и технические науки, 2018, 10: 78-80. 5. Кравченко Н. В. Выбор оптимальных размеров частиц при совместном экстрагировании различных видов растительного сырья, входящего в состав сборов [Текст] / Н. В. Кравченко, И. А. Муравьев, Ю. Г. Пшуков // Фармация. - 1976. - № 6. - С. 9-13. 6. М. Abbas Ali, М. Abu Sayeed, Rajesh Kumar Roy, Sarmina Yeasmin and Astaq Mohal Khan, 2008. Comparative Study on Characteristics of Seed Oils and Nutritional Composition of Seeds from Different Varieties of Tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) Cultivated in Bangladesh. Asian Journal of Biochemistry, 3: P. 203-212. 7. Аширов М. З., et al. Семена табака-перспективное сырье для производства лекарственных средств. Фармация Казахстана, 2019, 4: С. 12-17.

Форма внедрения (нужное подчеркнуть):

Авторская/модифицированная/заимствованная

Методика/дидактический прием/дидактический материал

для преподавания/оценки

на лекции/семинаре/практическое занятие

Курс, факультет: для обучающихся 4 и 5 курс по специальности «Фармация» по дисциплине «Фармакогнозия» по тематике «Анализ лекарственного растительного сырья, содержащие жирные масла».

Сроки внедрения: февраль 2024 г.

Рекомендации: данной работе описаны методика и дидактический материал, предназначенный для обучающихся 4 и 5 курс по специальности «Фармация» при чтении лекции, проведения практических занятий и семинаров.

Руководитель подразделения, из которого исходит внедрение

Колупова Ф.Е. зав.каф.

(ФИО, должность, подпись)

Ответственный за внедрение

Жаммаганбетова А. секретарь КОП

(из числа авторов, ФИО, должность, подпись)