

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ
«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ

ӘОЖ:615.322:582.97

Қолжазба құқығында

МУКАНОВА АРАЙЛЫМ БЕЙБИТҚЫЗЫ

**Бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) шөбінен жаңа
фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау**

6D110400 – «Фармация» мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:

Ибадуллаева Ғ.С., PhD, қауым.профессор

Датхаев У.М., фарм.ғ.д., профессор

Абдуллабекова Р.М., фарм.ғ.д.

Шетелдік ғылыми кеңесші: Ewa Polezhak, профессор

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2025

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	6
КІРІСПЕ.....	8
1 SCABIOSA ТУЫСЫНА ЖАТАТЫН ӨСІМДІКТЕРДІҢ ДӘРІЛІК ҚҰРАЛДАРЫНЫҢ МЕДИЦИНАДА ҚОЛДАНЫЛУЫ ЖӘНЕ ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ ЗАМАНАУИ КҮЙІ.....	12
1.1 <i>Scabiosa</i> туысына жататын өсімдіктер: таралу ареалы, түрлері, сипаттамасы, химиялық құрамы.....	12
1.2 <i>Scabiosa</i> туысына жататын өсімдіктердің халық және ресми медицинада қолданылуы.....	15
1.3 Өсімдік шикізатынан медицинада қолданылатын биологиялық белсенді заттарды экстракциялаудың дәстүрлі және заманауи әдістері.....	17
1.4 Көмірқышқыл экстрактардың өндірісінің қалдықтарын кешенді өңдеу технологиялары.....	29
1.5 Қазақстан Республикасының микробқа қарсы препараттар нарығына шолу.....	31
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	36
2.1 Зерттеу материалдары.....	36
2.2 Зерттеу әдістері.....	37
3 SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН УЛЬТРАДЫБЫСТЫ ЖӘНЕ МИКРОТОЛҚЫНДЫ ӘДІСТЕР АРҚЫЛЫ ЭКСТРАКТАР АЛУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ЗЕРТТЕУ.....	49
3.1 <i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен экстрактар алу әдістерінің параметрлерін анықтау.....	49
3.2 <i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен ультрадыбыстық және микротолқындық әдістермен алынған экстрактардың химиялық құрамын анықтау.....	62
4 SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН АЛЫНҒАН ЭКСТРАКТАРДЫҢ САПА КӨРСЕТКІШТЕРІ МЕН САҚТАУ МЕРЗІМІН АНЫҚТАУ.....	74
4.1 <i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен алынған экстрактардың сапа көрсеткіштерін анықтау.....	74
4.2 <i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен алынған экстрактардың сақтау мерзімін анықтау.....	87
5 SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН ЭКСТРАКТАР АЛУДЫҢ ҰТЫМДЫ ТЕХНОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ТЕХНИКА–ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ.....	92
5.1 <i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен ультрадыбыстық және микротолқындық экстрактардың ұтымды технологиясын жасау.....	92
5.2 <i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен алынған экстрактарды өндірудің тәжірибелік-өндірістік серияларын валидациялау және технологиялық желілердегі тәуекелдерді бағалау.....	98

5.3	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен алынған экстрактардың техника-экономикалық көрсеткіштерін анықтау.....	110
6	SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН АЛЫНҒАН ЭКСТРАКТАРДЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУ.....	114
6.1	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен алынған экстрактардың қауіпсіздігін анықтау.....	114
6.2	Алынған экстрактардың цитоуыттылығын анықтау.....	121
6.3	Алынған экстрактардың антиоксиданттық белсенділігін зерттеу.....	123
6.4	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен алынған экстрактардың радикалдарға қарсы белсенділігін зерттеу.....	129
6.5	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. шөбінен алынған экстрактардың микробқа қарсы белсенділігін анықтау.....	131
	ТҰЖЫРЫМ.....	143
	ҚОЛДАНЫЛҒАН ДЕРЕККӨЗДЕР ТІЗІМІ.....	148
	ТІРКЕМЕЛЕР.....	158

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылған:

«Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамыту жөніндегі 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспарын бекіту туралы» ҚР Премьер-Министрінің 2020 жылғы 6 қазандағы № 132-ө өкімі

«Денсаулық сақтау инфрақұрылымын дамытудың 2024-2030 жылдарға арналған тұжырымдамасы» ҚР Үкіметінің 2024 жылғы 12 маусымдағы № 454 қаулысы

Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях (ETS 123)

«Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы №ҚР ДСМ-20 бұйрығы (24.05.2023 ж. өзгерістерімен)

«Тірі организмнен тыс (*in vitro*) диагностика үшін дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарға клиникалық зерттеулер, медициналық бұйымдарға Клиникалық-зертханалық сынақтар жүргізу қағидаларын және клиникалық базаларға қойылатын талаптарды бекіту және мемлекеттік қызмет көрсету туралы» ҚР ДСМ 2022 жылғы 7 сәуірдегі №ҚР ДСМ 35 бұйрығы (26.05.2023 ж. өзгерістерімен)

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау мен тасымалдау қағидаларын бекіту туралы» ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы №19 бұйрығы (02.06.2023 ж. өзгерістерімен)

«Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы» ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы

«Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы» ҚР ДСМ м.а. 2021 жылғы 4 ақпандағы №ҚР ДСМ-15 бұйрығы (03.04.2023 ж. өзгерістерімен)

"Дәрілік заттарды таңбалау мен қадағалау және медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы" ҚР ДСМ 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы (13.12.2024 ж. өзгерістерімен)

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2018 жылғы №142 бұйрығының талаптарына сай жергілікті этикалық комитетінің рұқсаты бойынша

ГОСТ Р 53886 – 2010 (ИСО 14669: 1999) Методы определения токсичности по выживаемости морских ракообразных

ГОСТ Р 56931-2016 Вольтамперометрический метод определения содержания ртути

ГОСТ 33824-2016 Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения содержания токсичных элементов (кадмия, свинца, меди и цинка)

ГОСТ Р Вольтамперометрический метод определения содержания свинца

ГОСТ 5717.1-2021 Упаковка стеклянная. Банки и бутылки для консервированной пищевой продукции. Общие технические условия

ГОСТ 12.1.007-76 (Дата актуализации: 01.01.2021) Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности

СТ РК 3636-2020 «Пищевая продукция, продовольственное сырье и продукты детского питания. Определение мышьяка и ртути методом инверсионной вольтамперометрии»

СТ РК 226-2000 Офсеттік, типографиялық немесе трафареттік әдіспен терілген этикеткалар, кольереткалар және жапсырмалар. Техникалық шарттар

СТ РК ГОСТ Р 51958-2010 Тығындайтын полимер құралдар. Жалпы техникалық шарттар

ГОСТ 32517.1-2013 (ISO 2597-1:2005) Методы определения железа общего

ГОСТ 4974-2014 Определение содержания марганца фотометрическими методами

ГОСТ 31382-2009 Медь. Методы анализа

ГОСТ 17261-2008 Цинк. Методы атомно-эмиссионного спектрального анализа

ГОСТ 12353-78 (СТ СЭВ 1506-79) Методы определения кобальта

ГОСТ 13047.1-81 Методы определения никеля

ГОСТ 1129-2013 Масло подсолнечное

ГОСТ Р 7.0.100-2018 Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

авт.	-авторлар
АҚШ	-Америка Құрама Штаттары
Атм	-атмосфера
ББЗ	-биологиялық белсенді заттар
ББҚ	-биологиялық белсенді қоспа
БЖ	-биологиялық жеткіліктілік
Вт	-Ватт
Г	-грамм
ГГц	-гигагерц
ДДҰ	-Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымы
ДЗ	-дәрілік зат
ДҚ	-дәрілік қалып
ДНҚ	-дезоксирибонуклеин қышқылы
ДӨ	-дәрілік өсімдік
ДӨШ	-дәрілік өсімдік шикізаты
ЖҚХ	-жұқа қабатты хроматография
ЖЭСХ	-жоғары эффективті сұйықтық хроматография
ЖЭК	-жергілікті этикалық комитет
КеАҚ	-Коммерциялық емес Акционерлік Қоғам
кГц	-килогерц
Кж	-көмекші жұмыстар
Кз	-көмекші заттар
ҚазҰМУ	-Қазақ Ұлттық медицина университеті
ҚазҰУ	-Қазақ Ұлттық университеті
ҚОМ	-қаптау, орамдау, маркілеу
Л	-литр
М	-метр
Мг	-миллиграмм
мГц	-мегагерц
МЕМСТ	-мемлекеттік стандарт
Мин	-минут
Мкг	-микрограмм
Мкл	-микролитр
Мл	-миллилитр
Мм	-миллиметр
МНА	-Мюллер-Хинтон агары (Mueller-Hinton Agar)
МНВ	-Мюллер-Хинтон бульоны (Mueller-Hinton Broth)
МПа	-мегапаскаль
МТЭ	-микротолқынды экстракциялау
МС	-масс спектроскопия
МФ	-Мемлекеттік фармакопея
НҚ	-нормативтік құжат

Нм	-нанометр
РҚБ	-радикалға қарсы белсенділік
Сағ	-сағат
САЭ	-сумен айдау арқылы экстракциялау
СҮ	-стандарт үлгі
т.б.	-тағы басқа
УАНҚ	-уақытша аналитикалық нормативтік құжат
УДЭ	-ультрадыбысты экстракциялау
УК	-ультрақұлгін
ШРК	-шектік рұқсат етілген концентрация
ЯМР	-ядролық магниттік резонанс
<i>A. baumannii</i>	- <i>Acinetobacter baumannii</i>
АТСС	-Американдық типтегі штамм жинағы (American Type Culture Collection)
ВНА	-бутилгидроксианизол
<i>B. subtilis</i>	- <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	- <i>Candida albicans</i>
CAS-номер	-Chemical Abstracts Service number
CLSI	- Clinical and Laboratory Standards Institute
<i>C. utilis</i>	- <i>Candida utilis</i>
DPPH	- 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикал
<i>E. coli</i>	- <i>Escherichia coli</i>
<i>E. hirae</i>	- <i>Enterococcus hirae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	- <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i>	- <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. haemophilus</i>	- <i>Staphylococcus haemophilus</i>
<i>S. pneumonia</i>	- <i>Streptococcus pneumonia</i>
<i>P. aeruginosa</i>	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SOMO	- Микротолқындық майлы
SOMS	- Микротолқындық спиртті
SOMW	- Микротолқындық сулы
SOUO	- Ультрадыбыстық майлы
SOUS	- Ультрадыбыстық спиртті
SOUW	- Ультрадыбыстық сулы

КІРІСПЕ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

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

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

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

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

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

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

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

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

Зерттеу міндеттері

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

Зерттеу нысандары: дәрілік өсімдік шикізаты - *Scabiosa ochroleuca* L. шөбі; *Scabiosa ochroleuca* L. ультрадыбыстық және микротолқынды әдістерімен алынған қою экстракттары.

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

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

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

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

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

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

Диссертациялық жұмысты қорғауға ұсынылатын мәселелер

- *Scabiosa ochroleuca* L. өсімдік шикізатынан экстракттардың ұтымды технологиясы, химиялық құрамы және дайын өнімдердің тұрақтылығын зерттеу, сақтау мерзімін анықтау нәтижелері.
- *Scabiosa ochroleuca* L. өсімдігінен инновациялық әдістермен алынған экстракттардың қауіпсіздігін бағалау және биологиялық белсенділігін

анықтау нәтижелері. Микротолқынды экстракция әдісімен алынған *Scabiosa ochroleuca* L. қою экстрактысын және ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған *Scabiosa ochroleuca* L. қою экстрактын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі.

Жұмыстың практикалық маңызы және зерттеудің нәтижелерін практикаға енгізу

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

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

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

Докторанттың жеке үлесі

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

Жұмыстың апробациясы

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

- «Биология, медицина және фармацевтианы дамыту перспективалары» (Қазақстан Республикасының Тұңғыш Президенті — Елбасы Қоры мен Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының басшылығымен ұйымдастырылған Жас ғалымдар мен студенттер үшін, Шымкент, 2018);
- «Фармация және мемлекеттің әлеуметтік саясаты» (Душанбе, 2019);
- «Жаһандық ғылым және инновация 2020: Орталық Азия» (Нұрсұлтан, 2020).
- «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ фармацевтикалық технология кафедрасында (Алматы, 2024), «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ Фармация мектебінің ғылыми комитетінде (Алматы, 2024) баяндалды.

Жариялымдар туралы мәліметтер

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

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

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

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

1 SCABIOSA ТУЫСЫНА ЖАТАТЫН ӨСІМДІКТЕРДІҢ ДӘРЛІК ҚҰРАЛДАРЫНЫҢ МЕДИЦИНАДА ҚОЛДАНЫЛУЫ ЖӘНЕ ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ ЗАМАНАУИ КҮЙІ

1.1 *Scabiosa* туысына жататын өсімдіктер: таралу ареалы, түрлері, сипаттамасы, химиялық құрамы

Dipsacaceae тұқымдасына жататын *Scabiosa* туысына 100-ге жуық түр кіреді [2, 3]. *Dipsacaceae* тұқымдасы жайлы алғашқы шолу деректерін 1981 жылы Алиев А.М., Мовсумов И.С. өздерінің еңбектерінде жариялаған [5]. Соңғы 40 жыл ішінде бұл топ өсімдіктерін зерттеу бойынша көптеген жұмыстар жүргізілді.

Scabiosa ochroleuca L. Шығыс және Оңтүстік Африкада (шамамен 8 түрі) [4], Батыс және Шығыс Еуропа елдерінде (Германия, Польша, Румыния, Австрия, Венгрия, Сербия, Болгария, Украина), орта Еуропаның оңтүстігінде, Прибалтикада, Балқан түбегінің солтүстігінде, Азияда (шамамен 12 түрі), Жоңғария-Қашғарияның батысында, Моңғолияның солтүстік-батысында таралған. Ресей флорасында 16 түрі өседі, олардың ішінде ең көп таралғаны бозсары қотырот - *Scabiosa ochroleuca* L. [6-9]. Орталық қара топырақты жер аймағында бұл түр барлық жерде таралған, айтарлықтай шикізат қоры бар [8]. Ол беткейлерде, шалғындарда, бұталардың арасында кездеседі. Бурятия аумағында скабиозаның 2 түрі: *Scabiosa comosa* L. және *Scabiosa ochroleuca* L. [3] кездеседі. *Scabiosa ochroleuca* Жерорта-еуропалық-оңтүстік Сібір-моңғол түрлері Ресейдің еуропалық бөлігінде, Челябинск және Орынбор облыстарында, Башқұртстан Республикасында, Батыс Сібірде (Қорған, Түмен, Омбы, Томск, Новосибирск, Кемерово облыстарында), Алтай және Красноярск аймақтарында, таулы Алтай Республикасында, Орталық Сібірде (Красноярск өлкесінің оңтүстігінде, Тува мен Хакасия) және Шығыс Сібірдің оңтүстігінде Иркутск облысы мен Бурятиядан Сохаға дейін, Моңғолияда кездеседі [7].

Қазақстанда Алтайдан Солтүстік Тянь-Шаньға [7] дейін таралған, Оңтүстік Қазақстан облысындағы (Қаратау жотасы) жоғары өсімдіктер тізіміне *Scabiosa micrantha* Desf (майда гүлді скабиоза), *Scabiosa songorica* Schrenk (жоңғар скабиозасы) жатады [10]. *Scabiosa isetensis* L. сонымен қатар Батыс Қазақстанда да өседі [11].

Орталық Қазақстан флорасының өсімдіктерінің тізіміне (2012 ж. жағдай бойынша) түктілер (*Dipsacaceae*) тұқымдасына мыналар кіреді: *Dipsacus gmelini* M. Bieb. (түкті гмелин), *Scabiosa isetensis* L. (исет скабиозасы), *Scabiosa ochroleuca* L. (бозсары скабиоза), *Dipsacus dipsacoides* (Kar. et Kir.) Botsch.(көкшіл түкті), *Dipsacus laciniatus* L. (қиылған түкті) [12-14]. Орталық Қазақстан Керней ормандарының аумағында, Ұлытау, Бұйратау тауларында дақылды-шөпті-бұталы қауымдастықтардың құрамына кіреді. Көбінесе шалғынды, далалы-шалғынды аймақтарымен, өзен аңғарларымен және өзенаралық ойпаттармен шектеседі. Қазақстандағы *Scabiosa ochroleuca* L. жалпы ауданы 61,3 га,

пайдалану қоры 186,26 центнерді құрайды, мүмкін шикізат жинау көлемі - 111,76 центнерді құрайды [15, 16].

Бозсары қотырот сабағы 40-70 см жететін екі жылдық өсімдік, гүлдері бозғылт сары, жіңішке тамырлы, диаметрі 1 см-ге дейін. Базальды жапырақтары (жеміссіз өркен) жартылай тұтас, тісті, терең бөлінген жұптарда өседі. Шілде-тамыз айларында гүлдейді [3] (сурет 1).



Сурет 1- Бозсары қотырот жер үсті бөлігі

Dipsacaceae тұқымдасы *Scabiosa* туысына жататын өсімдіктердің әр түрін зерттегенде алуан түрлі биологиялық белсенді заттар алынды.

Гараев Е.А. авт. бірге зерттеулері бойынша *Scabiosa caucasica* (кавказдық қотырот) гүлдерінен олеанол қышқылының тритерпеноидын, апигенин флавоноидты агликонын, цинарозид флавоноидты монозидтерін, кверцимеритрин және полюстролизид биозидін бөліп алып, сәйкестендірді. Бөлінген заттарды сәйкестендіру үшін классикалық әдістер, сондай-ақ қазіргі заманғы ЯМР-спектроскопия әдісі қолданылды. Айта кететін жайт, *Dipsacaceae* тұқымдасының тағы бір түрі болып табылатын *S. caucasica* гүлдерінен полюстролизид табылған [17].

Scabiosa micrantha (майда гүлді қотырот) жер үсті және жер асты органдарының химиялық компоненттері зерттелді. Гүлдерінен цинарозид және космосин бөлінді. Тритерпенді сапониндердің сомасы бойынша 3 гликозид табылды. Қышқыл гидролизде олеан қышқылы бөлініп алынған [17].

Азербайжан ғалымдары *Scabiosa bipinnata* (қосқауырсынды қотырот) жер үсті органдарының флавоноидтарын толық гүлдену кезеңінде зерттеді. Нәтижесінде кверцимеритрин, цинарозид анықталды және сәйкестендірілді. Жапырақтар мен сабақтарынан цинарозид бөлініп алынған [18].

Scabiosa argentea (күміс қотырот) жер үсті органдарынан толық гүлдену кезеңінде олеанол қышқылын, лютеолин, кверцетин, гиперозид, цинарозид және кверцимеритрин бөлініп алынды, аминқышқылдық құрамы зерттелді.

Мовсумов И.С. ғалымдармен бірге *Scabiosa hyrcanica* (гиркан қотыроты) тамырынан β -ситостерин стероид, урсол қышқылы, олеанол қышқылы және хедерагенин бөліп алды [19]. *S. hyrcanica* жер үсті бөліктерінен цинарозид, гиперозид және лютеолин-7-о- β -d-глюкорамнозид бөлініп алынған. Тритерпендік сапониндердің бағаналық хроматографиясының қышқыл гидролизінен кейін олеанол қышқылы мен хедерагенин бөлініп алынған [20].

Юсифова Д.Ю. зерттеулерінде *Scabiosa columbaria* (көгілдір қотырот) гүлдері мен тамырларынан урсол қышқылы, цинарозид, гиперозид анықталған. Жапырақтарында цинарозид табылды. Гүлдерінде бес заттан тұратын тритерпенді сапониндер бар. Сонымен қатар, тамырынан β -ситостерин бөлініп алынған [21].

Scabiosa georgica Sulak. (грузиндік қотыроты) жер үсті бөліктерінен флавоноидтар - лютеолин, цинарозид және кверцимеритрин бөлінді. Флавоноидтармен қатар, тритерпенді сапониндер де табылды [22].

Zheng Q. et al. (2004) *Scabiosa tschiliensis* (чилензис қотыроты) шөбінен тритерпендік сапониндер бөліп алды [23].

Алжирдің ғалымдары елдің солтүстік-шығысында өсетін *Scabiosa stellata* L. (жұлдызды қотырот) өсімдігінен белгілі қосылыстармен қатар, жаңа сегіз тритерпенді сапониндер, 25 фенолдық қосылыстар, майлы қышқылдар, тритерпеноидтар анықталған [24].

Al-Qudah M. авт. бірге өздерінің бірнеше еңбектерінде *Scabiosa prolifera* L. (пролифералық қотырот) жер үсті бөліктерінің химиялық құрамын зерттеу нәтижесі бойынша жаңа қосылыс - флавоноид гликозид анықтады. Антиоксиданттық және цитотоксикалық қасиеті зерттелді [25]. *Scabiosa prolifera* өсімдігінің жер үсті бөліктерінің химиялық құрамы анықталып, эфир майлары алынды. Барлығы 49 қосылыс анықталды (ең негізгілері: e-salvene 54.90%, α -пиколин (20.98%) және ethyl isovalerate (18.32%) [26].

Christopoulou C. *Scabiosa hymettia* L. (гиметтия қотырот) фитохимиялық зерттеуі барысында екі флавоноид, үш кумарин, үш иридоид және екі фенолды қосылыс анықтады [27].

Javidnia K. et.all. *Scabiosa flavida* L. (сарғыш қотырот) жер үсті бөлігінің эфир майының құрамын ГХ-МС әдісі арқылы зерттеп, олардың жалпы жиынтығы 94,2% екенін анықтады. Оның ішінде негізгі компоненттері трикозан (15,5%), розифолиол (15,3%), (E)-кариофиллен (10,7%) және α -гумулен (7,9%) болды [28].

Scabiosa arenaria Forssk (аренария қотырот) тамырынан фенолдық, флавоноидтық және таниндік қосылыстар анықталды [29].

В. Г. Крупенникова *Scabiosa comosa* Fischer (көктамыр қотырот) және *Scabiosa ochroleuca* L. (бозсары қотырот) шөптерінің биологиялық белсенді заттарын зерттеді. Хроматография әдісімен көктамыр скабиозаның жапырағынан апигенин, лютеолин-7-гликозид, гиперозид, гесперидин флавоноидтарын, галл, хлороген, ферулалық фенолкарбон қышқылдарын

және эскулетин, дигидрокумарин кумариндерін анықтады. Гүлдерінде аталған заттардан басқа виценин табылған. Бозсары скабиоза шөбінен гесперидин, кверцитинді диглюкозид апигенин, гиперозид, кверцетин, рутин, виценин, робинин, дигидрокумарин, галл, цикорий, хлороген және ферула қышқылдары табылған. 30 элементтен тұратын макро- және микроэлементтік құрамы зерттелген, көп мөлшерде хром, молибден, мыс және никель анықталған [30].

Гүлдеп тұрған кезінде жиналған *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінің аминқышқылды құрамы алғаш рет зерттелді. Сапалық реакциялар аминқышқылдарының бар екенін дәлелдеді. Жоғары тиімді сұйық хроматография әдісі арқылы 15 аминқышқылы (12 алифаттық; 1 гетероциклды и 2 ароматтық амин қышқылдары) және 7 амин қышқылы (треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, лизин) анықталды. Амин қышқылдарының құрамы 4,94% құрайды, оның ішінде алмастырылмайтын амин қышқылдары 1,66%, глутамин қышқылының концентрациясы басым (0,63%) [31].

Зерттеушілер Жунусова М.А. авт.бірге (2017) Орталық Қазақстанда өсетін *Scabiosa ochroleuca* L. және *Scabiosa isetensis* L. шөптерінен алғаш рет критикаға дейінгі жағдайда құрамында 1.8-цинеол, α - сантонин, α -, β – туйон бар экстракт алды [32-34].

Dipsacaceae тұқымдасы өсімдіктерінен әр жылдары көптеген биологиялық белсенді заттар: сапониндер, алкалоидтар, флавоноидтар, микроэлементтер, фенолдық гетероциклды қосылыстар [35], амин қышқылдары, көмірсулар, алмастырылмайтын майлы қышқылдар [36] бөлініп, сәйкестендірілген.

Шолу материалдарынан көріп тұрғанымыздай, *Dipsacaceae* тұқымдастарының өкілдері маңызды биологиялық белсенді заттар көзі болып табылады және де бір өсімдіктің өзінде жеткілікті мөлшерде флавоноидтар және тритерпенді қосылыстар бірге шоғырланып келеді. Жоғарыда аталған ғалымдардың зерттеулеріне негізделі отырып, бұл өсімдіктердің құрамындағы химиялық қосылыстардың көптүрлілігі олардың емдік қасиеттерін арттыруға мүмкіндік береді, сонымен қатар медициналық қолданылу аясын кеңейтеді. Сонымен қатар, осы тұқымдасқа жататын өсімдіктердің ғылыми зерттеулері мен қолданылуы олардың тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеп, болашақта жаңа емдік препараттарды жасауға негіз бола алады.

1.2 *Scabiosa* туысына жататын өсімдіктердің халық және ресми медицинада қолданылуы

Dipsacaceae тұқымдасының көптеген туыстарының өкілдері әр елде тек халық медицинасында ғана емес, сонымен қатар ресми медицинада да кеңінен қолданылып жүр. Ресми медицинада бұл өсімдіктер ревматизм, асқазанның ойық жарасы мен қатерлі ісік, бауыр ауруларын емдеуде пайдаланылады. *Scabiosa* туысының кейбір түрлері тұмау, тыныс алу

жолдарының ауруларын, яғни бронхит, демікпе сияқты және де дерматоздық тері ауруларын емдеуде тиімді әсер етеді [37]. *Dipsacaceae* тұқымдасы өсімдіктерінің құрамындағы белсенді заттар антиоксиданттық, антирадикалдық, микробқа қарсы [38], цитоуыттылық [39] қасиеттер көрсетеді.

Scabiosa columbaria сергітетін, зәр айдайтын, қақырық түсіретін және ас қорытуға ықпал ететін зат ретінде қолданылады. Жер үсті бөліктерінің сығындыларын өкпе туберкулезінде, пневмонияда, трахеиттерде, әйелдердің жыныс жолдары ауруларында, мерезде, эпилепсияда, диареяда және гельминтоздарда қолданылады. Тибет медицинасында *Scabiosa comosa* жер үсті бөліктерінің препараттары қуық ауруларында, жүрек айну кезінде, қызу түсіретін дәрі ретінде қолданылады. Моңғол халық медицинасында бүйрек, қуық және несеп шығару жолдары ауруларында қолданылады. Гүлшоқтары тибет медицинасында асқазан-ішек жолдары ағзаларының ауруларында, бауыр, гепатит, пневмония ауруларын емдеуде қолданылатын жинақ құрамына кіреді. *Scabiosa comosa* гүлшоғыры дәстүрлі моңғол медицинасында бауыр ауруларын емдеуде қолданылады. Зерттеу барысында *Scabiosa comosa* өсімдігінің флавоноидтарға бай гүлшоғырының антифиброзды тиімділігі зерттелді [40].

Scabiosa stellata L. өсімдігінің құрамын спектрокопиялық әдістер арқылы зерттеп, жаңа екі бис-иридоидтар анықталды, полифенолды профилі зерттелді. Алынған қосылыстар бактерияларға қарсы, антитирозиनाзды, антиоксиданттық, цитоуыттылық қасиеттерімен сипатталды [41].

Scabiosa atropurpurea L. өсімдігі бронхит, жөтел мен тұмауды, акнені емдеуде қолданылады [42].

Scabiosa Tschiliensis гүлшоғыры құрамындағы көп мөлшердегі хлороген қышқылының арқасында бауыр ауруларының алдын алатын қасиеті анықталған. Жалпы фенолдық және флавоноидтық қасиеті зерттеліп, антиоксиданттық белсенділік көрсеткен [43].

Scabiosa arenaria Forssk гүлінен, жемісінен алынған экстракты *E. coli*, *Ps. aeruginosa* және *C. albicans* штамдарына оң нәтиже көрсетіп, микробқа қарсы белсенділік танытқан. *Scabiosa* туысы сыналған патогендік бактериялар мен ашытқылардың өсуін бұғаттай алады [44].

Scabiosa ochroleuca L. шөбінің CO₂ экстракты айқын қабынуға қарсы, антиоксиданттық, десенсибилизациялық қасиетке ие екені анықталып, тері ауруларын кешенді емдеуде қолданылатын фитопрепараттар ретінде пайдалануға болады [45].

Биологиялық белсенді заттардың басқа топтарымен (фенолдық қосылыстармен, полисахаридтермен, макро- және микроэлементтермен және т.б.) үйлескенде *Scabiosa ochroleuca* шөптерінің терапиялық маңыздылығы арта түседі және дәрілік өсімдіктердің болашағы зор түрлері негізінде аралас әсер ететін жаңа қолжетімді отандық препараттарды әзірлеуге мүмкіндік береді [31].

Критикаға дейінгі жағдайдағы экстракциялау микробқа қарсы, зенге қарсы, антиоксиданттық, цитоуыттылық белсенділігі бар қосылыстар алуға мүмкіндік береді.

М.А. Жунусованың зерттеулерінде *Scabiosa ochroleuca* L. және *Scabiosa isetensis* L. шөбінің CO₂ экстракты антиоксиданттық және қабынуға қарсы әсер көрсеткені анықталған. Яғни, исеттік скабиоза шөбінің көмірқышқылды экстракты *S.aureus*, *B.subtilis* қатысты орташа айқын белсенділік және *C.albicans*, *E.coli* қатысты әлсіз белсенділік көрсеткен. Ал бозсары скабиоза шөбінің көмірқышқылды экстракты да *S.aureus*, *B.subtilis*, *C.albicans* қатысты орташа айқын белсенділік танытқан [37].

Қорытындылай келе, *Dipsacaceae* тұқымдасы өсімдіктерінің көптеген түрлері халық және ресми медицинада кеңінен қолданылады, олардың арасында *Scabiosa* туысының өкілдері ерекше назар аударады. Бұл өсімдіктердің құрамындағы биологиялық белсенді заттар, атап айтқанда флавоноидтар мен полифенолдар, антиоксиданттық, антибактериалдық, қабынуға қарсы және цитоуыттылық қасиеттерін көрсетеді. *Scabiosa* туысының өсімдіктері тұмау, тыныс алу жолдарының аурулары, дерматоздық тері аурулары, асқазан-ішек жолдары, бауыр аурулары және гельминтоздар сияқты көптеген ауруларды емдеуде тиімді болып табылады. Зерттеулер нәтижесінде, әрбір өсімдік түрі өзінің жеке қасиеттері мен белсенді қосылыстарымен ерекшеленеді және олар кешенді түрде қолданылғанда емдік тиімділігі арта түседі. Бұл олардың келешекте жаңа дәрілік препараттар жасау үшін маңызды потенциалы бар екенін көрсетеді.

1.3 Өсімдік шикізатынан медицинада қолданылатын биологиялық белсенді заттарды экстракциялаудың дәстүрлі және заманауи әдістері

Қазіргі заманғы химияның синтез саласындағы қол жеткізген әсерлі табыстарына қарамастан, көптеген биологиялық белсенді қосылыстардың негізгі көзі өсімдік тектес табиғи шикізат болып отыр. Соған байланысты, табиғи шикізаттан әртүрлі бағалы компоненттерді сығындылау үрдісін зерделеу мен қарқындыру ерекше назар аударуға тұрарлық. Осыған орай, дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды экстракциялау өзекті мәселе болып табылады [46].

Өсімдік шикізатынан алынатын дәрілік заттар заманауи медицина саласында көптеген аурулардың алдын алуы мен емінде маңызды орын алады. Бұл олардың жұмсақ әсерімен, аз уыттылығымен және жанама әсерлерінің өте аз болуына негізделген.

Биологиялық белсенді заттарды экстракциялау кешенін жүргізу әдісі мен параметрлерін таңдау одан әрі сығындалған заттардың қасиеттерін және оның әсер ету тиімділігін анықтайды. Биологиялық белсенді заттарды экстракциялау – өсімдік шикізатын өңдеудің маңызды әрі созылмалы кезеңі болып табылады. Қатты фазалы экстракциялау үрдісінің қиындығы - құнды

компоненттерді экстракциялау кезіндегі қатты фазаның құрылымының өзгеруінің тұрақсыздығы және полидисперстілігі [47].

Экстракция деп ерітінділерден немесе қатты денелерден бір немесе бірнеше компоненттерді экстрагенттер арқылы алу үрдісі.

Табиғи қосылысты препараттар алудың негізгі кезеңі - масса алмасудың жалпы заңдарымен, өсімдік тінінің қасиеттерімен анықталатын, экстракцияланатын заттардың қасиеттеріне де, жасушаның гидрофильді матрицасына да қатысты экстрагенттің физика-химиялық ұқсастығы болып табылады.

Экстрагент пен экстракцияланатын заттардың ұқсастықтары сол заттың экстрагенттегі ерігіштігімен сипатталса, ал экстрагент пен жасушаның ерімейтін матрицасы шикізаттардың ісінуі және тұздану энергиясымен жүреді. Бір экстрагентті қолдану өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттардың кешенін экстракциялауға мүмкіндік береді, дегенмен пайдаланылатын экстрагенттің табиғатына байланысты гидрофильді немесе липофильді сипаттағы биологиялық белсенді заттардың елеулі мөлшері шротта қалады [48].

Қатты дене – сұйықтық жүйесіндегі экстракция - химиялық-фармацевтикалық өнеркәсіп саласындағы кең таралған маңызды технологиялық үрдістердің бірі. Экстракция үрдісінің қозғаушы күші қатты дененің саңылауларын толтыратын сұйықтықтағы және қатты бөлшектердің беткейімен байланыста болатын экстрагенттің негізгі массасындағы экстракцияланатын заттардың концентрациясының айырмашылығы болып табылады. Биологиялық белсенді заттарды экстракциялау механизмі жалпы жағдайда мынадай кезеңдерді қамтиды:

- экстрагенттің қатты материал саңылауына енуі;
- компоненттерді мақсатты еріту;
- экстракцияланатын затты қарапайым жағдайларда молекулалық диффузия көмегімен қатты шикізаттың терең бөлшектерінен фазалардың беткейлік бөлігіне көшіру;
- конвективті диффузия көмегімен сығындыланатын затты экстрагенттің шикізат тереңдігінен фазалардың беткейлік бөлігіне көшірілуі.

Қатты дене – сұйықтық жүйесінде сығындылау кезінде үрдіс келесі кезеңдермен шектелуі мүмкін:

- сыртқы диффузиялық үрдіс жылдамдығы қатты материалдың бетіндегі еріткіштің концентрациясы оның көлеміндегі концентрациясынан аз болады деген шартпен көлемдегі диффузия жылдамдығымен анықталады;
- ішкі диффузиялық үрдіс жылдамдығы зат өлшеміндегі диффузия жылдамдығымен анықталады;
- ішкі кинетикалық диффузия үрдісі кеуекті материал салыстырмалы түрде төмен химиялық белсенділікке ие болған жағдайда, ал еріткіштің кеуек саңылауларындағы концентрациясы көлемдегі концентрациясына тең болған жағдайда;

- сыртқы кинетикалық - реагенттің салыстырмалы жоғары химиялық белсенділігі бар, соның салдарынан реакция жылдамдығы барлық үрдістің жылдамдығын шектейтін жағдайда кеуекті материалдың бетінде өтеді (заттың аз кеуектілігі кезінде) [49].

Биологиялық белсенді заттарды өсімдік шикізатынан толығымен экстракциялау үшін әр түрлі полярлы ерішкіштердің (екі жүйелі экстрагенттер жүйесі) араласпайтын жүйесіндегі экстракттары да қолданылып жүр. «Екі жүйелі экстракция» әдісінің басқа экстракциялау әдістерінен айырмашылығы өсімдік шикізатынан бір технологиялық кезеңде липофильді және гидрофильді биологиялық белсенді заттардың кешенінің экстракциялануы [50].

Өсімдік шикізаттарынан биологиялық белсенді заттарды экстракциялау үшін дәстүрлі және заманауи экстракциялау әдістері қолданылады. Дәстүрлі әдістерге мацерация, перколяция, реперколяция т.б. әдістер, ал заманауи әдістерге ультрадыбыстық экстракциялау, сұйытылған газдармен сығындылау (CO_2 экстракциялау), микротолқынды экстракциялау әдістері жатады [51].

Мацерация әдісі - өсімдік шикізатын мацерациялық бакта 7 тәулік бойы бөлме температурасында қажетті экстрагентпен уақытылы араластыру нәтижесінде тұндыру болып табылады. Содан кейін шикізатты сығып, көлемін өлшейді, таза экстрагентпен (қалған көлемге тең мөлшерде) шаяды, қайтадан сығып, экстрагенттің екі бөлікті біріктіреді.

Перколяция өсімдік материалын экстракциялауға арналған ыдысқа (перколятор) құйылған экстрагенттің баяу және үздіксіз ағынымен өсімдік шикізатын жуу жолымен экстракциялау үрдісінен тұрады. Тұнбаларды және экстракттарды дайындау кезінде экстракциялау бір реттен, ал сұйық экстракттарды алу кезінде - 2 рет экстракциялаудан өтеді, бірақ алдымен сородың 85 көлемді бөліктерін жинайды, содан кейін шикізаттағы биологиялық белсенді заттар толық сарқылғанға дейін экстракциялайды. Соңғы сороды 15 көлемді бөлікке дейін буландырады және алғашқы сығындыға қосады.

Дәстүрлі әдістермен экстракциялау кезінде биологиялық белсенді заттар ғана емес, сонымен қатар ілеспе заттар да алынады, олардың бірі өсімдік әсерде белгілі бір рөлді атқара отырып, пайдалы болып табылса, басқалары — сығындыны ластайтын балласты заттар болып келеді. Өсімдік материалын сумен немесе әлсіз сулы-спиртті ерітінділермен сығындылау кезінде әсер ететін заттардан басқа және сығындылардың тұрақтылығы мен сапасына ықпал етпейтін шырыштар, пектин, ақуыздар, полисахаридтер сияқты балласты заттар алынады. Сақтау кезінде бұл қоспалар сығындыларға тән емес иіс береді, мұндай сығындылардың ерітінділері лайланады. Сондықтан алынған сығындыларды тазалау қажеттілігі туындайды [52].

Мацерация әдісімен Б.Ю. Коновалов (2006) австриялық жусаннан аустрициннің сесквитерпен лактонының жиналу және сығындылану динамикасын зерттеген [53].

Зерттеуші С.А. Иванов (2003) екі фазалы еріткіштер жүйесінде мацерация әдісімен итмұрын және шетен жемістерінен полидәруменді сығынды алған [54].

А.Е. Александровтың (2001) зерттеу жұмыстары бойынша хош иісті альдегидтердің ең көп мөлшері мацерация әдісімен сулы-спирттік сығындыларға шикізаттың 1:15 еріткішке қатынасы кезінде экстрагент ретінде 40% этанол қолданғанда алынғаны дәлелденген [55].

Л.И. Соколов (2000) мацерация әдісімен шикізат пен экстрагенттің 1:20 арақатынасы кезінде 50% - дық сулы-спиртті экстрагентке флавоноидтардың максималды мөлшерін сығындылаудың оңтайлы шарттарын іріктеген [56].

Фармацевтикалық өнеркәсіпте дәрілік өсімдік шикізатын сығындылаудың көптеген жолдары белгілі [57]. Гидродистилляциялық әдісі арқылы тау арникасының жер асты бөліктерінен құрамында терпенді көмірсутектері бар эфир майлары, гүлдерінен тимол, сондай-ақ арнифолин-сесквитерпен оксикетолактон мен тиглин қышқылының күрделі эфирі сығындыланған. Бұдан басқа, сесквитерпенді лактондар, псевдогваянолидтер- геленалин, дигидрогеленалин, А, В, С, Д және Е арниколиды анықталған. Дәрілік өсімдік шикізатын сығындылаудың дәстүрлі әдістері өте ұзақ және көп еңбекті қажет етеді. Сығындылаудың қазіргі заманғы технологиялары табиғи шикізатқа тән химиялық құрамын толық сақтай отырып және сығындылау заттардың жоғары шығымымен биологиялық белсенді заттардың концентраттарын алуға мүмкіндік береді. Ал технологиялық үрдіс барысында әрекет ететін заттардың шоғырлануын реттеу мүмкіндігі табиғи компоненттерді негізгі фармацевтикалық субстанция ретінде пайдалану келешегін ашады.

Бүгінгі күні қалыптасқан күрделі экологиялық жағдай табиғи шикізатты қайта өңдеудің жаңа тәсілдерін талап етеді, яғни оны неғұрлым толық пайдалану жолдары қажет. Атап айтқанда, сығындылау үрдісін жүзеге асыру үшін технологиялық аппараттарды неғұрлым ұтымды таңдау мәселесі туындайды.

Жаңа және даму келешегі зор әдістердің бірі табиғи материалдардан түрлі биологиялық белсенді заттарды сығындылау үрдісінде ультрадыбыстық әсерді пайдалану болып табылады. Бағалы компоненттердің сұйық фазаға барынша шығуына қол жеткізу үшін олардың өзінің табиғи құрылымын сақтай отырып, шикізаттың әрбір түрі үшін ультрадыбыстық өңдеудің оңтайлы тәртіптерін таңдауға жеке көзқарас қажет [58].

Ультрадыбыс деп серпінді ортада таралатын адам құлағы естуінің жоғары шегінен – 20 000 Гц жоғары болатын жиіліктегі тербелістерді атауға болады. Ультрадыбыстық тербелістерді қолдану келешегі өте зор болып

табылады, өйткені көптеген жағдайларда механикалық араластыру, жоғары температура мен қысымды қолдана отырып, дәстүрлі әдістерде мүмкін болмайтын технологиялық үрдістің аса жоғары қарқындылығын қамтамасыз етеді. Бұл саладағы жұмыстар өткен ғасырдың жиырмамыншы жылдарынан бастау алады. Тербелмелі үрдістердің сығындылауға әсер ету механизмі үлкен күрделілігімен ерекшеленеді. Дыбыстық және ультрадыбыстық тербелістер сұйық ортада түрлі әсерлер сериясын тудырады. Үрдістің қарқынын жоғарылататын факторлар: ағу жылдамдығының артуы; қатты денені сұйықтықпен сіндіруді жеделдету; ішкі диффузия коэффициентінің артуы; кеуекті денелердің құрылымына әсер ететін және микрожарықшақтардың пайда болуына әкелетін кавитациялық әсер; дыбыстық және ультрадыбыстық тербелістердің қасиеттері кеуекті бөлшектердің қатты инертті қоспалармен сығындылауын болдырмау. Ультрадыбыстық тербелістердің әсерінен өсімдік шикізатының жасушаішілік ұлпаларының тез және белсенді бұзылуы орын алады, бұл сығындылау үрдісінің қарқынының жоғарылауына және ерітіндідегі биологиялық белсенді қосылыстардың мөлшерін арттыруға мүмкіндік береді.

Ультрадыбыстық экстракциялау заманауи, жоғары өнімді, үнемді, экологиялық таза үрдіс болып табылады. Сығындылаудың ультрадыбыстық технологиялары сұйық ортада диспергаторлардың және сұйықтықта арнайы қондырғылардың көмегімен әмбебап ультрадыбыстық ванналар көмегімен жүзеге асырылады. Ультрадыбыстық әдіс сығындылау үрдісін жылдамдатады және қажетті заттардың толық шығарылуын қамтамасыз етеді. Бұл әдіс арқылы сығындылау кезінде құнды компоненттердің барынша бөлінуі үшін оңтайлы тәртіпті таңдауда аса мұқияттылық таныту керек.

Ультрадыбысты пайдалану шикізатты өңдеудің дәстүрлі технологиясымен салыстырғанда айтарлықтай артықшылықтарға ие. Атап айтқанда, еріткіштің жасушалық құрылымды материалға терең енуі қамтамасыз етуі; қол еңбегінің аз қолданылуы; технологиялық үрдіс уақытының қысқаруы; зиянды заттарды жою; сығындалатын заттардың жоғары шығымы; термотұрақты заттарды ыдырататын жоғары температураның әсерінің болмауы. Ультрадыбыстық өңдеу уақытының одан әрі артуы ерітіндідегі биологиялық белсенді заттардың құрамының артуына алып келмейді, бірақ олардың жойылуын және инактивациясын тудырады [59]. Жабдықтарға көлемді техникалық қызмет көрсетуді талап етпейді, энергияны аз тұтынады, сондықтан сығындылау үрдісінде мүмкін болатын шығындарды азайтады. Нәтижесінде, үрдіс қоршаған ортаға зиянын тигізбейді және экономикалық тұрғыдан тиімді болады. Мысалы, ультрадыбыспен полифенолдарды, флавоноидтарды, флавонолдарды, қанттарды, шырындағы минералдарды және каротиноидтарды сығындылау табысты қолданылып келеді [60, 61].

Алғашқыда ультрадыбыстық үрдістің қарқынын жоғарылату үшін жоғары жиіліктердің ауытқуы 300-500 кГц шамасында деп есептелсе, технологияның жетістіктері кең ауқымдағы және қарқындылықтағы серпімді механикалық тербелістерді қолдана отырып, 19 кГц – 1 МГц жиілік диапазонында өсімдік шикізатынан ультрадыбыс арқылы биологиялық белсенді заттарды толығымен сығындылап алуға мүмкіндіктер береді. Биологиялық белсенді заттарды ультрадыбыстық әдіс арқылы сығындылаудың кинетикасы олардың белгілі химиялық топқа жататынына байланысты болып келеді, ал оқшаулау дәрежесі майлар, алкалоидтар, фуранохромдар, флавоноидтар, сапониндер, гликозидтер деп өсе береді. Ультрадыбысты қолдану кезінде үрдістің тез жүруі ғана емес, сонымен қатар басқа әдістерге қарағанда өнімнің шығымы арта түсетіні байқалады. Ультрадыбыстық сығындылау әдісі еріткіштің типіне, үлгінің өлшеміне, ортаның рН көрсеткішіне, температура мен қысымға тәуелділігіне қарамастан, метанолмен, ацетонмен, сумен және этилацетатпен жиі араласып, бірнеше партияны бір уақытта алуға мүмкіндік береді. Бұл технология каротиноидтар, полисахаридтер, ақуыздар, фенолдық қосылыстар, хош иісті қосылыстар немесе стеролдар сияқты әртүрлі биологиялық белсенді қосылыстарды сығындылау үшін табысты қолданылады [62].

Ультрадыбыстық өңдеу өсімдік тұқымдарынан, мәселен, соя бұршақтарынан және басқа да майлы тұқымдардан, липидтер мен ақуыздарды сығындылауды жақсарту үшін жиі пайдаланылады, өйткені, өнімдегі шығуы төмен және рекомбинантты ақуыздың және липидтердің құрылымы мен белсенділігін сақтайды. Бұл жағдайда жасуша қабырғасының бұзылуы (суық немесе ыстық) престоуді жеңілдетеді, соның әсерінен сығу кезіндегі қалдық майдың мөлшерін азайтады. Жасуша мен жасушаішілік бөлшектерде сақталатын ақуыздар мен ферменттерді сығындылау жоғары қарқынды ультрадыбыстың бірегей және тиімді қолдануы болып табылады, өйткені өсімдіктер бойындағы және дәніндегі органикалық қосылыстарды еріткіштің көмегімен алуды жақсартады. Биологиялық белсенді заттарды сығындылау кезінде өсімдік шикізатын ұсақтап, сығындылау жүретін сұйықтықты таңдау қажет. Еріткіштердің түріне шектеу қойылмайды. Егер экстрагент жарылысқа қауіпті болмаса, онда мұндай экстрагентті қолдануға болады. Сығындылау үрдісі бойынша ең жақсы нәтижелер спирт-су қоспаларын пайдалану кезінде алынады.

Экстракциялау тиімділігін арттыру үшін экстрагентке түрлі қоспалар қоса қолданылады. Экстрагентке глицерин, беттік белсенді заттарды қосу ұсынылады, олар кавитацияның түзілуін тежейді, яғни ықтимал деструктивті өзгерістерді болдырмайды. Кейбір жағдайларда ингибиторлар ретінде шарап, лимон, аскорбин сияқты әлсіз органикалық қышқылдарды және алкалоидтар сияқты жекелеген қосылыстарды пайдалану ұсынылады.

Липидтердің қандай да бір әсерсіз сығындылануы гравиметрия әдісімен 2%-ға жуық, миксерде автоклавтау және араластыру арқылы – 5%,

ультрадыбыстық және микротолқынды сәулеленуді қолдана отырып – құрғақ шикізатқа қатысты 10% - ға жуықты құрайтын нәтиже көрсетілген. Ғалымдардың әр түрлі әдістермен липидтерді сығындылаудың салыстырмалы талдау нәтижелерінен мынадай келесі уақыт шегінде байқауға болады: перколяция 8 сағ., Сокслет аппаратында 4 сағ., ультрадыбыстық және микротолқындық сәулеленумен 30 минутқа дейін. Липидтердің экстрагенті ретінде гексан қолданылған. Зерттеу нәтижесінде Сокслет аппаратын қолдану арқылы сығындылау дәрежесі перколяция әдісіне қарағанда 2,5 есеге көп. Ал ультрадыбыстық және микротолқындық сәулелену әдісін қолдану арқылы липидтердің сығындылануын Сокслет аппаратымен салыстырғанда 2–4 есеге дейін ұлғайтуға болады [63].

Ультрадыбысты қолдану қара жемісті шетен (*Aronia melanocarpa*) өсімдігіндегі полифенолдардың шығуын 85 %-ға арттырады. Қара жемісті шетен өсімдігінен полифенолдарды ультрадыбысты әдіс арқылы сығындылау кезінде 30,8 кГц/50-100 Вт/20-70 °С/5 30-55 мин жүргізген. Зерттеу нәтижесінде ультрадыбыстық өңдеу экстракция кинетикасын және полифенолдардың бастапқы сатысында шығуын жақсартып, әдеттегі сығындыларға қарағанда аз энергия жұмсалған, ал алынған сығындының антиоксиданттық белсенділігі жоғарылаған [64].

Көк шәй (*Camellia sinensis*) жапырақтары ультрадыбыстық сығындылау арқылы полифенолдарды алу үшін жақсы шикізат екенін көрсетті. Дәстүрлі сығындылау үрдісі ыстық су мен органикалық еріткіштерді пайдалана отырып жүргізіледі, бұл ретте катехиндердің жағымсыз бұзылуы болуы мүмкін. Мұндай бұзылыстарды болдырмау үшін жапырақтарды бөлме температурасында және аз суда 25 кГц жиілігінде ультрадыбыспен өңдеген. Алынған сығындылар әдеттегі сығындылармен салыстырғанда полифенолдардың шығуының ұлғаюын көрсетеді [65].

Ультрадыбыстық кавитация әсерімен сығындылау әдісі хош иісті өсімдіктерден эфир майларын алу үшін де қолданылды (жалбыз жапырақтарынан, жусаннан, лаванда, сарымсақ және цитрус гүлдері). Кавитациялық сығындылау кезінде жалбыз және жусан жапырақтарынан эфир майларының шығуы 22 %-ға, лаванда майының негізгі компоненттерінің шығуы - дәстүрлі әдіспен, гидродистилляциямен салыстырғанда 2-3 есеге ұлғайды. Ультрадыбыстық кавитацияны қолданғанда алынатын заттардың көлемі ғана емес, дайын өнімге термиялық әсер айтарлықтай төмендейді [66].

Қарағай қылтанының, сасықшөп шөбінің, женьшень тамырының сығындылануы УДДН-А (Ресей) қондырғысында ультрадыбыс әсерімен жүргізілді. Әрбір шикізат үшін жеке қолайлы шарттар қолданылады. Биологиялық белсенді заттарды ультрадыбыстық сығындылаудың ұсынылған әдісі аз энергия шығындарында сығындыланатын заттардың жоғары шығуымен дәрілік препараттарды дайындауға ықпал етеді. Женьшень шөбінен суда еритін полисахарид кешенін қарқынды сығындылау үшін зерттеуші Ю.Н. Кудимов (2006) сұйықта наносекундты

фронтты кернеудің тікбұрышты импульстерімен инициацияланатын электр разрядтарына негізделген сығындылау технологиясын қолданған. Бұл әдіс өсімдіктерде болатын барлық белгілі қосылыстарды алуға, шығару уақытын ондаған есеге қысқартуға, бастапқы шикізатты алдын ала суландыру операциясын қолданбауға, сондай-ақ биологиялық белсенді заттардың шығуын 25-35 %-ға арттыруға мүмкіндік береді [67].

Ультрадыбысты қолдану шикізатты өңдеудің дәстүрлі технологияларымен салыстырғанда айтарлықтай артықшылықтармен ерекшеленеді. Атап айтқанда, ол еріткіштің жасушалық құрылымы бар материалға терең енуін қамтамасыз етеді, өңдеу ұзақтығын азайтады, өнімнің жоғары шығуын және толықтырылуын қамтамасыз етеді, еріткіштің шығынын төмендетеді, үрдіс жылдамдығын арттырады, термолабильді заттарды сығындылауға мүмкіндік береді. Ультрадыбыстық экстракциялау құралдары қызмет көрсетуге үлкен шығындарды талап етпейді, өңдеу үшін аз энергия жұмсалады. Осылайша, үрдіс экологиялық және экономикалық тұрғыдан негізделген болады.

Заманауи әдістердің бірі – табиғи құрамға неғұрлым толық жауап беретін, бастапқы дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды алуға мүмкіндік беретін көмір қышқыл газымен сығындылау болып табылады.

Сұйылтылған газдармен сығындылау – құрамында эфир майлары, омега-3 май қышқылдары, жүрек гликозидтері, фитонцидтер, өсімдік гормондары және т.б. ұшатын және тұрақсыз заттары бар шикізатты сығындылаудың ең жаңа және келешегі зор тәсілдерінің бірі. Көмір қышқыл газды сығындылар органикалық қосылыстардың күрделі қоспасы болып табылады, олардың концентрациясы көп жағдайда дәстүрлі әдістермен алынған сығындылардағы биологиялық белсенді заттардың құрамынан жоғары болады. Шын мәнінде сұйық көмір қышқыл газы жұмсақ, бейполярлы еріткіш, демек, экстрагент ретіндегі әсері басқа бейполярлы еріткіштерге ұқсас. Жақсы сығындылайтын басқа бейполярлы еріткіштер сияқты сұйық көмір қышқыл газы критикаға дейінгі жағдайда биологиялық шикізаттағы «ауыр» полимерлерден басқа барлық биологиялық белсенді заттарды сығындылауға қабілетті. Бұл ретте сығындылаудың "терендігі" экспозиция уақытына, сондай-ақ экстрактордың температурасы мен қысымына тәуелді.

Өсімдік шикізатын 70 атм дейінгі қысым және 30,5 °C дейінгі температурада сұйық көмір қышқылымен өңдеу критикаға дейінгі көмір қышқыл газымен сығындылау деп аталады. Сығындылаудың технологиялық циклын жүргізу шарттары бөлінетін негізгі компоненттердің құрылымын бұзбайды, бұл биологиялық белсенді компоненттердің құрамы және арақатынасы бойынша бастапқы өсімдік шикізатының биохимиялық көшірмесін білдіретін табиғи сығынды алуы қамтамасыз етеді. Сұйылтылған газдармен сығындылау кезінде әсер ететін заттардың сандық

шығуы 88-98 %-ға жетеді, бұл сығындылаудың белгілі (мацерация, перколяция) тәсілдеріне қарағанда жоғары [68, 69].

Критикаға дейінгі көмір қышқыл газымен сығындылаудың химиялық бейполярылы еріткіштерден айырмашылығы, температура мен химиялық заттар әсерінен биологиялық белсенді заттардың ыдырауының болмауы. Сығындылау барысында дайын өнімді іріктеу кезінде құрамы мен функционалдық тағайындалуы әртүрлі ұшпа эфирлерден тұратын фракциядан бастап, май қышқылдары мен май тәріздес дәрумендерден құралған фракциямен аяқталатын биологиялық белсенді заттарды алуға болады [70].

Алынған сығындыларды еріткіштің балласты қоспаларынан босату үшін, қосымша технологиялық тәсілдерді қолдану талап етілмейді, қасиеттері бойынша "абсолют" таза. Көптеген заттардың критикаға дейінгі көмір қышқыл газы сығындылары майлармен, спиртпен, пропиленгликольмен жақсы араласады, эмульсиялар мен гельдердің құрамында қабат-қабатқа бөлінуді болдырмайды. Сығындылау шарттарына байланысты (оттегінің болмауы және салыстырмалы жоғары қысым) критикаға дейінгі көмір қышқыл газды сығындылар микробиологиялық ластанудың барлық түрінен толық тазартылған, бұл оларды қалыпты бөлме температурасында герметикалық ыдыста 5 жылға дейін сақтауға мүмкіндік береді [71, 72]. Критикаға дейінгі көмір қышқыл газы сығындылау технологиясы: биологиялық белсенді заттардың неғұрлым көп мөлшерін сығындылап алу үшін қолданылады. Өсімдік шикізатын критикаға дейінгі көмір қышқыл газымен сығындылау қыздыруды қажет етпейді (10-35 градус Цельсий), сығындының бай компоненттік құрамы мен емдік қасиеттерін толық қамтамасыз етеді.

Критикадан жоғары көмір қышқыл газымен сығындылау технологиясы: 7,39 МПа жоғары қысым мен 31,6 °С жоғары температурада көміртек диоксиді критикадан жоғары деп аталатын күйде болады, оның тығыздығы сұйықтықтың тығыздығындай, ал тұтқырлығы мен беттік керілуі газдікіндей. Критикаға дейінгі күйде сұйытылған көмір қышқыл газы өзін сұйықтық ретінде, ал критикадан кейінгі жағдайда бір мезетте сұйықтық және газ ретінде (бұл ерекше жағдай "флюид" деп аталады) жүргізеді. Критикадан жоғары көмір қышқыл газы кез-келген бейполярылы құрамдас бөліктерді сығындылауға, ал еріткішке қоса ерітуші енгізгенде өсімдік шикізатындағы полярылы заттарды да алуға қабілетті [73, 74].

Қатты дене – сұйықтық жүйесінде сығындылау тиімділігін арттыруға мүмкіндік беретін тағы бір тиімді әдіс микротолқынды сығындылау болып табылады. Микротолқынды сығындылау әдісін әдетте жабық автоклавтарда жүргізеді. Сынамаларды дайындау жүйелерінде микротолқынды сығындылау әдісі бойынша тек сығындыны ғана емес, сонымен қатар үлгілерді алдын ала кептіруді, сондай-ақ 98 % еріткішті алып тастай отырып сығындыны тез буландыруды жүргізуге болады. Микротолқынды өрісті қолдану қысқа уақыт ішінде (1-30 мин) жоғары сапалы сығынды алуға

мүмкіндік береді, бұл ретте еріткіштердің шығыны айтарлықтай қысқарады. Уақытты үнемдеуге еріткіштің қайнау температурасын арттыру арқылы және тұрақты араластыра отырып қол жеткізуге болады. Реакция параметрлерін нақты бақылау (температура, уақыт) қайта жаңғыртылатын нәтижелерді алуға мүмкіндік береді. Микротолқынды сығындылау әдісінің көмегімен фенолдарды, полициклды ароматты қосылыстарды, алкалоидарды, полихлорлы бифенилды қосылыстарды бөліп алуға болады [75, 76].

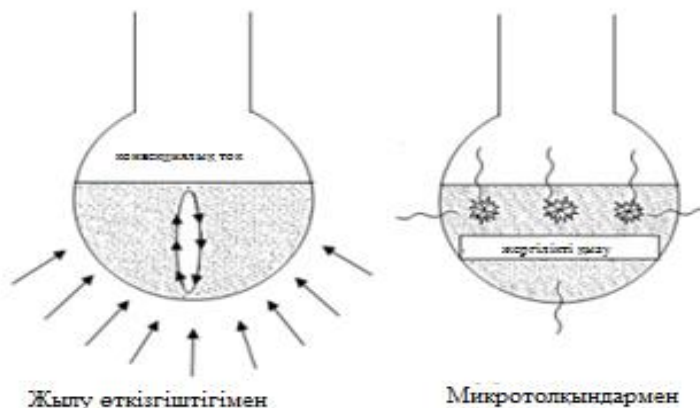
Болашағы зор жаңа технологияларды, оның ішінде микротолқынды технологияларды енгізу және қолдану өсімдік шикізатынан ББЗ сығындылаудың жылдамдығы мен тиімділігін арттыруға ықпал етеді. Микротолқынды технология көмегімен сығындылау тиімділігін арттыру механизмдері кезінде, бөлшектердің ішіндегі сұйықтықтың температурасы қайнау температурасына жақын кезінде ішкі масса- алмасудың молекулалық механизмі конвективті болып ауыстырылатынын және үрдіс жылдамдығы ұлғаятынын атап өткен жөн. Дәстүрлі сығындылау технологияларында бөлшектердің құрылымы мен өлшемінің өзгеруі үрдісті айтарлықтай жылдамдатпайды, себебі ішкі масса - алмасу механизмі өзгермейді және молекулалық күйінде қалады [77].

Микротолқынды сәулелену - 0,3-300 ГГц жиіліктегі электромагниттік сәулелену. Тұрмыстық және өнеркәсіптік микротолқынды пештер әдетте 2,45 деңгейінде жұмыс істейді, АҚШ - та 0,915 ГГц, Еуропада-0,896 ГГц қолдануға рұқсат етілген. Аналитикалық зертханаларда қыздыру көзі ретінде микротолқынды энергияны пайдалану 1970 жылдардың аяғында басталды [46].

Микротолқынды өңдеу нәтижесінде температураның кенеттен жоғарылауы және жасушаішілік қысымның ұлғаюына байланысты жасушалық құрылым бұзылады. Жоғары қарқындылықпен сипатталатын бұл үрдіс барысында жасуша қабырғасының жыртылуы жүріп, жасушаның ішіндегі химиялық заттар еріткішке босатылып шығады [78].

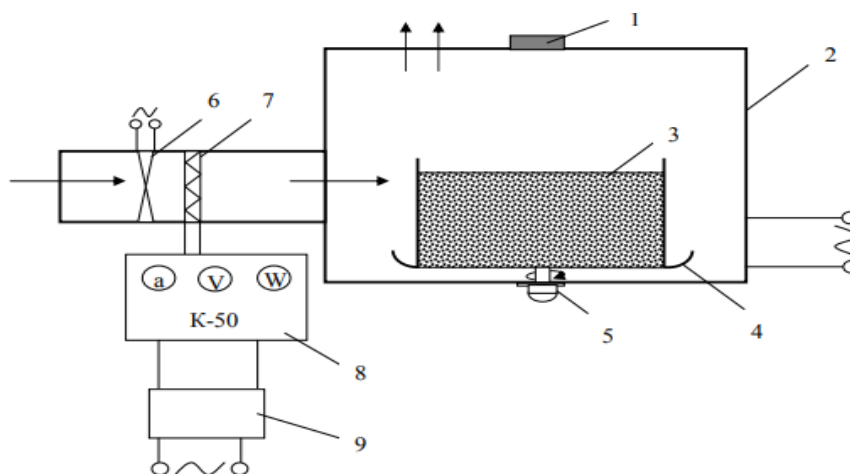
Микротолқынды сығындылау, жалпы айтқанда, қажетті еріткіштің аз көлемімен және ұзақтығының салыстырмалы түрде қысқа болуымен сипатталады. Микротолқынды сығындылау әдісі тиімділігі жағынан басқа да заманауи әдістерден мәселен, критикалық нүктеден жоғары флюидтік сығындылау әдісінен, кем түспейтінін көрсетті, ал құны мен салыстырмалы қарапайымдылығы оны неғұрлым қолайлы етеді. Электромагниттік өрісті қолдану биологиялық белсенді заттарды сығындылаудың технологиялық үрдістерін қарқындатады, демек, шикізатынан заттарды сығындылаудың жылдамдығы мен тиімділігін арттыруға ықпал етеді. Биологиялық белсенді заттарды сығындылау үрдісінде микротолқынды технологияны пайдаланудың тағы бір артықшылықтары - сығындалатын заттардың физиологиялық белсенділігін сақтауы, экологиялық қауіпсіздігі және қолдану кезіндегі жоғары тиімділігі, микротолқынды энергияның үлгіге де, еріткішке де енуі, сондай-ақ өзіндік құны салыстырмалы түрде төмен болып

табылады [79]. Микротолқынды өрісті пайдалану кезінде алынған сығындылар басқа әдістерді пайдалану кезінде байқалмаған жаңа қасиеттерді көрсетеді [80]. Жылу өткізгіштігімен салыстырғандағы микротолқындардың шикізатқа әсерінің ерекшеліктері 2 - суретте бейнеленген.



Сурет 2 - Жылу өткізгіштігімен және микротолқынды сәулемен қыздыру сызбасы

Сығындылау жылдамдығына шикізат бөлшектерінің өлшемі де, капиллярлы-кеуекті құрылымның параметрлері де әсер етеді. Жасушалық құрылымы көп бұзылған шикізаттың байланыс беті артып, тез сығындыланады (сурет 3).



Сурет 3 - Микротолқынды өрісте өсімдік материалын қыздыру үрдістерін зерттеуге арналған эксперименттік қондырғы сызбасы:

1-толқын өткізгіш; 2-жұмыс камерасы; 3-тәжірибелі ұяшық; 4-тіреуіш(тұғыр); 5-жетек механизмі; 6-желдеткіш; 7-қыздырғыш; 8-өлшеу жиынтығы; 9-кернеуді реттегіш.

Электромагниттік өрісті қолдану биологиялық белсенді қосылыстарды сығындылаудың технологиялық үрдістерін қарқындатады,

яғни өсімдік шикізатынан белсенді заттарды сығындылаудың жылдамдығы мен тиімділігін арттыруға ықпал етеді. Мысалы, пуэрария тамырынан биологиялық белсенді заттарды алу 1 минут ішінде жүреді [81]. Биологиялық белсенді қосылыстарды сығындылау үрдісінде микротолқынды технологияны пайдаланудың артықшылықтары: экологиялық қауіпсіздігі және қолдану кезіндегі жоғары тиімділігі, сығындыланған заттардың физиологиялық белсенділігін сақтау, сондай-ақ салыстырмалы төмен өзіндік құны. Микротолқынды әдіс тиімділігінің тағы бір себебі – микротолқынды энергия үлгіге де, еріткішке де енеді [82]. Сонымен қатар, микротолқынды сәулелену әдісі арқылы алынған сығындылар басқа әдістерде көрсетпеген жаңа қасиеттерді жиі көрсетеді [83].

Микротолқынды сығындылау әдісі арқылы көк шәй жапырақтарынан сапонинді сығындылау уақыты едәуір қысқарады: 12 сағаттан бастап (дәстүрлі әдіс) бірнеше секундқа дейін және де сол көк шәй жапырақтарынан гинзенозидтердің шығуы микротолқынды сығындылау әдісі бойынша этанол - су еріткішімен 15 мин. ішінде 10 сағ. бойы жүргізілген дәстүрлі сығындылау әдістеріне қарағанда сығындының шығымы едәуір жоғары болады [84].

Қытай ғалымдары Liang X., Tian J. (2014) алғаш рет *Portulaca oleraceae* L. (бақша қаратоты) өсімдігінен қолайлы микротолқынды сығындылау әдісін қолдана отырып, 8 биологиялық белсенді алколоидтарды бөліп алды. Ұсынылған әдіс алкалоидтарды және басқа да күрделі жүйелерді сығындылау үшін тиімді әрі қолайлы [85].

Көк шай жапырақтарынан (*Ginseng saponins*) полифенолды және кофеинді сығындылау кезінде микротолқынды сығындыланудың көмегімен 4 мин, ультрадыбыстық жағдайда – 90 мин, ал reflux – сығындылау кезінде 45 мин. созылған [86].

Микротолқынды сығындылау әдісінің кемшіліктеріне мыналар жатады: қатты қалдықтарды жою үшін қосымша сүзу немесе центрифугалау талап етіледі; бейполярлы еріткіштерді қолдану кезінде микротолқынды заттардың тиімділігі төмен болуы мүмкін. Соған қарамастан, бұл әдіс биологиялық белсенді заттарды сығындылау үшін болашағы зор әдіс деп есептеледі. Себебі, үрдіс уақытының қысқаруы, еріткіштің шығынының төмендеуі, сығындының шығуының артуы.

Қорытындылай келе, дәрілік өсімдік шикізаттарынан биологиялық белсенді заттарды сығындылаудың тиімділігін арттыру тәсілдерінің әртүрлілігіне, сондай-ақ қазіргі заманғы технологиялардың қарқынды дамуына қарамастан, биологиялық белсенді заттарды сығындылау үрдістерін оңтайландыруға бағытталған көптеген мәселелер ашық күйінде қалып отыр. Мәселен, мацерация әдісіне флаваноидтар, хош иісті алкалоидтар, дәрумендердің кешенді сығындылары және т.б. қосылыстар сығындалады. Соған қарамастан, дәстүрлі сығындылау әдістері ұзақ уақытты, қажырлы еңбекті, әр кезең сайын балласты заттардан тазартуды,

еріткіштің көп көлемін талап етеді. Сығындылаудың дәстүрлі әдістеріне қарағанда заманауи әдістер біршама тиімді, тез әрі ыңғайлы болып келеді. Атап айтқанда, қол еңбектің аз қолданылуы, технологиялық үрдіс уақытының қысқаруы, қарапайым аппараттық безендіру, сығындының жоғары шығымы, қосымша тазартудың керек еместігі, еріткіштердің біршама аз қолданылуы. Заманауи сығындылау әдісіне, соның ішінде ультрадыбыстық әдіс арқылы бір уақытта бірнеше бөлік сығындыны алуға болады. Яғни, фенолдар, полисахаридтер, ақуыздар, липидтер, хош иісті қосылыстар сығындыланады. Сұйылтылған газдармен сығындылау арқылы жүрек гликозидтері, фитонцидтер, эфир майлы қосылыстар алынады. Микротолқынды сәулелену әдісі бойынша сапониндерді, алкалоидтарды, ароматты қосылыстарды сығындылап ала аламыз.

Өсімдік шикізатынан қазіргі заманғы халықаралық стандарттарға сәйкес компоненттік құрылымы өзгермейтін биологиялық белсенді заттарды сығындылау әдістерінің жоғары өнімділігі, кең фармакологиялық әсердегі, бәсекеге қабілетті отандық субстанцияларды әлемдік нарықта шығаруға мүмкіндік береді.

1.4 Көміркышқыл экстракттардың өндірісінің қалдықтарын кешенді өңдеу технологиялары

Фармацевтік технологияның даму болашағы ғылыми-техникалық үрдістің әсерімен тығыз байланысты. Ғылыми жаңалықтар базасында еңбек өнімділігін және дайын өнімнің сапасын арттыратын жаңа, жетілдірілген өндірістік технология үрдістері жүзеге асырылады. Қазіргі заманғы жағдайларда операциялар саны аз, ресурсты үнемдейтін өндірістер барынша механикаландыруды, автоматтандыруды және компьютерлендіруді, сонымен қатар, қалдықсыз технологияны қолдануды талап етеді.

Медициналық практикада қолданылатын дәрілік құралдар арсеналында өсімдік тектес препараттарға маңызды орын беріледі, өйткені олар биологиялық әсердің кең спектріне ие, бұл оларды көптеген аурулардың алдын алу және емдеу үшін пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл ретте табиғи ресурстарды ұтымды пайдалануды қамтамасыз ету, өсімдік шикізатынан дәрілік препараттар өндірісінің қалдықсыз, экологиялық таза технологияларын жасау және енгізу қажет.

Өсімдіктер дәрілік препараттарды алу үшін шикізаттың маңызды көздерінің бірі болып табылатыны белгілі. Сонымен бірге соңғы жылдары шикізат ресурстарын ұтымды пайдалану мәселелері өзекті болып отыр. Мәселе шикізатты пайдаланудың ұтымсыздығы және өнеркәсіптің бірқатар салаларында, соның ішінде фармацевтикалық салаларда оны қайта өңдеу технологияларының жетілдірілмеуі, биосфера үшін антропогендік қысымға ұласады. Өкінішке орай, өсімдік шикізатының қалдықтарының қолдану мүмкіндіктері кең таралған жоқ, әдетте олар іс жүзінде қолданылмайды.

Иркутск ұлттық зерттеу техникалық университетінің химия және тағам технологиясы кафедрасында «Өсімдіктің шикізатының биохимиясы»

студенттік шығармашылық бірлестігі стероидты препараттарды өндіру үшін май өңдеу өнеркәсібінің қалдықтарынан стеролдарды бөлу және тазарту технологиясын жасаумен айналысады.

Витаминдермен, тағамдық талшықтармен, минералды заттармен байытылған тағам өнімдері өте танымал. Әдетте, мұндай өнімдер дәстүрлі азық-түлікке биологиялық белсенді қоспалар енгізу арқылы алынады. Табиғи өсімдік шикізатынан алынған биологиялық белсенді үстемелердің даму болашағы зор болып табылады.

Қазіргі кезде биологиялық белсенді үстемелер өндірісінде өсімдік шикізатының көмірқышқылды экстракция қалдықтарына қызығушылық өсуде. Көмірқышқыл экстракциясының қалдықтарын зерттеу - жаңа, қарқынды дамып келе жатқан бағыт.

Көміртегі диоксидімен экстракция өндірістің қалдықсыз, экологиялық таза технологияларын жасау және енгізу үшін негіз бола алады, өйткені өсімдік шикізатынан экстракциялау үрдісінде липофильді фракция алынады, экстракция қалдығының (шроттын) құрамында витаминдер, аминқышқылдары, яғни гидрофильді фракция толығымен дерлік сақталады. Сондай-ақ, өсімдік талшықтары, ақуыздар мен микроэлементтер толығымен сақталады. Көмірқышқыл экстракция қалдықтарының өнімдерін кеңейту үшін тағамдық қоспалар ретінде пайдаланылады. Оларды емдеу үшін және профилактикалық медицина практикасында қолдану мүмкіндіктері зерттелуде [87].

Көмірқышқыл экстракциясының қалдығы - бұл көмірқышқыл газымен өңдеуден өткен ұсақталған шикізат.

Көмірқышқыл экстракция қалдықтарының бөлінген жасушалық құрылымы экстракцияланатын заттардың бірнеше есе шығуын жеңілдетеді, сонымен қатар экстракцияны сұйылтылған көмірқышқыл газымен экстракциялаудан басқа заманауи әдістерін және басқа экстрагенттерді қолдану мүмкіндіктерін зерттеуге болады. Ұзақ уақыт бойы табиғи хош иісті сақтайды, табиғи дәм береді және экстракция кезінде өсімдікте болатын витаминдер, провитаминдер және биологиялық белсенді заттар кешені бар. Сонымен қатар, сұйық көмірқышқыл газының әсерінен көмірқышқыл экстракциясының қалдықтары ұзақ уақыт бойы пайдалы қасиеттерін сақтайды, өйткені олардың өздері консерванттар мен антиоксиданттар болып табылады.

Олар стерильді және оның тотығу үрдістеріне бейімділігі өте төмен. Бастапқы өсімдік шикізатында болған барлық пайдалы заттар онда табиғи, зақымдалмаған күйінде сақталады. Өсімдіктің жасушалық құрылымы алға қойылған міндеттерге байланысты одан әрі қолданылатын пайдалы заттардың шығуын жеңілдетеді және арттырады. Борпылдақ және кеуекті құрылым қоспалардың компоненті ретінде CO₂ – экстракт өндірісінің қалдықтарын пайдалану кезінде кез келген экстрагенттің сіңуін жеңілдетеді. Сонымен қатар, бастапқы шикізаттан әлдеқайда арзан.

Жүргізілген зерттеулерге сәйкес көмірқышқылды экстракция қалдықтарының компоненттік құрамына липидтер, көп мөлшерде ақуыздар, көмірсулар, пектиндер, витаминдер, медициналық тәжірибеде – бұл Р, В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), С (аскорбин қышқылы) тобының витаминдері, натрий, кальций, фосфор, магний, калий, темір сияқты макро - және микроэлементтер кіреді.

Құлмақ бүршігінің көмірқышқыл экстракция қалдығында полифенолды қосылыстар, минералдар, органикалық қышқылдар, сонымен қатар эфир майлары және аминқышқылдары бар.

Ақуыз және талшық құрамы қалдықтарға адсорбциялық қасиеттерді береді, ал ерімейтін талшықтар СО₂-экстракция қалдықтарының құрамында еркін ылғалмен байланыстырады, бұл түпкі өнімнің қажетті түрін беруге мүмкіндік береді. Дәрілік және эфир майлы өсімдіктерден алынған СО₂-экстракт өндіру қалдықтарының органолептикалық көрсеткіштері дайын өнімге жағымды дәм мен иіс береді.

Көмірқышқыл сығындылары өндірісінің қалдықтары, бастапқы шикізатқа және құрамдас құрамға байланысты түстің әр түрлі реңктері бар және формальды түрде шын мәнінде өндіріс қалдықтары бола отырып, көптеген бағытта қолдану үшін құнды шикізат болып табылады, ал тұтастай алғанда, бірқатар жағдайларда бастапқы шикізатқа қарағанда неғұрлым құнды болып табылады.

Көмірқышқыл экстракция қалдығында табиғи компоненттердің болуы соңғы өнімдегі тотығу үрдістерін болдырмайды.

Көмірқышқыл экстракция қалдықтарының қолдану саласы:

-функционалды құрғақ қоспаларда әр түрлі ингредиенттер үшін тасымалдаушы ретінде;

-шай ретінде, себебі көмірқышқыл экстракциясынан кейін құрамында суда еритін компоненттер қалады;

- тағам өнімдерінде сәнді сеппе ретінде;

-жартылай фабрикаттарға тағамдық құндылықты жақсартатын салма ретінде.

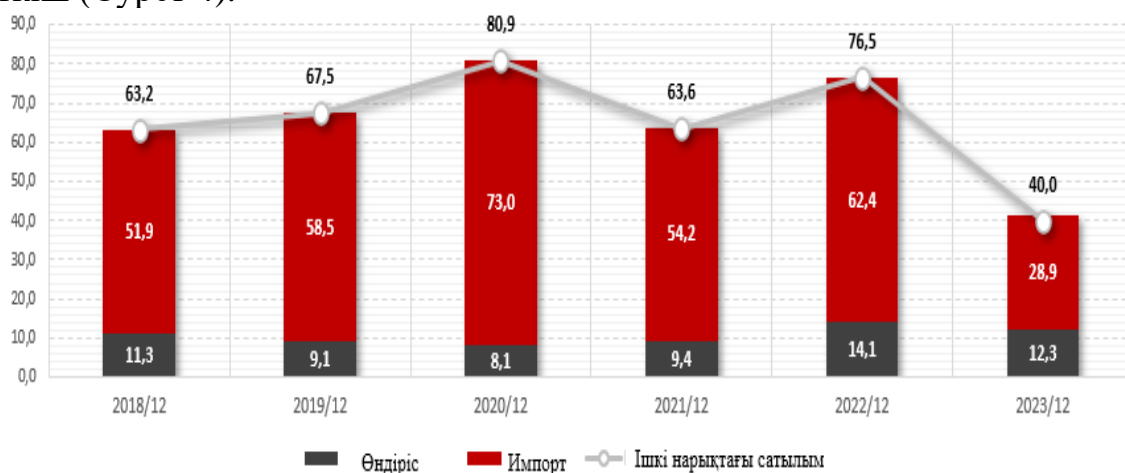
1.5 Қазақстан Республикасының микробқа қарсы препараттар нарығына шолу

Қазіргі таңда фармацевтикалық қамтамасыз ету жүйесі денсаулық сақтау қызметінің әлеуметтік, медициналық және фармацевтикалық, іскерлік, ғылыми және ақпараттық жүктемесін үйлесімді үйлестіретін ережелерге сәйкес жұмыс істейтін күрделі интеграциялық құрылым ретінде көрінеді. Бұл ретте фармацевтикалық нарық жаһандық экономиканың жоғары табысты және қарқынды дамып келе жатқан секторларының бірі және елдің экономикасы мен әлеуметтік дамуының қозғаушы күші болып табылады. Фармацевтика өнеркәсібінің дамуы мемлекеттік экономиканың жоғары инновациялық өркендеуінің айқындаушы факторы және халықтың әл ауқатының көрсеткіші болып табылады. Қазақстандағы

фармацевтикалық нарықтың импортталатын өнімге тәуелділігі жоғары болғандықтан, отандық фармацевтикалық өндірісті ұлғайту мемлекеттің экономикалық тәуелсіздігі мен ұлттық қауіпсіздігін қалыптастырудың басым бағыты болып табылады. Fortune Business Insights сарапшыларының мәліметтері бойынша, 2020 жылы әлемдік фармацевтикалық өндіріс құны 1,12 трлн. доллар, ал 2023 жылға қарай 1,57 трлн долларға дейін өскен. Фармацевтика саласы кірістерінің ішкі жалпы өнімнің (ЖІӨ) мөлшеріне әсері де артып келеді. 116 елдің экспортталатын дәрі-дәрмектерді әлемдік сату көрсеткіші 392,9 млрд [88].

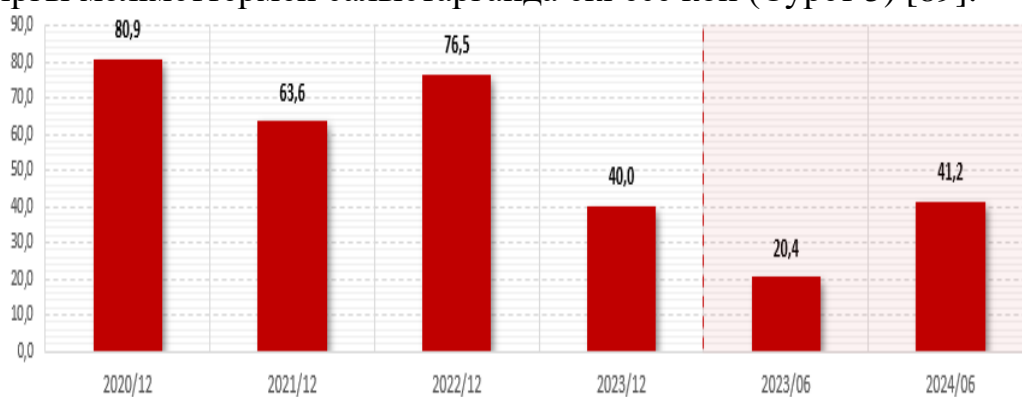
Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша жаңа микробқа қарсы препараттар өндірісі 2021 жылы 80 атаудан 2023 жылы 97 атауға дейін көбейген. Соңғы 20 жылда микробқа қарсы препараттардың қолданылуы 46 % артқан.

Қазақстан бойынша антибактериалды препараттардың 2023 жылғы өндірісі 12,3 тоннаны құраған. Бұл деген 2022 жылға қарағанда 12,6 % кем көрсеткіш (Сурет 4).



Сурет 4 - Антибактериалды препараттардың өндірісі, импорты және ішкі нарықтағы сатылымы

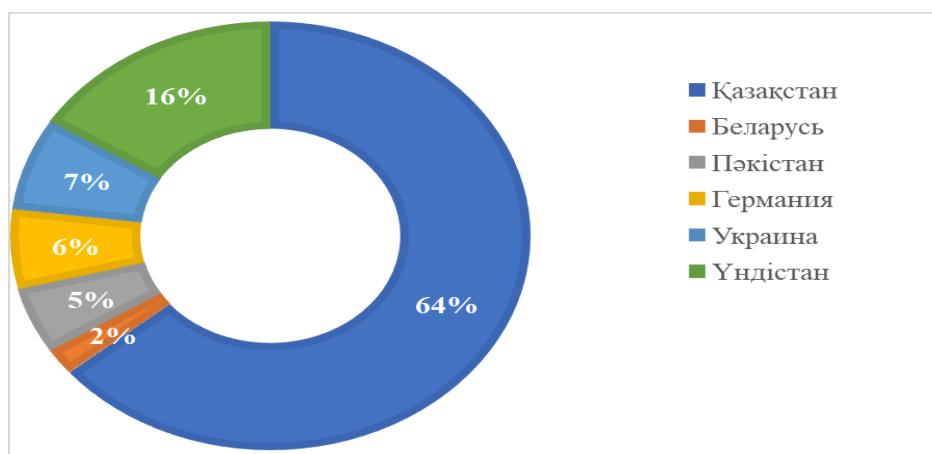
Ал қолдану бойынша 2023 жылдың бірінші жартысында 20,4 тонна, жыл соңында 40,0 тонна антибактериалды препараттар сатылған. 2024 жылдың бірінші жартысында 41,2 тонна препараттар сатылған, яғни былтырғы мәліметтермен салыстарғанда екі есе көп (Сурет 5) [89].



Сурет 5 - Антибактериалды препараттардың ішкі нарықта тұтынуы

Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) зерттеулері бойынша (2022 ж.) бактериалды инфекциялардан болатын өлім-жітім саны 13,7 млн құрады, соның ішінде 7,7 млн өлім 33 қоздырғышқа тиесілі болды. 5 жетекші патоген (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) өлім-жітімнің 55% құрады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2024 жылға қыркүйек айына арналған ресми деректеріне сәйкес, Қазақстанда тіркелген дәрілік заттар саны 6909 саудалық атауды, оның ішінде отандық өндіріс 14,9 % (1033 атау) құрайды. Тіркелген дәрілік заттар ішінен 100 сауда атауы (1,44 %) өсімдік тектес, яғни дәрілік өсімдік шикізатынан дайындалған заттар болып табылады. Оның ішінде елдер бойынша Қазақстан Республикасынан 64 %, Үндістан 15 %, Украина 7 %, Германия 6%, Пәкістан 5 %, Беларусь 2 %, Словения және Польша 1 % өндірісті құрайды (Сурет 6) [89].



Сурет 6 - ҚР-да тіркелген өсімдік тектес дәрілік заттар

ҚР дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде микробқа қарсы жалпы 568 сауда атауы (8,22 %) тіркелген. Өндіруші елдер үлесі бойынша Үндістан 23,7 % (135 сауда атауы), Түркия 15,1 % (86 сауда атауы), Қазақстан 13,4 % (74 сауда атауы), Ресей 7,74 % (44 сауда атауы), Кипр 5,6 % (32 сауда атауы), Аустрия 3,34 % (19 сауда атауы), Италия 3,2 % (18 сауда атауы), Беларус 2,9 % (17 сауда атауы), Украина 2,3 % (13 сауда атауы), Хорватия 1,7 % (10 сауда атауы) құрайды (Сурет 7) [90].

Соның ішінде, Отандық микробқа қарсы дәрілік заттарды өндіретін фармацевтикалық өндіріс орындары: АО «Химфарм» (36 сауда атауы), «Нобел Алматы Фармацевтикалық Фабрикасы» АҚ (20 сауда атауы), «Kelun – Kazpharm» фармацевтикалық зауыты (8 сауда атауы), «Абди Ибрагим Глобал Фарм» ЖШС (4 сауда атауы). Бірақ отандық өндірушілердің дәрілік номенклатурасында шығу тегі өсімдік тектес микробқа қарсы дәрілік құралдар жоқ екені анықталды.



Сурет 7 - Микробқа қарсы дәрілік заттар нарығына талдау

Фармацевтикалық өнеркәсіптің инновациялық даму потенциалы мен әлемдік нарықтағы өсу қарқыны Қазақстанның фармацевтика өндірісін жетілдіру мен нығайтуды талап етеді. Әсіресе микробқа қарсы препараттар өндірісін арттыру, оның ішінде өсімдік тектес дәрілік заттардың өндірісін дамыту, отандық нарықты қамтамасыз етудің маңызды бағыты болып табылады. Бұл, өз кезегінде, ұлттық фармацевтика өнеркәсібінің бәсекеге қабілеттілігін арттыруға, экспорттық әлеуетті дамытуға және елдің денсаулық сақтау жүйесінің тиімділігін көтеруге септігін тигізеді.

Қазіргі уақытта Қазақстанда өсімдік тектес микробқа қарсы дәрілік заттарды өндіру бағыты жеткіліксіз дамыған. Бұл салада отандық өндірістің артуы және жаңа тиімді препараттардың өндірісі әсіресе маңызды.

Әдебиет көздерінен алынған мәліметтерді талдау барысында *Scabiosa* туысына жататын өсімдіктердің алуан түрлілігі, жер бетінде кең таралғандығы, халықтық медицинада әр түрлі ауруларды емдеуде қолданылатыны анықталды, сондықтан осы өсімдіктер ғалымдардың қызығушылығын тудыруда.

Scabiosa туысына жататын өсімдіктердің химиялық құрамы, ресми медицинаға енгізу және осы өсімдіктер шикізатынан дәрілік құралдар жасау мүмкіндіктері кеңінен зерттелуде. Әдебиеттегі мәліметтерді пайдалана отырып, біз *Scabiosa* туысына жататын өсімдіктердің ішінен зерттеу заты ретінде *Scabiosa ochroleuca* L. – бозсары қотыротты таңдап алдық.

Scabiosa ochroleuca L. өсімдік шикізатынан дәрілік құралдар жасау мәселесін әдебиет көздерінен дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды алу туралы мәліметтерді талдай отырып, біз осы өсімдік шикізатынан дәрілік құралдар технологиясын жасау үшін сығындылаудың заманауи әдістері – ультрадыбыстық және микротолқындық әдістерді таңдап алдық.

Біздің қолжетімді әдебиет көздерінен *Scabiosa ochroleuca* L. өсімдік шикізатынан ультрадыбыстық және микротолқындық әдістермен дәрілік құралдар алынғандығы туралы мәліметтер таппадық, сондықтан біз *Scabiosa ochroleuca* L. (бозсары қотырот) шөбінен жана фитопрепараттарды бойынша диссертациялық зерттеуді жоспарладық.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Ғылыми зерттеулер және пайдаланылған материалдар мен әдістер: Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының, Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын басқа да нормативтік құжаттар.

2.1 Зерттеу материалдары

Scabiosa ochroleuca L. (бозсары қотырот) шөбін көмірқышқылды экстракция қалдығы (сурет 8).



Сурет 8 - Бозсары қотырот шөбін көмірқышқылды экстракция қалдығы

Көмірқышқыл экстракциясының қалдықтары-бұл сұйылтылған көмірқышқыл газымен өңдеуден өткен ұсақталған шикізат. *Scabiosa ochroleuca* сұйылтылған көмірқышқыл газымен өңдеуден өткен жер үсті бөліктерінің қалдықтары Р.М. Абдуллабекованың жетекшілігімен жүргізілген зерттеулер нәтижесінде алынған [90].

Бозсары қотырот өсімдігінің жер үсті бөлігі. Шілде-тамыз айларында Қазақстан Республикасының Қарағанды облысы Керней ауылы аймағында Бұхаржырау ауданынан толық гүлдеп тұрған (3-ші онкүндік) кезінде жиналған. *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен Қарағанды медициналық университетінің фармацевтік пәндер және химия кафедрасының табиғи шикізат негізінде дәрілік заттардың фармацевтикалық өндіру технологиясы зертханасының базасында:

- ультрадыбысты спиртті, сулы және майлы;
- микротолқынды спиртті, сулы және майлы экстрактылары алынды.

Еріткіштер

Тазартылған су. (ҚР МФ I, 2 т.) [119, 168-171 б.].

Этанол 96 %. C_2H_5OH . (ҚР МФ I, 2 т.) [119, 577-581 б.].

Күнбағыс майы. ГОСТ 1129-2013

Диметисульфоксид. C_2H_6OS . 1029500. (ҚР МФ 1т. 4.1.1.6.354).

Реактивтер

Темір (III) хлориді 1% $FeCl_3 \cdot 6H_2O$. (M_r 270,3). 1037800 [10025-77-1]

Вольфраматфосфор қышқылы ГОСТ 6-09-01-744-88

Концентрлі күкірт қышқылы H_2SO_4 (M_r 98). 7664-93-9

Калий йодіді KI (M_r 166). 7681-11-0

Стандартты үлгілер

Катехол $C_6H_6O_2$ (CAS – номер 120-80-9)

Гидрохинон $C_6H_6O_2$ (CAS – номер 19627-74)

Катехин $C_{15}H_{14}O_6$ (CAS – номер 7295-85-4)

Эпикатехин $C_{15}H_{14}O_6$ (CAS – номер 490-46-0)

Нарингин $C_{21}H_{22}O_{10}$ (CAS – номер 480-41-1)

Галл қышқылы $C_7H_6O_5$ (CAS – номер 149-91-7)

Кверцетин 95%-дан жоғары, Sigma-Aldrich. ISO 9001:2015

Бутилгидроксианизол: $C_{11}H_{16}O_2$, (M_r 180,3). 144233 [25013-16-5] (Ph.Eur., 7.0, 2010, Vol. 2, p.1531)

Пирогаллол $C_6H_6O_3$ (CAS – номер 6-09-4745-79)

Галл қышқылы $C_7H_6O_5 \times H_2O$. 1039800. [5995-86-8]. 3,4,5

Аскорбин қышқылы $C_6H_8O_6$ (CAS – номер 50-81-7) ГОСТ 4 815-76

Тест-нысандары

Artemia salina L. түрлерінің эвригалин шаян тәрізділері (Branchiopoda, Crustacea). Ортонауплиустың метанауплиуска ауысу сатысында бір тәуліктік науплия. Артемиялар дамудың осы кезеңіндегі заттардың шеттік рұқсат етілген концентрация ШРК-ны жасау кезінде эксперименттерде сынақ объектісі ретінде қолданылады (ГОСТ 53886 – 2010 (ИСО 14669: 1999) [91]).

Микробқа және фунгициттік әсерге қарсы зерттеуге арналған тест штамдары:

Грам-оң бактериялар: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P; *Staphylococcus haemophilus*; *Enterococcus hirae* ATCC 10541; *Streptococcus pneumoniae* ATCC 660.

Грам-теріс бактериялар: *Escherichia coli* ATCC 8739; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031; *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790.

Зең саңырауқұлақтары: *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida utilis*.

Қоректік орталар: Мюллер-Хинтонның агары, Мюллер-Хинт.

2.2 Зерттеу әдістері

Шикізаттың технологиялық параметрлерін анықтау әдістері

Меншікті салмақты анықтау әдістемесі. Құрғақ ұсақталған шикізаттың абсолютті массасының оның көлеміне қатынасы. 5 г ұсақталған шикізатты 100 мл пикнометрге салып, 2/3 бөлігіне тазартылған су құйып, 1,5-2 сағат бойы қайнап тұрған су моншасында ұстайды, шикізат құрамынан ауаны толық бөліп шығару үшін үздіксіз түрде араластырады. Кейін пикнометрді 20 °С температураға дейін салқындатып, белгісіне дейін тазартылған сумен келтіріп, шикізатты және суды өлшейді. Алдын-ала пикнометр мен судың массасын өлшеп алады [92].

Меншікті массасын (d_n) теңдеу бойынша есептейді, өлшем бірлігі $г/см^3$:

$$d_n = \frac{P \cdot d_{\text{ж}}}{P + G - F}, \quad (1)$$

мұнда: P - құрғақ ұсақталынған шикізаттың абсолютті массасы, г;
 G - пикнометр және судың массасы, г;
 F - пикнометрдің сумен және шикізатпен массасы, г;
 $d_{\text{ж}}$ - судың меншікті салмағы, г/см³ ($d_{\text{ж}} = 0,9982$ г/см³).

Көлемдік салмағын анықтау әдістемесі. Ұсақталынбаған массасы 10 г шикізатты 100 мл өлшеуіш цилиндрге салып, үстінен 50 мл су құйып, тез араластырып түзілген көлемін анықтайды. Алдын-ала өлшегіш цилиндр мен судың көлемі өлшеніп алынады, содан кейін шикізат салынғаннан кейінгі көлемін өлшеп, көлем айырмашылығын табады. Көлемдік салмағы (d_0) төмендегідей формуламен есептейді, г/см³ [92]:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}, \quad (2)$$

мұнда: P_0 - ылғалдығы бар ұсақталынбаған шикізаттың массасы, г;
 V_0 - шикізаттың алатын көлемі, см³.

ДӨШ себілу салмағын анықтау әдістемесі. Ұсақталынған шикізат массасының табиғи ылғалдылығы бар шикізаттың толық көлемі, оған бөлшектердің тесіктері және олардың арасындағы бос кеңістік жатады. Өлшегіш цилиндрге ұсақталынған шикізатты салып, шикізатты аздап сілкіп тегістейді және оның алатын көлемін анықтайды. Содан кейін шикізатты өлшеп, себілу салмағын формуламен есептейді, г/см³ [92]:

$$d_n = \frac{P_n}{V_n}, \quad (3)$$

мұнда: P_n - ылғалдығы бар ұсақталынбаған шикізаттың массасы, г;
 V_n - шикізаттың алатын көлемі, см³.

ДӨШ кеуктілігін анықтау әдістемесі. Шикізат бөлшектерінің бос шамасымен және көлемді массасының меншікті массамен айырмасының меншікті салмаққа қатынасымен ерекшелінеді [92].

Кеуктілігі (Π_c) төмендегі формуламен өрнектеледі:

$$\Pi_c = \frac{d_y - d_0}{d_y}, \quad (4)$$

мұнда: d_y - шикізаттың меншікті массасы, г/см³;
 d_0 - шикізаттың көлемдік массасы, г/см³.

ДӨШ бөлектілігін анықтау әдістемесі. Өсімдік шикізатындағы бөлшектер арасындағы бос шамалармен, көлемдік және себілу салмақтарының айырымдарының көлемдік салмаққа қатынасымен ерекшелінеді [92].

Бөлектілік (Π) келесі теңдеумен есептелінді:

$$\Pi = \frac{d_0 - d_n}{d_0}, \quad (5)$$

мұнда: d_0 - шикізаттың көлемдік массасы, г/см³;
 d_n - шикізаттың себілу массасы, г/см³.

ДӨШ қабаттың бос көлемін анықтау әдістемесі. Бірлік шикізат қабатында болатын бос меншікті көлемге және меншікті, себілу салмағының айырымдарының меншікті салмаққа қатынасымен ерекшелінеді [92]. Қабаттың бос көлемін (V) келесі теңдеулермен есептейді:

$$V = \frac{d_y - d_n}{d_y}, \quad (6)$$

мұнда: d_y - шикізаттың меншікті массасы, г/см³;
 d_n - шикізаттың себілу массасы, г/см³.

ДӨШ экстрагентті жұту коэффициентін анықтау әдістемесі. Еріткіш мөлшерімен ерекшеленеді, яғни жасушааралық тесіктер, вакуольдер, шикізаттағы ауалы кеңістік шроттан бөлініп шықпайды. Экстрагентті жұту коэффициенті көлемдердің айырымы бойынша есептеледі. Ол шикізатты экстрагентпен көлемі мен экстракциялаудан кейінгі көлем айырмасының, алынған шрот сығындысының көлеміне бөлгенге тең болады. Экстрагенттің жұту коэффициенті келесі формуламен есептелінді мл/г [92]:

$$K = \frac{V_n - V_3}{P}, \quad (7)$$

мұнда: V_n - шикізатты экстракциялаған көлемі, мл;
 V_3 - шикізатты сыққаннан кейінгі алатын көлемі, мл;
P - құрғақ ұсақталған шикізаттың абсолютті массасы, г.

ДӨШ экстрактивті заттарды анықтау әдістемесі. Экстрактивті заттарды шикізаттан су және этил спиртінің өсу концентрациялары бойынша бөліп шығарады. Ұсақталған массасы 1г шикізатты көлемі 200-250 мл болатын конусты колбаға салып, үстінен 50 мл су және этил спиртінің әртүрлі концентрацияларда құйып, колбаны жауып (0.01 г дәлдікпен) массасын өлшеп 1 сағатқа қалдырады. Содан кейін кері тоңазытқышпен жалғастырып, су моншасында 2 сағат бойы қайнатады. Бөлме температурасында суытып, массасын өлшеп экстрагент шығымын қайта толтырып, араластырып құрғақ сүзгі қағазында сүзеді. Алынған ерітіндіден 25 мл фильтратты тамшуырман алып, алдын-ала 100-105 °С температурада қыздырып, тұрақты массаға келтірілген диаметрі 7-9 см болатын фарфорлы чашкаға құйып, сулы моншада құрғақ зат қалғанша қыздырады. Содан кейін чашкадағы қалған қалдықты 100-105 °С температурада қайтадан тұрақты масса болғанша қыздырады және жылдам кальций хлориді бар эксикаторда 30 минут бойы ұстап массасын өлшейді [92].

Экстрактивті заттардың мөлшерін абсолютті құрғақ шикізатты массаның сәйкес төмендегідей теңдеумен есептейді:

$$X = \frac{m * 200 * 100}{m_1 * (100 - W)} \quad (8)$$

мұнда: m - құрғақ қалдықтың массасы, г;

m₁ - шикізат массасы, г;

W - кептіру кезіндегі шығым массасы, %.

Химиялық және физика-химиялық талдау әдістері

ББЗ негізгі топтарына сапалық реакциялар

Scabiosa ochroleuca L. экстрактында ББЗ белгілі топтарының бар екенін анықтау үшін пробиркалық реакциялар алдын-ала фитохимиялық талдау ретінде жүргізілді.

Флавоноидтар. 2 тамшы темір хлоридінің спиртті ерітіндісі қосылды; кара жасыл бояу пайда болды.

Алкалоидтар. 1 мл экстрактқа 1 мл Драгендорф реактиві қосылды (0,85 г висмут йодиді ерітіндісін 40 мл тазартылған суда ерітеді (ерітінді 1). 2 г калий йодидін 50 мл тазартылған суда ерітеді (ерітінді 2). 1 және 2 ерітіндінің бірдей көлемін араластырады, дайын болған ерітіндіден 10 мл бөліп алады және 10 мл тұз қышқылы қосылады, сосын 5 минут шайқайды, қызыл немесе қоңыр түсті тұнба түзіледі.

Сапониндер. 1 мл концентрацияланған күкірт қышқылы, 1 мл этил спирті Р және 1 тамшы 10 % темір сульфатының ерітіндісі қосылды, қыздырылды, сары бояу пайда болды.

ББЗ негізгі топтарына сандық анықтау

Scabiosa ochroleuca L. экстрактының құрамындағы фенолкарбон қышқылдарын анықтау

5 мл экстракты сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға орналастырылады, ерітінді көлемін этил спиртімен белгіге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығын 10 мм қалыңдығы бар кюветте 290 нм толқын ұзындығында өлшейді, салыстыру ерітіндісі ретінде 96 % этил спирті алынады.

Фенолкарбон қышқылдарының экстрактағы мөлшерін келесі формула бойынша есептейді:

$$x = \frac{D \cdot v_1 \cdot 100 \cdot [100]}{P \cdot V_2 \cdot [m \cdot (100 - W)]} \quad (9)$$

D- 290 нм толқын ұзындығындағы зерттелетін экстрактың оптикалық тығыздығы,

V_1 – миллилитрдегі зерттелетін экстракт көлемі,

V_2 – миллилитрдегі зерттелетін экстракт аликвота көлемі,

m – граммдағы экстракт салмағы,

W – пайыздағы кептіру кезінде массаның жоғалтуы,

P – 290 нм толқын ұзындығындағы стандартты үлгілердің сінуінің меншікті көрсеткіші (510 – галл қышқылы, 464 – кофе қышқылы, 616 – 325 нм толқын ұзындығында цинарин, 328 нм толқын ұзындығында хлороген қышқылы).

Жұқа қабатты хроматография әдісімен идентификациялау

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының фракцияларына жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) жүргізу. Жұқа қабатты хроматография қарапайым бөлу әдісі болып табылады, өйткені ол шыныға, металға немесе қатты пластикке (стационарлық фаза) енгізілген силикагельдің немесе алюминий оксидінің жұқа қабатын пайдаланады. Қосылыстардың әртүрлі топтарын бөлу мақсатында ODS C18 пластиналарда (өлшемдері: 10×20 см, DC-Fertigfolien ALUGRAM SIL G/UV254, Macherey–Nagel, Германия) ЖҚХ әдісімен бөлу кезінде әртүрлі жылжымалы еріткіш жүйелері пайдаланылды. ЖҚХ талдауға арналған планшетке 20 мкл экстракт жағылды. Бөлу бөлме температурасында (22 °С) жүргізілді. Жылжымалы фаза - қолайлы еріткіш немесе еріткіш қоспасы. Жылжымалы фаза ретінде: хлороформ:метанол – 4:1 алынды. Экстрактағы флавоноидтарды анықтауға арналған стандартты үлгілер 0.1 мг/мл концентрациядағы катехин, нарингин болды. Хроматограммалардағы қосылыстарды анықтау күндізгі жарықта, толқын ұзындығы 254 және 366 нм ультракүлгін сәуледе жүргізілді (айқындағыш ретінде 5 % этанолдағы H₂SO₄ ерітіндісімен өңдеуден бұрын және кейін).

Жоғары эффективті сұйық хроматография әдісімен сандық талдау

Экстракттар Shimadzu LC-40 сұйық хроматографында жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ) әдісімен талданды. Экстракт көлемі 10 мкл, үлгіні енгізу температурасы 40 °С. Ұзындығы 25 см, ішкі диаметрі 4,6 мм және пленка қалыңдығы 5 мкм C18 типті

хроматографиялық бағанмен ацетонитрилдің тұрақты жылдамдығымен және 1 % сірке қышқылының судағы 1 мл/мин әр түрлі қатынасында бөлу жүргізілді. Сұйық хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелер мен деректерді тіркеу және өңдеу үшін Shimadzu LabSolutions бағдарламалық жасақтамасы қолданылды. Деректерді өңдеу ұстау уақыты мен шыңдардың аудандарын анықтауды қамтыды.

Газды хроматографиялық масс-спектрометрия әдісімен экстрактарды сәйкестендіру

Экстрактардың көлемі 0,2 мкл; сынаманы енгізу температурасы 240 °С; ұзындығы 30 м; ішкі диаметрі 0,25 мм; пленканың қалыңдығы 0,25 мкм болатын хроматографиялық капиллярлық баған арқылы жүзеге асырылды, тасымалдаушы газдың тұрақты жылдамдығы (гелий) 1 мл/мин. хроматографиялау температурасы 40 °С-тан (экспозиция 2 мин) 200 °С-қа дейін қыздыру жылдамдығы 10 °С/мин (экспозиция 5 мин) және 300 °С-қа дейін қыздыру жылдамдығы 20 °С/мин (экспозиция 10 мин). Анықтау M/z 34-750 scan режимінде жүргізілді. Газды хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелер мен деректерді тіркеу және өңдеу үшін Agilent MSD ChemStation бағдарламалық жасақтамасы (1701ea нұсқасы) қолданылды. Деректерді өңдеу сақтау уақытын, шыңдардың аудандарын анықтауды, сондай-ақ масс-спектрометриялық детектор көмегімен алынған спектрлік ақпаратты өңдеуді қамтыды. Алынған масс-спектрлерді ашу үшін Wiley 7th edition және NIST'02 кітапханалары пайдаланылды (кітапханалардағы спектрлердің жалпы саны – 550 мыңнан астам).

Scabiosa ochroleuca L. экстрактарын масс-спектрлі газ хроматограммасымен (ГХ-МС) талдау. Catechol мен Hydroquinone сандық анықтауды екі каналды, Agilent 5975С масс-спектрометрімен жабдықталған Agilent 7890А газ хроматографында жүргізілді.

1,0 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісін ауыспалы газды хроматографта масс-спектрометрлік детектормен (DB-35MS (Agilent, АҚШ)) әрбірінен 5 хроматограммадан кем емес көлемде хроматографиялайды, келесі шарттарда алады:

- Капиллярлы колонка ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм, жабын қалыңдығы 0,25 мкм.
- Газ - тасымалдағыш (гелий маркасы «А») 1,0 мл/мин бірқалыпты жылдамдықты ағынды режимде (орташа сызықты жылдамдық 36 см/с);
- Колонка термостатының температурасы 40 °С температурадан 300 °С (10 мин ұстау) дейін, қыздыру жылдамдығы 5 °С/мин.
- Масс-спектрометрлі детектордың квадруполь және ион көзі температуралары сәйкесінше – 150 °С және 230 °С.
- Еріткіштің ұсталу уақыты 5 мин, сынаманы талдау уақыты 62 мин, 34-850 m/z сканерлеу режимінде.
- Буландырғыштың температурасы 250 °С.

Scabiosa ochroleuca L. экстракт құрамында Catechol пайыздық көрсеткіші келесі формула бойынша есептелінеді:

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

Бұл жердегі S_1 -зетелуші ерітіндінің хроматограммасынан алынған бисаболодың шындарының орташа көрсеткіші.

m_0 - *Catechol* стандартты үлгілерінің массасы, г

m_1 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактісінің массасы, г

P – *Catechol* стандартты үлгісіндегі пайызбен көрсетілген құрамы.

Scabiosa ochroleuca L. экстракт құрамында *Hydroquinone* пайыздық көрсеткіші келесі формула бойынша есептелінеді:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100} \quad (11)$$

Бұл жердегі S_1 -зетелуші ерітіндінің хроматограммасынан алынған бисаболодың шындарының орташа көрсеткіші.

m_0 - *Hydroquinone* стандартты үлгілерінің массасы, г

m_1 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактісінің массасы, г

P – *Hydroquinone* стандартты үлгісіндегі пайызбен көрсетілген құрамы.

Экстрактар құрамындағы кептіргендегі масса шығыны, құрғақ қалдық, органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері, микробиологиялық тазалық, ауыр металдар сияқты фармакопоялық сапа көрсеткіштерін анықтау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясында келтірілген әдістемелерге сәйкес жүргізілді.

Сипаттамасы. сыртқы түрі бойынша ГФ РК I т. «Экстрактылар» жалпы мақаласының талаптарына сәйкес болуы керек;

Идентификация. ҚР МФ I т., 2.2.29 сай ЖЭСХ әдісі бойынша;

Кептіру кезінде салмақ жоғалту. ҚР МФ I т. 2.2.32 талаптарына сай;

Құрғақ қалдық. ҚР МФ I т. 2.8.16 талаптарына сай;

Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері. ҚР МФ I т., 2.4.24 талаптарына сай;

Микробиологиялық тазалық. ҚР МФ I т. 2.6.12 және 2.6.13 талаптарына сай;

Ауыр металдар. ҚР МФ I т., 2.4.8 А әдіс бойынша.

Экстрактарды әртүрлі еріткіш жүйелерімен бөлу Талдау шарттары: 100 г этанол экстракты бөлме температурасында сумен ерітілді. Алынған ерітінді бөлгіш шұңқырға салынып, үстіне 1:1 қатынасында 3 рет петролейн эфирі қосылды. Алынған ерітінді механикалық түрде шайқалды және қажетті концентратты алу үшін белгілі бір уақытқа қалдырылады. Осыдан

кейін петролейн эфирінің экстракты сулы ерітіндіден бөлініп, EYELA N-1300 маркалы роторлы буландырғышта 35 °С температурада кептіріледі. Әрі қарай, бөлгіш шұңқырдағы қалған сулы ерітіндіге дихлорметан қосылып, қайтадан шайқалады. Кейін дихлорметан сығындысы төмен түсіп, сулы ерітіндіден бөлінеді. Алынған дихлорметан сығындысы роторлы буландырғышта 40 °С температурада кептіріледі. Сулы ерітіндіге этилацетат ерітіндісі қосылады және сол сияқты бөлінеді. Алынған сулы ерітіндіге бутанол ерітіндісі қосылып, қайтадан шайқалады. Осыдан кейін алынған бутанол сығындысы роторда 45 °С температурада кептіріледі, қалған сулы ерітінді EYELA N-1300 маркалы роторлы буландырғышта 50 °С температурада кептіріледі.

Биологиялық белсенділікті анықтау әдістері

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының радикалға қарсы белсенділігін зерттеу

Scabiosa ochroleuca L. өсімдігінің экстракттарының радикалға қарсы белсенділігі бос радикалдардың белгілі калориметрия әдістемесі бойынша 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикалдың (DPPH) антиоксидант үлгісімен салыстыру реакциясы негізінде жүргізілді [93]. 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикалмен ингибирлеу реакциясын жүргізгенде, 0,1 мл зерттелуші заттар 0,1; 0,25; 0,5; 0,75 және 1,0 мг/мл концентрациялы спиртті ерітінділеріне 3 мл $6 \cdot 10^{-5}$ М DPPH ерітіндісін қостық. Реакция қараңғыда жүргізіледі, сондықтан центрифугалық сынауық қара полиэтиленмен оралған штативке орналастырылды. Ерітінділерді жақсылап араластырған соң, қараңғы жерге қойылды. Содан соң 520 нм толқын ұзындығында әрбір үлгінің оптикалық тығыздығы өлшенді. Радикалға қарсы белсенділік шамаларының мәні төмендегі формуламен есептеледі:

$$\text{РҚБ (\%)} = A_0 - A_t / A_0 * 100, \quad (12)$$

Мұнда:

- A_0 – бақылау үлгісінің оптикалық тығыздығы;
- A_t – жұмыс ерітіндісінің оптикалық тығыздығы.

Зерттеудегі ерітінділердің концентрацияға байланысты оптикалық тығыздығын 520 нм толқын ұзындығында өлшедік, зерттеудегі үлгі ерітінділерінің радикалға қарсы белсенділігін бутилгидроксианизолдың радикалға қарсы белсенділігімен салыстырдық

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының антиоксиданттық қасиетін зерттеу

FRAP әдісі (Ferric Reducing Antioxidant Power assay) Fe^{3+} иондарын Fe^{2+} дейін антиоксиданттармен қалпына келтіруге негізделген, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ антиоксиданттармен қалпына келтіру реакциясы қолданылады және $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ сары түске боялудың пайда болуымен бірге жүреді. Өлшеулер антиоксиданттардың реакциялық қоспада пайда болатын реакциялық

бөлшектердің тотығу әсерін басу қабілетіне негізделген. Салыстыру препараты ретінде аскорбин қышқылы қолданылды [94].

0,25; 0,5; 0,75; 1,0 мг/мл концентрация диапазонындағы зерттелетін заттардың 0,1 мл-ге 0,25 мл 0,2 М фосфат буфері (рН=6,6) және 0,25 мл 1 % гексацианоферрат (III) калий ерітіндісі қосылды. Реакция қоспасы 20 минут ішінде инкубацияланды, 50 °С кезінде реакция 0,25 мл 10% трихлорацет қышқылының ерітіндісін қосу арқылы тоқтатылды. Қоспаны 10 мин. (3000 айн./ мин.) центрифугалайды. Көлемі 0,5 мл жоғарғы қабат 0,5 мл тазартылған сумен және 0,1 мл 0,1 % FeCl₃-пен араласты. Оптикалық тығыздықты өлшеу 700 нм кезінде жүргізілді. Сұйылтуды 1 мг затты 1 мл еріткіш есебінде жүргіздік. Әрбір зерттеу жұмысын үш параллельді үлгіде сыналды. 20±20 °С температурада, табиғи жарық кезеңінде жүргізілді. Үлгілер 0,25; 0,5; 0,75 және 1 мг/мл концентрациясымен тексерілді.

Амперометриялық әдіспен экстракттар құрамындағы суда және майда еритін антиоксиданттардың саны «Химавтоматика» Ғылыми зерттеу бірлестігі жасаған «Цвет-Яуза 01-АА» аппаратында жүргізілді [95];

Құрылғы жұмыс істеу тәртібі: сорғы еріткішті бүкіл жүйе арқылы үздіксіз сорып алады. Мөлшерлегіш құбырдың "Сынаманы енгізу" жағдайында зерттелетін ерітінді стандартты шприцтің (1 см³) көмегімен мөлшерленетін ілмекке беріледі. Құбыр тұтқасын "талдау" күйіне айналдыру арқылы еріткіш ағыны зерттелетін заттың белгілі бір дозасын детектор ұяшығына жібереді. Зерттелетін заттың тотығуы нәтижесінде жұмыс электродының бетінде екі электрод арасында өтетін электр тогы артады. Пайда болатын электр тогы өте аз, 10⁻⁶-10⁻⁹ аралығында. Бұнда аналогтық сигналдар күшейтіледі, содан кейін аналогтық-сандық түрлендіргіш көмегімен компьютер дисплейінде жазылған сандық сигналға айналады. Шығыс сигналы принтерден басып шығарылады. Электродтардағы потенциал 0—ден 2 В-қа дейін өзгеруі мүмкін. Жұмыс басталар алдында аспапты градуирлеу жүргізіледі. Кездейсоқ нәтижелерді болдырмау және деректерді орташаландыру үшін кверцетиннің бес градуирлік ерітінділерінің әрқайсысы үшін (флавонол тобынан алынған табиғи антиоксидант) бес рет өлшеу жүргізіледі.

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының цитоуыттылығын анықтау

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының цитоуыттылық белсенділігін зерттеу Artemia Salina L. (Branchiopoda Crustacea) тест объектіінде зерттелетін сынама мен улы заттардан тазартылған судағы (бақылау) артемияның өлген дернәсілдерінің арасындағы айырмашылықты белгілеуге негізделген әдістеме бойынша жүргізілді [96, 97]. Зерзат ерітіндісінің жедел летальды улылық критеріі бақылау тәжірибесімен салыстырғанда дернәсілдердің 50 % және одан да көп мөлшерінің өлуі болып табылады. Сұйылтуды 1 мг затты 1 мл еріткіш есебінде жүргіздік. Әр үлгіні үш параллельді экспериментте сынадық. 20±2 °С температурада табиғи жарық кезінде жасадық. Бақылау жасанды суының тұздылығы 8,0-8,5 (рН)-қа тең.

Биологиялық тестілеуді жүргізу барысында артемияның дернәсілдері 1 тәулікке дейінгі жаста болды. Дернәсілдерді бір сынауыққа 20-40 данадан отырғыздық.

55 мл-лік бөлгіш воронканы жасанды теңіз суымен толтырып, 200 мг *Artemia salina* жұмыртқасы қосылды. Дернәсілдер жұмыртқадан шыққанға дейін 3 күн бойы жұмсақ ауа бере отырып ұстадық. Құбырдың бір жағын алюминий фольгамен жауып, 5 минут өткен соң бөлгіш воронканың жарық жағына жиналған дернәсілдерді Пастер тамшуырымен алдық. 20-40 дернәсілдер әрқайсысында 990 мл теңіз суы бар 24 микроблокта орналастырылды. Өлі дернәсілдерді санау микроскоп астында жүргізілді.

Үлгінің 10 мг/мл-ге 10 мл-ден диметилсульфоксид ерітіндісі қосылды. Салыстыру препараты ретінде Актиномицин Д қолданылды.

Теріс бақылау үшін тек 10 мл диметилсульфоксид қосылды. 24 сағат инкубациядан кейін және микроблокты 24 сағат бойы ұстап тұрғаннан кейін (қозғалмауды қамтамасыз ету үшін) микроскоп астындағы өлі дернәсілдер есептелді.

Жоғары цитоуыттылық тиімділігі бар үлгілер (тірі қалған дернәсілдердің 5 % - дан азы) 10, 5 және 1 мг/мл концентрациясымен қайтадан тексерілді:

Өлімін (P) келесі формула бойынша анықталды:

$$P = (A - N - B) / Z * 100, \quad (13)$$

A – 24 сағ өткендегі өлі дернәсілдер саны;

N – сынау жүргізілгенге дейінгі дернәсілдер саны;

B – теріс бақылаудағы өлі дернәсілдердің орташа саны;

Z – дернәсілдердің жалпы саны

Scabiosa ochroleuca L. экстрактарының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу

Алынған экстрактардың микробқа қарсы белсенділіктерін зерттеу микроорганизмдердің мұражай штаммдарына дискі-диффузиялы және минималды бактериацидтік және фунгицидтік концентрациясын анықтау арқылы жүргізілді [98, 99]. Бозсары қотырот экстрактыларының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу грам-оң бактериялардың 4 штаммына, грам-теріс бактериялардың 4 штаммына және саңырауқұлақтардың 2 штаммына (ашықты тәріздес және зең саңырауқұлақтарының түрлері) қатысты жүргізілді. Зерттеу «Екі реттік сериялық сұйылту әдісімен микробқа қарсы агенттердің бактерицидтік әсерін анықтау» МИ-ЛМ-02 ішкі әдістемелік нұсқауларына сәйкес және АҚШ-тың клиникалық және зертханалық стандарттар институтының (CLSI) стандарттарына сәйкес өткізілді.

Микробқа қарсы белсенділігін бағалау үшін қоректік орта ретінде Мюллер-Хинтон агары (HiMedia, Үндістан); Мюллер-Хинтон сорпасы (HiMedia, Үндістан); Сабуро агары (HiMedia, Үндістан), Сабуро сорпасы (HiMedia, Үндістан) қолданылды.

Микробқа қарсы белсенділікті сериялық сұйылту әдісімен сынау

Микробқа қарсы белсенділікті сынау үрдісі сұйық коректік ортада – Мюллер-Хинтон сорпасында (МХС), Сабуро сорпасында екі рет сериялық сұйылту әдісімен жүргізілді. Үрдіс стерильді 96 тесікті полистиролдан жасалған культуралық планшеттерде жүзеге асырылды.

Алдын-ала планшеттің ұңғымалардың қажетті санына 150 мкл мөлшерінде тиісті сұйық коректік орта енгізілді. Алғашқы қатардағы ұңғымаларына (А₁-Н₁) 150 мкл үлгінің бастапқы ерітіндісі енгізілді, содан кейін бірқатар сериялық екі рет сұйылту жүргізілді: 150 мкл мөлшерінде №1 ұңғымадан алынған сорпа мен үлгі ерітіндісінің мұқият пропипеттелген қоспасы №2 ұңғымаға ауыстырылды, №2 ұңғымадан алынған қоспасы 150 мкл көлемінде №3 ұңғымаға ауыстырылды. Әрекет екі рет сұйылтудың қажетті мөлшеріне жеткенше қайталанды. Соңғы тесіктен 150 мкл қоспасы алынып тасталды.

Осылайша, планшеттің әр қатарында (А-Н ұңғымалары) үлгі:сорпа қатынасында 1:1-ден 1: 2048-ге дейін сериялық сұйылту алынды.

Дискі-диффузиялы әдіспен микробқа қарсы белсенділікті анықтау

Дискі-диффузиялық әдісі Петри табақшасына препаратпен өңделген дискілерді шетінен және бір-бірінен 15-20 мм болатындай қашықтықта стерильді пинцетпен жүзеге асырылды. Петри табақшалары тығыздығы 1,5×10⁸ CFU/мл болатын алдын-ала сынақ штаммдарының суспензиясымен себілген. Себу үшін стерильді мақта тампондары қолданылған, олар микроорганизм суспензиясына батырылған, содан кейін пробирка қабырғаларына сәл сығылған, үш бағытта штрихталған, шыныаяқты 60° айналдырған. Ұңғымаларға 0,1 мкл сығынды енгізілді, экспозиция уақыты ≈ 30 мин.

Себуден кейін шыныаяқтар бактериялар үшін 37±1 °С температурада 18-24 сағат бойы инкубациялық термостатқа орналастырылды. Нәтижелерді есепке алу өсудің тежелу/басу аймақтарының диаметрін 1 мм-ге дейінгі дәлдікпен есептеу арқылы жүзеге асырылды.

Клиникалық емес зерттеу әдістері

Клиникалық емес зерттеу жұмыстары «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» Б.А. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицинаның ғылыми зерттеу институтының базасында *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактының жедел, созылмалы және аллергиялық белсенділіктеріне жүргізілді (Хаттама 7(98) 22.06.2020, №927 ЖЭК шешімі бойынша).

Эксперименттік модельдерді топқа бөлу және жануарларды таңдау А.Н. Мироновтың «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» нұсқаулығына сай жүргізілді [85]. Тәжірибелік зерттеулер тексіз ақ тышқандарға жүргізілді. Зерттеу жануарлары тәжірибеге дейін виварийдің стандартты тамақтану режимінде болып, екі апта бойы карантиннен өтті. Зертханалық жануарларға енгізу

үшін экстракт қажетті мөлшерде тазартылған суда ерітілді. Топтарға бөлу әр сериядағы жануарлардың массасы мен жынысына негізделіп жүргізілді. Таңбалау түрлі түсті белгілер арқылы жүзеге асырылды. Барлық манипуляциялар С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың Жергілікті этикалық комиссиясы мақұлдаған зерттеу хаттамасына және «Тәжірибелер үшін немесе өзге де ғылыми мақсаттарда пайдаланылатын омыртқалы жануарларды қорғау туралы» Еуропалық конвенцияның қағидаттарына сәйкес жүргізілді [100].

Статистикалық талдау

Алынған нәтижелер статистикалық өңдеу үшін "Microsoft Excel 2010" бағдарламасы және Graphpad Prism 7.0 бағдарламалық жасақтамасы (Graphpad Software, Сан-Диего, Калифорния, АҚШ) қолданылды. Нәтижелер арасындағы статистикалық маңыздылық біржақты дисперсиялық талдау (ANOVA) арқылы анықталды. Барлық талдаулар орташа мән \pm SD түрінде ұсынылды. Тәжірибелер кемінде үш рет қайталанды.

3 SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН УЛЬТРАДЫБЫСТЫ ЖӘНЕ МИКРОТОЛҚЫНДЫ ӘДІСТЕР АРҚЫЛЫ ЭКСТРАКТАР АЛУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ЗЕРТТЕУ

3.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен экстракттар алу әдістерінің параметрлерін анықтау

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқыл экстракциялау қалдықтарынан алынған сулы-спиртті сығындылардың компоненттік құрамын анықтау арқылы экстрагенттер таңдау

Көміртегі диоксидімен экстракция өндірісінің қалдықтарын табиғаты басқа экстрагенттермен өңдеу технологияларын қолдану арқылы биологиялық белсенді заттардың жаңа кешенін алуға негіз бола алады, өйткені өсімдік шикізатынан көмір қышқылды экстракциялау үрдісінде липофильді фракция алынады, экстракция қалдығының (шроттың) құрамында гидрофильді фракция толығымен дерлік сақталады [87]. Бастапқы өсімдік шикізатында болған барлық пайдалы заттар онда табиғи, зақымдалмаған күйінде сақталады.

Осы тұрғыдан қарағанда, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығын кешенді, демек, сумен, сулы-спиртті ерітінділермен өңдеу арқылы алынған сығындылардың құрамын анықтау арқылы басқа экстрагенттермен, заманауи әдістермен жаңа фитопрепараттар технологиясы бойынша зерттеулерді жүргізуге негіз бола алады.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқылды экстрактының құрамында анықталған заттар: Eucalyptol, Thujone, (+)-2-Bornanone, 2,4-Decadienal, (E,E), Viridiflorol, 1,3-Benzenediol, 5-pentyl-, Nonanoic acid, 9-охо-, ethyl ester -2-Naphthaleneacetaldehyde, 1,4-dihydro- α,α -dimethyl-1,4-dioxo-, Ethyl Oleate, Tetradecanoic acid, ethyl ester, 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, 2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-, Ethyl 9-hexadecenoate, Isopropyl palmitate, Labda-8(20),12,14-triene, 1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl) ester Eudesma-5,11(13)-dien-8,12-olide, Hexacosane, 4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide, Octacosane [101].

Бозсары қотырот шөбін көмірқышқыл экстракция қалдықтарының (шрот) сығындыларын алу үшін экстрагент ретінде әртүрлі концентрациядағы сулы-спиртті ерітінділер қолданылды.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқыл экстракция қалдықтарынан биологиялық белсенді заттарды сығындылауды мацерация әдісімен жүргіздік және алынған сығындылардан экстрагенттерді аластауды роторлы буландыру аппаратында жүргіздік.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығынан мацерация әдісін қолдана отырып, шикізат–экстрагент 1:10 қатынасында, бөлме температурасында 72 сағат бойы экстракция жүргізіп, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% және 70% этил спиртімен алты түрлі сығындылар алдық. Сүзіп алынған сулы-спиртті сығындыларды роторлы

буландырғышта 40 ± 5 °C температурада, вакуумдық жағыдайда экстрагентті аластадық. Нәтижесінде қою экстракттар алынды. Алынған қою экстракттар өзіне тән иісі бар, тәтті дәмі бар, қою қоңыр түсті қоймалжың масса [92].

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқыл экстракт қалдықтарының экстрактысының компоненттік құрамын GC-MSD Agilent 7890A/5975C масс-селективті детекторы бар газды хроматографта хромато-масс-спектрометрия әдісімен жүргізілді.

Бөлініп алынған заттың құрамын хроматографта хромато-масс-спектрометрия әдісімен анықтаудағы талдау шарттары: үлгі көлемі 1 мкл, үлгіні енгізу температурасы 250 °C, ағынды бөлусіз жағдайында жүргізілді.

Бөлініп алған заттың құрамын хроматографта хромато-масс-спектрометрия әдісімен анықтау үшін ішкі ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм және жабын қалыңдығы 0,25 мкм болатын HP-5MS ULTRA INERT (Agilent, США) капиллярлы колонкада, газ-тасымалдағыш гелий 1,2 мл/мин бірқалыпты жылдамдықты ағынды режимде беріліп отырды.

Колонка термостатының температурасы 60 °C (2 мин ұстау) температураға 325 °C дейін, қыздыру жылдамдығы 10 °C/мин (5 мин ұстау) дейін жабдықталды. Детектрлеуді SCAN m/z 34-750 жағдайында жүргізеді. Газды хромато-масс-спектрометрлік әдіспен заттың тазалығынан бөлек, бөлінген заттың масс-спектрін түсіріп, оны Wiley 8th edition және NIST'08 базасы арқылы анықталық.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығының сулы-спиртті экстракттардың компоненттік құрамы 1 кестеде келтірілген.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқылды экстрактының құрамында анықталған заттар экстракциялау қалдығының сулы-спиртті экстракттардың компоненттік құрамында табылған жоқ.

Кесте 1 - *Scabiosa ochroleuca* L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығының сулы-спиртті экстракттардың компоненттерінің мөлшері (ГХ-МС)

№	Атауы/экстрактағы экстрагент концентрациясы	20%		30%		40%		50%		60%		70%		М-Н- (m/z)
		RT мин	Мөл-шері, %	RT мин	Мөл-шері, %	RT мин	Мөл-шері, %	RT мин	Мөл-шері, %	RT мин	Мөл-шері, %	RT мин	Мөл-шері, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	4,5-диамино-2-гидроксипиримидин	6.6	7,1	-	-	-	-	-	-	6.6	3.1	-	-	126
2	Изопулегол	13.4	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	152
3	8-гидрокси гераниол	13.8	5.0	13.8	10.2	13.8	4.7	-	-	13.8	2.7	-	-	168
4	Гексадекан қышқылының этилдік эфирі	20.2	0.9	20.2	1.7	20.2	1.8	20.2	4.3	20.2	11.2	20.2	16.8	284
5	9,12-октадекадиен қышқылының этилдік эфирі	22.1	1.3	22.1	1.4	-	-	-	-	22.1	12.3	22.1	11.0	312
6	2,4-диамино-2-гидроксипиримидин	-	-	6.6	9.4	-	-	-	-	-	-	-	-	152
7	4Н-пиран-4-он,2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6 метил	-	-	7.8	10.2	-	-	-	-	-	-	-	-	194
8	Метил-β-d-глюкопиранозид	-	-	15.8	0.7	15.3	12.8	14.9	23.3	15.3	5.8	-	-	178
9	3,5-дигидрокси-6-метил-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-он	-	-	-	-	7.7	4.8	-	-	-	-	-	-	194
10	2-метокси-3(2-пропенил) фенол	-	-	-	-	11.4	0.3	-	-	-	-	-	-	164
11	Ацетаминофен	-	-	-	-	16.6	0.6	-	-	16.6	0.7	-	-	151

1-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
12	9,12,15-октадекатриен қышқылының этилдік эфирі	-	-	-	-	22.2	1.4	-		22.2	12.0	22.2	8.7	306
13	Гамма-ситостерин	-	-	-	-	23.6	2.8	-	-	-	-	-	-	414
14	Этил- α -D-глюкопиранозид	-	-	-	-	-	-	11.7	4.3	-	-	-	-	208
15	Ксилоза	-	-	-	-	-	-	12.5	12.9	-	-	-	-	150
16	Гексан қышқылы	-	-	-	-	-	-	15.5	38.2	-	-	-	-	116
17	2-гидрокси-5-метоксибензальдегид	-	-	-	-	-	-	-	-	12.8	2.6	-	-	152
18	Фитол	-	-	-	-	-	-	-	-	21.6	3.1	21.6	6.3	296
19	2-фуранкарбоксияльдегид, 5-(гидроксиметил)-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.2	0,9	152
20	N-метокси-N-метилацетамид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18,6	1.2	103
21	H-гексадекан қышқылы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19.8	2.8	256
22	Силан, метокситрипропил-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22,7	1.0	206
23	Имидазол, 2-трифлуорометил-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23,1	0.8	149
24	Транс, транс-2,6-диметил-2,6-октадиен-1,8-диол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24,6	2.4	168
25	Метил 19-метил-эйкозаноат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25,1	1.8	314

Кестеде берілген мәліметтерге қарағанда сулы-спиртті сығындылар компоненттердің мөлшерінің топтар бойынша жіктелуі 2 кестеде келтірілген.

Кесте 2 - *Scabiosa ochroleuca* L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығының сулы-спиртті экстрактардың компоненттерінің мөлшерінің топтар бойынша жіктелуі

Қосылыстар атауы\экстрактағы экстрагент концентрациясы	20%	30%	40%	50%	60%	70%
Пиримидин туындылары	+	+				
Монотерпендер	+					
Гераниол туындылары	+	+	+		+	
Жоғары май қышқылдардың эфирлері	+	+	+	+	+	+
Қанықпаған май қышқылының этил эфирі	+	+	+		+	+
Пирон туындысы		+	+			
Глюкозаның эфирлік туындысы		+	+	+	+	
Фенол туындысы			+			
Антипиретиктер			+		+	
Өсімдік текті стерін			+			
Моносахарид - пентоза				+		
Қаныққан май қышқылы				+		+
Бензальдегид туындысы					+	
Қаныққан спирт					+	+
Фуран туындысы						+
Ацетамид туындысы						+
Органосиликонды қосылыс						+
Трифлуорометил топты және имидазол гетероциклді қосылыс						+
Гидроксильді диол						+

Сонымен, биологиялық белсенді заттарға ең бай сығынды - 70% спиртті-сулы сығынды.

Сулы-спиртті сығындылардың компоненттік құрамын талдағанда спирттің 6 түрлі концентрациялы ерітінділердің әр концентрацияға ғана тән қосылыстар анықталды:

- 20% спиртті-сулы сығындыда ғана табылған зат– изопулегол;
- 30% спиртті-сулы сығындыда ғана табылған заттар:4Н-пиран-4-он,2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6 метил және 2,4-диамино-2-гидроксипиримидин;
- 40% спиртті-сулы сығындыда ғана табылған заттар: 3,5-дигидрокси-6-метил-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-он; 2-метокси-3(2-пропенил) фенол, гамма-ситостерин;
- 50% спиртті-сулы сығындыда ғана табылған заттар: этил- α -D-глюкопиранозид; ксилоза, гексан қышқылы;
- 60% спиртті-сулы сығындыда ғана табылған заттар: 2-гидрокси-5-метоксибензальдегид;
- 70% спиртті-сулы сығындыда ғана табылған заттар- н-гексадекан қышқылы, 2-фуранкарбоксияльдегид, 5-(гидроксиметил)-, N-метокси-N-метилацетамид, Силян, метокситрипропил-, Имидазол, 2-трифлуорометил-, Транс, транс-2,6-диметил-2,6-октадиен-1,8-диол, Метил 19-метил-эйкозаноат.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығының әр түрлі концентрациядағы сулы-спиртті экстрагентпен сығындыланған заттар терпеноидтар, фенолдар, фитостериндер, моносахаридтар, пиримидиндер, қаныққан және қанықпаған май қышқылдар топтарына жатады.

Scabiosa ochroleuca L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығынан сулы-спиртті ерітінділердің 20% -дан 70%-ға дейінгі алты түрлі концентрациядағы ерітінділерін экстрагент ретінде пайдаланып, мацерация әдісімен алынған экстракттардың компоненттік құрамын анықтау нәтижесінде осы қалдықтың өзінің биологиялық белсенді заттарға бай екенін анықтадық.

Бозсары қотырот шөбінің жер үсті бөліктері Қазақстан Республикасының Қарағанды облысы Керней ормандарында Бұхаржырау ауданынан толық гүлдеп тұрған (3-ші декада) кезінде жиналған. Сығындалатын шикізатты экстрагенттермен байланыстыру алаңын ұлғайту үшін SM100 comfort Retsch шиыршығында (кесетін) ұсақтау әдісімен өсімдік материалдары 1-5 мм дейін ұсақталды.

Қарағанды медициналық университетінің фармацевтік пәндер және химия кафедрасының табиғи шикізат негізінде дәрілік заттардың фармацевтикалық өндіру технологиясы зертханасының базасында бозсары қотырот шөбінен сығындылар алу орындалды [102].

Ультрадыбыстық әдіспен сығындылау үш түрлі экстрагентпен жүргізілді: тазартылған су, 70% этил спирті және күнбағыс майы қолданылды.

Scabiosa ochroleuca L. дәрілік өсімдік шикізатының жер үсті бөлігінен экстракт алу ҚР МФ, 1 т. талаптарына сай фармакопоялық және технологиялық сапа параметрлері анықталды: меншіктік салмағы, көлемдік салмағы, себілмелі массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының бос көлемі, экстрагентті жұту коэффициенті, экстрактивті заттар. Әр параметрді анықтау әр шикізат үлгісінің 5 сынамасымен орындалды.

Зерттеу жүргізу барысында *Scabiosa ochroleuca* L. өсімдіктің гүлдеп тұрған кезінде (шілде-тамыз айлары) жиналған үлгілері алынды.

Шикізат үлгілеріндегі бөлшектердің орташа мөлшерін және басым фракцияны анықтау нәтижелері 3-кестеде келтірілген.

Кесте 3 – Бозсары қотырот шикізат үлгілерінің фракциялық құрамын талдау

№1 шикізат үлгісі					
№	Елек тесіктерінің өлшемі, мм	Әр фракция массасы, г	Нақты салмағы, г	Әр фракцияның массалық үлесі, %	Бөлшектердің орташа мәні, мм
1	5	14,538	39,653	36,7	5,5
2	3	12,560		31,6	4
3	2	8,387		21,1	2,5
4	1	4,168		10,5	1,5

Өсімдік массасының фракциялық құрамын талдау кезінде бөлшектердің орташа мөлшері 5,5 мм болатын басым фракция анықталды. Экстракциялау үрдісіне шикізат үшін бұл көрсеткіш оңтайлы болып табылады. Бұл жағдайда шикізаттың экстрагентпен жанасу беті үлкен, бірақ бұзылған жасушалардың саны аз, демек, балластты заттардың минималды мөлшерімен биологиялық белсенді заттардың максимумы экстрагентке өтеді.

Өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін анықтау нәтижелері 4-кестеде келтірілген. Осы көрсеткіштерді талдау кезінде өсімдік шикізатын алудың толықтығы мен жылдамдығына айтарлықтай әсер ететін параметрлерге ерекше назар аударылды. Бұл параметрлерге мыналар жатады: себілмелі салмағы, қабаттың кеуектілігі мен бөлектілігі.

Кесте 4 - Зерттелетін өсімдік материалы үлгілерінің технологиялық параметрлері

№	Технологиялық параметрлер	Мәндері	Орташа мәні
1	Меншікті салмағы, г/см ³	1,41±0,04	1,45±0,16
2	Көлемдік салмағы, г/см ³	0,5±0,07	0,56±0,48
3	Себілмелі салмағы, г/см ³	0,22±0,04	0,21±0,17
4	Кеуектілігі, г/см ³	0,33±0,92	0,34±1,13
5	Бөлектілігі, г/см ³	0,24±0,58	0,25±1,6
6	Шикізат қабатының бос көлемі	0,83±0,05	0,84±0,06

Бозсары қотырот шөбінің меншікті салмағы 1,45 г/см³ құрайды. Бұл көрсеткіш шамамен тюринген үлбірегі шикізатының меншікті салмағымен салыстыруға болады (1,47±0,06 г/см³). Шикізат оңай қозғалмалы, экстракт алу үшін салыстырмалы түрде кішкентай экстрактор қолайлы болады. Алынған мәндер 5 рет өлшеніп, орташа мәндері «Стандартотклон функциясы» бағдарламасы бойынша ауытқулары есептелді [103].

Шикізаттың кеуектілігі $0,56 \text{ г/см}^3$ құрайды, бұл тимьянмен салыстырғанда төмен көрсеткіш- $0,65 \text{ г/см}^3$. Демек, шикізат ісінген кезде ішкі шырын аз мөлшерде түзіледі. Көлемдік салмағы мен кеуектілігінің көрсеткіштерінің жоғары мәндері шикізатты борпылдақ және сусымалы деп сипаттайды. Мұндай көрсеткіштермен шикізат ісінген кезде сыртқы шырынның көп мөлшері қалыптасады, бұл ылғалдану жоғары жылдамдығын және тез ісінуді қамтамасыз етеді. Осыған байланысты бозсары қотырот шикізатынан экстракт алудың ең ұтымды әдісі-мацерация әдісі. Үрдісті жеделдету үшін ультрадыбыстық және микротолқындық әсер арқылы зерттеулер жүргізілді.

Борпылдақ және сусымалы шикізат реперколяция әдісімен экстракцияланған кезде перколяторды тез бітеп тастайды, бұл сығынды өндірісінің тиімділігін айтарлықтай төмендетеді. Сонымен қатар, дәрілік өсімдік шикізатынан флавоноидтарды алу үшін қолданылатын экстракция әдістерін талдау флавоноидтардың ең көп шығымдылығына мезгілімен араластыра отырып қыздырумен мацерация әдісімен қол жеткізілетінін анықталды.

Scabiosa ochroleuca L. шикізаты үшін сіңіру коэффициенттерін анықтау нәтижелері 5-кестеде келтірілген.

Кесте 5 – Бозсары қотырот шикізаты үшін су және спирт сіңіру коэффициенттерінің көрсеткіштері

№	Экстрагент	Мәндері	Орташа мәні
1	Су	2,87	$2,87 \pm 0,01$
2	70 % этил спирті	2,20	$2,26 \pm 0,05$

Сіңіру коэффициенттерін анықтау нәтижелері 1,0 г өсімдік шикізаты сығылғаннан кейін ұсталатын су мөлшері сығылғаннан кейін өсімдік шикізатының бірдей мөлшерімен ұсталатын этил спиртінің 70% мөлшерінен 30% артық екенін көрсетті. Демек, бозсары қотырот шикізатынан сулы экстракт дайындаған кезде, спирттік экстракцияның баламалы мөлшерін дайындағанға қарағанда, экстрагент шығыны көп болады.

Дәрілік өсімдік шикізатынан бөлінетін экстрактивтік заттар сомасын анықталды (Кесте 6).

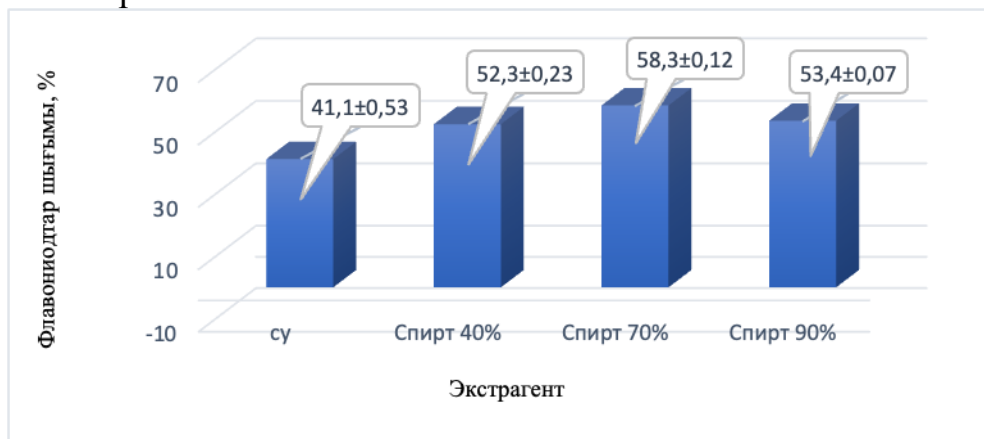
Кесте 6 - Дәрілік өсімдік шикізатынан экстрактивті заттар мөлшерін анықтау

№	Экстрагент	Бозсары қотырот, %
1	40% этанолды спирт	$2,55 \pm 0,02$
2	70% этанолды спирт	$13,4 \pm 0,08$
3	90% этанолды спирт	$7,22 \pm 0,13$

Алынған мәліметтер бастапқы шикізаттың сапасын бағалау кезінде және белсенді заттардың максималды шығуын қамтамасыз ететін экстракция

параметтерін белгілеу кезінде пайдаланылды. *Scabiosa ochroleuca* L. шикізатынан флавоноидтардың қосындысын алудың оңтайлы режимдерін таңдау жүргізілді: экстрагент, экстракция температурасы, экстракция ұзақтығы, шикізатты ұнтақтау дәрежесі, гидромодуль.

Әр түрлі экстрагенттерді қолданатын тәжірибелердің нәтижелері 9-суретте келтірілген.



Сурет 9 - Экстрагенттің құрамына байланысты флавоноидтардың қосындысының шығымы

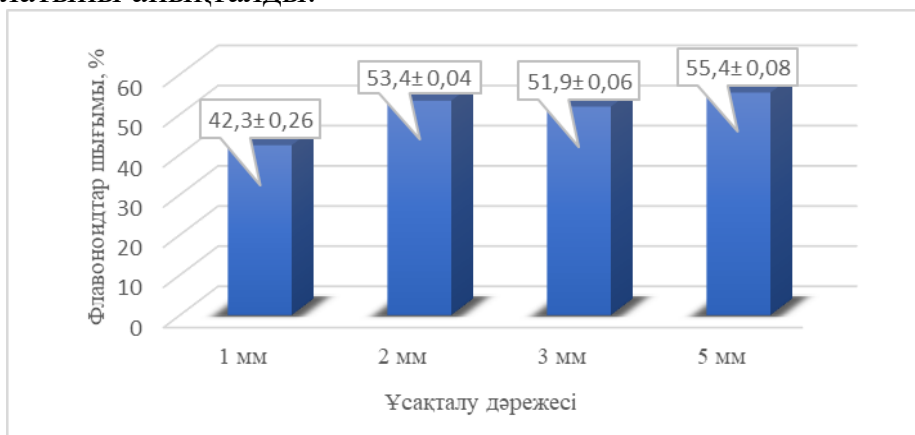
9-суретте келтірілген деректерді талдау негізінде ең жақсы экстрагент 70% этил спирті болып табылады, өйткені ол флавоноидтардың максималды шығымдылығын қамтамасыз етеді.

Экстракция ұзақтығын анықтау үшін уақыттың флавоноидтар қосындысының шығуына әсері зерттелді. Талдау нәтижелері X-суретте келтірілген. Деректерді талдау негізінде флавоноидтардың ең көп шығымдылығына ультрадыбыстық экстракция үшін 25 минут, микротолқыдық экстракция үшін 3 минут ішінде қол жеткізілетіні анықталды (Кесте 10).



Сурет 10 - Экстракция ұзақтығына байланысты флавоноидтар қосындысының шығымы

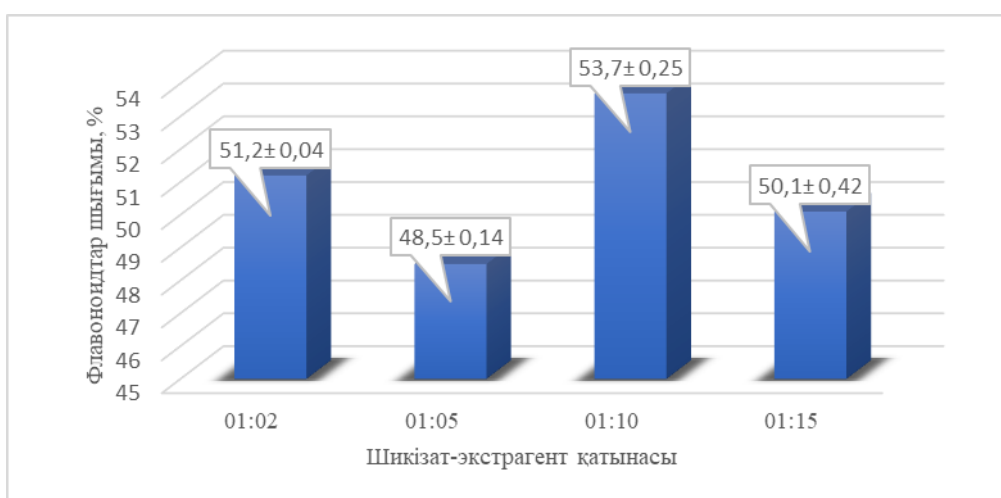
Флавоноидтардың қосындысын шығымына шикізаттың ұнтақталу дәрежесін зерттеу кезінде шикізат диаметрі 1-5 мм тесіктері бар електер арқылы өткізілді. Алынған нәтижелер 11-суретте көрсетілген. Флавоноидтар сомасының ең көп шығымы шикізатты 5 мм ұсақтау дәрежесімен алу кезінде байқалатыны анықталды.



Сурет 11 - Шикізатты ұнтақтау дәрежесіне байланысты флавоноидтар сомасының шығымы

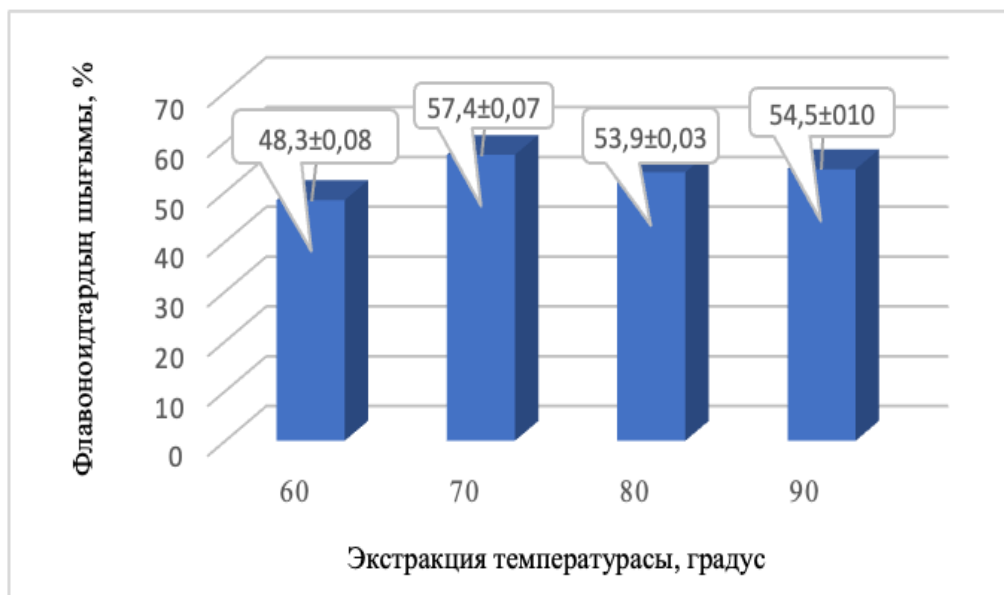
Экстракция гидромодулының бозсары қотырот шикізатының флавоноидтардың шығуына әсерін зерттеу кезінде шикізаттан бөлшектердің мөлшері 5 мм болатын экстракциялар дайындалды 1 : 7, 1 : 10, 1 : 15, 1 : 20. Экстракция уақыты 25 минутты құрады, 70% этил ерітіндісі экстрагент ретінде пайдаланылды, бұл *Scabiosa ochroleuca* L. флавоноидтардың максималды шығуын қамтамасыз етеді.

12-суретте көрсетілген деректерді талдау негізінде флавоноидтар қосындысының ең үлкен шығымы шикізат : экстрагент (1 : 10) қатынасында байқалатыны анықталды.



Сурет 12 – Бозсары қотырот шикізатынан флавоноидтар қосындысының шығымдылығының шикізат:экстрагент қатынасына тәуелділігі

Экстракцияның температуралық режимін анықтау үшін қыздырудың флавоноидтардың қосындысының шығуына әсері зерттелді. Талдау нәтижелері 13-суретте келтірілген.



Сурет 13 – Экстракция температурасына байланысты флавоноидтардың қосындысының шығымы (микротолқынды экстракция)

13-суретте көрсетілген деректерді талдау негізінде флавоноидтардың ең үлкен шығымы микротолқынды экстракцияда 70 °С температурада экстракция жүргізу кезінде қол жеткізілетіні анықталды.

Ультрадыбысты және микротолқынды экстракциялау қуаттылығының шикізат құрамындағы флавоноидтардың шығымына әсері 14- суретте қарастырылды.





Сурет 14 - Экстракциялау қуаттылығына байланысты шикізат құрамындағы флавоноидтар сомасының шығымы

Зерттеу нәтижелері бойынша бозсары қотырот шикізатынан флавоноидтардың көп мөлшерін экстракциялау үшін ультрадыбыстық экстракцияда қуаттылығы 40 кГц, микротолқынды экстракция үшін 360 Вт құрады.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен ультрадыбыстық мацерация әдісімен экстракттар алу әдістемесі

Экстракттарды дайындау ультрадыбыстық диспергаторда бөлме температурасында жүзеге асырылды. Сығындылау үрдісін жүргізу үшін шикізат пен экстрагенттің 1:10 қатынасы алынған. Ультрадыбысты әдіс арқылы сұйық сығындыны Ultrasonic Cleaner VGT-1200 (90; 180; 280; 380; 480) аппаратын қолдану арқылы алынды.

Алдын ала ұсақталған бозсары қотырот дәрілік өсімдік шикізатын 70% этил спиртімен және сумен сығындылау үрдісін жүргізу үшін алдымен экстрагентті сіңіру коэффициентін ескере отырып экстрагенттің тиісті мөлшерін анықтадық.

Алдын-ала ұсақталған бозсары қотырот дәрілік өсімдік шикізатын экстрагентпен жібітіп, тегіс түпті колбаға салып, есептелген экстрагентті құйып, ультрадыбысты экстрактордың су моншасына орнаттық. Экстракциялау үрдісі аяқталған соң колбадағы сұйық экстракты өсімдік шикізатынан Бунзен колбасын және Бюхнер сүзгішін қолдана отырып Rosker 300 сорғысымен сүздік. Экстракциялау үрдісі бес рет қайталанды. Экстракциялап болған соң роторлық буландырғышта сулы және спиртті экстракттардан экстрагентті 45 °С, 80-100 айн / мин, 0,1 МПа аластадық.

Scabiosa ochroleuca L. дәрілік өсімдік шикізатынан ультрадыбысты әдіс арқылы экстракттар алу параметрлері 7 –кестеде келтірілген.

Кесте 7 - Бозсары қотырот шөбінің ультрадыбыстық мацерация сығындылаудың параметрлері

Сығындылау параметрлері	Ультрадыбыстық спиртті (SOUS)	Ультрадыбыстық сулы (SOUW)	Ультрадыбыстық майлы (SOUO)
Шикізаттың салмағы, г	100	100	100
Шикізаттың ұнтақталу дәрежесі, мм	5	5	5
Экстрагент мөлшері, мл	1200	1200	1000
Шикізат:экстрагент қатынасы	1:10	1:10	1:10
Сығындылау қуаттылығы, кГц	40	40	40
Сығындылау уақыты, мин	25	25	25
Экстракт шығымы, г	14,05±0,05	12,2±0,12	77±0,01

Сонымен, *Scabiosa ochroleuca* L. шикізатынан ультрадыбысты экстракт алуды 70% спирт, тазартылған су және күнбағыс майын экстрагент ретінде пайдаланып, 40 кГц сығындылау қуаттылығымен, 25 минут сығындылау ұзақтығымен жүргіздік. Ультрадыбысты спиртті экстракта 14%, ультрадыбысты сулы экстракта 12%, ультрадыбысты майлы экстракта 77% экстракт шығымын берді.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен микротолқындық белсендірумен экстракттар алу әдістемесі

Микротолқындық белсендірумен экстракциялау үш түрлі экстрагентпен жүргізілді: тазартылған су, 70 % этил спирті және күнбағыс майы.

Сығынды алуды микротолқынды өріс арқылы сығындылау экстракторының көмегімен жүргізілді [104].

1-5 мм дейін ұсақталған бозсары қотырот дәрілік өсімдік шикізатын алдын ала экстрагентпен жібітіп, шыны колбаға салып, экстракциялау үрдісін жүргіздік. Экстракциялау үрдісі аяқталған соң колбадағы сұйық экстракты өсімдік шикізатынан Бунзен колбасын және Бюхнер сүзгішін қолдана отырып Rosker 300 сорғысымен сүздік. Экстракциялау үрдісі бес рет қайталанды. Экстракциялап болған соң роторлық буландырғышта сулы және спиртті экстрактардан экстрагентті 45°C, 80-100 айн/мин, 0,1 МПа аластадық. *Scabiosa ochroleuca* L. дәрілік өсімдік шикізатынан микротолқынды әдіспен экстракттар алу параметрлері 8 – кестеде келтірілген.

Кесте 8 - Бозсары қотырот шөбінің микротолқындық сығындылаудың параметрлері

Сығындылау параметрлері	Микротолқындық спиртті (SOMS)	Микротолқындық сулы (SOMW)	Микротолқындық майлы (SOMO)
1	2	3	4
Шикізаттың салмағы, г	100	100	100

8 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
Шикізаттың ұнтақталу дәрежесі, мм	3-5	3-5	3-5
Экстрагент мөлшері, мл	1200	1200	1000
Шикізат:экстрагент қатынасы	1:10	1:10	1:10
Сығындылау қуаттылығы, W	360	360	360
Сығындылау уақыты, мин	3	3	3
Экстракт шығымы, г	13,3±0,32	11,8±0,13	75±0,01

Сонымен, *Scabiosa ochroleuca* L. шикізатынан микротолқынды экстракт алуды 70% спирт, тазартылған су және күнбағыс майын экстрагент ретінде пайдаланып, 360 W сығындылау қуаттылығымен, 3 минут сығындылау ұзақтығымен жүргіздік. Нәтижесінде, экстрактың шығымы бойынша микротолқынды спиртті экстракта 13%, микротолқынды сулы экстракта 11%, микротолқынды майлы экстракта 75% құрады.

Ұсынылған технологияға сәйкес *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактының бес сериясы алынды.

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

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

Сонымен, біз ультрадыбыстық және микротолқындық әдістермен экстракт технологиясында экстрагенттер ретінде 70%-дық концентрациядағы сулы-спиртті ерітіндіні, тазартылған суды және күнбағыс майын таңдап алдық.

3.2 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен ультрадыбыстық және микротолқындық әдістермен алынған экстракттардың химиялық құрамын анықтау

Алынған экстракттардың компоненттік құрамы масс-спектрометриялық детекциялауы бар газ хроматографында (Agilent 6890N/5973n) (ҚР МФ 1т., 2.2.28) мынадай талдау жағдайларында үлгінің көлемі 0,2 мкл, сынаманы енгізу температурасы 240 °С, ағынды бөлмей, ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі

0,25 мм және пленканың қалыңдығы 0,25 мкм болатын хроматографиялық капиллярлық баған арқылы жүзеге асырылды, тасымалдаушы газдың тұрақты жылдамдығы (гелий) 1 мл/мин. хроматографиялау температурасы 40 °С-тан (экспозиция 2 мин) 200 °С-қа дейін қыздыру жылдамдығы 10 °С/мин (экспозиция 5 мин) және 300 °С-қа дейін қыздыру жылдамдығы 20 °С/мин (экспозиция 10 мин). Анықтау М / z 34-750 scan режимінде жүргізілді. Газды хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелер мен деректерді тіркеу және өңдеу үшін Agilent MSD ChemStation бағдарламалық жасақтамасы (1701ea нұсқасы) қолданылды. Деректерді өңдеу сақтау уақытын, шыңдардың аудандарын анықтауды, сондай-ақ масс-спектрометриялық детектор көмегімен алынған спектрлік ақпаратты өңдеуді қамтыды. Алынған масс-спектрлерді ашу үшін Wiley 7th edition және NIST'02 кітапханалары пайдаланылды (кітапханалардағы спектрлердің жалпы саны – 550 мыңнан астам).

Біз *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың компоненттік құрамын «әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» ШЖҚ ЕМК «Физико-химиялық зерттеу және талдау әдістері орталығы» лабораториясында зерттедік.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстрактардың компоненттерінің мөлшері 9 кестеде және хроматограммалары 15 - суретте келтірілген.

Кесте 9 - *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың компоненттерінің мөлшері (ГХ-МС)

№	Қосылыстар	Ультрадыбысты спиртті		Микротолқынды спиртті		Ультрадыбысты сулы		Микротолқынды сулы		Ультрадыбысты майлы		Микротолқынды майлы	
		RT, мин	Мөлшер %	RT, мин	Мөлшер %	RT, мин	Мөлшер %	RT, мин	Мөлшер %	RT, мин	Мөлшер %	RT, мин	Мөлшер %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1.	L-Lactic acid	7,6	27,98	7,4	25,15	-	-	-	-	-	-	-	-
2.	1,2-Cyclopentanedione	7,8	1,81	8	3,11	-	-	-	-	-	-	-	-
3.	Butanoicacid, 4-hydroxy	-	-	8,5	1,20	-	-	-	-	-	-	-	-
4.	Glycerin	9,9	-	9,9	2,02	-	-	-	-	-	-	-	-
5.	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	-	-	10	1,02	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	Succindialdehyde	10,1	5,37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.	Butanedial	-	-	-	-	10,3	0,7	10,3	3,1	-	-	-	-
8.	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl	11,5	3,69	11,4	1,25	-	-	-	-	-	-	-	-
9.	Cyclopropylcarbinol	11,6	2,49	11,5	1,79	-	-	-	-	-	-	-	-
10.	Catechol	16,46	4,24	16,46	4,67	16,36	28,71	16,45	2,6	-	-	-	-
11.	Benzofuran, 2,3-dihydro	12,2	1,26	12,2	1,21	-	-	-	-	-	-	-	-
12.	Pyranone	-	-	-	-	13,0	0,6	13,0	1,8	-	-	-	-
13.	Cyclopropyl carbinol	-	-	-	-	-	-	13,3	1,1	-	-	-	-
14.	1,6-Octadiene, 3-ethoxy-3,7-dimethyl	13,6	0,10	-	-	22,0	2,5	-	-	-	-	-	-
15.	2-Methoxy-4-vinylphenol	13,7	0,35	13,7	0,76	-	-	17,7	1,1	-	-	-	-
16.	Benzenamine,4-methoxy	-	-	-	-	14,3	2,5	-	-	-	-	-	-
17.	Coumaran	-	-	-	-	14,8	1,7	14,8	0,6	-	-	-	-
18.	Isopulegol	15,8	1,65	15,8	1,71	-	-	-	-	-	-	-	-
19.	6-Hydroxy hexahydrocyclopenta[b]furan-2-one	16,0	1,89	16	1,75	-	-	-	-	-	-	-	-

9 – кестенің жалғасы

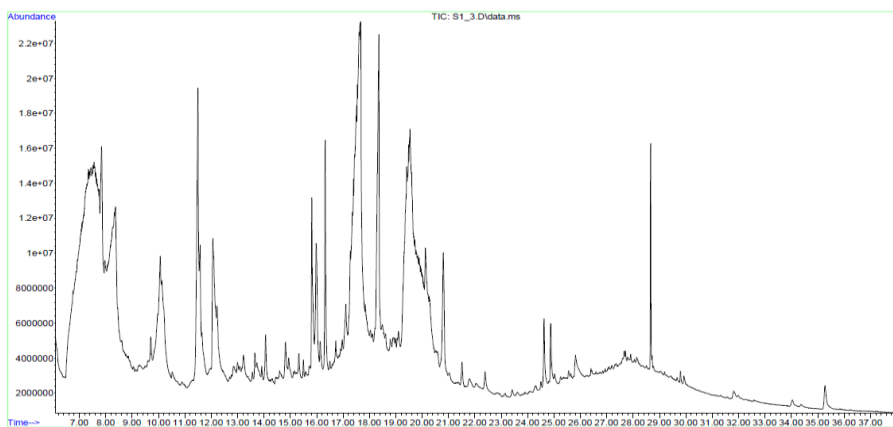
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
20.	1-Methylcy clohexylcarboxylic acid	-	-	16,1	0,77	-	-	-	-	-	-	-	-
21.	trans,trans-2,6-Dimethyl-2,6-octadiene-1,8-diol	16,3	1,98	16,3	2,08	23,0	3,0	-	-	-	-	-	-
22.	2H-1-Benzopyran-3,4-diol, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-6-methyl-, (2 α ,3 α ,4 α)	17,3	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23.	Hydroquinone	19,32	9,96	19,41	1,62	19,30	7,42	19,30	11,2	-	-	-	-
24.	Tributylphosphate	-	-	17,4	6,46	-	-	-	-	-	-	-	-
25.	Heptanoic acid, 7-chloro-7-oxo, ethyl ester	17,7	16,33	17,7	22,12	-	-	-	-	-	-	-	-
26.	Ethanone, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)	-	-	-	-	17,7	1,4	-	-	-	-	-	-
27.	9-Oxabicyclo [3.3.1]nonane-2,6-diol	18,4	4,93	18,3	3,08	-	-	-	-	-	-	-	-
28.	2,7-Octadiene-1,6-diol, 2,6-dimethyl	-	-	-	-	18,5	1,1	-	-	-	-	-	-
29.	Quinic acid	19,5	16,20	19,4	10,83	-	-	-	-	-	-	-	-
30.	2,4-Diaminopyrimidine	-	-	-	-	19,8	4,6	-	-	-	-	-	-
31.	4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol	20,1	1,47	20,1	2,03	29,6	3,8	29,6	4,4	-	-	-	-
32.	Benzoic acid, 4-formyl-, methyl ester	-	-	-	-	-	-	20,2	1,2	-	-	-	-
33.	n-Hexadecanoicacid	20,8	1,56	20,8	1,51	-	-	-	-	-	-	-	-
34.	7-Oxabicyclo heptan-2-one, 3-methyl-6-(1-methylethyl)	-	-	-	-	22,5	5,5	-	-	-	-	-	-
35.	Vanillyl alcohol	-	-	-	-	-	-	22,5	1,6	-	-	-	-

9 – кестенің жалғасы

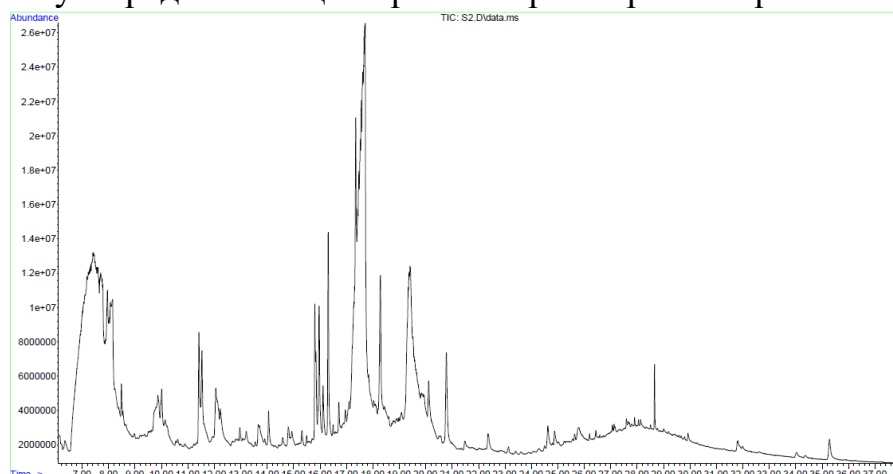
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
36.	Ethriol	-	-	-	-	-	-	23,0	9,7	-	-	-	-
37.	Bicyclopentyliden]-2-one	-	-	-	-	-	-	23,6	2,1	-	-	-	-
38.	Phthalic acid, butyl 3-phenylpropyl ester	-	-	-	-	23,8	1,5	-	-	-	-	-	-
39.	Levoglucosan	-	-	-	-	-	-	24,3	3,3	-	-	-	-
40.	9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	24,6	0,75	-	-	34,4	1,8	-	-	25,6	16,4	25,6	14,0
41.	Ethyl 9,12,15-octadecatrienoate	24,9	0,62	-	-	34,9	1,3	-	-	-	-	-	-
42.	3',5'-Dimethoxy acetophenone	-	-	-	-	-	-	25,0	2,8	-	-	-	-
43.	β -D-Glucopyranoside, methyl	-	-	-	-	25,8	28,2	25,8	33,1	-	-	-	-
44.	Ethyl α -d-glucopyranoside	-	-	-	-	26,7	14,3	-	-	-	-	-	-
45.	2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-octyl-	-	-	-	-	27,6	4,2	-	-	-	-	-	-
46.	3-Deoxy-d-mannoic lactone	-	-	-	-	-	-	27,6	7,9	-	-	-	-
47.	Hexacosane	28,7	1,09	28,7	0,27	-	-	-	-	-	-	-	-
48.	n-Hexadecanoic acid	-	-	-	-	30,5	2,0	30,5	1,5	-	-	-	-
49.	Furane-3-carboxylic acid, 5-tert-butyl-2-(4-tert-butylphenoxy)methyl)	-	-	-	-	-	-	30,7	13,5	-	-	-	-
50.	Palmitic acid, ethyl ester	-	-	-	-	30,8	1,2	-	-	-	-	-	-
51.	Vitamin E	32,0	0,05	32	0,09	-	-	-	-	34,7	3,7	34,7	1,5
52.	Methyl 3-(4-hydroxy-2-nitrophenyl)propanoate	-	-	-	-	-	-	32,0	6,0	-	-	-	-
53.	Stigmasterol	34,4	0,17	-	-	-	-	-	-	37,6	2,8	37,6	2,2
54.	9,12-Octadecadienoic	-	-	-	-	34,4	2,3	-	-	-	-	-	-

9 – кестенің жалғасы

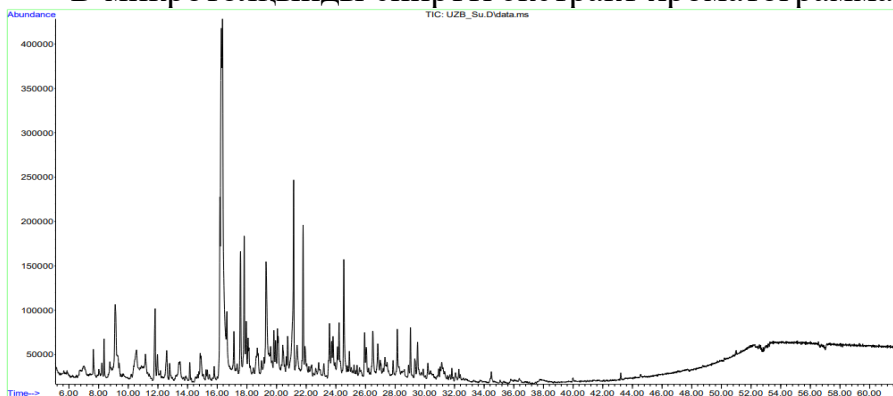
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
55.	γ -Sitosterol	35,3	0.57	-	-	54,1	10,9	-	-	38,7	21,5	38,7	22,7
56.	Tetratetracontane	-	-	-	-	44,4	1,4	44,4	0,8	-	-	-	-
57.	2-Heptenal	-	-	-	-	-	-	-	-	10,7	7,6	10,7	12,8
58.	2-Decenal	-	-	-	-	-	-	-	-	15,7	1,9	15,7	3,2
59.	2,4-Decadienal	-	-	-	-	-	-	-	-	16,7	18,0	16,7	16,7
60.	Hexadecanoic acid, ethyl ester	-	-	-	-	-	-	-	-	23,7	3,9	23,7	2,9
61.	Ethyl Oleate	-	-	-	-	-	-	-	-	25,5	4,0	25,5	3,5
62.	9,12-Octadecadienoic acid, 2,3-dihydroxy propyl ester	-	-	-	-	-	-	-	-	28,4	1,7	28,4	1,8
63.	9,12-Octadecadienoic acid, 2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl ester, cis-	-	-	-	-	-	-	-	-	28,8	7,2	28,8	6,6
64.	Octacosane	-	-	-	-	-	-	-	-	30,6	6,2	-	-
65.	Squalene	-	-	-	-	-	-	-	-	30,7	2,3	30,7	1,9



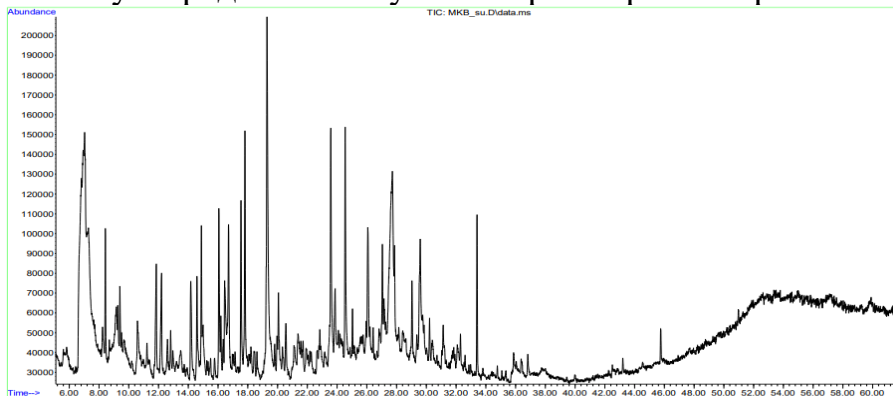
А-ультрадыбыстық спиртті экстракт хроматограммасы



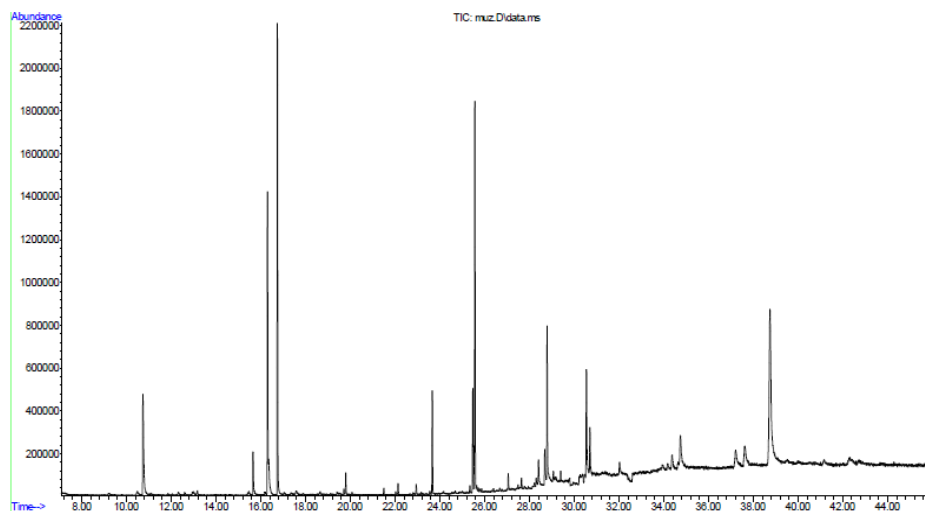
Б-микротолқынды спиртті экстракт хроматограммасы



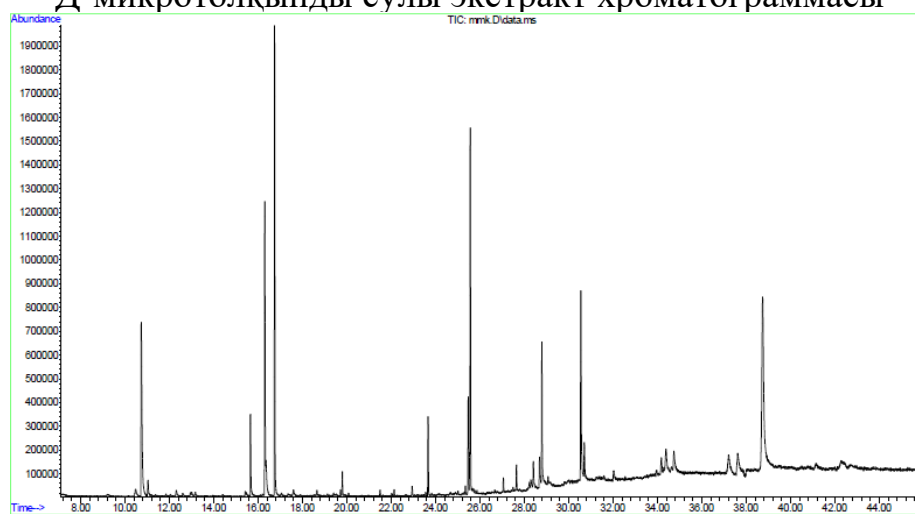
В-ультрадыбысты сулы экстракт хроматограммасы



Г-ультрадыбысты сулы экстракт хроматограммасы



Д-микротолқынды сулы экстракт хроматограммасы



Ж- ультрадыбыстық майлы экстракт хроматограммасы

Сурет 15 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының хроматограммалары (ГХ-МС)

Күнбағыс майымен *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған майлы экстракттардағы және күнбағыс майындағы қосылыстарды салыстыруды жөн көрдік (10 кесте).

Кесте 10 - Күнбағыс майы мен *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған майлы экстракттардың компоненттерінің мөлшері

№	Қосылыстар	Күнбағыс майы		Ультрадыбыстық майлы		Микротолқынды майлы	
		RT, мин	Мөлшері %	RT, мин	Мөлшері, %	RT, мин	Мөлшері, %
1.	9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	-	-	25,6	16,4	25,6	14,0
2.	Vitamin E	-	-	34,7	3,7	34,7	1,5
3.	Stigmasterol	37,6	6,18	37,6	2,8	37,6	2,2
4.	γ -Sitosterol	38,7	39,82	38,7	21,5	38,7	22,7
5.	2-Heptenal	10,7	3,53	10,7	7,6	10,7	12,8
6.	2-Decenal	-	-	15,7	1,9	15,7	3,2
7.	2,4-Decadienal	16,7	30,34	16,7	18,0	16,7	16,7
8.	6,9-Heptadecadiene	-	-	19,8	0,9	19,8	0,9
9.	Hexadecanoic acid, ethyl ester	-	-	23,7	3,9	23,7	2,9
10.	Ethyl Oleate	-	-	25,5	4,0	25,5	3,5
11.	9,12-Octadecadienoic acid , 2,3-dihydroxy propyl ester	28,4	1,37	28,4	1,7	28,4	1,8
12.	9,12-Octadecadienoic acid, 2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl ester, cis-	28,8	5,08	28,8	7,2	28,8	6,6
13.	Octacosane	-	-	30,6	6,2	-	-
14.	Squalene	30,7	7,16	30,7	2,3	30,7	1,9
15.	trans-4,5-Epoxy-(E)-2-decenal	17,8	1,1	-	-	-	-
16.	Tetradecanal	21,4	0,29	-	-	-	-
17.	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl	22,13	0,34	-	-	-	-
18.	7,11,15-Trimethyl-3-methylene-hexadeca-1,6,10,14-	22,9	66	-	-	-	-
19.	3,7,11,15-Tetramethylhexadeca-1,3,6,10,14-pentaene	23,5	0,29	-	-	-	-
20.	Oleanitrile	25,2	0,78	-	-	-	-
21.	Kaur-16-ene	25,3	0,68	-	-	-	-
22.	4,8,12,16-Tetramethyl heptadecan-4-olide	27,6	2,45	-	-	-	-

Күнбағыс майының құрамында 15 зат, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған ультрадыбыстық және микротолқынды майлы экстракттардың компоненттік құрамында сәйкесінше 14 және 13 зат анықталды.

Компоненттік құрамдардың салыстырмалы сипаттамасына келетін болсақ, күнбағыс майына ғана тән – 8 компонент, ультрадыбыстық майлы экстрактына ғана тән – 1 компонент табылды, ал ультрадыбыстық және

микротолқындық майлы экстрактарында табылған 6 компонент майдың құрамында табылған жоқ.

Сонымен, күнбағыс майының, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған ультрадыбыстық және микротолқындық майлы экстрактардың компоненттік құрамдарын салыстырмалы талдау нәтижесінде күнбағыс майына ғана тән компоненттердің ультрадыбыстық және микротолқындық майлы экстрактарда табылмауы осы әдістерді қолданғанда олардың жойылып кеткенін көрсетеді, оның үстіне ультрадыбыстық майлы экстрактқа ғана тән 1 ғана компоненттің болуы, ультрадыбыстық және микротолқындық майлы экстракттарына ғана тән 6 компоненттің болуы сулы және спирттік экстракттарға қарағанда әлдеқайда аз екенін көрсетеді.

Осылардың барлығын ескере отырып, бұдан былайғы зерттеулерден майлы экстрактарды алып тастауды жөн көрдік.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстрактардың компоненттік құрамын зерттеу барысында анықталған негізгі қосылыстар: *ультрадыбыстық спиртті экстракта 43 қосылыс*, оның ішінде: L-Lactic acid (27,98%), Succinaldehyde (5,37%), 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl- (3,69%), Heptanoic acid, 7-chloro-7-oxo, ethyl ester (16,33%), 9-Oxabicyclo [3.3.1]nonane-2,6-diol (4,93%), Quinic acid (16,20%); *микротолқынды спиртті экстракта 46 қосылыс*, оның ішінде: L-Lactic acid (25,15%), 1,2-Cyclopentanedione (3,11%), Tributylphosphate (6,46%), Heptanoic acid, 7-chloro-7-oxo, ethyl ester (22,12%), 9-Oxabicyclo [3.3.1]nonane-2,6-diol (3,08%), Quinic acid (10,83%); *ультрадыбысты сулы экстракта 28 қосылыс*, оның ішінде: 1,6-Octadiene, 3-ethoxy-3,7-dimethyl- (2,5%), Benzenamine, 4-methoxy- (2,5%), Coumaran (1,7%), trans,trans-2,6-Dimethyl-2,6-octadiene-1,8-diol (3,0%), 2,4-Diaminopyrimidine (4,6%), 4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol (3,8%), 7-Oxabicyclo heptan-2-one, 3-methyl-6-(1-methylethyl)- (5,5%), β -D-Glucopyranoside, methyl (28,2%), Ethyl α -d-glucopyranoside (14,3%), 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-octyl- (4,2%), γ -Sitosterol (10,9%); *микротолқынды сулы экстракта 21 қосылыс*: оның ішінде Butanedial (3,1%), 4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol (4,4%), Ethriol (9,7%), Levoglucosan (3,3%), β -D-Glucopyranoside, methyl (33,1%), 3-Deoxy-d-mannoic lactone (7,9%), Furane-3-carboxylic acid, 5-tert-butyl-2-(4-tert-butylphenoxyethyl)- (13,5%), Methyl 3-(4-hydroxy-2-nitrophenyl) propanoate (6,0%), *ультрадыбыстық майлы экстракта 14 қосылыс*, оның ішінде: 9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester (16,4%), Vitamin E (3,7%), Oleic Acid (2,8%), γ -Sitosterol (21,5%), 2-Heptenal (7,6%), 2,4-Decadienal (18,0%), Octacosane (6,2%); *микротолқынды майлы экстракта 13 қосылыс*, оның ішінде 9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester (14,0%), γ -Sitosterol (22,7%), 2-Heptenal (12,8%), 2,4-Decadienal (16,7%).

Сонымен, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың компоненттік құрамын зерттеу барысында анықталған негізгі қосылыстар саны жағынан ең көбі спиртті экстракттарға тән: микротолқынды - 46 қосылыс, ультрадыбысты - 43 қосылыс; қосылыстар санының орташа мәндері сулы экстракттарға тән: микротолқынды - 21 қосылыс, ультрадыбысты - 28 қосылыс; қосылыстардың ең төменгі мәндері майлы экстракттарға тән: микротолқынды -

13 қосылыс, ультрадыбысты – 14 қосылыс. Және де сулы экстракттардың құрамындағы қосылыстардың анықталу ықтималдылығы аз болуына, сонымен қатар биологиялық белсенділіктері төмен болуына байланысты бұл экстракттарды зерттеулерден алып тастауды жөн көрдік.

***Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттарының микроэлементтік құрамын анықтау**

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстракттардың элементтік құрамын ҚР МФ талаптарына сай КеАҚ «Қазақ ұлттық аграрлық университеті» Қазақ-Жапон инновациялық орталығында анықтадық.

Микроэлементтерге ағзадағы мөлшері 0,00001 % ден 0,01 % болатын химиялық элементтер жатады.

Кесте 11 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактындағы микроэлементтік құрамы

№	Экстракт атауы	Көрсеткіштер атауы, өлшем бірлігі	ДДҰ ұсынысы мг/г	Нақты нәтиже
1.	Ультрадыбыстық спиртті	Элементтік құрам, мг/г		
		Цинк (Zn)	0,15-0,5	10,15
		Мыс (Cu)	0,1-0,3	3,44
		Темір (Fe)	5,0-50,00	16,95
		Марганец (Mn)	0,1-0,2	1,14
		Никель (Ni)	0,1-0,2	2,72
		Кобальт (Co)	-	1,41
2.	Ультрадыбыстық сулы	Элементтік құрам, мг/г		
		Цинк (Zn)	0,15-0,5	13,32
		Мыс (Cu)	0,1-0,3	2,77
		Темір (Fe)	5,0-50,00	5,16
		Марганец (Mn)	0,1-0,2	3,78
		Никель (Ni)	0,1-0,2	3,09
		Кобальт (Co)	-	1,50
3.	Микротолқынды спиртті	Элементтік құрам, мг/г		
		Цинк (Zn)	0,15-0,5	9,94
		Мыс (Cu)	0,1-0,3	2,40
		Темір (Fe)	5,0-50,00	6,51
		Марганец (Mn)	0,1-0,2	9,20
		Никель (Ni)	0,1-0,2	3,52
		Кобальт (Co)	-	1,59
4.	Микротолқынды сулы	Элементтік құрам, мг/г		
		Цинк (Zn)	0,15-0,5	8,29
		Мыс (Cu)	0,1-0,3	2,45
		Темір (Fe)	5,0-50,00	4,73
		Марганец (Mn)	0,1-0,2	6,58
		Никель (Ni)	0,1-0,2	4,51
		Кобальт (Co)	-	2,06

Зерттеу нәтижелері бойынша *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактында микроэлементтік құрам бойынша цинк ультрадыбыстық сулы экстракта (13,32 мг/г), мыс ультрадыбыстық спиртті экстракта (3,44 мг/г), темір

ультрадыбыстық спиртті экстрактта (16,95 мг/г), марганец микротолқынды спиртті экстрактта (9,20 мг/г), никель микротолқынды сулы экстракта (4,51 мг/г), кобальт микротолқынды сулы экстракта (2,06мг/г) көп мөлшерде кездесетіні анықталды.

Полифенолдар мен фенолкарбон қышқылдарының сандық мөлшерін анықтау

Экстрактардың құрамындағы полифенолдар мен фенолкарбон қышқылдарының сандық мөлшерін сәйкесінше КеАҚ «Қазақ ұлттық аграрлық университеті» Қазақ-Жапон инновациялық орталығында және АҚ «Алматы технологиялық университетінің» зертханасында анықтадық (12 - кесте).

Кесте 12 - Полифенолдар мен фенолкарбон қышқылдарының сандық мөлшері

№	Экстракт атауы	Көрсеткіштер атауы, өлшем бірлігі	Нақты нәтиже
1.	Ультрадыбыстық спиртті	Полифенолдардың сандық құрамы, %	13,17
		Фенолкарбон қышқылдарының сандық құрамы, %	
		Хлороген қышқылы	5,97
		Галл қышқылы	8,50
		Кофе қышқылы	9,34
		Цинарин	4,89
2.	Ультрадыбыстық сулы	Полифенолдардың сандық құрамы, %	5,79
		Фенолкарбон қышқылдарының сандық құрамы, %	
		Хлороген қышқылы	1,63
		Галл қышқылы	5,58
		Кофе қышқылы	6,13
		Цинарин	1,33
3.	Микротолқынды сулы	Полифенолдардың сандық құрамы, %	3,42
		Фенолкарбон қышқылдарының сандық құрамы, %	
		Хлороген қышқылы	3,03
		Галл қышқылы	6,30
		Кофе қышқылы	6,92
		Цинарин	2,48
4.	Микротолқынды спиртті	Полифенолдардың сандық құрамы, %	18,41
		Фенолкарбон қышқылдарының сандық құрамы, %	
		Хлороген қышқылы	6,35
		Галл қышқылы	8,34
		Кофе қышқылы	9,17
		Цинарин	5,20

Сонымен, полифенолдардың ең көп мөлшері микротолқынды спиртті экстрактың (18,41%) құрамында кездеседі, ал фенолкарбон қышқылдары, оның ішінде хлороген қышқылы (6,35%) және цинарин (5,20%) микротолқынды спиртті экстракта, галл қышқылы (8,50%) және кофе қышқылы (9,34%) ультрадыбыстық спиртті экстрактта көп мөлшерде кездеседі.

4 SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН АЛЫНҒАН ЭКСТРАКТАРДЫҢ САПА КӨРСЕТКІШТЕРІ МЕН САҚТАУ МЕРЗІМІН АНЫҚТАУ

4.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың сапа көрсеткіштерін анықтау

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

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының үш сериясына жүргізілген талдау нәтижесі бекітілген талаптарға сай екенін көрсетті.

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарына фракциялау, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) және жоғары эффективті сұйықтық хроматография (ЖЭСХ) жүргізілді.

Экстракттарды әртүрлі еріткіш жүйелерімен бөлу Талдау шарттары: 100 г этанол сығындысы бөлме температурасында сумен ерітілді. Алынған ерітінді бөлгіш шұңқырға салынып, үстіне 1:1 қатынасында 3 рет петролейн эфирі қосылды. Алынған ерітінді механикалық түрде шайқалды және қажетті концентратты алу үшін белгілі бір уақытқа қалдырылады. Осыдан кейін петролейн эфирінің сығындысы сулы ерітіндіден бөлініп, EYELA N-1300 маркалы роторлы буландырғышта 35 °С температурада кептіріледі. Әрі қарай, бөлгіш шұңқырдағы қалған сулы ерітіндіге дихлорметан қосылып, қайтадан шайқалады. Кейін дихлорметан сығындысы төмен түсіп, сулы ерітіндіден бөлінеді. Алынған дихлорметан сығындысы роторлы буландырғышта 40 °С температурада кептіріледі. Сулы ерітіндіге этилацетат ерітіндісі қосылады және сол сияқты бөлінеді. Алынған сулы ерітіндіге бутанол ерітіндісі қосылып, қайтадан шайқалады. Осыдан кейін алынған бутанол сығындысы роторда 45 °С температурада кептіріледі, қалған сулы ерітінді EYELA N-1300 маркалы роторлы буландырғышта 50 °С температурада кептіріледі. Зерттеу нәтижелері 13 - кестеде келтірілген.

Кесте 13 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының фракцияларға бөлу нәтижелері

Фракция	Микротолқынды спиртті экстракция	Ультрадыбысты спиртті экстракция
	Масса, г	Масса, г
1	2	3
Петролейн эфирі	0,032	0,151

13 – кестенің жалғасы

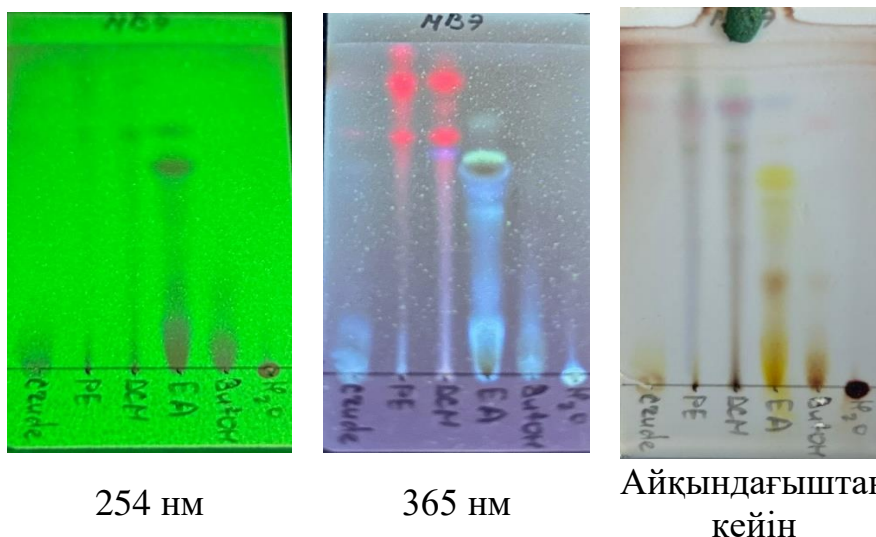
1	2	3
Дихлорметан	0,054	0,164
Этилацетат	0,047	0,095
Бутанол	0,907	0,843
Сулы	1,446	1,280

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының фракцияларына жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) жүргізу

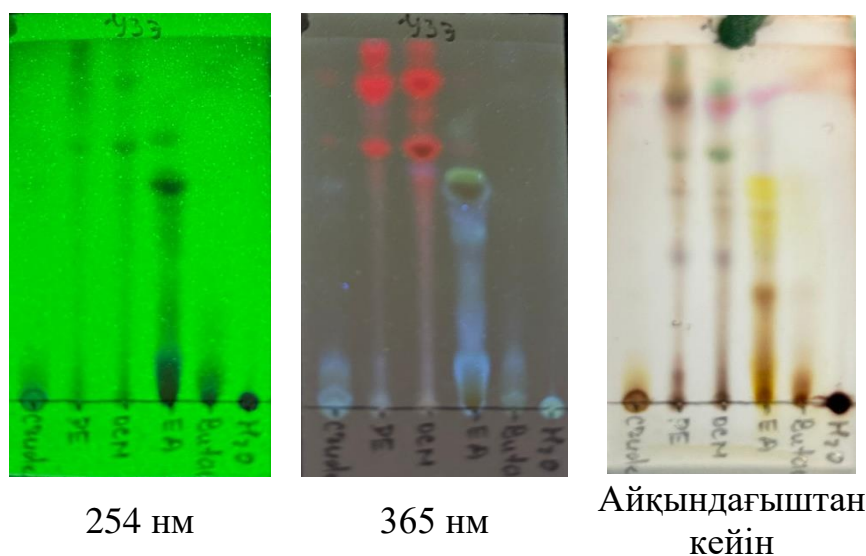
Жұқа қабатты хроматография қарапайым бөлу әдісі болып табылады, өйткені ол әйнекке, металға немесе қатты пластикке (стационарлық фаза) енгізілген силикагельдің немесе алюминий оксидінің жұқа қабатын пайдаланады. Жылжымалы фаза - қолайлы еріткіш немесе еріткіш қоспасы.

Қозғалмалы фаза ретінде: Хлороформ:Метанол – 4:1

Айқындағыш: 5% этанолдағы күкірт қышқылы ерітіндісі.



Сурет 16 - Микротолқынды экстракцияның жылжымалы фазадағы фракциясы



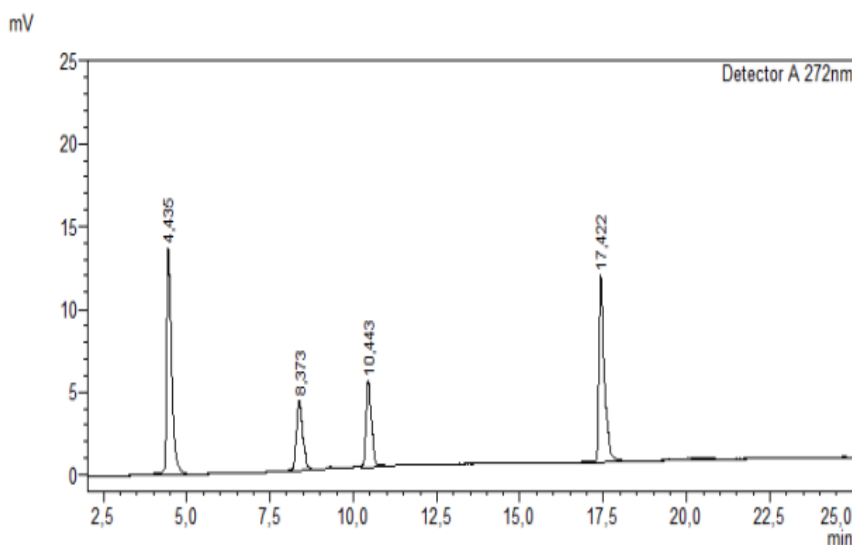
Сурет 17 - Ультрадыбысты экстракцияның жылжымалы фазадағы фракциясы

365 нм қызыл және көк - кумариндер мен стероидтар, айқындағыштан кейінгі сары дақтар - флаваноидтар, күлгін, көк және қызғылт дақтар – терпендер, жасыл дақтар – гликозидтер байқалады (16, 17 суреттер).

Scabiosa ochroleuca L. экстрактарын Жоғары эффективті сұйықтық хроматограммасымен (ЖЭСХ) талдау

Сынаманы дайындау және талдау әдістері: 10 мкл сығынды сұйық хроматографта (Shimadzu LC-40) жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ) әдісімен талданды.

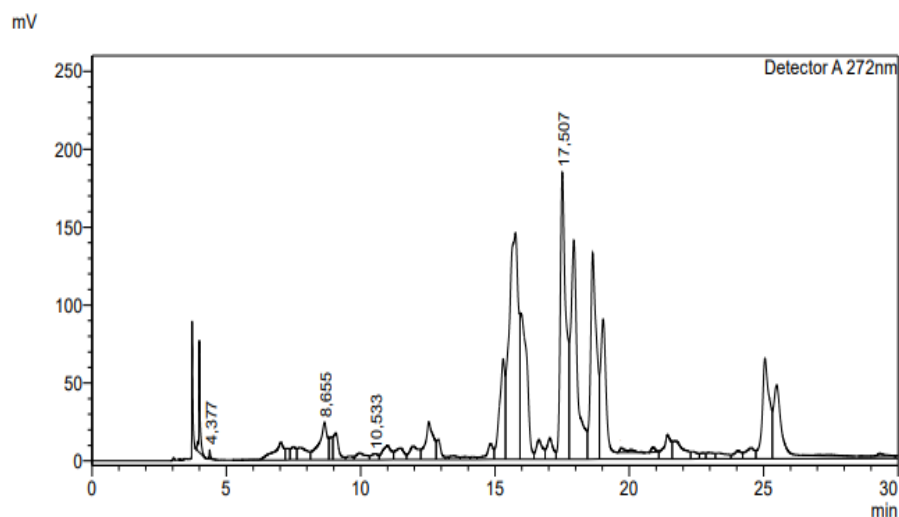
Талдау шарттары: үлгінің көлемі 10 мкл, үлгіні енгізу температурасы 40 °С. Ұзындығы 25 см, ішкі диаметрі 4,6 мм және пленка қалыңдығы 5 мкм С18 типті хроматографиялық бағанмен ацетонитрилдің тұрақты жылдамдығымен және 1% сірке қышқылының судағы 1 мл/мин әр түрлі қатынасында бөлу жүргізілді. Сұйық хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелер мен деректерді тіркеу және өңдеу үшін Shimadzu LabSolutions бағдарламалық жасақтамасы қолданылды. Деректерді өңдеу ұстау уақыты мен шыңдардың аудандарын анықтауды қамтыды. Зерттеу нәтижелері *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактарында катехин, эпикатехин, нарингин және галл қышқылдары бар екенін анықтады (Кесте 14-18, сурет 18-22).



Сурет 18 - Стандартты үлгілердің хроматограммасы

Кесте 14 - Стандартты үлгілердің ЖЭСХ бойынша нәтижелері

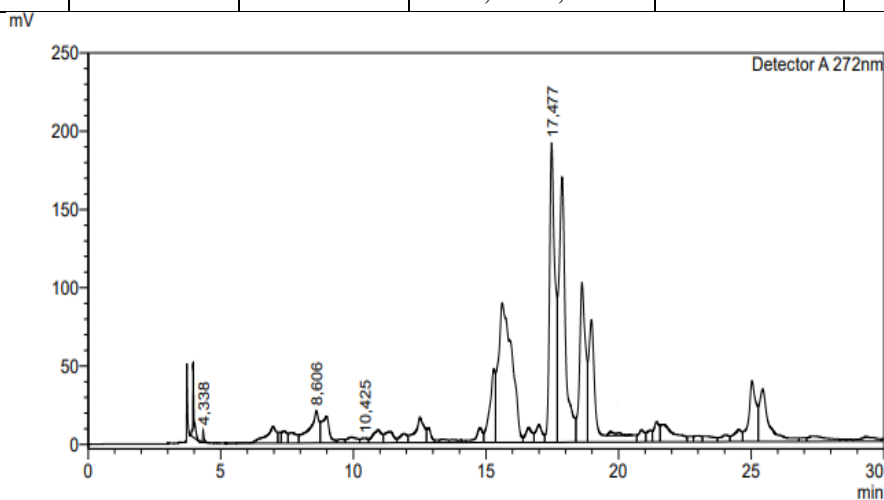
Ұсталу уақыты	Ауданы	Биіктігі	Концентрация	Өлшем бірлігі	Атауы
4,435	206068	14049	0,065±0,42	%	Галл қышқылы
8,373	63691	4214	0,064±0,18	%	Катехин
17,422	132983	11244	0,064±0,25	%	Нарингин



Сурет 19 – Микротолқынды экстракцияның этилацетатты фракциясының хроматограммасы

Кесте 15 – Микротолқынды экстракцияның этилацетатты фракциясының ЖЭСХ бойынша нәтижелері

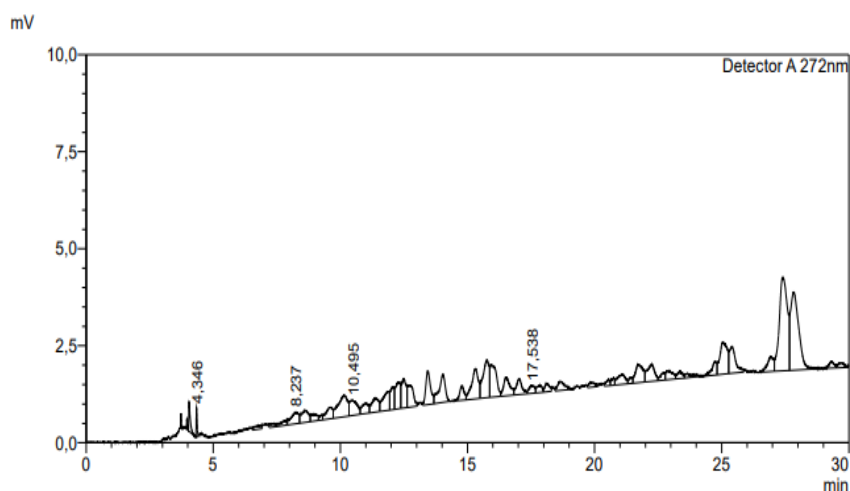
Ұсталу уақыты	Ауданы	Биіктігі	Концентрация	Өлшем бірлігі	Атауы
4,377	19112	5654	0,006±0,06	%	Галл қышқылы
8,655	507795	23962	0,51±0,07	%	Катехин
17,507	2626629	184020	1,27±0,32	%	Нарингин



Сурет 20 – Ультрадыбысты экстракцияның этилацетатты фракциясының хроматограммасы

Кесте 16 – Ультрадыбысты экстракцияның этилацетатты фракциясының ЖЭСХ бойынша нәтижелері

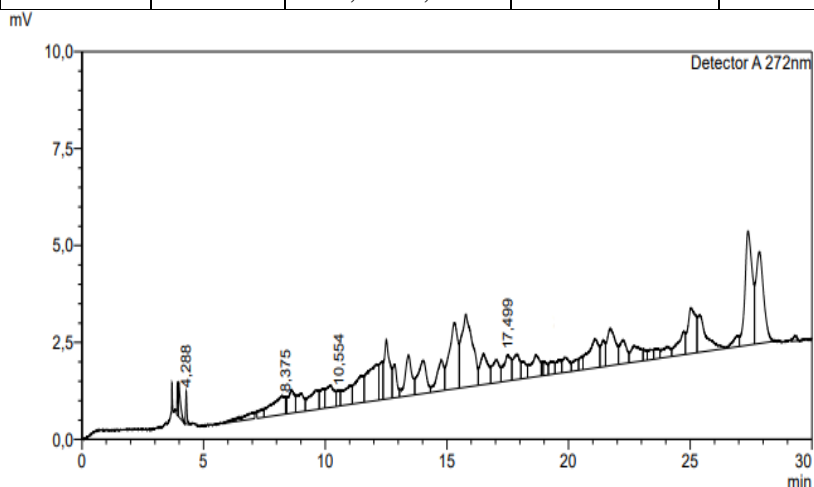
Ұсталу уақыты	Ауданы	Биіктігі	Концентрация	Өлшем бірлігі	Атауы
4,338	25153	7779	0,07±0,03	%	Галл қышқылы
8,606	507122	20519	0,51±0,36	%	Катехин
17,477	2707063	190762	1,30±0,01	%	Нарингин



Сурет 21 – Микротолқынды экстракцияның дихлорметанды фракциясының хроматограммасы

Кесте 17 – Микротолқынды экстракцияның дихлорметады фракциясының ЖЭСХ бойынша нәтижелері

Ұсталу уақыты	Ауданы	Биіктігі	Концентрация	Өлшем бірлігі	Атауы
4,346	1953	736	0,61±0,27	%	Галл қышқылы
8,237	6152	296	0,06±0,09	%	Катехин
17,538	3024	196	0,01±0,16	%	Нарингин



Сурет 22 –Ультрадыбысты экстракцияның дихлорметанды фракциясының хроматограммасы

Кесте 18 – Ультрадыбысты экстракцияның дихлорметады фракциясының ЖЭСХ бойынша нәтижелері

Ұсталу уақыты	Ауданы	Биіктігі	Концентрация	Өлшем бірлігі	Атауы
4,288	2964	830	0,935±0,04	%	Галл қышқылы
8,375	1065	435	0,01±0,21	%	Катехин
17,499	14242	676	0,06±0,03	%	Нарингин

Сонымен, *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының этилацетатты және дихлорметанды фракциясын жоғары эффективті сұйықтық хроматограммасымен зерттеу жүргізу барысында ең көп концентрацияда этилацетатты фракцияда катехин (микротолқынды және ультрадыбысты экстракцияда 0,51 %) және нарингин (микротолқынды экстракцияда 1,27 %, ультрадыбысты экстракцияда 1,30 %) болғаны анықталды.

***Scabiosa ochroleuca* L. өсімдігінің жер үсті бөлігінен алынған экстрактілерінің құрамындағы Catechol мен Hydroquinone-ды сандық анықталу әдістемесі**

Экстракттар құрамындағы Catechol мен Hydroquinone қосылыстарын анықтау жүргізілді. Зерттеу нәтижесі «Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру» тестінің талаптары орындалған жағдайда ғана шынай деп саналады.

Хроматографиялық жүйе келесі шарттар орындалған жағдайда ғана жарамды болып саналады:

– Catechol мен Hydroquinone СҮ хроматограммасын Catechol мен Hydroquinone СҮ шыңы бойынша есептелген аналитикалық колонка тиімділігі 420040 теориялық тәрелкеден кем емес болу тиіс.

– Catechol мен Hydroquinone СҮ хроматограммасын Catechol мен Hydroquinone СҮ алаңдар шыңы бойынша есептелген салыстырмалы стандартты ауытқуы 2% жоғары болмауы тиіс.

– Catechol мен Hydroquinone СҮ шыңы үшін есептелген шың асимметриясының коэффициенті Catechol мен Hydroquinone СҮ хроматограммасы үшін 2% аспауы керек.

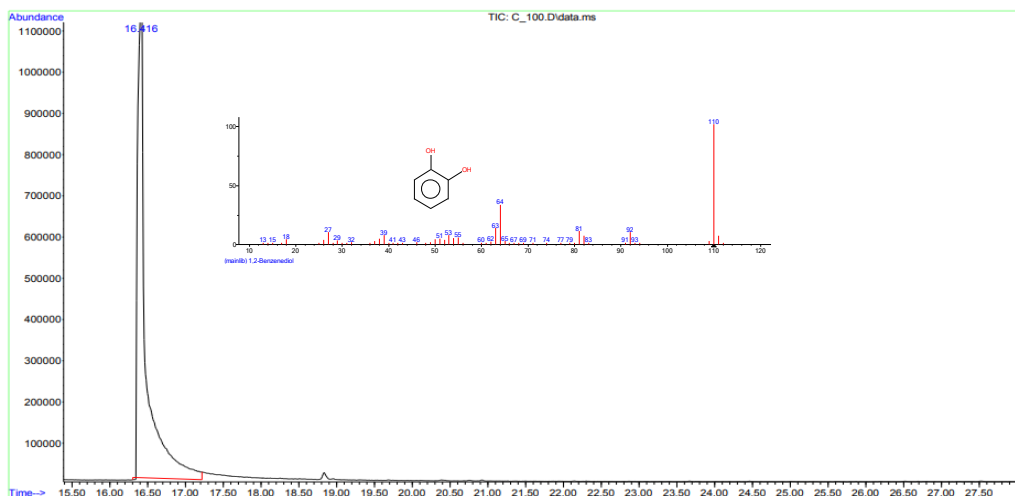
Catechol мен Hydroquinone стандартты үлгілерін дайындау: 0,1 мг шамасында Catechol мен Hydroquinone СҮ сыйымдылығы 1 мл виалаға саламыз, ерітінді көлемі Р белгісіне жеткенге дейін этанол құямыз. Ерітіндіні араластырғаннан кейін 1,0 мкл бөлігін хроматографқа енгіземіз.

Әдістің спецификалығы Catechol мен Hydroquinone сандық құрамын жанама заттар мен туыстас қосылыстар болған жағдайда да шынайы анықтауға негізделген. Сынаманы дайындау мен бөлу процесінде сынама, жанама заттар және туыс қосылыстар шыңы әсер етуші затты анықтауға кедергі жасамайтындай етіп оптимизацияланған. Catechol мен Hydroquinone идентификациясы масс-спектрометрлік детектормен, яғни Wiley 8th edition және NIST'08 (жинақтағы спектрлердің жалпы саны 550 мыңға жуық) библиотекасымен және де эхинопсиннің стандартты үлгісі мен талданатын компоненттің ұсталу уақытымен сәйкес келетіндігі дәлелденген.

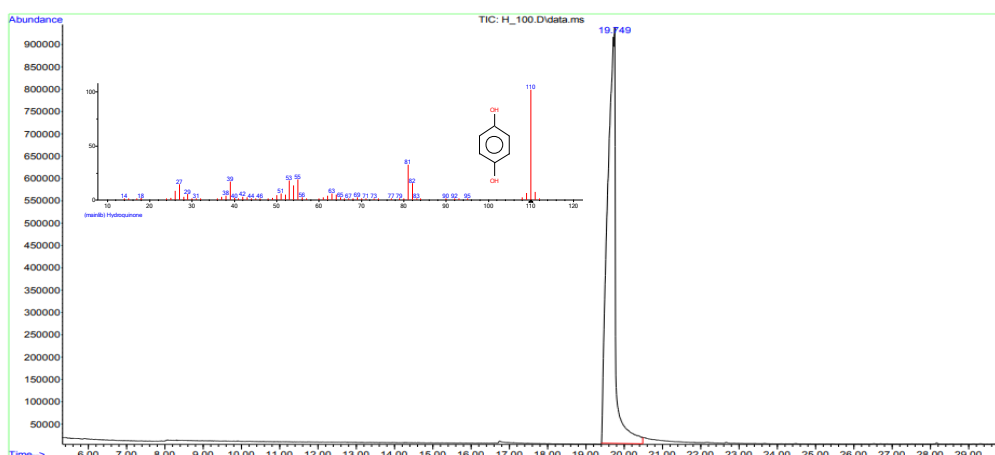
Хроматографиялық колонка сенімділігі, шыңдарды бөлу деңгейі, шың алаңының салыстырмалы ауытқуының көрсеткіші, шың асимметриясының коэффициенті хроматографиялық жүйе сенімділігін қамтамасыз ететін негізгі параметрлер болып табылады.

Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру үшін стандартты ерітінділер қолданылады. Хроматографиялық жүйе параметрлерінің есебі

Scabiosa ochroleuca L. экстрактісіне талдау шартында алынған *Catechol* мен *Hydroquinone* шыңы үшін жүргізіледі (23, 24 сурет).



Сурет 23 - СУ *Catechol* хроматограммасы мен масс-спектрі



Сурет 24 - СУ *Hydroquinone* хроматограммасы мен масс-спектрі

19-кестеде көрсетілгендей хроматографиялық жүйе жоғары тиімділікпен сипатталады. Хроматографиялық колонка тиімділігі катехолдың шыңы бойынша 688591 теоретикалық тәрелкеден, гидрохинонның 453566 кем емес. Ұсынылған шарттағы қоспа компоненттерін бөлу рұқсат етілетін шекте, яғни шың алаңдарының салыстырмалы стандартты ауытқуы 2 % -дан төмен болып табылады.

Кесте 19 - Хроматографиялық жүйе жарамдылығы

Сынам а №	Хроматографиялық колонка тиімділігі, т.т.	Шың алаңының салыстырмалы стандартты ауытқуы %	Шың ассиметриясының коэффициенті	Жанама қоспалар шыңдарын бөлу деңгейі
1	2	3	4	5

19 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
<i>Catechol</i>				
1	688499	0,74	1,33	1,47
2	680390		1,31	1,43
3	688894		1,32	1,41
4	690734		1,32	1,46
5	694439		1,33	1,48
<i>Hydroquinone</i>				
1	458296	1,59	1,53	1,66
2	460643		1,52	1,65
3	448895		1,49	1,65
4	456696		1,52	1,67
5	443298		1,50	1,68

Әдістің сызықты тәуелділігі сыналатын үлгідегі заттар саны өсу (азаю) кезінде, хроматограммадағы шың алаңының артуы (төмендеуі) пропорциональдылығын көрсетеді.

Берілген әдіс нәтижесінің сызықтылығы мен аналитикалық аймағы, *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактісінің катехол мен гидрохинонның құрамынан 70-110% интервалында концентрацияның 5 деңгейінде 5 үлгідегі сынама сандық талдау нәтижесінде алынған экстрактыны статистикалық өңдеу арқылы алынған.

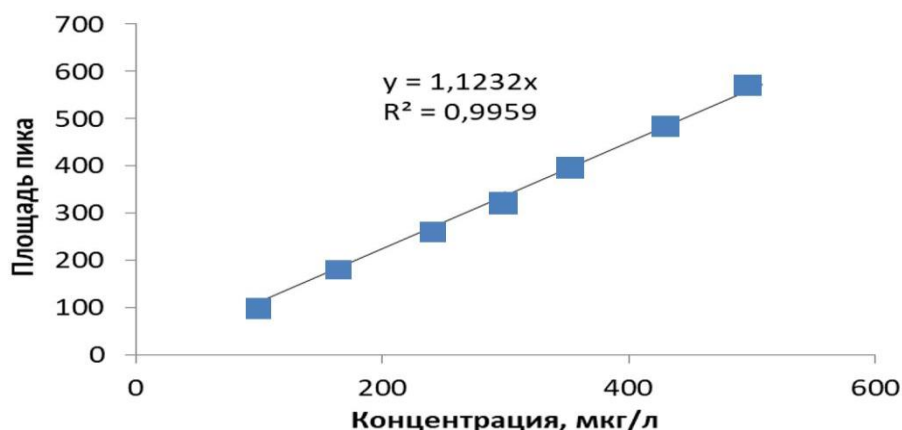
Аналитикалық белгілердің (шың алаңының шартты бірлігі) талданатын заттарға тәуелділігі (граммен) 25, 26-суреттерде графикалық көрсетілген.

Сызықты тәуелділігі регрессия теңдеуі мен сипатталған: $y = bx + a$, бұнда b - еңкею бұрышының тангенісі;

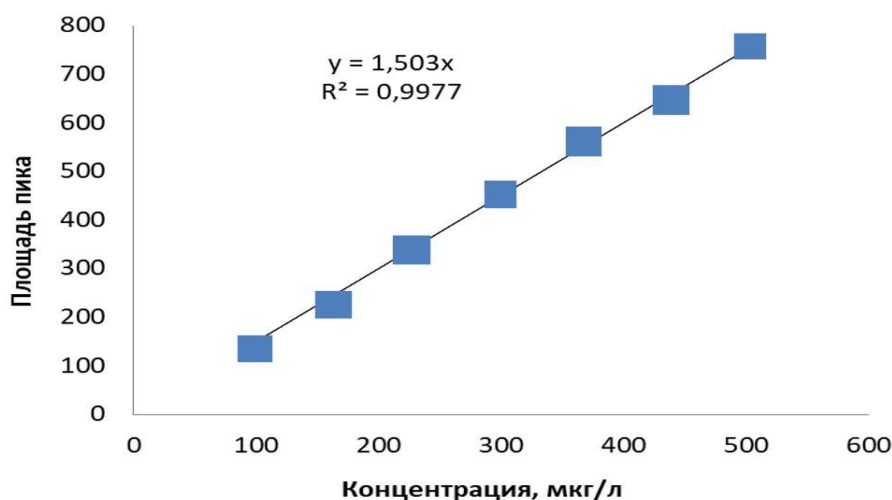
a - тіке сызықты y осімен қиылысу нүктесі.

Catechol үшін калибірлік тәуелділігі келесі теңдеумен сипатталады: $y = 1,1232 * X$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады ($R^2 = 0,9959$).

Hydroquinone үшін калибірлік тәуелділігі келесі теңдеумен сипатталады: $y = 1,503 * X$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады ($R^2 = 0,9977$).



Сурет 25 - Экстракттан алынған *Catechol* шың аудандарының концентрацияға тәуелділігі



Сурет 26 - Экстракттан алынған *Hydroquinone* шың аудандарының концентрацияға тәуелділігі

Әдістің дұрыстығы әдістің жүйелі қателіктерін көрсетеді және талданылатын үлгінің нақты өлшенген санының регенерациясының пайызы ретінде көрсетіледі. Берілген әдістің дұрыстылығы 5 аналитикалық концентрацияларды үш рет қайталау үшін катехол стандартты үлгісін пайдалана отырып стандартты ерітінділерді талдау нәтижесі бойынша анықталды. Көрсетілген деректерге сәйкес бұл әдістің қанағаттанарлық нақтылыққа ие. *Catechol* үшін регенерацияның орташа пайызы 96,46 % анықталған деректер 86,24-99,20 % интервалына орналасқан.

Hydroquinone үшін регенерацияның орташа пайызы 96,46 % анықталған деректер 86,24-99,20 % интервалына орналасқан.

Кесте 20 - *Catechol* сандық анықталу әдісінің дұрыстығын бағалау

<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. экстрактісіндегі <i>Catechol</i> саны, %	<i>Catechol</i> мөлшері, %	Табылған <i>Catechol</i> мөлшері, %	Регенерация* <i>Catechol</i> үшін, %
1	2	3	4
70	0,5	69,2	98,16
80	1	82,3	101,60
90	1,5	92,3	100,87
100	2	103,2	101,18
110	2,5	113,5	100,89
Орташа мән, \bar{X} , %			100,54
Стандартты ауытқу, SD			1,36

20 – кестенің жалғасы

Салыстырмалы стандартты ауытқу, $RSD = \frac{SD}{\bar{x}} * 100, \%$	1,35
Салыстырмалы сенімділік аралығы, $\Delta X = t(95\%, 4) * SD, \%$	2,91
Систематикалық қателік, $\delta = X - 100 , \%$	0,54
Жүйелік қателік дербестігінің критеріі $\delta < \Delta X / 3$	0,97

Кесте 21 - *Hydroquinone* сандық анықталу әдісінің дұрыстығын бағалау

<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. экстрактісіндегі <i>Hydroquinone</i> саны, %	<i>Hydroquinone</i> мөлшері, %	Табылған <i>Hydroquinone</i> мөлшері, %	Регенерация* <i>Hydroquinone</i> үшін, %
1	2	3	4
70	0,5	71,6	101,56
80	1	82,4	101,73
90	1,5	93,2	101,86
100	2	105,3	103,24
110	2,5	115,1	102,31
Орташа мән, $\bar{X}, \%$			102,14
Стандартты ауытқу, SD			0,6734
Салыстырмалы стандартты ауытқу, $RSD = \frac{SD}{\bar{x}} * 100, \%$			0,6593
Салыстырмалы сенімділік аралығы, $\Delta X = t(95\%, 4) * SD, \%$			1,44
Систематикалық қателік, $\delta = X - 100 , \%$			2,14
Жүйелік қателік дербестігінің критеріі $\delta \leq \Delta X / 3$			0,48

Әдістің аналитикалық қайта жаңғыртылуы көп рет қолдану кезінде жеке анықтау нәтижесінің сәйкес келу деңгейі бойынша талдау сенімділігін сипаттайды (22-кесте).

Кесте 22 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактісіндегі *Catechol* мен *Hydroquinone* сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртылуын бағалау

Сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы	<i>Catechol</i>	<i>Hydroquinone</i>
1	2	3

22 – кестенің жалғасы

1	2	3
Таңдау нұсқалары X_1 , %	21,03; 20,25; 21,54; 21,42; 21,45	9,3; 10,1; 9,9; 10,5; 10,5
Таңдама көлемі, n	5	5
Таңдаманың орташа көрсеткіші, $X_{орташа}$	21,14	10,07
Стандартты ауытқу, S	0,5335	0,5094
Студент критерийі, t (95%,4)	2,132	2,132
Сенімді интервал	1,14	1,09
Салыстырмалы қателігі, Δ , %	2,5241	5,0587

22-ші кестеде көрсетілген қайта жаңғыру параметірлері бойынша берілген әдістің қайта жаңғыруы жақсы деген қорытынды жасауға болады. Орташа нәтижені анықтаудың қателігі *Scabiosa ochroleuca* L. ультрадыбыстық экстрактісіндегі *Catechol* үшін $4.24 \pm 1.14\%$ және *Hydroquinone* үшін $9.96 \pm 1.09\%$ құрайды.

***Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының сапа спецификациясын жасау**

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының сапа спецификациясы, соның ішінде: сипаттамасы, ерігіштігі, идентификациясы, құрғақ қалдық, ауыр металдар нормативтік құжаттар талаптарына сәйкес, микробиологиялық тазалығы (ҚР МФ I т. п. 5.1.4, 3В категориясы), сандық анықтау, орау, таңбалау, тасымалдау, сақтау, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әсері 23, 24 - кестелерде келтірілген [105].

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының сапа спецификациясы жасалып, нормативті құжат жобасы жасалды (Тіркеме Д, Тіркеме Е).

Кесте 23 - Ультрадыбыстық спирттік (қою) экстракты сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістеріне сілтеме
1	2	3
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар, қоңыр түсті қою экстракт	ҚР МФ I т. «Экстракттар» жалпы мақала
Идентификация А.Флавоноидтар	-Сандық анықтау кезінде алынған сыналатын ерітіндінің хроматограммасында ұсталу уақыты салыстыру ерітіндісінің хроматограммасының ұсталу уақытына сай келу керек -Темір (III) хлоридімен реакция (қара жасыл түс)	ЖЭСХ ГХ-МС НҚ жобасы
Б.Сапониндер	-Көбіктену үлгісі -Концентрлі күкірт қышқылымен реакция (сары түс)	НҚ жобасы

23 – кестенің жалғасы

1	2	3
В.Алкалоидтар	-Драгендорф реактивімен реакция (қызыл немесе қоңыр түс)	НҚ жобасы
Құрғақ қалдық	70 % кем емес	ҚР МФ I т. 2.8.16
Кептірген кездегі масса жоғалту	25 % артық емес	ҚР МФ I т. 2.8.17
Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері	0,5 % артық емес	ҚР МФ I т., 2.4.24
Ауыр металдар	10 млн ⁻¹ (100 ppm) артық емес	ҚР МФ I т., 2.4.8 А әдіс Қоспалардың шектік мөлшеріне сынаулар
Микробиологиялық тазалығы	Экстракт ҚР МФ I т., 5.1.4, 3В санаттарының талаптарына сәйкес келуі тиіс. -Өміршең аэробты микроорганизмдердің жалпы саны граммда немесе миллилитрде 10 ⁴ бактериядан аспайды және 10 ² саңырауқұлақтан аспайды. - Грамм немесе миллилитрдегі 10 ² -ден көп емес энтеробактериялар және кейбір басқа грамтеріс бактериялар. - <i>Salmonella</i> болмауы (10 г немесе 10 мл) - <i>Escherichia Coli</i> болмауы (1 г немесе 1 мл) - <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы (1 г немесе 1 мл)	ҚР МФ I т., 2.6.12 және 2.6.13
Сандық анықтау Нарингиннің экстрактағы мөлшері	1,30 % кем емес	ЖЭСХ ҚР МФ I т., 2.2.29 НҚ жобасы
Орамдау	Қоңыр түсті I класс шыны құтыларға 10,0 салынды. Құтының аузы пластмасса бұрандалы қақпақтармен жабылды	ҚР МФ I т., 3.2.1, ҚР МФ I т., 3.2.2
Таңбалау	Құтының этикеткасында мемлекеттік және орыс тіліндегі өндіруші мемлекеттің, ұйымның атауы, мекен-жайы, тауардың формасы, тауарлық белгісі, массасы, сақтау шарттары, сақтау мерзімі, дайындалған уақыты көрсетіледі	ҚР ДСМ 27.01.2021ж. ҚР ДСМ-11 бұйрығы
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттарына сәйкес	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау	Жарықтан қорғалған +15+25° С температурадан аспайтын жерде	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. ҚР ДСМ-19 бұйрығы

23 – кестенің жалғасы

1	2	3
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ жобасы
Негізгі фармакологиялық әсері	Микробқа қарсы	НҚ жобасы

Кесте 24 - Микротолқындық спирттік (қою) экстракты сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістеріне сілтеме
1	2	3
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар, қоңыр түсті қою экстракт	ҚР МФ I т. «Экстрактар» жалпы мақала
Идентификация А.Флавоноидтар	-Сандық анықтау кезінде алынған сыналатын ерітіндінің хроматограммасында ұсталу уақыты салыстыру ерітіндісінің хроматограммасының ұсталу уақытына сай келу керек -Темір (III) хлоридімен реакция (қара жасыл түс)	ЖЭСХ ГХ-МС НҚ жобасы
Б.Сапониндер	-Көбітену үлгісі -Концентрлі күкірт қышқылымен реакция (сары түс)	НҚ жобасы
В.Алкалоидтар	-Драгендорф реактивімен реакция (қызыл немесе қоңыр түс)	НҚ жобасы
Құрғақ қалдық	70 % кем емес	ҚР МФ I т. 2.8.16
Кептіргендегі масса шығыны	25 % артық емес	ҚР МФ I т. 2.8.17
Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері	0,5 % артық емес	ҚР МФ I т., 2.4.24
Ауыр металдар	10млн ⁻¹ (100 ppm) артық емес	ҚР МФ I т., 2.4.8 А әдіс Қоспалардың шектік мөлшеріне сынаулар
Микробиологиялық тазалығы	Сығынды ҚР МФ I т., 5.1.4, 3В санаттарының талаптарына сәйкес келуі тиіс. -Өміршең аэробты микроорганизмдердің жалпы саны граммда немесе миллилитрде 10 ⁴ бактериядан аспайды және 10 ² саңырауқұлақтан аспайды. -Грамм немесе миллилитрдегі 10 ² -ден көп емес энтеробактериялар және кейбір басқа грамтеріс бактериялар. - <i>Salmonella</i> болмауы (10 г немесе 10	ҚР МФ I т., 2.6.12 және 2.6.13

	мл) - <i>Escherichia Coli</i> болмауы (1 г немесе 1 мл) - <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы (1 г немесе 1 мл)	
Сандық анықтау Катехиннің экстрактыдағы мөлшері	0,50 % кем емес	ЖЭСХ ҚР МФ I т., 2.2.29 НҚ жобасы
Орамдау	Қоңыр түсті I класс шыны құтыларға 10,0 салынды. Құтының аузы пластмасса бұрандалы қақпақтармен жабылды	ҚР МФ I т., 3.2.1, ҚР МФ I т., 3.2.2
Таңбалау	Құтының этикеткасында мемлекеттік және орыс тіліндегі өндіруші мемлекеттің, ұйымның атауы, мекен-жайы, тауардың формасы, тауарлық белгісі, массасы, сақтау шарттары, сақтау мерзімі, дайындалған уақыты көрсетіледі	ҚР ДСМ 27.01.2021ж. ҚР ДСМ-11 бұйрығы
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттарына сәйкес	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау	Жарықтан қорғалған +15+25° С температурадан аспайтын жерде	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ жобасы
Негізгі фармакалогиялық әсері	Антиоксиданттық белсенділік	НҚ жобасы

4.2 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың сақтау мерзімін анықтау

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының сақтау мерзімін анықтау «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды өндеру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларын бекіту туралы» ҚР Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің 2020 жылғы 28 қазанындағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығының талаптарына сәйкес 24 айға ұзақ мерзімді зерттеу жағдайларында жүргізілді.

Бақылау кезеңінің бірінші жылы сапа параметрлері әр 3 ай сайын тексерілді. *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарын ұзақ мерзімді сақтау кезінде қоңыр түсті (ҚР МФ I том, 3.2.1) I класс шыны құтыларға 10,0-нан салынды. Құты пластмасса тығынмен тығындалып, бұрандалы қақпақтармен (ҚР МФ I том, 3.2.2) жабылды. *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының зерттеуге алынған сериялары туралы мәліметтер 25 - кестеде келтірілген.

Кесте 25 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстракттарының зерттеуге алынған сериялары туралы мәліметтер

Субстанция атауы	Серия	Дайындау мерзімі	Зерттеу кезеңділігі, ай
<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. ультрадыбысты спиртті экстракты	01CO2021	Тамыз, 2021ж.	0,3,6,9,12,18,24
	02CO2021		
	03CO2021		
<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. микротолқынды спиртті экстракты	01CO2021	Тамыз, 2021ж.	0,3,6,9,12,18,24
	02CO2021		
	03CO2021		

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының сақтау мерзімін анықтау туралы мәліметтер 26, 27 –кестелерде келтірілген.

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

Кесте 26 - *Scabiosa ochroleuca* L. ультрадыбыстық қою экстрактының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін анықтау нәтижелері

Орау: Аузы пластмасса бұрандалы қақпақтармен жабылған қоңыр түсті құты Серия: 01SOUS2021, 02SOUS2021, 03SOUS2021					Сынақ басталуы: 08.2021 Сынақ аяқталуы: 08.2023							
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеу әдістері	Ауытқу нормалары	Зерттеу кезеңдері, ай								
				0	3	6	9	12	18	24		
Сипаттамасы	Температура (25±2°C). Салыстырмалы ылғалдық (60 ± 5%)	ҚР МФ I т.	Өзіне тән иісі бар, қоңыр түсті қою экстракт	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
Идентификация Флавоноидтар		ҚР МФ I т., 2.2.29 ЖЭСХ ГХ-МС	Сандық анықтау кезінде алынған сыналатын ерітіндінің хроматограммасында ұсталу уақыты салыстыру ерітіндісінің хроматограммасының ұсталу уақытына сай келуі керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
Құрғақ қалдық		ҚР МФ I т. 2.8.16	70% кем емес	78%	77%	77%	77%	78%	77%	78%	78%	78%
				79%	79%	78%	78%	79%	78%	78%		
				78%	78%	79%	78%	78%	79%	77%		
Кептіргендегі масса шығыны		ҚР МФ I т. 2.8.17	25% артық емес	23%	22%	22%	22%	22%	23%	23%	23%	23%
	22%			22%	23%	23%	22%	21%	21%			
	22%			22%	23%	22%	21%	22%	22%			
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I т., 2.6.12 және 2.6.13	Аэробты микроағзалар 10 ⁵ ; саңырауқұлақтар 10 ⁴ артық емес. E.coli (1.0г), Salmonella (10г) болмауы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
			Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес			
			Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес			
Сандық анықтау Нарингиннің экстрактағы мөлшері	ЖЭСХ ҚР МФ I т., 2.2.29	0,11 % кем емес	0,1309	0,1310	0,1310	0,1310	0,1309	0,1309	0,1309	0,1309	0,1309	
			0,1309	0,1310	0,1309	0,1309	0,1310	0,1309	0,1309			
			0,1310	0,1309	0,1310	0,1310	0,1309	0,1309	0,1310			

Кесте 27 - *Scabiosa ochroleuca* L. микротолқындық қою экстрактының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін анықтау нәтижелері

Орау: Аузы пластмасс бұрандалы қақпақтармен жабылған қоңыр түсті шыны құты Серия: 01SOMS2021, 02SOMS2021, 03SOMS2021						Сынақ басталуы: 08.2021 Сынақ аяқталуы: 08.2023						
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеу әдістері	Ауытқу нормалары	Зерттеу кезеңдері, ай								
				0	3	6	9	12	18	24		
Сипаттамасы	Температура (25±2°C). Салыстырмалы ылғалдық (60 ± 5%)	ҚР МФ I т.	Өзіне тән иісі бар, қоңыр түсті қою экстракт	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
Идентификация Флавоноидтар		ҚР МФ I т., 2.2.29 ЖЭСХ ГХ-МС	Сандық анықтау кезінде алынған сыналатын ерітіндінің хроматограммасында ұсталу уақыты салыстыру ерітіндісінің хроматограммасының ұсталу уақытына сай келу керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес		
Құрғақ қалдық		ҚР МФ I т. 2.8.16	70% кем емес	79%	79%	79%	81%	82%	82%	81%		
				81%	80%	80%	79%	80%	80%	80%		
				80%	81%	82%	81%	80%	80%	80%		
Кептіргендегі масса шығыны		ҚР МФ I т. 2.8.17	25% артық емес	21%	20%	20%	20%	20%	20%	21%		
	20%			20%	21%	20%	20%	20%	21%			
	20%			21%	20%	20%	20%	20%	21%			
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I т., 2.6.12 және 2.6.13	Аэробты микроағзалар 10 ⁵ ; саңырауқұлақтар 10 ⁴ артық емес. E.coli (1.0г), Salmonella (10г) болмауы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
			Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес			
			Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес			
Сандық анықтау Катехиннің экстрактағы мөлшері	ЖЭСХ ҚР МФ I т., 2.2.29	0,4 % кем емес	0,516	0,517	0,516	0,517	0,516	0,517	0,516	0,517	0,516	
			0,517	0,516	0,517	0,516	0,517	0,517	0,516			
			0,516	0,517	0,516	0,517	0,516	0,517	0,516			

5 SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН ЭКСТРАКТАР АЛУДЫҢ ҰТЫМДЫ ТЕХНОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ТЕХНИКА–ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ

5.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен ультрадыбыстық және микротолқындық экстрактардың ұтымды технологиясын жасау

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен ультрадыбысты экстракт алу технологиясы

Халықаралық стандарттарға сай, заманауи, жоғары өндірістікпен сипатталатын, сандық шығымы жоғары құрылымы өзгермеген компоненттерді дәрілік өсімдік шикізатынан сығындылап алуды қолдану және енгізу әлемдік нарықта бәсекеге сай емдік қасиеті кең ауқымды отандық препараттардың өндірісін реттеуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, дәстүрлі сығындылау әдістері ұзақ уақытты, қажырлы еңбекті, балластты заттардан тазалауды және көп еріткішті талап етеді. Дәстүрлі әдістерге қарағанда заманауи әдістер неғұрлым тиімді, тез әрі ыңғайлы болып келеді. Нақтырақ айтқанда, қол еңбектің аз қолданылуы, қарапайым аппараттық безендіру, көп мөлшерде экстрактының шығуы, қосымша тазалауды қажет етпеуі, еріткіштің аз көлемі [55].

Сығындылау үрдісі екі кезеңнен тұрады:

- жасушалық құрамды ерітумен осмостық ісіну (еріткіштің жасушаішілік қозғалысы);
- экстрактивті заттарды еріткішке жасуша мембранасы, капиллярлар арқылы тасымалдау.

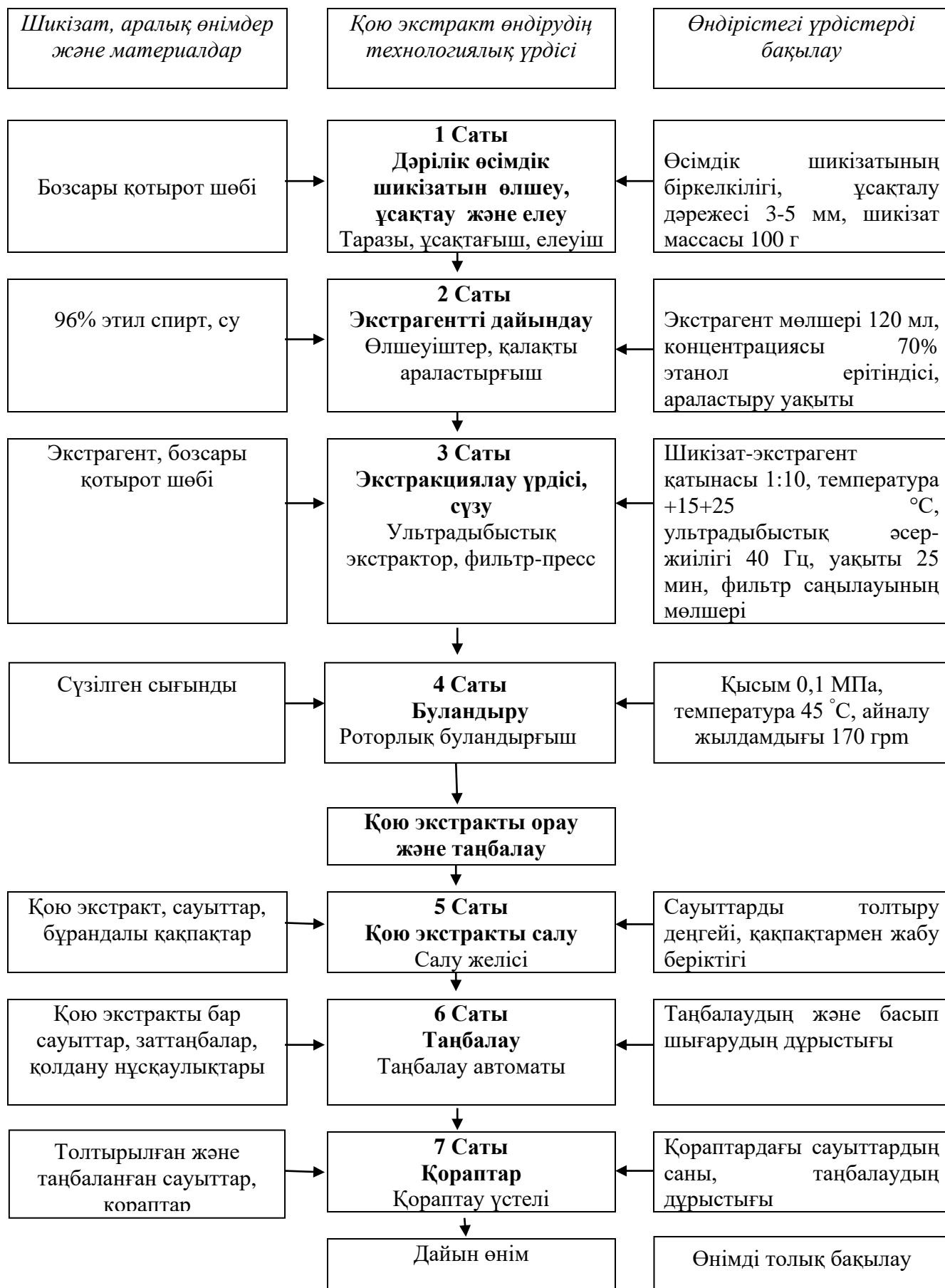
Ультрадыбыстың әсерінен өсімдік шикізатының жасушаішілік тіндерінің белсенді және тез бұзылуы орын алады, бұл экстракция үрдісінің жоғарылауына әкеледі және ерітіндідегі биологиялық белсенді заттардың құрамын арттыруға мүмкіндік береді. Ішкі молекулалық диффузия коэффициентінің басқа тең жағдайларда өсуін экстракция материалдарының бөлшектерін азайту арқылы қамтамасыз етуге болады [106].

19 кГц -1 МГц жиілік диапазонында өсімдік жасушаларында орналасқан барлық биологиялық белсенді заттарды ультрадыбыстық толқындардың көмегімен дәрілік өсімдік материалдарынан шығаруға болады [107].

Біз бозсары қотырот шөбінен ультрадыбыстық қою экстрактар алудың ұтымды технологиясын жасадық [108].

Scabiosa Ochroleuca L. шөбінен ультрадыбыстық қою экстрактын алудың технологиялық сызбасы 27 - суретте келтірілген.

Өндірістің барлық сатыларында қосымша заттар мен материалдар, аралық өнімдер, буып-түю материалдары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, қораптар мен заттаңбалар нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкестігіне бақыланды.



Сурет 27 – *Scabiosa Ochroleuca* L. ультрадыбыстық қою экстрактын өндірудің технологиялық сызбасы

1 Саты. Дәрілік өсімдік шикізатын өлшеу, ұсақтау және елеу. Шикізат пен материалды өлшеу. Таразы, ұсақтағыш, елеуіш. Бозсары қотырот шөбі. Шикізатты ұсақтағышта ұсақтап, елеуіштен өткізіп, өлшейді. Дәрілік өсімдік шикізатының біркелкілігі, бөлшектер мөлшері тексеріледі, шикізат массасына бақылау жүргізіледі.

2 Саты. Экстрагентті дайындау. Өлшеуіштер, қалақты араластырғыш. 96% этил спирті, су. Экстрагенттер дайындау үшін колбаларға 70% сулы-спирт ерітіндісі өлшеніледі. Экстрагенттің біркелкілігін және нақты көлемін бақылайды.

3 Саты. Экстракциялау үрдісі. Сүзу. Ультрадыбыстық экстрактор. Фильтр-пресс. Экстрагент, бозсары қотырот шөбі. Экстракторға ұсақталған бірақ өңделмеген шикізаттың бір бөлігін орналастырады және экстрагенттің тоғыз бөлігін қосады, қуатын, уақытын белгілейді және экстракцияны жүргізеді. Өңделген шикізаты бар алынған сұйық сығындыларды тығыз сығылған сүзгіш плиталар пакетінің ішіне салып, сүзгіш маталар арқылы сүзеді. Алынған сығындының көлемі өлшенеді, түсі және мөлдірлігі тексеріледі.

4 Саты. Буландыру. Роторлық буландырғыш. Сүзілген сығынды. Сығындыланған сұйық экстрактан экстрагентті роторлық буландырғышта аластайды. Қою экстрактының мөлшері өлшенеді.

5 Саты. Қою экстрактыны салу. Салу желісі. Қою экстракт, сауыттар, бұранды қақпақтар. Алынған қою экстрактыны сауыттарға салып, бұрандалы қақпақтармен жабады. Сауыттарды толтыру деңгейі, қақпақтармен жабу беріктігін бақылайды.

6 Саты. Таңбалау. Таңбалау автоматы. Таңбалауды «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 20 жылғы қаңтарындағы №11 бұйрығына сәйкес жүргізіледі. Қою экстрактысы бар сауыттар, заттаңбалар, қолдану нұсқаулықтары. Экстрактілерді таңбалау заттаңбаларды жапсыруға арналған арнайы автоматтандырылған қондырғылардың көмегімен жүзеге асырылады. Бұл сатыда таңбалаудың және басып шығарудың дұрыстығы бақыланады (серия нөмірі, жарамдылық мерзімі және т. б.)

7 Саты. Қораптар. Қораптау үстелі. Толтырылған және таңбаланған сауыттар, қораптар. Қораптарға орау арнайы үстелде орындалады. Осы кезеңде қораптардағы сауыттардың санын, таңбалаудың дұрыстығын бақылау жүргізіледі.

Сығындыны өндіру аяқталған соң сапаны толық бақылау жүргізіледі. Дайын өнімді ҚР Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау мен тасымалдау қағидаларын бекіту туралы" №19 бұйрығына сәйкес карантинде сақтау керек.

Өндірістің барлық сатыларында қосымша заттар мен материалдар, аралық өнімдер, буып-түю материалдары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар,

қораптар мен заттаңбалар нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкестігіне бақыланды.

***Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен микротолқынды экстракт алу технологиясы**

Дәрілік өсімдік шикізатынан экстракттарды алудың негізгі кезеңі биологиялық белсенді заттарды сығындылау болып табылады. Алынатын экстракттардың сапасы, өзіндік құны және тазалығы қолданылатын әдістің тиімділігіне байланысты болып келеді. Сол себепті ББЗ-ды сығындылаудың заманауи, тиімді әдістерін қолдану өзекті болып келеді. Биологиялық белсенді заттарды сығындылаудың бұрыннан белгілі дәстүрлі әдістері экстрагенттердің көп көлемін және ұзақ уақытты қажет етеді. Сондай-ақ, ол құнды компоненттердің толық сығындыланбауымен, балласты заттардың құрамымен және процестің күрделілігімен сипатталады. Бұл әдістерге қарағанда экстракциялаудың заманауи әдістері кеңінен қолданылады. Экстрагирлеудің заманауи технологиялары табиғи шикізатқа тән химиялық құрамын толық сақтай отырып және сығындыланатын заттардың жоғары шығымдылығымен биологиялық белсенді заттардың концентраттарын алуға мүмкіндік береді. Технологиялық процесте белсенді заттардың концентрациясын реттеу мүмкіндігі табиғи компоненттерді негізгі фармацевтикалық зат ретінде пайдалану болашағын ашады [58].

Осындай әдістердің бірі-микротолқынды өріс жағдайында экстракция. Шикізатты микротолқынды өңдеу кезінде температураның кенеттен көтерілуіне және жасуша ішіндегі қысымның жоғарылауына байланысты жасуша құрылымы бұзылады. Бұл үрдіс жоғары қарқындылықпен сипатталады, жасуша қабырғасының жарылуы және жасуша ішіндегі химиялық заттар босатылып, экстрагентке шығады [109]. Микротолқынды экстракция кезінде биологиялық белсенді заттардың шығу үрдісі шикізаттың жергілікті қыздырылуына байланысты жылдамдатылады [110]. Температура судың қайнау температурасына дейін және одан жоғары көтеріледі. Тамыр жүйесінің қабырғалары микротолқынды энергияны сіңіру нәтижесінде пайда болатын жоғары ішкі қысымға төтеп бермейді. Сұйықтықтың салыстырмалы түрде салқын еріткіш бағытында еркін ағып кетуіне мүмкіндік беретіндей олар жарылып кетіп тез араласады. Экстракциялану үрдісі кезінде сығындыны қалпына келтіру жылдамдығы уақыттың сызықтық емес функциясы болып табылады: қатты заттың ішіндегі еріткіштің концентрациясы өзгереді, нәтижесінде тұрақсыз жағдайлар пайда болады. Қатты зат пен еріткіштің өзара әрекеттесу кезеңінде келесі құбылыстар жүреді: 1 - еріткіштің қатты матрицаға енуі; 2 - компоненттердің еруі немесе бұзылуы; 3 - қатты матрицадан ерітіндінің қозғалуы; 4 - алынған ерітіндінің шикізаттан еріткішке ауысуы; 5-сығындының қатты денеге қатынасы; 6-сығынды мен қатты заттың бөлінуі.

28 - суретте *Scabiosa Ochroleuca* L. шөбінен микротолқындық спирттік (қою) экстрактының алудың технологиялық сызбасы келтірілген. Өндірістің

барлық сатыларында қосымша заттар мен материалдар, аралық өнімдер, буып-түю материалдары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, қораптар мен заттаңбалар нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкестігіне бақыланды.

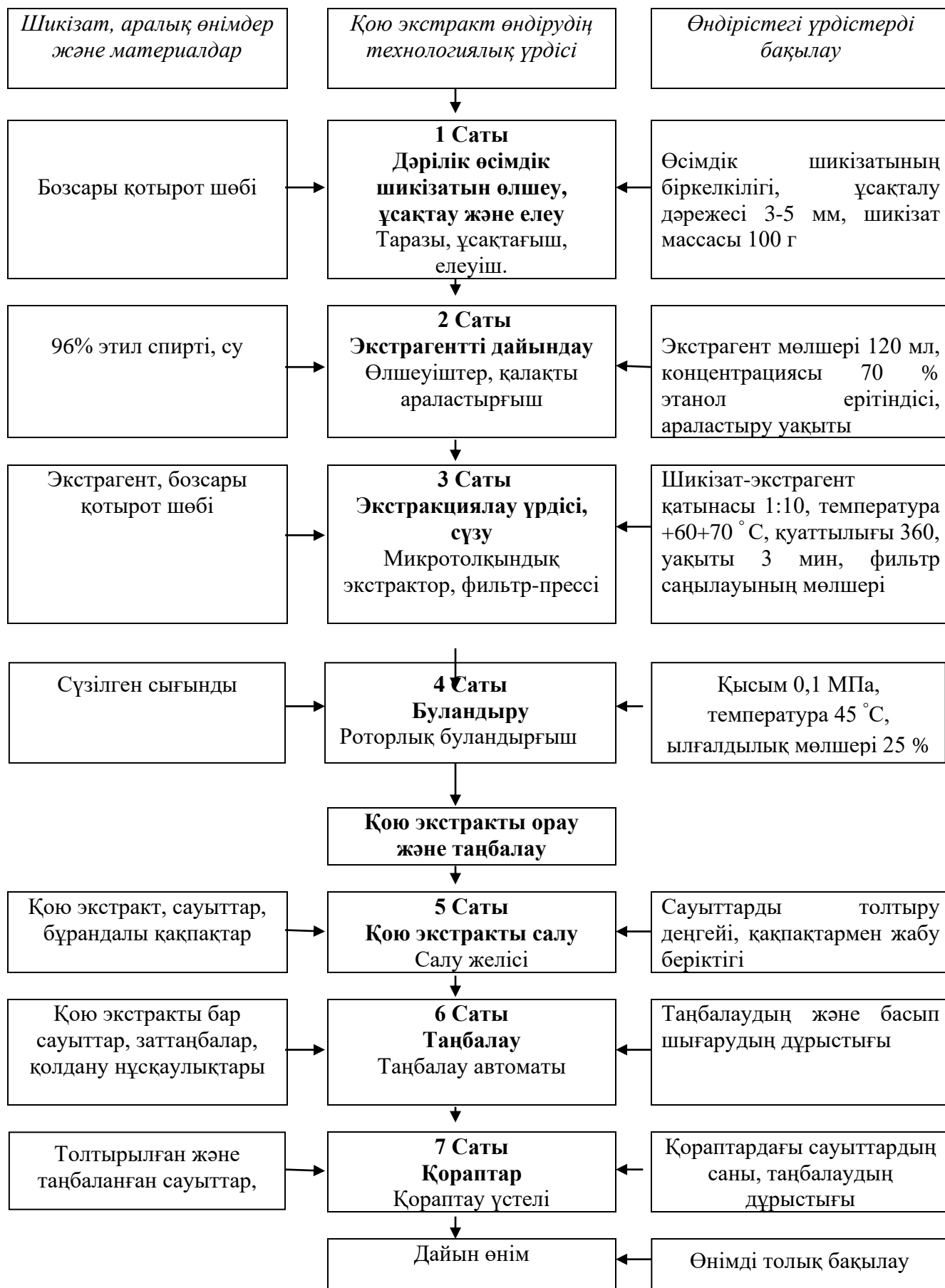
1 Саты. Дәрілік өсімдік шикізатын өлшеу, ұсақтау және елеу. Шикізат пен материалды өлшеу. Ұсақтағыш, таразы, елеуіш. Бозсары қотырот шөбі. Шикізатты ұсақтағышта ұсақтап, елеуіштен өткізіп, өлшейді. Дәрілік өсімдік шикізатының біркелкілігі, бөлшектер мөлшері тексеріледі, шикізат массасына бақылау жүргізіледі.

2 Саты. Экстрагентті дайындау. Өлшеуіштер, қалақты араластырғыш. 96% этил спирті. Экстрагенттер дайындау үшін колбаларға 70% сулы-спирт ерітіндісі өлшеніледі. Экстрагенттің біркелкілігін және нақты көлемін бақылайды.

3 Саты. Экстракциялау үрдісі. Сүзу. Ультрадыбыстық экстрактор. Фильтр-пресс. Экстрагент, бозсары қотырот шөбі. Экстракторға ұсақталған бірақ өңделмеген шикізаттың бір бөлігін орналастырады және экстрагенттің тоғыз бөлігін қосады, қуатын, уақытын белгілейді және экстракцияны жүргізеді. Өңделген шикізаты бар алынған сұйық сығындыларды тығыз сығылған сүзгіш плиталар пакетінің ішіне салып, сүзгіш маталар арқылы сүзеді. Алынған сығындының көлемі өлшенеді, түсі және мөлдірлігі тексеріледі.

4 Саты. Буландыру. Роторлық буландырғыш. Сүзілген сығынды. Сығындыланған сұйық экстрактан экстрагентті роторлық буландырғышта аластайды. Қою экстрактының мөлшері өлшенеді.

5 Саты. Қою экстрактыны салу. Салу желісі. Қою экстракт, сауыттар, бұранды қақпақтар. Алынған қою экстрактыны сауыттарға салып, бұрандалы



Сурет 28 - *Scabiosa Ochroleuca* L. микротолқындық қою экстрактын өндірудің технологиялық сызбасы

қақпақтармен жабады. Сауыттарды толтыру деңгейі, қақпақтармен жабу беріктігін бақылайды.

6 Саты. Таңбалау. Таңбалау автоматы. Таңбалауды «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 20 жылғы қаңтарындағы №11 бұйрығына сәйкес жүргізіледі. Қою экстрактысы бар сауыттар, заттаңбалар, қолдану нұсқаулықтары. Экстрактілерді таңбалау заттаңбаларды жапсыруға арналған арнайы автоматтандырылған қондырғылардың көмегімен жүзеге асырылады. Бұл сатыда таңбалаудың және басып шығарудың дұрыстығы бақыланады (серия нөмірі, жарамдылық мерзімі және т. б.)

7 Саты. Қораптар. Қораптау үстелі. Толтырылған және таңбаланған сауыттар, қораптар. Қораптарға орау арнайы үстелде орындалады. Осы кезеңде қораптардағы сауыттардың санын, таңбалаудың дұрыстығын бақылау жүргізіледі.

Сығындыны өндіру аяқталған соң сапаны толық бақылау жүргізіледі. Дайын өнімді ҚР Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау мен тасымалдау қағидаларын бекіту туралы" №19 бұйрығына сәйкес карантинде сақтау керек.

5.2 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттарды өндірудің тәжірибелік-өндірістік серияларын валидациялау және технологиялық желілердегі тәуекелдерді бағалау

Scabiosa Ochroleuca L. шикізатынан қою экстрактілер алу жөніндегі зертханалық технология «ПЛП «ЖАНАФАРМ» ЖШС өндіріс орнында тәжірибелік-өндірістік деңгейде пилоттық сериялар түрінде жүзеге асырылды. Кәсіби тәуекелдерді талдау негізінде оңтайлы технологиялық параметрлер таңдалып, негізгі бақылау нүктелері айқындалды. Тәуекелдерді басқару Шухарт картасы мен түзету және алдын алу әрекеттер жүйесі (САРА) арқылы жүргізілді. Валидациялау барысында қолданылатын технологиялық және зертханалық жабдықтар, сондай-ақ инженерлік жүйелер тексеріліп, біліктілік сертификациясынан өтті.

Ультрадыбыстық экстракт алу сатыларын ескере отырып, *Scabiosa Ochroleuca* L. шикізатынан қою экстрактін өндіру технологиясын валидациялау жоспары әзірленді (кесте 28). Жоспардың негізгі кезеңдеріне шикізатты дайындау, экстрагентті дайындау, өсімдік шикізатынан экстракт алу, экстрактты фильтрациялау, буландыру, дайын өнімді қаптау және таңбалау жатады.

Кесте 28 - *Scabiosa Ochroleuca* L. экстрактысын (ультрадыбысты) өндірудегі технологиялық үрдістің валидациялық жоспары

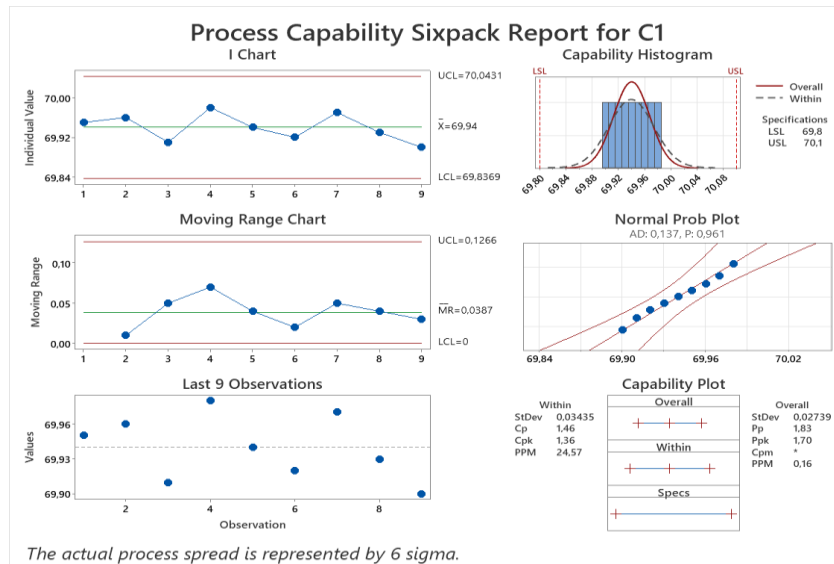
Үрдіс кезеңі	Параметрлер	Реттелетін нормалар	Бір сериядағы сынама алу саны
1	2	3	4
1 кезең ДӨШ дайындау	Шикізаттың дисперсиясы/ електен талдау	3-5 мм	9
	Шикізат сапасы	НҚ сәйкес: техникалық регламент ± 1000 г	1
	Шикізат саны		1
2 кезең Экстрагентті дайындау	Шикізаттың сапасы	НҚ сәйкес: техникалық регламент ± 1000 мл	1
	Шикізат саны		1
	Араластыру уақыты	30 мин	1
	Араластыру жылдамдығы	15 айн / мин	Әр 10 мин
	Этанол концентрациясы	69-71 %	9
3 кезең ДӨШ-тен экстракция алу	Экстракция температурасы	15-25 °С	Әр 1 сағат
	Ультрадыбыс жиілігі	30-40 Гц	Әр 2 мин
	Экстракция уақыты	20-30 мин	1
	Биологиялық белсенді заттарды анықтау	БК-фирмаларға сәйкес	9
	Этил спиртінің концентрациясы	БК-фирмаларға сәйкес	9
	ББЗ сандық құрамы	БК-фирмаларға сәйкес	9
4 кезең Тазалау	Тұндыру кезіндегі температура	8-10 °С	Әр 30 мин
	Тұндыру уақыты	10-12 сағат	1
	Сүзгі тесіктерінің мөлшері	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
	Жартылай өнімнің сапасы	БК-фирмаларға сәйкес	9 нүкте
5 кезең Экстрагентті аластату	Температура	45 °С жоғары емес	Әр 1 сағат
	Айналу жылдамдығы	80-100 айн / мин	Әр 1 сағат
	Вакуум	0,1 МПа	Әр 1 сағат
	Алынған экстракт сапасы	БК-фирмаларға сәйкес	9
6 кезең Өнімді салу, жабу және таңбалау (Біріншілік орау)	Қаптаманы толтыру салмағы	10г±5 %	
	Басында	НҚ сәйкес:	9
	Ортасында	техникалық	9
	Соңында	регламент, БК	9
	Толықтығы		
Басында	БК-фирмаларға	9	
Ортасында	сәйкес	9	
Соңында		9	

28 – кестенің жалғасы

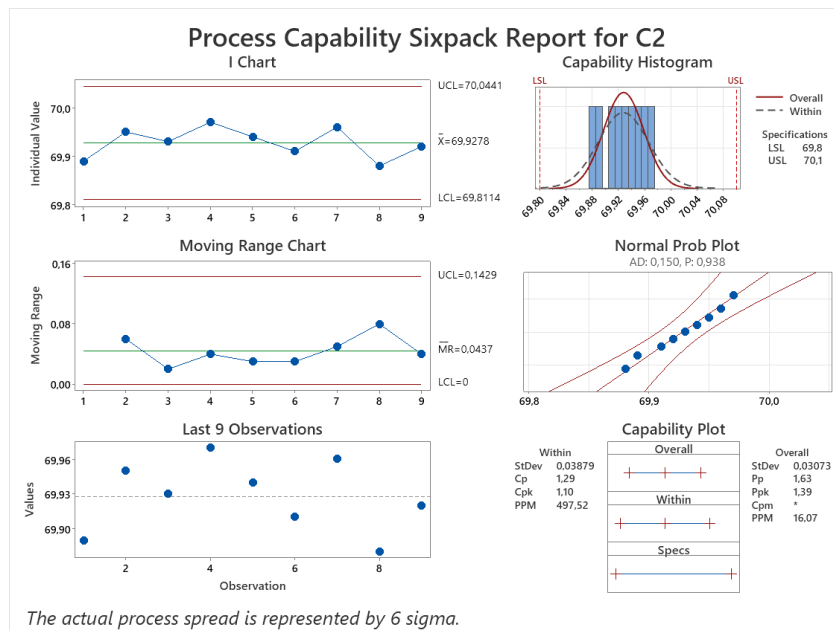
1	2	3	4
	Таңбалау сапасы		
	Басында	БК-фирмаларға	9
	Ортасында	сәйкес	9
	Соңында		9
7 кезең	Толықтығы	БК-фирмаларға	
Екінші қаптама		сәйкес	1
(қорабтар)	Маркирлеу	БК-фирмаларға	
		сәйкес	1

Зерттеу объектілерінің шикізатын бағалау нормативтік құжат (НҚ) жобасының және Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопея талаптарына сәйкес келеді. Ұсақталған шикізаттың 9 сынамасында 3-5 мм диапазонында, коллекцияның жоғарғы, орта және астыңғы жағынан іріктеліп алынған бөлшектердің өлшемі зерттелді. 3 сериялы бөлшектердің бөлшек құрамын зерттеу нәтижелері. Зерттеулер көрсетілген өлшемге сәйкес келмейтін бөлшектердің әдетте 5 % аспайтынын көрсетті.

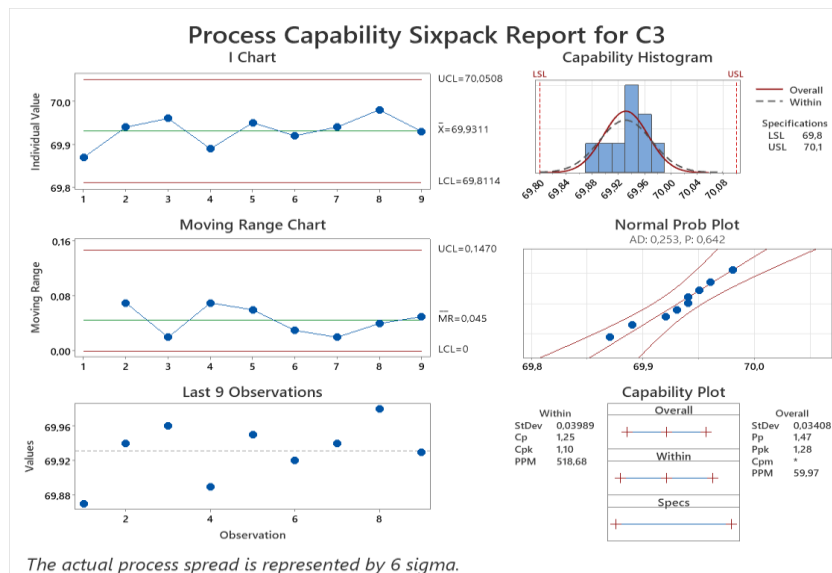
70 % этил спиртін (экстрагентті) дайындау келесі параметрлерді сақтай отырып жүргізілді: араластыру уақыты – 30 минут, араластырғыштың жұмыс жылдамдығы – 15 айн/мин. Зерттелетін уақыт кезеңінде араластырғыштың жұмысы тұрақты болды. Алынған экстрагенттің сынамасы 9 нүктеден (жоғарғы, төменгі және орта) үш серия бойынша жүргізілді және ондағы этанолдың сандық құрамы бақыланды. Алынған деректер үрдістің қайталану мүмкіндігін көрсетеді, RSD 1 % -дан аспайды, Шухарттың бақылау карталарында айтарлықтай ауытқулар жоқ (29-37 суреттері). Үрдіс мүмкіндіктерінің индекстері процестің статистикалық бақылауға болатынын растайды, өйткені ол 1 серияға – $C_p (1,46) \geq C_{pk} (1,36) \geq 1$, 2 серия үшін – $C_p (1,29) \geq C_{pk} (1,10) \geq 1$, сериялар үшін талаптарды қанағаттандырады. 3 $C_p (1,25) \geq C_{pk} (1,10) \geq 1$.



Сурет 29 – Этил спиртiнiң концентрациясы параметрiнiң Шухарт бақылау картасы (серия 1)

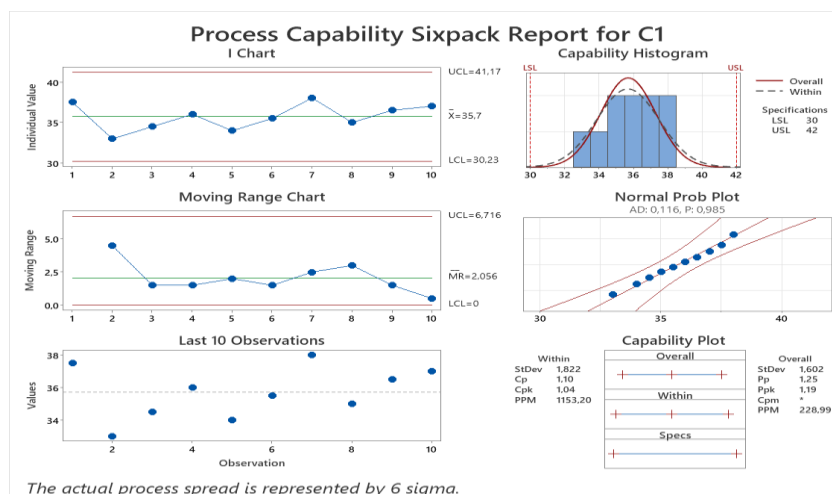


Сурет 30 – Этил спиртiнiң концентрациясы параметрiнiң Шухарт бақылау картасы (серия 2)

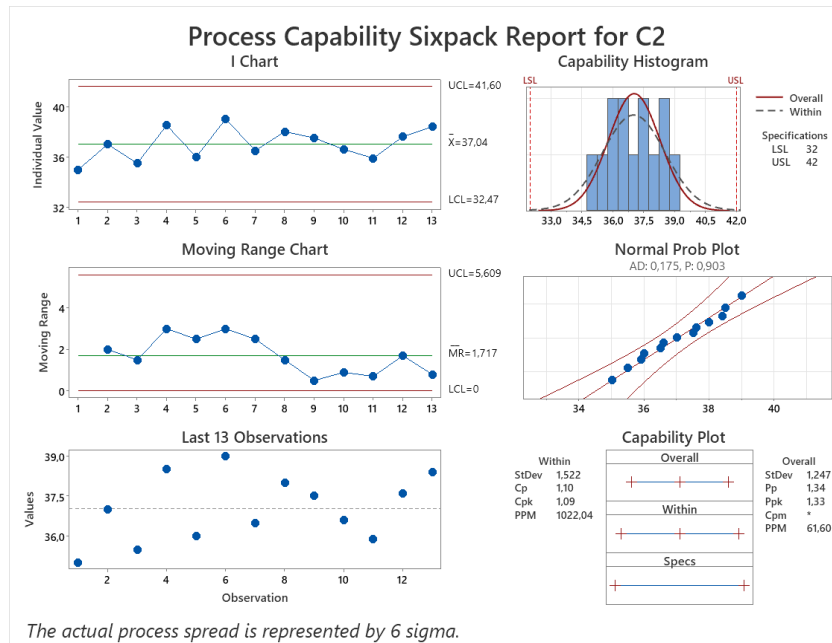


Сурет 31 – Этил спиртінің концентрациясы параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 3)

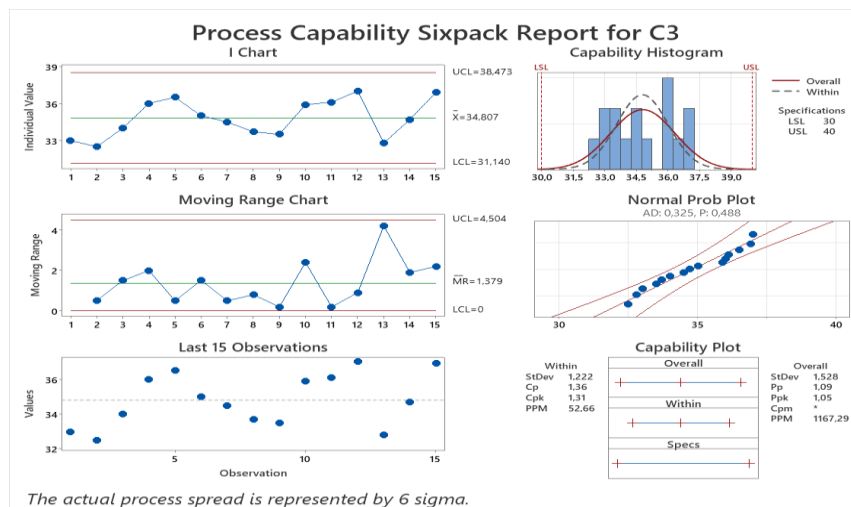
Технологиялық үрдістің келесі кезеңі келесі фармакотехнологиялық көрсеткіштерді қамтиды: экстракция кезінде реактордағы уақыт пен температура, экстракция кезінде реактордағы ультрадыбыстық жиілік, сонымен қатар сапа көрсеткіштері: биологиялық белсенді заттардың сипаттамасы, идентификациясы, этанол, сандық анықтау, флавоноидтардың мөлшері. Ультрадыбыстық жиілік 30-дан 40 Гц диапазонында 20-30 минутқа орнатылды, үрдіс әр 2 минут сайын бақыланады. Алынған деректер үрдісінің қайталану мүмкіндігін көрсетеді, RSD 1 % аспайды, Шухарттың бақылау диаграммаларында айтарлықтай ауытқулар жоқ (25-27 -суреттер). 1 серия үшін «ультрадыбыс жиілігі» параметрі үшін үрдіс мүмкіндіктерінің индекстері – $C_p (1,10) \geq C_{pk} (1,04) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p (1,10) \geq C_{pk} (1,09) \geq 1$, 3 серия үшін $C_p (1,36) \geq C_{pk} (1,31) \geq 1$.



Сурет 32 - Экстракция кезінде ультрадыбыстық жиілік параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 1)



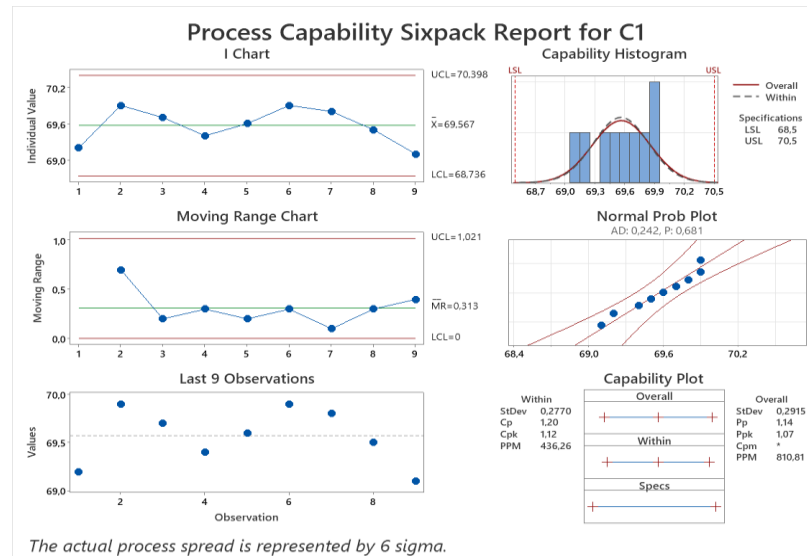
Сурет 33 - Экстракция кезінде ультрадыбыстық жиілік параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 2)



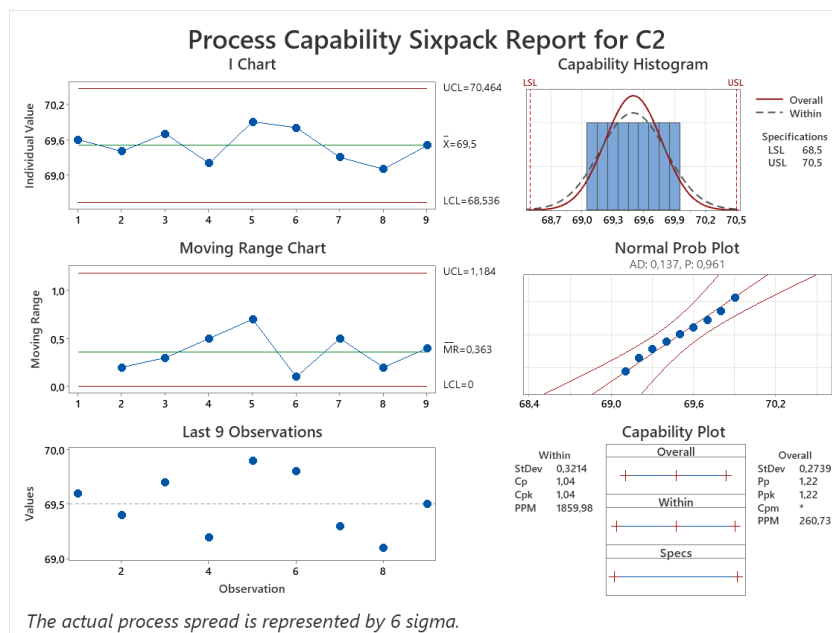
Сурет 34 - Экстракция кезінде ультрадыбыстық жиілік параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 3)

Сығындыларды біріктіргеннен кейін сығындыны сүзу үш кезеңмен жүргізілді. Сүзуден кейін кеуек өлшемі 1,0 мкм сүзгілер арқылы; 0,5 мкм; 0,65/0,45 мкм, аралық өнім келесі сапа көрсеткіштері бойынша тексерілді: сипаттамасы, идентификациясы, этанол мөлшері, құрғақ қалдық, ауыр металдар, сандық анықтау, микробиологиялық тазалық. Сынама алу 9 нүктеден (жоғарыдан 3 үлгі, ортасында 3 үлгі, төменнен 3 үлгі) әр үлгіден 3 қайталаумен жүргізілді. Аралық өнімнің сипаттамасы және биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарын анықтау аралық өнімге арналған сапа спецификациясына толық сәйкес келеді. Аралық өнімдегі этанол мөлшері

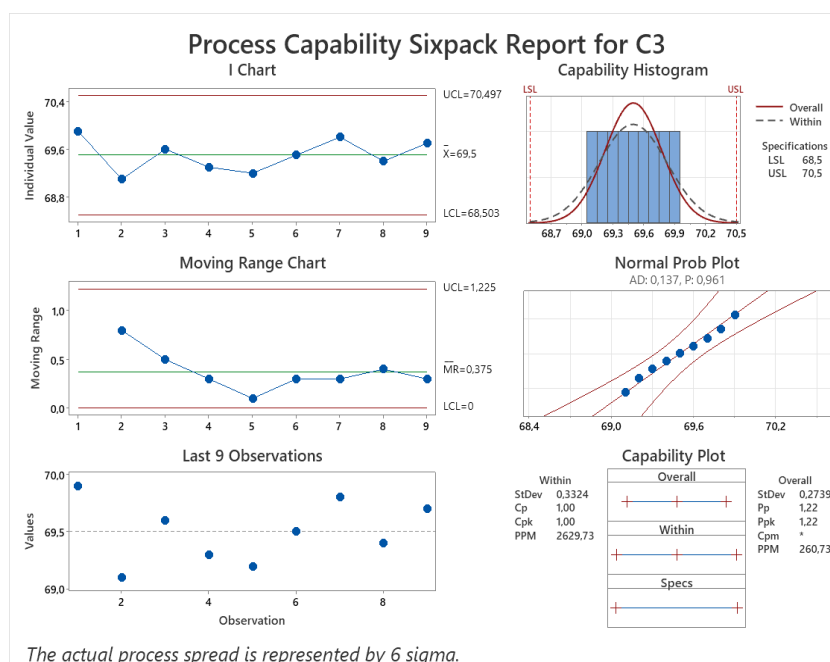
реттелетін стандарттар шегінде болды. Алынған деректер процестің қайталану мүмкіндігін көрсетеді: RSD 1 %-дан аспайды, Шухарттың бақылау диаграммаларында айтарлықтай ауытқулар жоқ (28-30 -суреттер) Сериялар үшін «Экстрактыдағы этил спиртінің сандық құрамы» параметрі бойынша технологиялық мүмкіндіктердің индекстері $1 - C_p(1,20) \geq C_{pk}(1,12) \geq 1$, 2 эпизод үшін - $C_p(1,04) \geq C_{pk}(1,04) \geq 1$, 3 серия үшін $C_p(1,00) \geq C_{pk}(1,00) \geq 1$.



Сурет 35 - Экстракциядағы этил спиртінің сандық анықтамасы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (серия 1)



Сурет 36 - Экстракциядағы этил спиртінің сандық анықтамасы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (серия 2)



Сурет 37 - Экстракциядағы этил спиртінің сандық анықтамасы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (серия 3)

Экстрагент 45 °С температурада, 0,1 МПа қысымда және 80-100 айн / мин айналу жылдамдығында жойылды. Экстрагентті 39 °С температурада алу 80 айн/мин, 42 °С - 90 айн/мин, 45 °С - 100 айн/мин орындалды. Айналу жылдамдығы эксперимент бойы тұрақты болды. Экстрагентті кетіру температурасының параметрі реттелетін стандарттар шегінде болды. Зерттелетін параметрлерде айтарлықтай ауытқулар жоқ.

Дайын өнімнің сапасы реттелетін стандарттар шегінде болды.

Scabiosa ochroleuca L. микротолқындық экстракция алудың сатыларын ескере отырып, қою экстрактін өндіру технологиясын валидациялау жоспары әзірленді (кесте 29). Жоспардың негізгі кезеңдеріне шикізатты дайындау, экстрагентті дайындау, өсімдік шикізатынан экстракт алу, экстрактты фильтрациялау, буландыру, дайын өнімді қаптау және таңбалау жатады.

Кесте 29 - *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактысын (микротолқынды) өндірудегі технологиялық үрдістің валидациялық жоспары

Үрдіс кезеңі	Параметрлер	Реттелетін нормалар	Бір сериядағы сынама алу саны
1	2	3	4
1 кезең ДӨШ дайындау	Шикізаттың дисперсиясы/ електен талдау	3-5 мм	9
	Шикізат сапасы	НҚ сәйкес: тех.	1
	Шикізат саны	Регл ± 1000 г	1

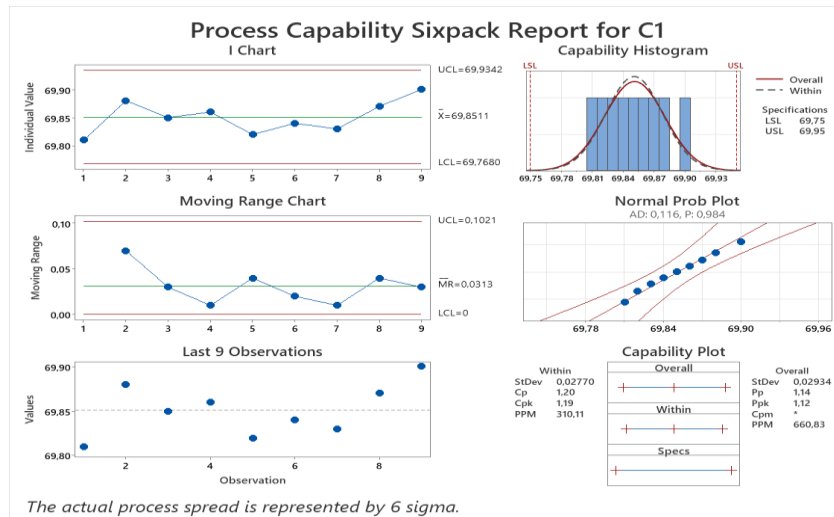
29 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
2 кезең Экстрагентті дайындау	Шикізаттың сапасы	НҚ сәйкес: тех. регл	1
	Шикізат саны	± 1000 мл	1
	Араластыру уақыты	30 мин	1
	Араластыру жылдамдығы	15 об/мин	Әр 10 мин
	Этанол концентрациясы	69-71 %	9
3 кезең ДӨШ-тен экстракция алу	Экстракция температурасы	60-70 °С	Әр 1 сағат
	Ультрадыбыс жиілігі	360 W	Әр 20 сек
	Экстракция уақыты	3 мин	1
	Биологиялық белсенді заттарды анықтау	БК-фирмаларға сәйкес	9
	Этил спиртінің концентрациясы	БК-фирмаларға сәйкес	9
	ББЗ сандық құрамы	БК-фирмаларға сәйкес	9
4 кезең Тазалау	Тұндыру кезіндегі температура	8-10 °С	Әр 30 мин
	Тұндыру уақыты	10-12 ч	1
	Сүзгі тесіктерінің мөлшері	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
	Жартылай өнімнің сапасы	БК-фирмаларға сәйкес	9 точек
5 кезең Экстрагентті аластату	Температура	45 °С жоғары емес	Әр 1 сағат
	Айналу жылдамдығы	80-100 об/мин	Әр 1 сағат
	Вакуум	0,1 МПа	Әр 1 сағат
	Алынған экстракт сапасы	БК-фирмаларға сәйкес	9
6 кезең Өнімді салу, жабу және таңбалау (Біріншілік орау)	Қаптаманы толтыру салмағы	± %	
	Басында	НҚ сәйкес: тех. регл, СП	9
	Ортасында		9
	Соңында		9
	Толықтығы	БК-фирмаларға сәйкес	
	Басында		9
	Ортасында		9
	Соңында		9
	Таңбалау сапасы	БК-фирмаларға сәйкес	
Басында		9	
Ортасында		9	
Соңында		9	

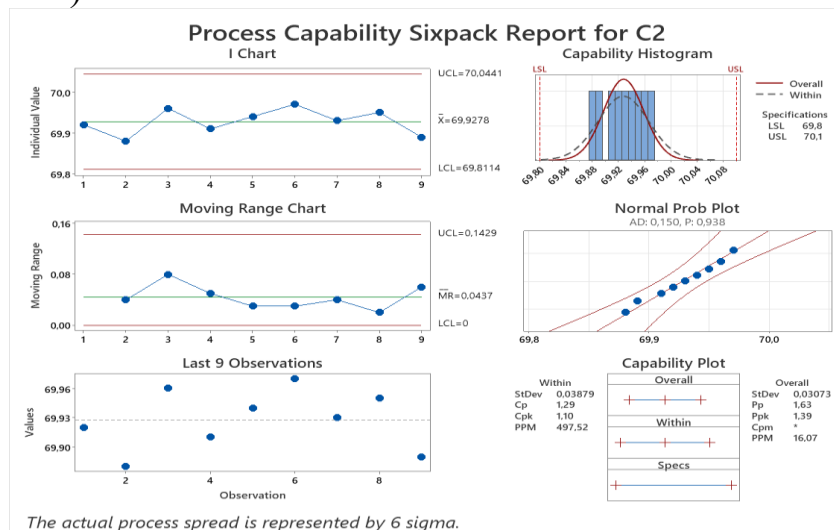
29 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
7 кезең Екінші қаптама (қорабтар)	Толықтығы	БК-фирмаларға сәйкес	1
	Маркирлеу	БК-фирмаларға сәйкес	1

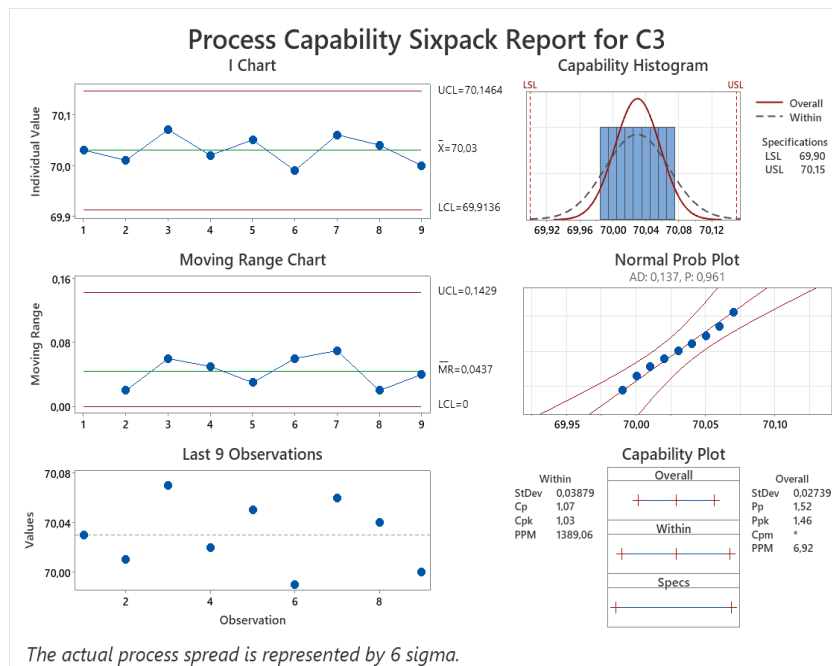
Алынған экстрагенттің сынамасы 9 нүктеден (жоғарғы, төменгі және орта) үш серия бойынша жүргізілді және ондағы этанолдың сандық құрамы бақыланды. Алынған деректер үрдістің қайталану мүмкіндігін көрсетеді: RSD 1 % -дан аспайды, Шухарттың бақылау диаграммаларында (38-40 суреттері).



Сурет 38 – Этил спиртінің концентрациясы параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 1)



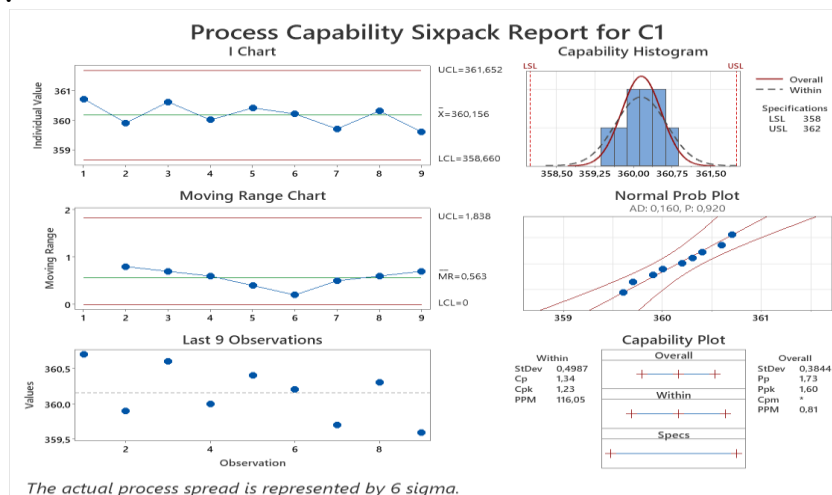
Сурет 39 – Этил спиртінің концентрациясы параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 2)



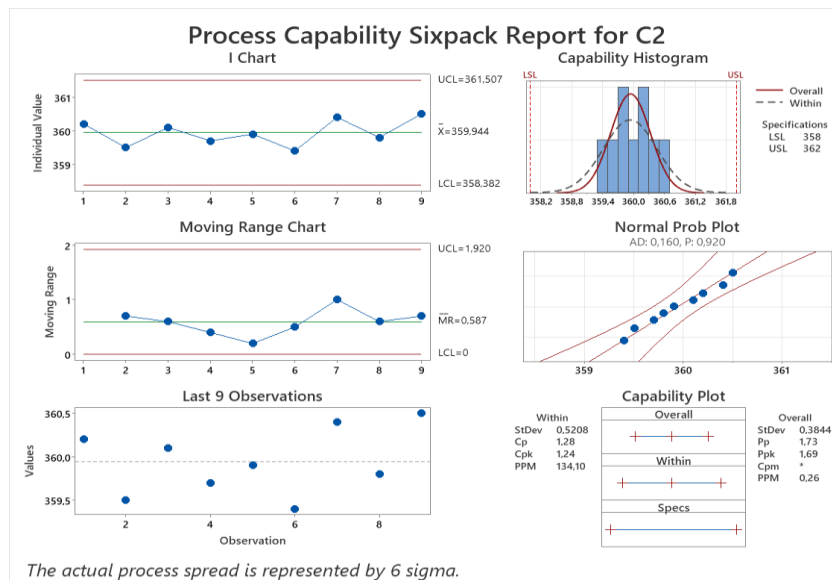
Сурет 40 – Этил спиртінің концентрациясы параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 3)

Үрдіс мүмкіндіктерінің индекстері процестің статистикалық бақылауға болатынын растайды, өйткені ол 1 серияға қойылатын талаптарды қанағаттандырады - $C_p (1.20) \geq C_{pk} (1.19) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p (1.29) \geq C_{pk} (1.10) \geq 1$, сериялар үшін 3 $C_p (1,07) \geq C_{pk} (1,03) \geq 1$.

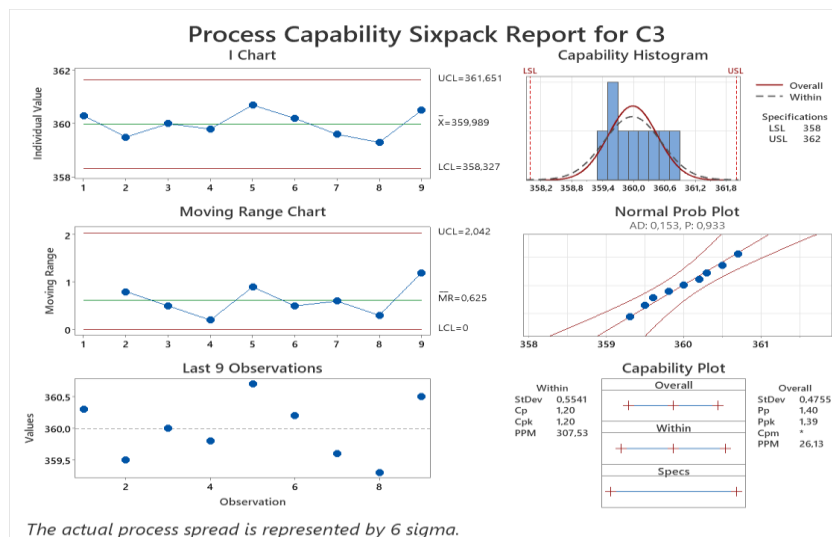
Қуат 3 минут ішінде 360 Вт болды, үрдіс әр 20 секунд сайын бақыланады. Алынған деректер үрдістің қайталану мүмкіндігін көрсетеді: RSD 1 % аспайды, Шухарттың бақылау диаграммаларында айтарлықтай ауытқулар жоқ (41-43-суреттер) 1 серия үшін «ультрадыбыстық жиілік» параметрі үшін процесс мүмкіндіктерінің индекстері – $C_p (1.34) \geq C_{pk} (1,23) \geq 1$, 2 серия үшін - $C_p (1,28) \geq C_{pk} (1,24) \geq 1$, 3 серия үшін сериясы $C_p (1.20) \geq C_{pk} (1.20) \geq 1$.



Сурет 41 - Экстракция үрдісінің қуат параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 1)

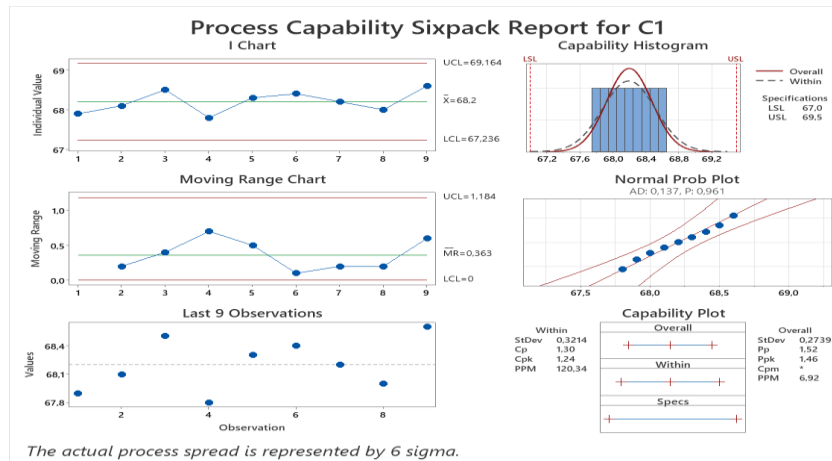


Сурет 42 - Экстракция үрдісінің қуат параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 2)

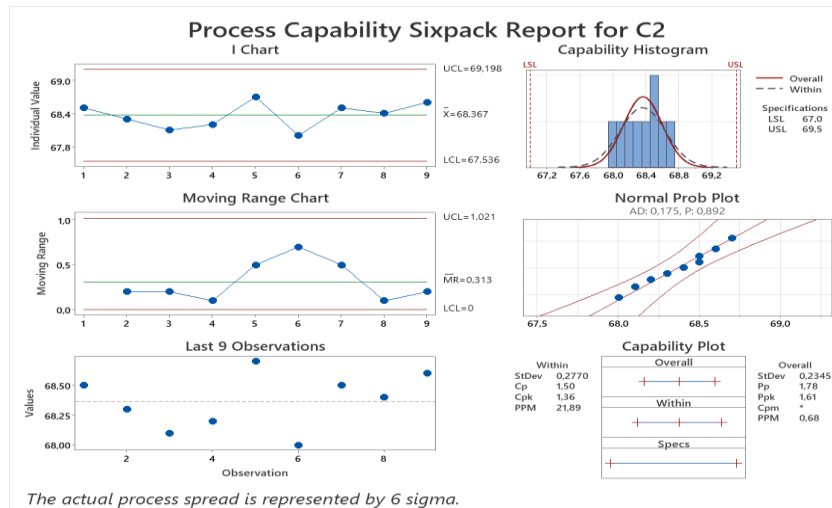


Сурет 43 - Экстракция үрдісінің қуат параметрінің Шухарт бақылау картасы (серия 3)

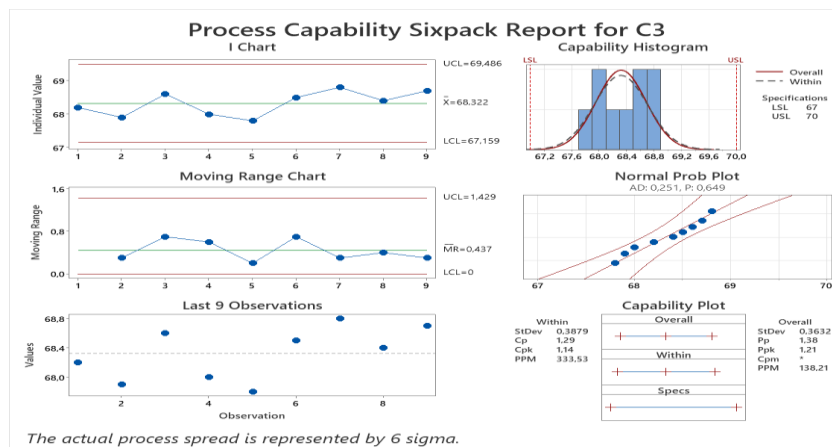
Сынама алу 9 нүктеден (жоғарыдан 3 үлгі, ортасында 3 үлгі, төменнен 3 үлгі) әр үлгіден 3 қайталаумен жүргізілді. Аралық өнімнің сипаттамасы және биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарын анықтау аралық өнімге арналған сапа спецификациясына толық сәйкес келеді. Аралық өнімдегі этанол мөлшері реттелетін стандарттар шегінде болды. Алынған деректер үрдістің қайталану мүмкіндігін көрсетеді: RSD 1 %-дан аспайды, Шухарттың бақылау диаграммаларында айтарлықтай ауытқулар жоқ (44-46-суреттер)



Сурет 44 - Экстракциядағы этил спиртінің сандық анықтамасы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (серия 1)



Сурет 45 - Экстракциядағы этил спиртінің сандық анықтамасы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (серия 2)



Сурет 46 - Экстракциядағы этил спиртінің сандық анықтамасы сапа көрсеткішінің Шухарт бақылау картасы (серия 3)

Сериялар үшін «сығындыдағы этил спиртінің сандық құрамы» параметрі бойынша технологиялық мүмкіндіктердің индекстері 1 – Ср (1,30)≥ Срк (1,24)≥1, 2 эпизод үшін - Ср (1,50)≥ Срк (1,36)≥1, 3 серия үшін Ср (1,29)≥ Срк (1,14)≥1. Дайын өнімнің сапасы реттелетін нормалар шегінде болды.

5.3 *Scabiosa Ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың техника-экономикалық негіздемелері

Scabiosa Ochroleuca L. экстрактын өндірістік масштабта өндірудің мақсаттылығын растау үшін техника-экономикалық негіздемесі есептелді, 30, 32 - кестелерде келтірілген.

Кесте 30 - Ультрадыбыстық спиртті экстрактың техника-экономикалық негіздемесі

Өнімнің 10 000 құты есебінен өндірістік бағасы (10г)					
№	Атауы	Өлшем бірлігі	Жұмсалы нормасы	Бағасы, теңге	Құны (Сомасы), теңге
1	2	3	4	5	6
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. өсімдік шикізаты	Кг	710	1500	1 065 000
2	Этил спирті (96%)	Л	680	2500	1 700 000
3	Тазартылған су	Л	252	200	50 400
Негізгі шикізатқа кететін шығын					2 815 400
ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР					
1	Шыны флакондар	дана	10 000	40	400 000
2	Лейблдар (этикетка)	дана	10 000	20	200 000
3	Бұрандалы қақпақ	дана	10 000	20	200 000
4	Картон қорап	дана	10 000	15	150 000
5	Топтық тара	дана	500	500	250 000
6	Нұсқаулық	дана	10 000	5	50 000
7	Топтық этикетка	дана	500	20	1000
8	Басқа қосымша материалдар				5 000
Қосымша материалдарға кететін шығын					1 256 000
БАСҚА ШЫҒЫНДАР					
1	Жалақы				300 000
2	Басқа шығындар				150 000
Барлығы басқа өндірістік шығындар					450 000
Соңғы өндірістік өзіндік құн					4 521 400
ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН					
1	Өндірістік өзіндік құн				4 521 400
2	Әкімшілік шығындар				30%
3	Коммерциялық шығындар				20%
Жалпы сомасы					6 782 100
САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН ТӨМЕНГІ БАҒА					

30 – кестенің жалғасы

Жалпы өзіндік құн	6 782 100
<i>Scabiosa ochroleuca</i> экстрактының 1 құтысының өзіндік құны	678
Рентабельділік	3 526 692
Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы	10 308 792
<i>Scabiosa ochroleuca</i> экстрактының 1 құтысының бағасы	1030

10000 құты үшін ең төменгі есептік баға – 10 308 792 тг. құтының ең төменгі есептік бағасы – 1030 теңгені құраса, инвестициялардың қайтарымдылығы 1 жыл, 9 айды құрайды.

Кесте 31- *Scabiosa ochroleuca* экстрактының өндірісі бойынша өтелу және таза пайда табу көрсеткіштері

Дайын өнімнің жылдық шығарылымы: 10 000 дана шыны құты				
Өнімнің бір данасының өзіндік құны (теңге)	Өнімнің бір данасының көтерме бағасы (теңге)	Дайын өнімнің жылдық көлемінің құны (теңге)	Таза табыс (Т) (теңге)	Өтелу (жыл)
678	1030	10 308 792	3 526 692	1 жыл 9 ай

Кесте 32 - Микротолқындық спиртті экстрактының техника-экономикалық негіздемесі

Өнімнің 10 000 құты есебінен өндірістік бағасы (10г)					
№	Атауы	Өлшем бірлігі	Жұмсалы нормасы	Бағасы, теңге	Құны (Сомасы), теңге
1	2	3	4	5	6
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L. өсімдік шикізаты	Кг	760	1500	1 140 000
2	Этил спирті (96%)	Л	727	2500	1 817 500
3	Тазартылған су	Л	270	200	54 000
Негізгі шикізатқа кететін шығын					3 011 500
ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР					
1	Шыны флакондар	дана	10 000	40	400 000
2	Лейблдар (этикетка)	дана	10 000	20	200 000
3	Бұрандалы қақпақ	дана	10 000	20	200 000
4	Картон қорап	дана	10 000	15	150 000
5	Топтық тара	дана	500	500	250 000
6	Нұсқаулық	дана	10 000	5	50 000
7	Топтық этикетка	дана	500	12	6000
8	Басқа қосымша материалдар				
Қосымша материалдарға кететін шығын					1 256 000
БАСҚА ШЫҒЫНДАР					
1	Жалақы				300 000

32 – кестенің жалғасы

2	Басқа шығындар		150 000
Барлығы басқа өндірістік шығындар			450 000
Соңғы өндірістік өзіндік құн			4 717 500
ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН			
1	Өндірістік өзіндік құн		4 717 500
2	Әкімшілік шығындар	30%	1 415 250
3	Коммерциялық шығындар	20%	943 500
Жалпы сомасы			7 076 250
<i>Scabiosa ochroleuca</i> экстрактының 1 құтысының өзіндік құны			707
САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН ТӨМЕНГІ БАҒА			
Жалпы өзіндік құн			7 076 250
Рентабельділік			3 679 650
Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы			10 755 900
<i>Scabiosa ochroleuca</i> экстрактының 1 құтысының бағасы			1075

Негізгі шикізат: Бұл кезеңде дәрілік өнімді өндіру үшін қажет барлық бастапқы материалдардың мөлшері (кг, л) мен олардың құны есептеледі.

Қосымша материалдар: Дәрілік затты орау, буып-түю, қаптау және таңбалау жұмыстарында пайдаланылатын материалдар бойынша шығындар анықталады. Бұл шығындар ішінде қара түсті құтылар, топтық ыдыстар, топтық жапсырмалар, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, қораптар, гофрленген қораптар және крафт қағазды қолдануға кететін қаржы көлемі бар.

Өндірістік шығындар: Бұл бөлімде қызметкерлердің айлық жалақысы мен оларға төленетін ресми аударымдар (зейнетақы жарнасы, медициналық сақтандыру, әлеуметтік аударымдар) ескеріледі. Сонымен қатар, өндіріс үшін қажетті жабдықтарды сатып алу, сондай-ақ олардың жұмысы үшін қажет электр энергиясының шығындары да қарастырылады.

Экстрактының 10 000 данасының жалпы бағасы келесі элементтерден тұрады:

- Өндірістік құн: Бұл көрсеткіш шикізаттың, буып-түю материалдарының және өндірістік шығындардың қосындысы бойынша анықталады;
- Әкімшілік шығындар: Үй-жайларды жалға алу, күзет қызметі, коммуналдық қызметтер, сақтандыру және жабдықтардың амортизациясы сияқты шығындар қамтылған;
- Коммерциялық шығындар: Дәрілік заттың сатылымын ұлғайту мақсатында жұмсалатын шығындар, соның ішінде маркетингке арналған қаржы, жарнама, жеткізу және логистика шығындары, сондай-ақ медициналық өкілдердің жалақылары.

6 SCABIOSA OCHROLEUCA L. ШӨБІНЕН АЛЫНҒАН ЭКСТРАКТАРДЫҢ ЖАЛПЫ ҚАУІПСІЗДІГІ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУ

6.1 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттарының жалпы қауіпсіздігін анықтау

Дәрілік заттардың токсикологиялық аспектілерін зерттеудің негізгі нәтижесі клиникалық зерттеулер жүргізу үшін ДЗ қолдану қауіпсіздігінің дәлелі болып табылады. Клиникалық емес токсикологиялық зерттеулер фармакологиялық заттың зертханалық жануарлар организмiмен өзара әрекеттесуі кезінде пайда болатын уытты әсерлердің ауырлығын бағалауға және анықтауға негізделген және олардың түпкі мақсаты ДЗ клиникалық зерттеулер жүргізу мүмкіндігі пен тәуекелді анықтау үшін жеткілікті деректерді алу болып табылады [111].

Бозсары қотырот шөбінің экстрактының жедел, жеделдеу, созылмалы уыттылықтары және аллергиялық қасиетін зерттеу Б.А.Атчабаров атындағы іргелі және қолданбалы ғылыми-зерттеу институтының виварийінде жүргізілді (Қосымша М).

Тәжірибе алдында виварийдің стандартты тамақтану рационында болып, екі апталық карантиннен өтті. Тәжірибелік жануарларда экстрактының уыттылығы терапиялық белсенділігі бар енгізу жолына қарай зерттелді. Зертханалық жануарларға енгізу алдында экстрактының қажетті мөлшері тазартылған суда ерітілді.

Жедел уыттылықты бақылау кезінде *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактын зертханалық жануарлардың тілінің түбіріне шприцпен алдын –ала өлшенген мөлшерін енгіздік. Жедел уыттылықты бақылау ұзақтығы 14 күнді құрады. Зерттеудегі экстрактыны зертханалық жануарларға енгізгеннен кейін улану клиникасы бастапқы 30 минутта бақыланып, кейін әр сағат сайын және 24 сағат өткенде бақыланып отырды. Бірінші зерттеу күні тәулік бойы улану клиникасы толығымен бақылауда болды. Зертханалық жануарларда 14 күн бақылау барысында жануарлардың жағдайлары, яғни тыныс алу жиілігі мен тереңдігі, қозғалыс шапшаңдықтары, қимыл координациясы, дене салмағының өзгеруі, құлақ және құйрық тері жабындыларының түстерінің өзгеруі, тамақты және суды қабылдауы, ұйқысы, зәр шығару жиілігі, ауырсыну, жанасу, дыбыстық және жарықтық тітіркендіргіштерге жауап беруі бақыланды.

Зерттеу нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактын 500, 2000 және 5000 мг/кг мөлшерде тексіз ақ тышқандарға арнайы шприцпен тілінің түбіріне енгізгенде жануарлардың өлімі тіркелмеді, олардың қимыл қозғалыстары, диспепсиялық көріністер байқалмады, салмақ жоғалтпады, барлық рефлексдер сақталған. Тексіз ақ тышқандарға жүргізілген зерттеулер нәтижесі *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракты жануарлар ағзасына уыттылық әсері жоқ және зиянды емес деген тұжырымға келдік.

Кербер әдісі бойынша LD₅₀ есептелді. Hodge және Sterner және К.К.Сидоров [112-114] жіктеуі бойынша, LD₅₀>5000 мг/кг іс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына, қосылыстардың 5 класына жатқызылды, зерттеу мәліметтері 33-кестеде келтірілген.

Кесте 33 - *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактының жедел уыттылығы

Нәтиже	Мөлшері мг/кг		
	500	2000	5000
Жануарлар саны	5	5	5
Тірі қалғаны	5	5	5
Өлімге ұшырағаны	0	0	0
Z	0	0	0
D	-	1500	3000
DZ	-	0	0

$$m = 5; LD_{50} = LD_{100} - \sum(dZ)/m; LD_{50} > 5000 \text{ мг/кг}$$

Бұнда: Z – екі көршілес мөлшерді қолданғандағы өлімге ұшыраған жануарлардың санының арасындағы айырмашылық көрсеткіші; D - екі көршілес мөлшердің арасындағы айырмашылық көрсеткіші.

Жіктеуге сәйкес зерттелген экстракт қауіптілігі бойынша «Қауіптілігі төмен заттар» IV класқа (ГОСТ 12.1.007-76) жатады.

Созылмалы уыттылықты зерттегенде тексіз ақ тышқандарға аш қарынға *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен экстракты 1 ай бойы берілді. Жалпы зертханалық тышқандарды 4 топқа бөлдік, әр топта 5 тышқаннан. 1-ші топқа 500 мг/кг, 2-ші топқа 2000 мг/кг, 3-ші топқа 5000 мг/кг дозасында, ал 4-ші топ бақылау тобына су берілді. Зерттеліп отырған экстрактың уытты әсерін зерттеу мақсатында 4 аптаға созылған 4 топ жануарлар ағзасына экстрактыны енгізгеннен кейін 30 күн бойы 2 сағат сайын және жұмыс күнінің соңында улану клиникасы бақыланып отырды. Яғни, тышқандардың жалпы координациясы, тамақты жеу белсенділігі, тері жабындыларының түсі, тыныс алу жиілігі мен тереңдігі, қозғалыс шапшаңдықтары, фекальды массалардың көлемі мен консистенциясы. Жануарлардың салмағын аптасына 1 рет өлшеп отырдық, мәліметтер кестеде келтірілген.

Кесте 34 - Созылмалы уыттылықты зерттеу тобындағы тексіз ақ тышқандардың дене салмағының өзгеру динамикасы

Жануарлар тобы	Зерттеу жүргізу мерзімі (апта бойынша)				
	Тәжірибе алдында	1	2	3	4
500мг/кг	18,95	19,54	20,26	21,49	22,05
2000мг/кг	19,3	20,06	21,56	22,4	22,86
5000мг/кг	21,91	22,65	22,59	23,43	24,87
Бақылау тобы	21,24	22,03	22,79	23,32	23,85

Кестеден көріп тұрғанымыздай экспериментальды жануарлардың салмақ динамикасында оң нәтижелер бар, зерттеліп отырған экстрактыны енгізу барысында зертханалық жануарлардың дене салмақ қосуы қалыпты көлемде болды.

Аллергенді әсерді бағалау эпикутанды сенсбилизация әдісі бойынша жүргізілді. Сенсбилизациялайтын қасиеттерді фармакологиялық заттың уыттылығын бағалағаннан кейін есептедік. *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінің экстрактын теріге жағу арқылы тітіркендіргіштік әсері бақыланды. Зертханалық тышқандарға бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) экстрактының терапиялық мөлшері белгісіз, бірте-бірте LD₅₀-ге дейін азая отырып (1/10, 1/100, 1/1000 LD₅₀-ге байланысты) жағылды. Күнделікті тері жабындысың реакциясын тері үлгілерін бағалау шкаласына қарай есептелді. Экстрактарға жоғары сезімталдық әсерді зерттеу үшін зертханалық тышқандардың бүйір терісіне экстракты 20 рет қайталап жағылды.

Тері реакциясын сынау үшін бағалау шкаласы қолданылды. Реакция болған жағдайда эритема аумағы 24 сағат өткен соң Суворов колориметриялық сызғыштың көмегімен өлшенді және келесі шкала бойынша баллмен бағаланады:

- 0-көзге көрінетін реакция жоқ;
- 1-барлық бөліктерде және аймақтарда ақшыл-қызыл эритема;
- 2-барлық бөліктерде және аймақтарда ашық-қызыл эритема;
- 3-барлық аймақта қызыл эритема;
- 4-эритеманың болуы немесе болмауына байланысты инфильтрация және терінің ісінуі.

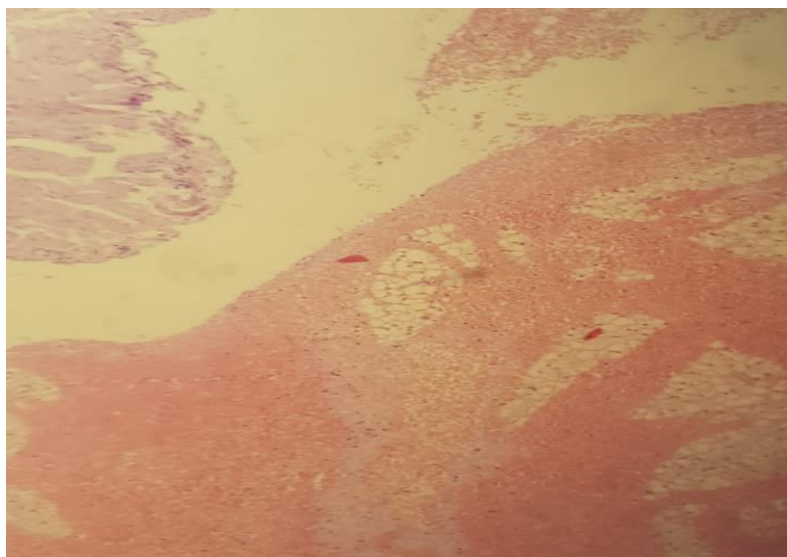
Тері реакциясын бақылау кезінде реакцияның болмауы және эритемалардың айқындығы байқалмады.

Зерттеу кезінде үздіксіз зертханалық тышқандар бақылауда болды. Олардың белсенділіктері, жүндерінің бірқалыпты, жылтыр болып өсуі, қырқылған бүйір тері жабындысының тегіс қалпын сақтауы анықталды. *Scabiosa ochroleuca* L. экстрактының жағу кезіндегі рұқсат етілген дозасы теріге тітіркендіргіш әсер көрсетпеді.

Гистологиялық нәтижелер

Жедел уыттылықты анықтау зертханалық тышқандары зерттеліп отырған экстрактыны берген соң цервикальды дислокация арқылы жансыздандырып, сойып, гистологиялық жұмыстар жүргізілді.

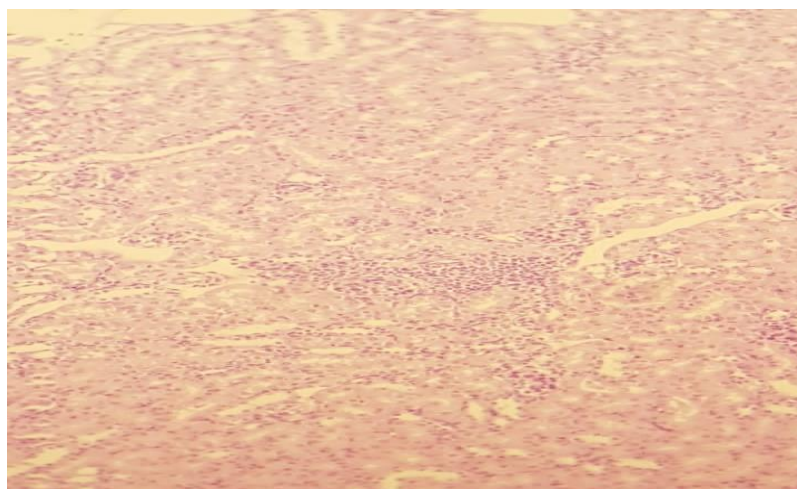
Жүректің гистологиялық құрылымы 47 суретте көрсетілген.



Сурет 47 - Жүректің гистокұрылымы
Гематоксилин-эозин.
Ок.10, об.20.

Микроскопиялық түрде миокардта көрінетін өзгерістер жоқ. Жүрек миокарды тығыз орналасқан бұлшықет талшықтарынан түзіледі, олардың орташа ені $10,1 \pm 0,37$ мкм құрайды. Миокард талшықтары арасында қанның пішінді элементтері бар көптеген жұқа қабырғалы қан тамырлары кездеседі. Кардиомиоциттердің шекаралары ажырамаған және олардың ядролары сопақша тартылған. Кейбір жағдайларда кардиоциттердің ядролары тығыз боялған, ал басқаларында олар анықталған кариолемма және айқын көрінетін хроматин үлгісінің болуымен сипатталады. Кардиомиоциттердің ядроларының үлкен және кіші диаметрлері орташа есеппен $11,7 \pm 0,22$ мкм және $2,96 \pm 0,13$ мкм құрайды.

Бүйректің гистологиялық құрылымы 48 –суретте көрсетілген.



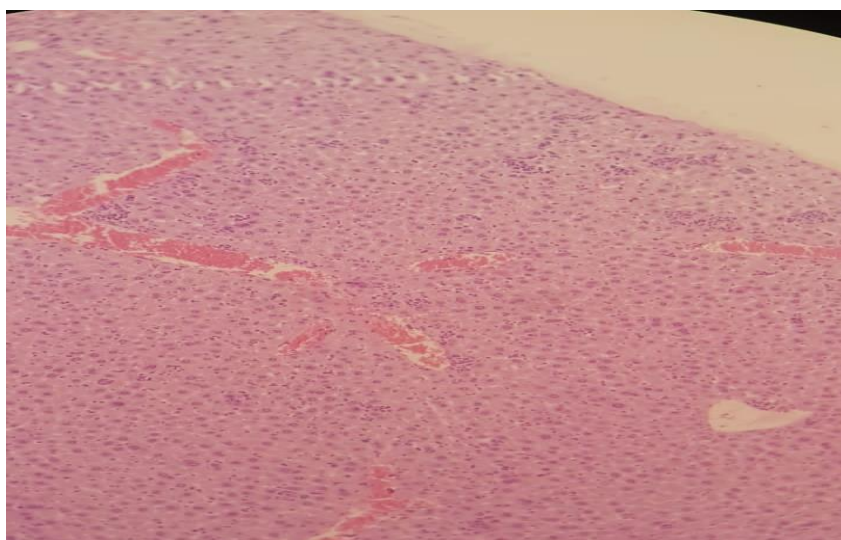
Сурет 48 - Бүйректің гистокұрылымы
Гематоксилин-эозин.
Ок.10, об.20.

Бүйректі микроскоп астында қарағанда елеулі өзгерістер жоқ, миы және қыртысты заты айқын көрінеді. Бүйректің ми заты тығыз орналасқан тік түтікшелермен (диаметрі $26,4 \pm 0,88$ мкм) жасалған, олардың арасында қанның формалы элементтері бар жеке үлкен қан тамырлары кездеседі.

Қыртысты затта орташа диаметрі $69,67 \pm 2,02$ мкм болатын тамырлы шумақ кездейсоқ түрде орналасқан.

Тамырлы гломерулалардың капиллярларында қанның формалы элементтері бар. Тік өзекшелер бірқабатты эпителиймен дәнді цитоплазмамен және жақсы шектелген базальды мембранамен жабылған. Эпителий жасушаларының шекаралары ажырамаған. Эпителиоциттердің дөңгелек және сопақ ядролары айқын анықталған кариолемманың, сондай-ақ айқын көрінетін ядролардың және хроматин блоктарының болуымен сипатталады. Ядролардың диаметрі $6,01 \pm 0,16$ мкм құрайды.

Бауырдың гистологиялық құрылымы 49 - суретте көрсетілген.



Сурет 49 - Бауырдың гистокұрылымы

Гематоксилин-эозин.

Ок.10, об.20.

Микроскопиялық зерттеу барысында бауырда көзге көрінетін өзгерістер жоқ. Бауырды гистологиялық зерттеу барысында бөлшектік құрылымы жақсы ажыратылған. Бауыр жасушаларының дөңгелек және сопақ ядролары (диаметрі $9,63 \pm 0,29$ мкм) айқын кариолемманың, сондай-ақ айқын ерекшеленетін ядролардың және хроматин блоктарының болуымен сипатталады. Бауыр жасушаларының арасында екі ядролы жасушалар жиі кездеседі. Бауыр бөлшектерінің арасында ені $4,91 \pm 0,22$ мкм болатын синусоидалы капиллярлар орналасқан. Оларда қанның формалы элементтері кездеседі. Купфер жасушаларында ұзартылған тығыз түсті ядролар болады.

Сонымен, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінің экстрактының жедел уыттылығын гистологиялық зерттеулер зертханалық жануарлардың

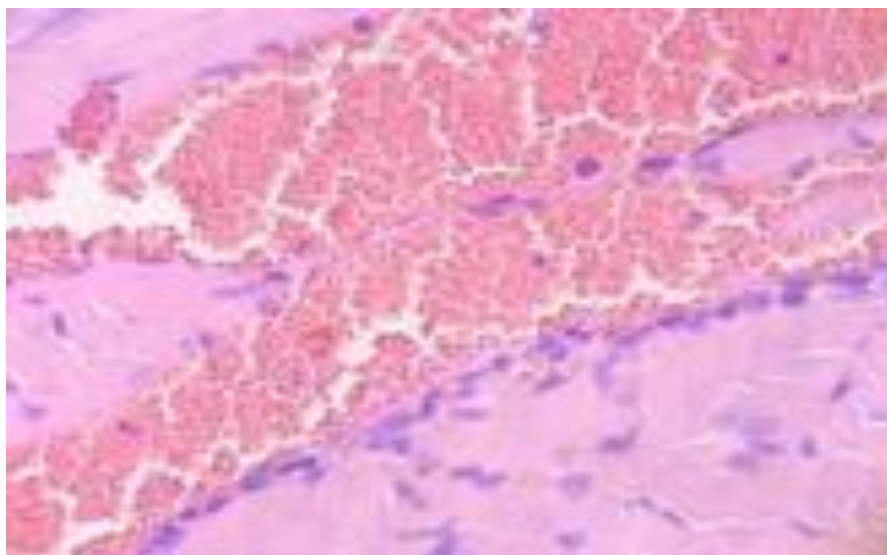
ағзасында, кеуде және құрсақ қуысындағы ішкі мүшелерінің түстері өзгермеген, анатомио - топографиялық жағдайлары қалыпты жағдайда болды. Зертханалық тышқандардың ішкі органдарының орналасуы дұрыс, анатомиялық формалары, қан тамырлары қанға толы екенін бақылады.

Созылмалы уыттылықты зерттеу жұмыстары аяқталған соң тышқандардың жүндері таза, жылтыраған, жүндердің түсу ошақтары байқалмаған. Экстрактының созылмалы уыттылығын анықтау үшін тышқандар цервикальды дислокация арқылы жансыздардырылып, сойылды. Макроскопиялық визуалды тексеру барысында зертханалық тышқандардың ішкі мүшелерінде патологиялық өзгерістің болмағаны анықталды. Патогистологиялық зерттеулерді жүргізу үшін, жануарлардан алынған мүшелері 10% нейтралды формалинде өңделіп, гематоксилин және эозинмен боялды.

Алынған сан көрсеткіштері вариациялық статистика әдіс Стьюдент-Фишердің t-критері бойынша өңделді.

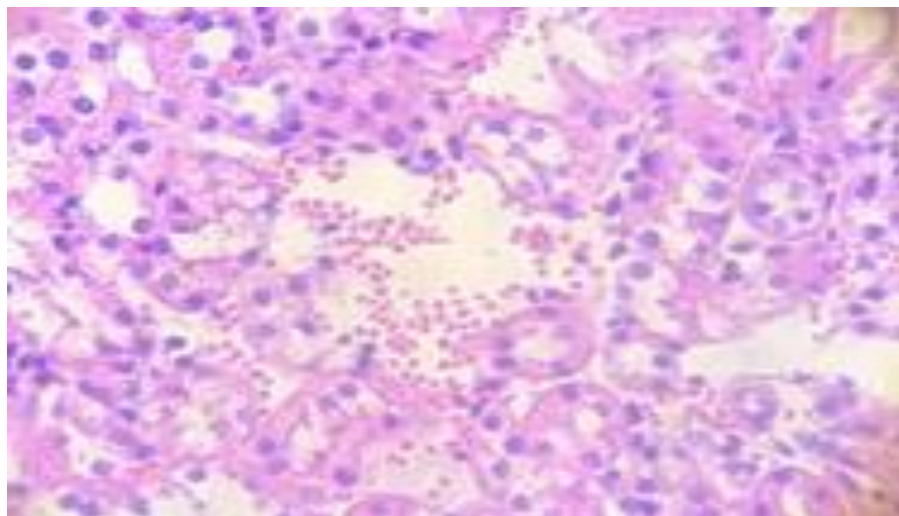
Экстракт енгізілген эксперименталды топтардағы тышқандардың денесін ашып қарағанда, кеуде және құрсақ қуысындағы ішкі мүшелерінің түстері өзгермеген, анатомо-топографиялық параметрлері және консистенциясы қалыпты, қантамырлары қанға толы. Жүректің қалпы мен көлемі өзгермеген, жүрек бұлшық еті қоңыр және тығыз. Бауыр көлемі және қалпы өзгермеген, қабығы жұқа, мөлдір. Бауыр тіндері қоңыр түсті және тығыз. Бүйректің көлемі және қалпы өзгермеген, қабығы жеңіл алынды. Бүйректің үстіңгі қабаты тегіс, қоңыр-сұр түсті, екіге бөлгенде миы және қыртысты заттары анық байқалды.

Жүректің гистокұрылымы 50-суретте берілген.



Сурет 50 - Жүректің гистокұрылымы
Гематоксилин-эозин.
Ок.10, об.20.

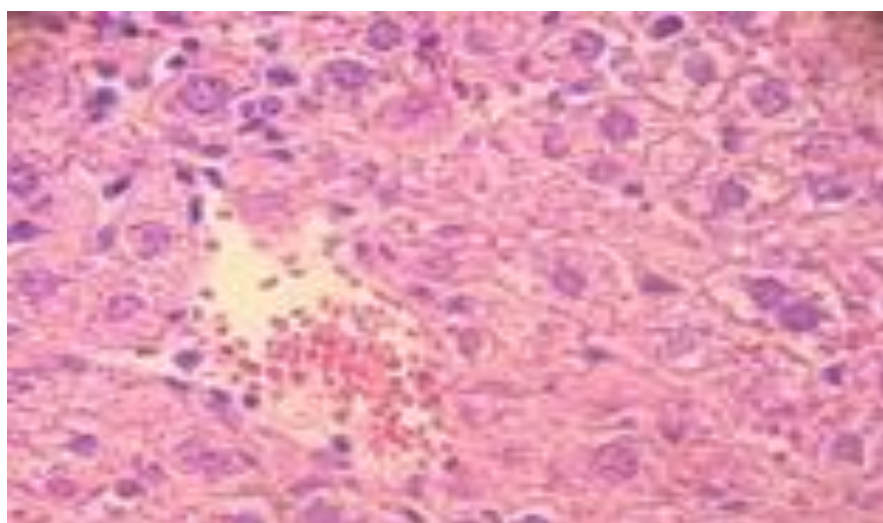
Миокардтың қанмен толтырылуы. Қалыпты гистологиялық құрылымы сақталған. Зерттелген экстракт енгізілген топтағы ақ тышқандардың жүрегін зерттеу барысында патологиялық өзгерістер байқалмады. Бүйректің гистологиялық құрылымы 51-суретте көрсетілген.



Сурет 51 - Бүйректің гистокұрылымы
Гематоксилин-эозин.
Ок.10, об.20.

Ағзаны қанмен толтыру; жеке тамырлы гломерулалардың бұзылуы; жинақталған түтіктердің қабырғаларын гомогенизациялау. Қалыпты гистологиялық құрылымы сақталған. Зерттелген экстракт енгізілген топтардағы ақ тышқандардың бүйрегін зерттегенде патологиялық өзгерістер байқалмады.

Бауырдың гистологиялық құрылымы 52-суретте көрсетілген.



Сурет 52 - Бауырдың гистокұрылымы
Гематоксилин-эозин.
Ок.10, об.20.

Ағзаны қанмен толтыру; бауыр арқалықтарының дисконкомплексациясы; вакуолизация және гепатоциттердің бұзылуы. Зерттелген экстракт енгізілген топтағы ақ тышқандардың бауырын зерттеу барысында патологиялық өзгерістер байқалмады.

Қорыта келе, зертханалық жануарлардың ішкі мүшелерінің макроскопиялық визуалды және гистологиялық микроскопиялық зерттеулер нәтижесі көрсеткендей, зерттеліп отырған экстракт жануарлар ағзалары мен тіндерінде жалпы патологиялық және арнайы деструктивті өзгерістер болдырмады, зерттелген экстракт эксперименталды жануарлар ағзасына ешқандай уытты әсері жоқтығын растайды.

6.2 Алынған экстракттардың цитоуыттылығын анықтау

Artemia Salina L. (Branchiopoda, Crustacea) сынақ объектісіндегі цитоуыттылықты зерттеу.

Scabiosa ochroleuca L. экстракттарының цитоуыттылық белсенділігін зерттеу Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университетінің қолданбалы химия институтының зертханасында жүргізілді. Зерттеу нәтижелері 35 кесте келтірілген.

Кесте 35 - *Scabiosa ochroleuca L.* ультрадыбыстық спиртті (SOUS) экстрактының цитоуыттылық белсенділігі

10 мг/мл									
Параллель	Бақылаудағы дернәсілдер саны		Зерттеудегі дернәсілдер саны			Бақылаудағы тірі қалған дернәсілдер, %	Тірі қалған дернәсілдер, %	Өлгені, А, %	Нейроуыттылығы, %
	тірі қалғаны	Өлгені	тірі қалғаны	өлгені	параллель				
1	25	2	10	10	0	96	81	15	0
2	24	0	18	1	0				
3	23	0	22	0	0				
Орташа	24	1	17	4	0				
5 мг/мл									
1	25	2	21	0	0	96	91	5	0
2	24	0	23	0	0				
3	23	0	13	7	0				
Орташа	24	1	19	2	0				
1 мг/мл									
1	25	2	21	0	0	96	96	0	0
2	24	0	22	0	0				
3	23	0	19	2	0				
Орташа	24	1	21	1	0				

Зерттеу жұмыстары негізінде *Scabiosa Ochroleuca L.* (SOUS) ультрадыбыстық спиртті экстракты барлық сыналған концентрацияларда цитоуыттылық көрсетпейді.

36-Кестеде ультрадыбыстық сулы экстрактының цитоуыттылық белсенділігі көрсетілген.

Кесте 36 - *Scabiosa ochroleuca* L. ультрадыбыстық сулы (SOUW) экстрактының цитоуыттылық белсенділігі

10 мг/мл									
Параллель	Бақылаудағы дернәсілдер саны		Зерттеудегі дернәсілдер саны			Бақылаудағы тірі қалған дернәсілдер, %	Тірі қалған дернәсілдер, %	Өлгені, А, %	Нейроуыттылығы, %
	тірі қалғаны	Өлгені	тірі қалғаны	өлгені	параллель				
1	25	2	18	7	0	96	76	20	0
2	24	0	18	8	0				
3	23	0	22	2	0				
Орташа	24	1	19	6	0				
5 мг/мл									
1	25	2	24	0	0	96	96	0	0
2	24	0	25	0	0				
3	23	0	22	0	0				
Орташа	24	1	24	0	0				
1 мг/мл									
1	25	2	24	0	0	96	96	0	0
2	24	0	26	0	0				
3	23	0	27	0	0				
Орташа	24	1	26	0	0				

Микротолқындық спиртті экстрактының цитоуыттылығын зерттеу 37-кестеде көрсетілген.

Кесте 37 - *Scabiosa ochroleuca* L. микротолқындық спиртті (SOMS) экстрактының цитоуыттылық белсенділігі

10 мг/мл									
Параллель	Бақылаудағы дернәсілдер саны		Зерттеудегі дернәсілдер саны			Бақылаудағы тірі қалған дернәсілдер, %	Тірі қалған дернәсілдер, %	Өлгені, А, %	Нейроуыттылығы, %
	тірі қалғаны	Өлгені	тірі қалғаны	өлгені	параллель				
1	25	2	21	4	0	96	80	16	0
2	24	0	22	0	0				
3	23	0	17	10	0				
Орташа	24	1	20	5	0				

37 – кестенің жалғасы

5 мг/мл									
1	25	2	14	7	0	96	83	13	0
2	24	0	23	1	0				
3	23	0	21	5	0				
Орташа	24	1	19	4	0				
1 мг/мл									
1	25	2	25	1	0	96	87	9	0
2	24	0	24	0	0				
3	23	0	12	9	0				
Орташа	24	1	20	3	0				

Микротолқындық сулы экстрактының цитоуыттылығын зерттеу 38-кестеде көрсетілген.

Кесте 38 - *Scabiosa ochroleuca* L. микротолқындық сулы (SOMW) экстрактының цитоуыттылық белсенділігі

10 мг/мл									
Параллель	Бақылаудағы дернәсілдер саны		Зерттеудегі дернәсілдер саны			Бақылаудағы тірі қалған дернәсілдер, %	Тірі қалған дернәсілдер, %	Өлгені, А, %	Нейроуыттылығы, %
	тірі қалғаны	Өлгені	тірі қалғаны	өлгені	параллель				
1	25	2	21	0	0	96	96	0	0
2	24	0	20	0	0				
3	23	0	24	1	0				
Орташа	24	1	22	1	0				
5 мг/мл									
1	25	2	23	0	0	96	96	0	0
2	24	0	24	0	0				
3	23	0	21	1	0				
Орташа	24	1	23	1	0				
1 мг/мл									
1	25	2	24	2	0	96	96	0	0
2	24	0	26	0	0				
3	23	0	20	0	0				
Орташа	24	1	23	1	0				

Зерттеу жұмыстарының нәтижесінде *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінің SOUS, SOUW, SOMS, SOMW экстрактылары 10, 5 және 1 мг/мл концентрациядағы үлгілердің барлығында *Artemia Salina* дернәсілдеріне айтарлықтай цитоуыттылық әсер көрсетпеді.

6.3 Алынған экстракттардың антиоксиданттық белсенділігін зерттеу

Антиоксиданттар органикалық және бейорганикалық шығу тегі объектілеріндегі еркін радикалды тотығу үрдістерінің пайда болуы мен дамуына жол бермейтін заттар ретінде химиялық, тағамдық, космецевтикалық, фармацевтикалық өнеркәсіпте, биология мен медицинада кеңінен қолданылды. "Антиоксидант" термині ағылшын тіліндегі "antioxidant" сөзінен шыққан және әртүрлі ортадағы тотығу үрдістерінің жүруіне жол бермейтін затты сипаттаған [115].

Негізгі табиғи антиоксиданттар - флавоноидтар, хош иісті гидрооксиқышқылдар, антоцианиндер, С және Е дәрумендері, каротиноидтар т.б. Табиғи антиоксиданттардың пайдалы қасиеттері жоғары антиоксиданттық белсенділігі бар көптеген тағамдарды қолданатын Жерорта теңізі аймағының тұрғындарының тамақтану ерекшелігімен сенімді түрде расталады. Сондықтан осы аймақтың елдерінде жүрек-қан тамырлары және онкологиялық дерттердің салыстырмалы түрде төмен деңгейі байқалады [116].

Антиоксиданттық белсенділікті анықтау әдістері көбінесе антиоксиданттардың тиісті реактивтермен реакциясының жылдамдығын немесе толықтығын тікелей немесе жанама өлшеу ұстанымдарына негізделген. Үрдістің түріне байланысты әдістердің үш түрін ажыратуға болады:

- оттегін тұтыну;
- тотығу өнімдерінің түзілуі;
- бос радикалдардың сіңуі (немесе байланысуы).

Қазіргі уақытта әртүрлі объектілерден антиоксиданттық белсенділікті және антиоксиданттардың жалпы санын анықтаудың бірқатар әдістері бар. Алайда, метрологиялық аттестаттаудан өткен әдістер аз. Бұл факт көптеген мәселелерге байланысты:

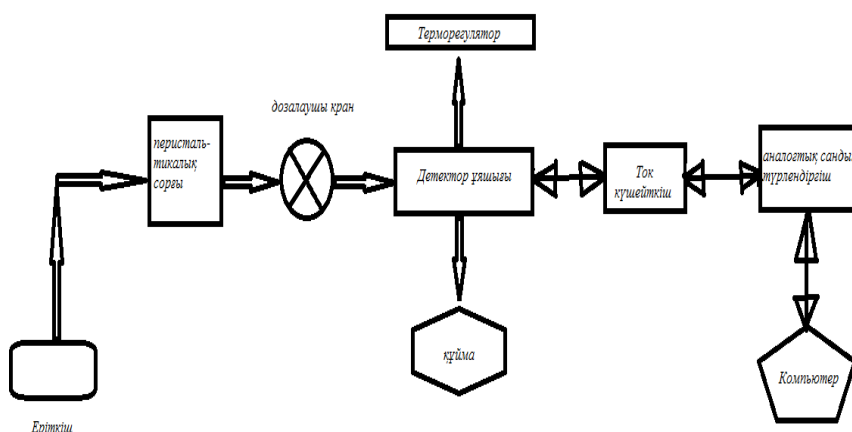
- антиоксиданттардың стандартты үлгілері жоқ;
- әдістер әртүрлі ұстанымдар мен модельдік реакцияларға негізделген, сондықтан әртүрлі әдістермен алынған өлшеу нәтижелері әртүрлі өлшемдерге ие және бір-бірімен салыстыруға келмейді;
- антиоксиданттық белсенділіктің бірыңғай өлшемі мен нормаланған көрсеткіші жоқ.

Антиоксиданттарды сандық анықтау үшін амперометриялық әдіс ең сенімді болып табылады. Амперометриялық талдау әдісі - сынамадағы барлық антиоксиданттардың құрамын тікелей өлшеуге мүмкіндік беретін жалғыз әдіс. Басқа әдістер жанама болып табылады, оларда реакциялар барысында пайда болған реакциялық қоспалардың (атап айтқанда, бос радикалдардың) тежелуі бағаланады.

Амперометриялық әдіс белгілі бір потенциалда жұмыс электродының бетіндегі зерттелетін заттың (немесе заттар қоспасының) электрохимиялық тотығуынан пайда болатын электр тогын өлшеуге негізделген. Амперометриялық анықтау жағдайында гидроксил топтары бар қосылыстар

жақсы тотығады, оларды анықтау шегі 10^{-9} - 10^{-12} г аралығында болады, қолайлы жағдайларда кейбір қосылыстар 10^{-15} г деңгейінде анықталады. Осылайша, амперометриялық әдіс антиоксиданттық белсенділікті бағалау үшін ең қолайлы. Амперометриялық анықтау әдісі бірқатар артықшылықтарға ие. Бұл төмен анықтау шегі, жоғары селективтілік (молекулалары тотығуы мүмкін қосылыстар ғана анықталады, тіпті үлкен концентрацияларда да болатын басқа қосылыстар анықталмайды), электрохимиялық жасушаның аз мөлшері (0,1—5 мкл), қызмет көрсетудің қарапайымдылығы [116].

Талданатын өнімдердің сынамаларында антиоксиданттар құрамын тікелей сандық өлшеуге арналған Цвет Яуза-01-АА аспабы қолданылды. Аспаптың функционалдық сызбасы (сурет 53) еріткішке арналған сыйымдылықты, сорғыны, көп жолды құбыр түрінде жасалған мөлшерлегішті, ауысымды жұмыс электродтары бар термостатталатын электрохимиялық ұяшықты амперометриялық детекторды, ток күшейткішін, аналогтық сандық түрлендіргішті және шығу сигналын тіркеу құрылғысын қамтиды.



Сурет 53 - Антиоксиданттық белсенділікті анықтауға арналған Цвет Яуза-01-АА аспабының функционалдық сызбасы

Амперометриялық детектор үш тәртіпте жұмыс істей алады:

- тұрақты потенциал;
- импульстік потенциал;
- барлық диапазондағы потенциалдарды сканерлеу.

Электродтардың полярлығы мен қолданылатын потенциалдардың шамасын өзгерте отырып, жалпы антиоксиданттық белсенділікті ғана емес, сонымен қатар биологиялық қосылыстардың жеке кластарының белсенділігін де анықтауға болады [117].

Жүргізілген зерттеу жұмысы барысында сығындылардың антиоксиданттық қасиеттері анықталды (39 - кесте).

Кесте 39 - Бозсары қотырот шөбінің ультрадыбыстық және микротолқындық сығындыларының антиоксиданттардың жиынтық сандары

Өнім	Суда еритін антиоксиданттардың жиынтық құрамы, мг/100г	Майда еритін антиоксиданттардың жиынтық құрамы, мг/100г
Ультрадыбыстық сулы экстракт	220,37	43,29
Ультрадыбыстық спиртті экстракт	190,64	30,42
Микротолқындық сулы экстракт	160,22	16,88
Микротолқындық спиртті экстракт	239,78	33,79

Зерттеу нәтижелерінен көрініп тұрғандай, суда еритін антиоксиданттардың жиынтық құрамының көп мөлшері микротолқындық спиртті экстрактқа (239,78 мг/100 г), ал майда еритін антиоксиданттардың жиынтық құрамы ультрадыбыстық сулы экстрактта (43,29 мг/100 г) анықталды.

Антиоксиданттық белсенділікті FRAP әдісі арқылы зерттеу

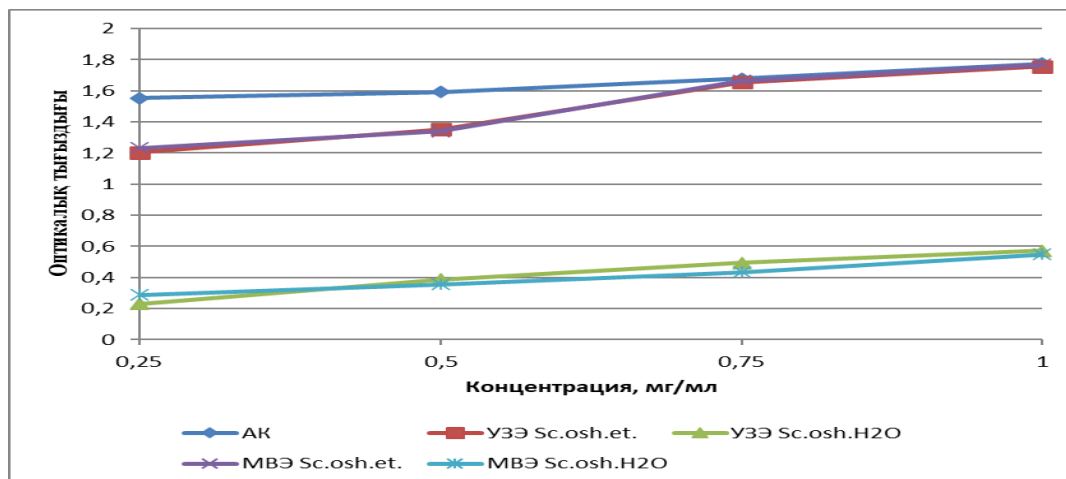
Ультрадыбыстық спиртті (*Scabiosa oshroleuca* L. etanol 70%), ультрадыбысты сулы (*Scabiosa oshroleuca* L. H₂O), микротолқындық спиртті (*Scabiosa oshroleuca* L. etanol 70%) және микротолқынды сулы *Scabiosa oshroleuca* L. H₂O экстракттардың антиоксиданттық белсенділігін FRAP әдісі бойынша зерттеу жұмыстары Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университетінің қолданбалы химия институтының зертханасында жүргізілді. FRAP әдісі (Ferric Reducing Antioxidant Power assay) Fe³⁺ иондарын Fe²⁺ дейін антиоксиданттармен қалпына келтіруге негізделген, K₃[Fe(CN)₆] антиоксиданттармен қалпына келтіру реакциясы қолданылады және K₄[Fe(CN)₆] сары түске боялудың пайда болуымен бірге жүреді [93].

Кесте 40 - Жұмыс ерітінділерінің концентрацияға байланысты ерітінділердің оптикалық тығыздықтарының өзгеруі

№	Үлгілер	Концентрациядағы оптикалық тығыздықтың өлшемі (мг/мл)			
		0,25	0,5	0,75	1,0
1	2	3	4	5	6
1	Аскорбин қышқылы (АК)	1.5539± 0.0250	1.5928± 0.0022	1.6775± 0.0153	1.7738± 0.0169
2	Ультрадыбыстық спиртті экстракт (УЗЭ <i>Sc.osh.et.</i>)	1.2046± 0.0200	1.3517± 0.0090	1.6561± 0.0061	1.7571± 0.0007
3	Ультрадыбыстық сулы экстракт (УЗЭ <i>Sc.osh.H₂O</i>)	0,2300± 0,0000	0,3870± 0,0001	0,4937± 0,0016	0,5729± 0,1140

40 – кестенің жалғасы

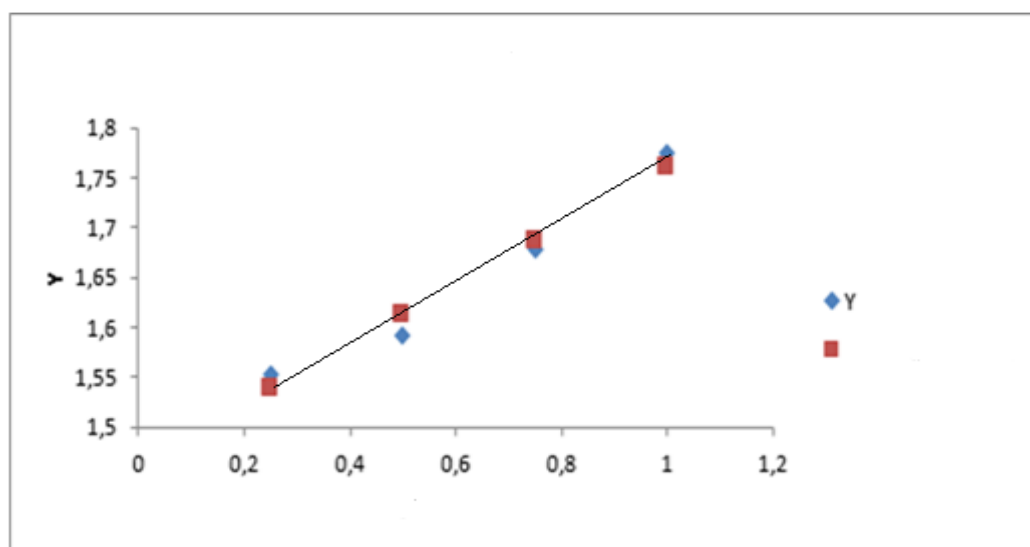
1	2	3	4	5	6
4	Микротолқындық спиртті экстракт (МВЭ <i>Sc.osh.et.</i>)	1.2328± 0.0330	1.3382± 0.0028	1.6666± 0.0120	1.7701± 0.0470
5	Микротолқындық сулы (МВЭ <i>Sc.osh.H₂O</i>)	0,2866± 0,0031	0,3555± 0,0015	0,4334± 0,0210	0,5498± 0,0015



Сурет 54 - Зат концентрациясының антиоксиданттық белсенділіктің өзгеруіне әсері

Кестеден көріп тұрғанымыздай *Scabiosa oshroleuca* L. ультрадыбыстық және микротолқындық спиртті экстракттары жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие, ал *Scabiosa oshroleuca* L. ультрадыбыстық және микротолқындық сулы экстракттары аскорбин қышқылының антиоксиданттық белсенділігімен салыстырғанда антиоксиданттық белсенділігі төмен екенін көрсетеді (сурет 54).

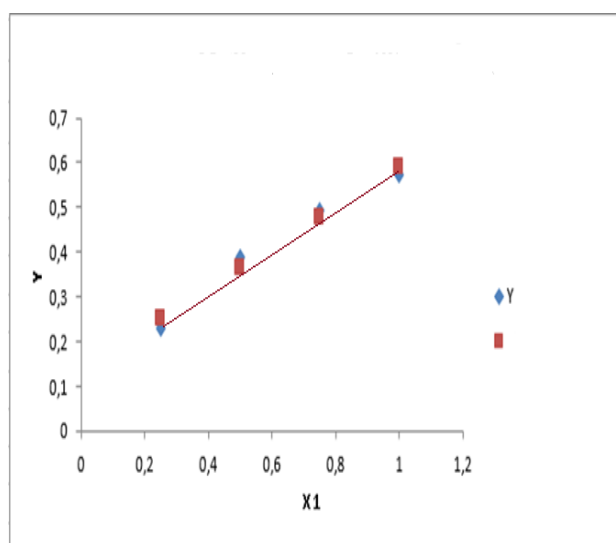
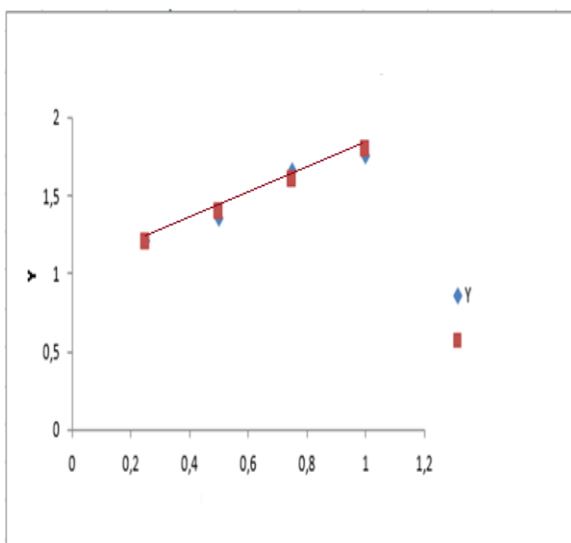
FRAP әдісі арқылы экстракттардың антиоксиданттық белсенділіктері көрсеткіштерінің корреляция коэффициентін анықтадық (сурет 56 - 57).



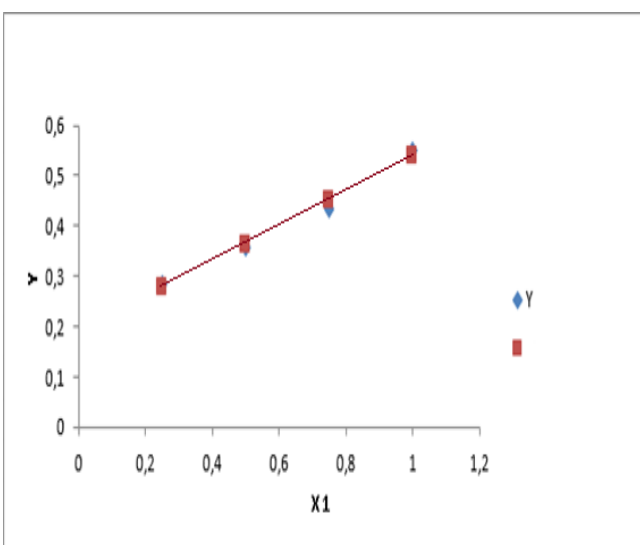
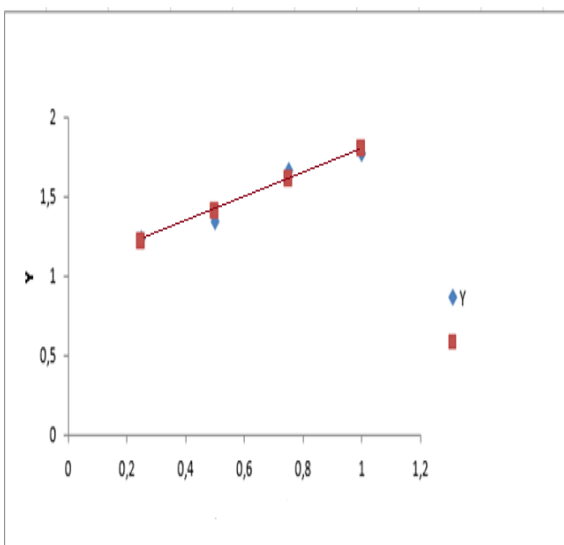
Сурет 55 – Стандартты үлгінің (аскорбин қышқылы) сызығы

Кесте 41 - Стандартты үлгінің (аскорбин қышқылы) корреляция коэффициенті

Қорытынды тұжырымдама	
<i>Регрессиялық статистика</i>	
Бірнеше R	0,984450444
R-квадрат	0,969142676
Нормаланған R-квадрат	0,953714015
Стандартты қате	0,021002048
Бақылау	4



Сурет 56 - Ультрадыбыстық спиртті және сулы экстракцияның корреляция сызығы



Сурет 57 - Микротолқындық спиртті және сулы экстракцияның корреляция сызығы

Кесте 42 – Ультрадыбыстық және микротолқындық экстрактардың корреляция коэффициенттері

Қорытынды тұжырымдама				
Регрессиялық статистика				
	Ультрадыбысты спиртті	Ультрадыбысты сулы	Микротолқынды спиртті	Микротолқынды сулы
Бірнеше R	0,982205	0,98827	0,974374	0,992022992
R-квадрат	0,964727	0,976677	0,949404	0,984109616
Нормаланған R-квадрат	0,947091	0,965016	0,924106	0,976164424
Стандартты қате	0,059315	0,027742	0,070822	0,017429501
Бақылау	4	4	4	4

Осылайша, зерттеу жұмыстарының нәтижелері *Scabiosa oshroleuca* L. ультрадыбыстық және микротолқындық спиртті экстрактары жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие, ал *Scabiosa oshroleuca* L. ультрадыбыстық және микротолқындық сулы экстрактары төмен антиоксиданттық белсенділікке ие деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді. *Scabiosa oshroleuca* L. экстрактарының антиоксиданттық белсенділіктері бойынша корреляциялық коэффициенті анықталды, барлық экстрактарда тізбектік тәуелділік бар.

6.4 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстрактардың радикалдарға қарсы белсенділігін зерттеу

Соңғы онжылдықта әр түрлі елдерде жүргізілген зерттеулер адам ағзасындағы патологиялық өзгерістердің негізгі себептерінің бірі ерте қартаю мен көптеген дерттердің дамуына, соның ішінде жүрек-қан тамырлары және онкологиялық дерттер сияқты ең қауіпті себептердің бірі-биологиялық сұйықтықтардағы бос радикалдардың артық мөлшері (супероксид-анион, гидроксил радикалы, пергидроксил радикалы және т.б.) екенін растайды. Жасушааралық және жасушаішілік биологиялық сұйықтықтардағы бос радикалдардың үнемі жоғарылауы биохимиялық тұрғыдан еркін радикалдар қан тамырларының қабырғаларын, ақуыздарды, ДНҚ-ны, липидтерді тотықтыру кезіндегі оксиданттық күйзелістің дамуына жағдай жасайды. Радикалдар қанықпаған байланысы бар мембраналық липидтермен белсенді әрекеттеседі және жасуша мембраналарының қасиеттерін өзгертеді. Ең белсенді бос радикалдар ДНҚ молекуласындағы байланыстарды үзіп, жасушалардың өсуін реттейтін генетикалық аппаратты зақымдауы мүмкін, бұл онкологиялық дерттерге әкеледі.

Сау ағзаны еркін радикалдардың әсерінен оттегінің радикалды формаларының зиянды әсерін толығымен бейтараптандыруға қабілетті ферментті және бейферментті заттардан тұратын табиғи антиоксиданттық жүйе қорғайды. Адамның табиғи антиоксиданттық жүйесінің белсенділігінің төмендеуі, сәйкесінше, ағзадағы бос радикалдар концентрациясының артуы

көптеген қолайсыз факторларға байланысты: бұл радиобелсенді және ультракүлгін сәулелену, экологиялық жағдайдың нашарлауы, әлеуметтік дерттердің кең таралуы (алкоголизм, темекі шегу, нашақорлық), тұрақты күйзелістер, ластанған тағамдарды тұтыну, кейбір дәрі-дәрмектерді бақылаусыз қабылдау. Оксиданттық күйзеліс жағдайында бос радикалдардың зиянды әсерін антиоксиданттық белсенділігі бар дәрі-дәрмектерді, диеталық қоспаларды үнемі қолдану арқылы азайтуға болады.

Бозсары қотырот шөбінің экстракттарының радикалға қарсы белсенділігін зерттеу Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университетінің қолданбалы химия институтының зертханасында жүргізілді. 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикалмен ингибирлеу реакциясын жүргізгенде, 0,1 мл зерттелуші заттар 0,1; 0,25; 0,5; 0,75 және 1,0 мг/мл концентрациялы спиртті ерітінділеріне 3 мл $6 \cdot 10^{-5}$ М DPPH ерітіндісін қостық (43-кесте).

Кесте 43 - Ерітінділердің оптикалық тығыздығының концентрацияға байланысты өзгеруі

№	Үлгілер	Оптикалық тығыздықтың концентрацияға байланысты шамасы (мг/мл)				
		0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
1	Бутилгидроксианизол (ВНА)	0.362± 0.0000	0.1333± 0.0010	0.1257± 0.0001	0.1202± 0.0035	0.1145± 0.0004
2	Микротолқындық сулы (SOMW)	0,5915± 0,0010	0,5788± 0,0002	0,5002± 0,0001	0,4937± 0,0021	0,3663± 0,001
3	Микротолқындық спирттік (SOMS)	0.4477± 0.0189	0.3569± 0.0034	0.2193± 0.0000	0.1302± 0.0500	0.1085± 0.000
4	Микротолқындық майлы (SOMO)	0,6608± 0,0001	0,6603± 0,0003	0,6602± 0,0000	0,6450± 0,0032	0,6422± 0,0280
5	Ультрадыбысты сулы (SOUW)	0,4816± 0,0210	0,3997± 0,0011	0,2705± 0,168	0,1697± 0,023	0,1504± 0,0158
6	Ультрадыбысты спирттік (SOUS)	0.4617± 0.0163	0.3807± 0.0000	0.2649± 0.0000	0.1686± 0.0168	0.1277± 0.0059
7	Ультрадыбысты майлы (SOUO)	0,6479± 0,000	0,6461± 0,0013	0,6458± 0,0480	0,6457± 0,0115	0,6369± 0,0245

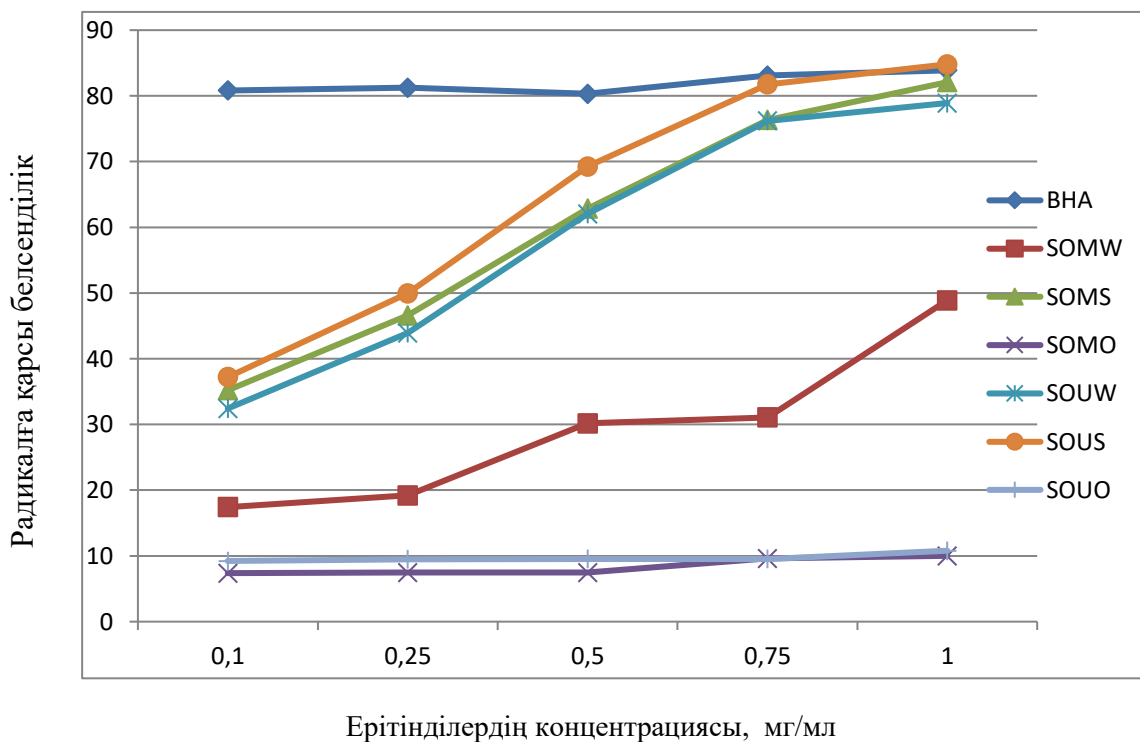
Зерттеудегі үлгілердің радикалға қарсы жоғарыда келтірілген РҚБ формуласы бойынша есептелген мәндері 44 - кестеде келтірілген.

Кесте 44 - Әр түрлі концентрациялы үлгілердің радикалға қарсы белсенділігі (%)

№	Зерттелуші заттар	Үлгілердің концентрациясы (мг/мл)				
		0,1	0,25	0,5	0,75	1,0
1	Бутилгидроксианизол (ВНА)	80,82	81,23	80,30	83,08	83,88
2	Микротолқындық сулы (SOMW)	17,43	19,20	30,18	31,08	48,87
3	Микротолқындық спирттік (SOMS)	35,22	46,58	62,83	76,34	82,09

44 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
4	Микротолқындық майлы (SOMO)	7,38	7,46	7,47	9,60	10,00
5	Ультрадыбысты сулы (SOUW)	32,41	43,91	62,03	76,18	78,89
6	Ультрадыбысты спирттік (SOUS)	37,22	49,96	69,24	81,74	84,79
7	Ультрадыбысты майлы (SOUO)	9,23	9,49	9,53	9,54	10,77



Сурет 58 - Заттардың концентрациясы өзгеруімен байланысты радикалға қарсы белсенділік динамикасы

43, 44 кестелердегі берілген мәндерді сараптау негізінде байқалғаны, *Scabiosa ochroleuca* L. өсімдігінің микротолқындық майлы (SOMO) және ультрадыбысты майлы (SOUO) ерітінділерінің бутилгидроксианизолмен салыстырғанда төмен радикалға қарсы белсенділікті көрсеткені анықталды.

Scabiosa ochroleuca L. өсімдігінің микротолқындық сулы (SOMW) ерітіндісі 0,1; 0,25; 0,5 және 0,75 мг/мл концентрациялары орташадан төмен, ал 1 мг/мл концентрациясында орташа белсенділік көрсететіні белгілі болды.

Scabiosa ochroleuca L. өсімдігінің микротолқындық спирттік (SOMS) және ультрадыбысты спирттік (SOUS), ультрадыбысты сулы (SOUW) экстрактілері ерітінділері 0,1 және 0,25 мг/мл концентрацияларында орташа, ал 0,5 мг/мл концентрациясында ортадан жоғары, ал 0,75 және 1 мг/мл концентрацияларында өте жоғары белсенділікті көрсеткені анықталды (сурет 58).

6.5 *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың микробқа қарсы белсенділігін анықтау

Scabiosa ochroleuca L. спиртті экстракттарының бактерияға қарсы және фунгицидтік белсенділіктерін "Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығының" АҚ микробиология зертханасында (Алматы қаласы) жүргізілді. Экстракттардың микробқа қарсы белсенділіктерін анықтау микроорганизмдердің мұражай штамдарына минималды бактерицидтік және фунгицидтік концентрациясын анықтау арқылы және де диск-диффузиялы әдіс арқылы жүргізілді. Микробқа қарсы белсенділікті сериялық сұйылту әдісімен сынау және диск-диффуздық әдіспен жүргізілді.

Минималды ингибиторлық концентрацияны анықтау

Бактериологиялық циклмен күнделікті өсірілген сынақ штаммының аликвотасын алып, натрий хлоридінің стерильді изотоникалық ерітіндісі бар түтікке ауыстырылды, біртекті суспензия алынғанға дейін мұқият гомогенизацияланды, содан кейін барлық дайындалған дақылдардың оптикалық тығыздығына денситометриялық өлшеу жүргізілді. Әрбір зерттелетін штаммның суспензия тығыздығы 0,5 дана болды. Макфарланд бойынша: бактериялар үшін $\sim 1,5 \times 10^8$ КО/мл; ашытқы мен саңырауқұлақ штамдары үшін $\sim 1 - 5 \times 10^6$ КО/мл.

Бактериялардың жұмыс суспензияларын дайындау үшін ағынды инокулум изотоникалық ерітіндімен $\sim 1,5 \times 10^6$ КТ/мл концентрациясына дейін 100 есе сұйылтылды; ашытқы штамдары үшін – $\sim 1 - 5 \times 10^3$ КТ/мл-ге дейін 1000 есе.

Бактериялардың инокуляциясы. Жұмыс суспензиясын дайындағаннан кейін құрамында 150 мкл сығынды+сорпа қоспасы бар барлық ұңғымаларға 25 мкл жұмыс инокулумы енгізілді. Осылайша, себуден кейінгі жасушалардың/тесіктердің соңғы концентрациясы $\sim 2-8 \times 10^5$ CFU/мл болды.

Саңырауқұлақтардың инокуляциясы. Құрамында 150 мкл сығынды+сорпа қоспасы бар барлық ұңғымаларға 25 мкл жұмыс инокулумы енгізілді. Осылайша, себуден кейінгі ашытқы жасушаларының/тесіктердің соңғы концентрациясы $\sim 0,5 - 2,5 \times 10^3$ CFU/мл болды.

Бактериялар 18-24 сағат ішінде, саңырауқұлақтар 46-50 сағат ішінде 37 ± 1 °С температурада инкубацияланды (Биндер, Германия). Минималды бактерицидтік/фунгицидтік концентрациялардың (МБК/МФК) мәндерін анықтау үшін инкубация уақыты өткеннен кейін әрбір ұңғымаға 0,05 мл 0,05% резазуриннің сулы ерітіндісі (индикатор) стерильді түрде енгізілді және 30 минут ішінде 37 ± 10 °С кезінде инкубацияланды. Индикатордың түсінің өзгеруіне байланысты микробтық өсудің болуы немесе болмауы (тотығу кезінде қызғылт флуоресцентті резазуринге айналатын көк бояғыш) бағаланды.

Нәтижелерді есепке алу 0,05 % резазурин ерітіндісін енгізгеннен кейін ұңғымада микроорганизмдердің өсуінің бар болуы немесе болмауы түсінің өзгеруі бойынша жүргізілді. Минималды бактерицидтік/фунгицидтік концентрация зерттелетін микроорганизмнің шыныаяқтарда өсуін

толығымен тежейтін ұңғымадағы сығындының ең аз концентрациясы болып саналды. Минималды ингибирлеуші концентрация үшін сығындының ең аз концентрациясы алынды, ол зерттелетін микроорганизмнің ұңғымадағы көзбен анықталатын өсуін тежеді.

Зерттеу кезінде қолданылған сынау жабдықтары мен өлшеу құралдары 45 - кестеде келтірілген.

Кесте 45 – Микробқа қарсы белсенділікті анықтау барысында қолданылатын өлшеу құралдары

№ п/п	Сынақ жабдығының және өлшеу құралының атауы және түрі (маркасы)	Сипаттамасы	Тексеру (аттестаттау, калибрлеу) күні
1	Термостат инкубатор BD - 115	от +4 до +100 °C d= ± 1°C	06.10.2023
2	Денситометр DEN-1	0-15 McF	Ай сайынғы калибрлеу
3	Sartorius айнымалы көлемді тамшуыр (Proline Plus)	20-200 мкл; белгісіздік	16.06.2024
4	Sartorius айнымалы көлемді тамшуыр (Proline Plus)	100-1000 мкл; белгісіздік -1,44%	16.06.2024
5	BioIIA/G ламинарлы қорап	Ағын жылдамдығы 1100 м3/сағ	30.03.2023

Бозсары қотырот спиртті экстракттарының микробқа қарсы белсенділігін анықтау типтік дақылдар жинағынан алынған микроорганизмдердің 10 штаммына қатысты жүргізілді (АТСС, АҚШ).

Грам-оң бактериялар: *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р, *Staphylococcus haemophilus*, *Enterococcus hirae* АТСС 10541, *Streptococcus pneumonia* АТСС 660;

Грам-теріс бактериялар: *Escherichia coli* АТСС 8739, *Klebsiella pneumoniae* АТСС 10031, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027, *Acinetobacter baumannii* АТСС 1790;

Саңырауқұлақтар: *Candida albicans* АТСС 10231, *Candida utilis*.

Микробқа қарсы белсенділігін бағалау үшін қоректік орта ретінде Мюллер-Хинтон агары (Hiimedia, Үндістан); Мюллер-Хинтон сорпасы (Hiimedia, Үндістан); Сабуро агары (Hiimedia, Үндістан), Сабуро сорпасы (Hiimedia, Үндістан) қолданылды.

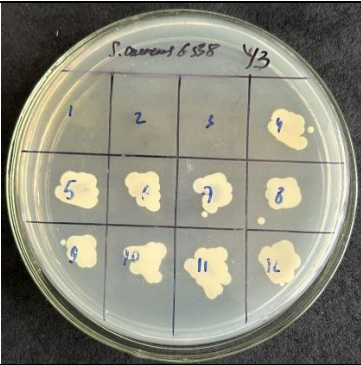

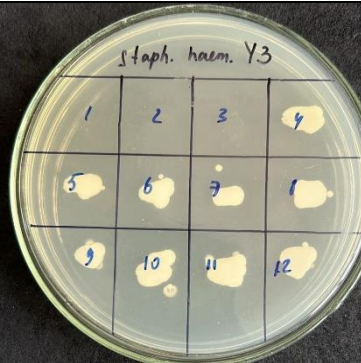

Бозсары қотырот дәрілік өсімдік шикізаты флаваноидтарға, алкалоидтарға, аминқышқылдарға, фенолкарбон қышқылдарына бай. Сонымен қатар, бұл дәрілік өсімдік шикізаты антиоксиданттық, қабынуға қарсы, десенсибилизациялайтын қасиет, микробқа қарсы белсенділік көрсетеді [5, 49].

Микробқа қарсы белсенділікті анықтауда Қарағанды облысы Керней ормандарында жиналған өсімдік шикізатынан алынған ультрадыбысты және микротолқынды әдістермен алынған спиртті экстракттар қолданылды.

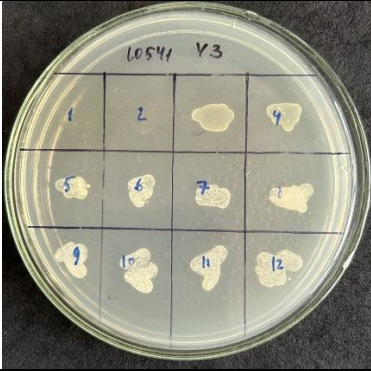
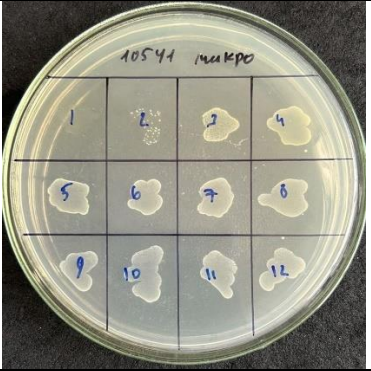

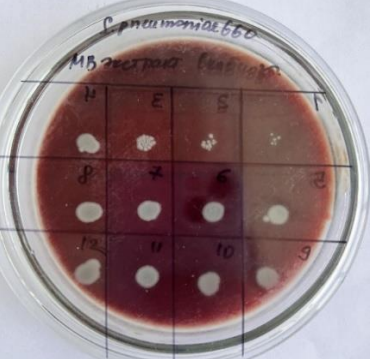


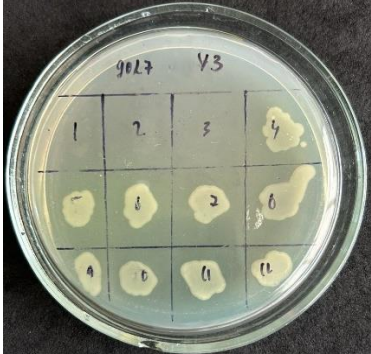
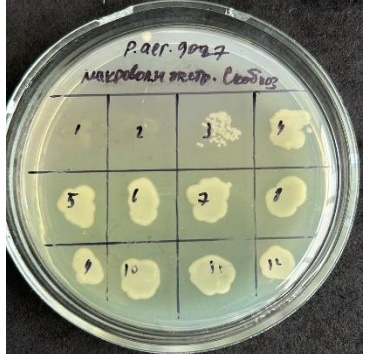
Құрамында Dianhydromannitol, Phenol, 2-methoxy-6-(2-propenyl)-, Hydroquinone, 3-Phenpropionic acid, 4'-hydroxy-2'-nitro-, methyl(ester), сияқты микробқа қарсы қасиет көрсететін қосылыстар тобы кездеседі.

Бозсары қотырот экстрактыларының микробқа қарсы белсенділіктерінің болуына зерттеулер грам-оң бактериялардың 4 штаммына, грам-теріс бактериялардың 4 штамына және де саңырауқұлақтардың 2 штаммына (ашықты тәріздес және зең саңырауқұлақтарының өкілдері) споралық ортада «Екі реттік сериялық сұйылту әдісімен микробқа қарсы агенттердің бактерицидтік әсерін анықтау» МИ-ЛМ-02 ішкі әдістемелік нұсқауларына сәйкес жүргізілді және қолданылған зерттеу әдістері АҚШ-тың клиникалық және зертханалық стандарттар институтының (CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) стандарттарымен регламенттелді [98, 99, 117-123]. Жұмыс барысында экстрактылардың минималды бактерицидтік (МБК) және фунгицидтік (МФК) концентрациясы анықталды (Кесте 46).

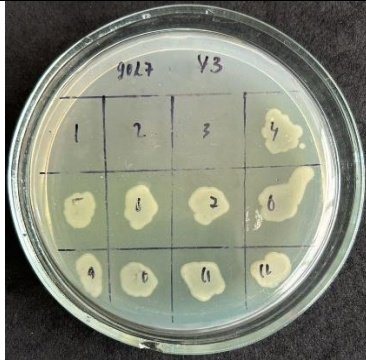

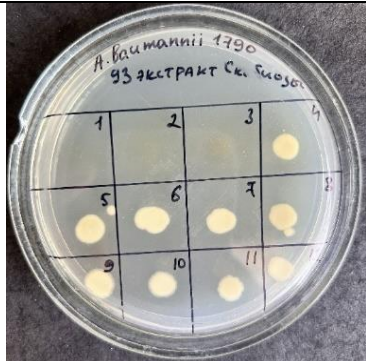

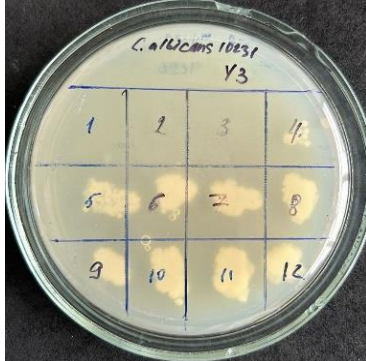
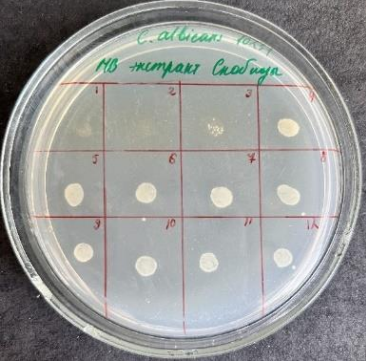
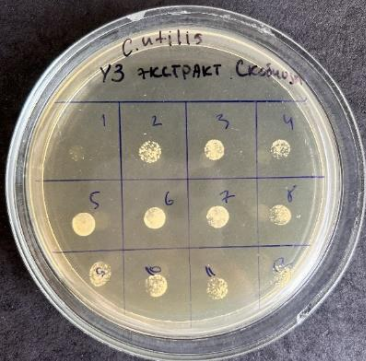
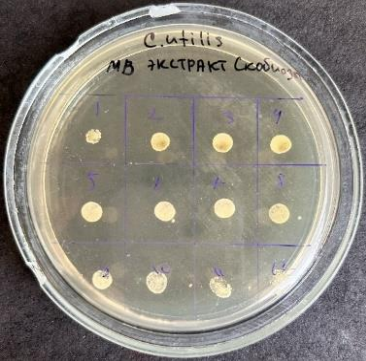
Кесте 46 - Микробқа қарсы белсенділікті зерттеу нәтижелері

Ультрадыбыстық спиртті экстракттың минималды бактерицидтік/фунгицидтік концентрациясы (сұйылтуы)	Микротолқындық спиртті экстракттың минималды бактерицидтік/фунгицидтік концентрациясы (сұйылтуы)
1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	
125 мкг/мл	250 мкг/мл
	
<i>Staphylococcus haemophilus</i>	
125 мкг/мл	250 мкг/мл
	

46 – кестенің жалғасы

1	2
<i>Enterococcus hirae</i>	
125 МКГ/МЛ	500 МКГ/МЛ
	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
500 МКГ/МЛ	БЖ
	
<i>Escherichia coli</i>	
250 МКГ/МЛ	500 МКГ/МЛ
	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
125 МКГ/МЛ	500 МКГ/МЛ
	

46 – кестенің жалғасы

1		2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
500 МКГ/МЛ		БЖ	
			
<i>Acinetobacter baumannii</i>			
125 МКГ/МЛ		250 МКГ/МЛ	
			
<i>Candida albicans</i>			
125 МКГ/МЛ		250 МКГ/МЛ	
			
<i>Candida utilis</i>			
500 МКГ/МЛ		БЖ	
			
<p>Ескерту: «БЖ» - белсенділік жоқ. Салыстыру препараты ротакан</p>			

Зерттеу нәтижелері шартты-патогенді микроорганизмдердің тестіленетін штамдарына қатысты бозсары қотырот спиртті экстрактілерінің бактерицидтік және фунгицидтік белсенділіктері бар екенін көрсетті.

Бактерицидтік белсенділікті зерттеу кезінде ультрадыбыстық спиртті экстракцияда *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemophilus*, *Enterococcus hirae*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans* штамдарына 125 мкг/мл, ал микротолқынды спиртті экстракцияға 250 мкг/мл екендігі анықталды (Кесте 42).

Осылайша, бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) дәрілік өсімдік шикізатынан ультрадыбыстық және микротолқынды әдістермен алынған спиртті экстракттарының талданған үлгілері микроорганизмдердің барлық зерттелген мұражай штамдарына қатысты бактерицидтік және фунгицидтік белсенділік көрсетті.

Сонымен, *S. aureus* ATCC 6538-Р алтын стафилококк штаммына қатысты бозсары қотырот ультрадыбыстық сығындысының бактерицидтік белсенділігі, *Staphylococcus haemophilus* гемофилді стафилококк, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790 *Escherichia coli* ATCC 8739 және *Klebsiella pneumoniae* ATCC үшін 1:4 сұйылтуда анықталды 10031-1:2 сұйылтуда, *Streptococcus Pneumonia* ATCC 660 қатысты - 1:1 сұйылтуда анықталды. Ашытқы штаммына қатысты фунгицидтік белсенділік *C. albicans* ATCC 10231 және *C. utilis* сәйкесінше 1:4 және 1:1 сұйылтуда анықталды.

S. aureus ATCC 6538-р, *Staphylococcus haemophilus*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 және *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790 штамдарына қатысты микротолқынды сығындысының бактерицидтік белсенділігі 1:1, *E. coli* және *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790 сұйылтуларында, *Escherichia coli* ATCC 8739 және *Enterococcus hirae* ATCC 10541 – 1:1 сұйылтуда анықталды. Микротолқынды сығынды *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Streptococcus Pneumonia* ATCC 660 және ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарға қарсы белсенділікке ие емес. Ашытқы штаммына қатысты фунгицидтік белсенділік *C. albicans* ATCC 10231 1: 2 сұйылтуда анықталды.

Сондай-ақ, микробқа қарсы/фунгицидтік белсенділік дискі-диффузиялық әдіспен анықталды. Тестілеу нәтижелері 47, 48 - кестелерде көрсетілген.

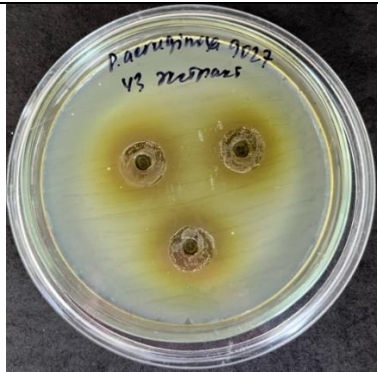



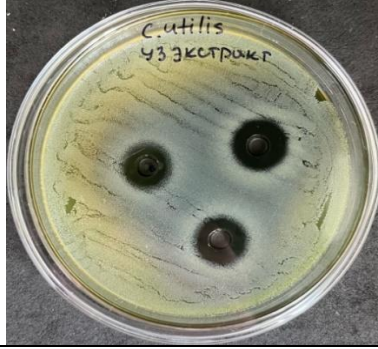
Кесте 47 – *Scabiosa ochroleuca* L. ультрадыбыстық экстракциясының диск-диффуздық әдіспен тестілеу нәтижелері

Тест-штамм	Ультрадыбыстық спиртті экстракт				
	Өсудің тежелу аймағы, мм				
	1-қайтала у	2-қайтала у	3-қайтала у	Орташа мәні	
1	2	3	4	5	6





47 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	28	28	28,0±0,00	
<i>Staphylococcus haemophilus</i>	23	23	23	23,0±0,00	
<i>Enterococcus hirae</i>	14	14	13	13,7±0,58	
<i>Streptococcus pneumonia</i>	22	22	22	22,±0,00	
<i>Escherichia coli</i>	23	23	23	23,0±0,00	



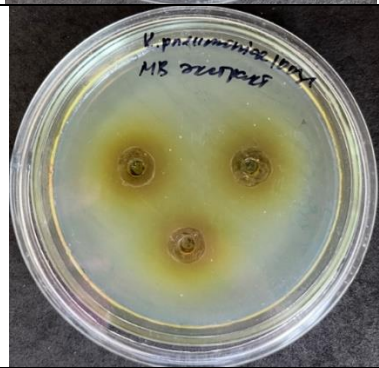

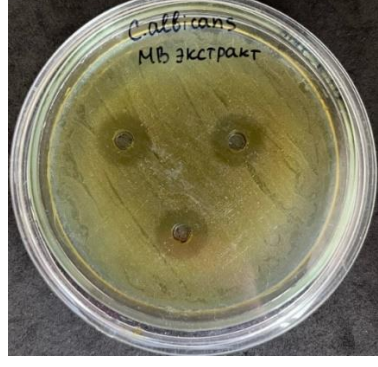
47 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	14	14	13,3±0,58	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	23	24	23,3±0,58	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19	19	18	18,7±0,58	
<i>Candida albicans</i>	14	14	14	14,0±0,00	
<i>Candida utilis</i>	13	14	14	13,7±0,58	
Салыстыру препараты – Ротакан					


Кесте 48 – *Scabiosa ochroleuca* L. микротолқындық экстракциясының диск-диффуздық әдіспен тестілеу нәтижелері

Тест-штамм	Микротолқынды спиртті экстракт				
	Өсудің тежелу аймағы, мм				
	1-қайтал ау	2-қайтала у	3-қайтала у	Орташа мәні	
1	2	3	4	5	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	25	25	25,0±0,00	
<i>Staphylococcus haemophilus</i>	20	20	20	20,0±0,00	
<i>Enterococcus hirae</i>	12	12	11	11,7±0,58	
<i>Streptococcus pneumonia</i>	10	10	10	10,0±0,00	

48 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
<i>Escherichia coli</i>	10	10	10	10,0±0,00	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	12	10	10,7±1,15	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	14	13	13,3±0,58	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	11	11	11,0±0,00	
<i>Candida albicans</i>	10	10	10	10,0±0,00	

48 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
<i>Candida utilis</i>	13	13	12	12,7±0,58	
Салыстыру препараты – Ротакан					

47 және 48 - кестелердегі мәліметтерден бозсары қотыроттың ультрадыбыстық және микротолқынды сығындылары микробқа қарсы белсенділікке ие және сынақ штамдарының өсуін тежейтіні анықталды. Бозсары қотыроттың ультрадыбыстық сығындысы (*Scabiosa ochroleuca* L.) *S. aureus* ATCC 6538-Р алтын стафилококкқа қатысты тежелу аймағы 28,0±0,00 мм, гемолитикалық стафилококкқа қатысты *Staphylococcus haemophilus*, *E. coli* *Escherichia coli* ATCC 8739 және *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 – сәйкесінше 23,0±0,00 мм, 23,3±0,58 мм. *Streptococcus Pneumonia* ATCC 660 өсуін тежеу аймағы 22,0±0,00 мм құрады, *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790 – 18,7±0,58 мм. *Enterococcus hirae* ATCC 10541 және *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790-ға қатысты аймақтар 13,7± 0,58 мм сәйкесінше және 13,3±0,58 мм. Сондай – ақ, ультрадыбыстық сығынды ашытқы тәрізді *Candida albicans* ATCC 10231 және *Candida utilis* саңырауқұлақтарының өсуін тежеді, сәйкесінше 14,0±0,0 мм және 13,7±0,00 мм.

Бозсары қотыроттың микротолқынды сығындысы *Staphylococcaceae* тұқымдасының мүшелеріне қатысты ең үлкен белсенділікті көрсетті, *S. aureus* ATCC 6538-R және *Staphylococcus haemophilus*-қа қатысты тежеу аймағы сәйкесінше 25,0±0,00 мм және 20,0±0,00 мм құрады. Қалған сынақ штамдарына қатысты өсуді тежеу аймақтары 13,3±0,58 мм-ден 10,00±0,00 мм-ге дейін ауытқиды.

Осылайша, бозсары қотыроттың (*Scabiosa ochroleuca* L.) ультрадыбыстық және микротолқынды экстрактардың сорпада сериялық сұйылту әдісімен және дискі- диффузиялық әдіспен сынау кезінде екі сығындының да микробқа қарсы және фунгицидтік белсенділігі бар екендігі анықталды.

Тұжырым

Диссертациялық жұмыс бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) шикізатынан жаңа өсімдік препараттарын әзірлеудің фармацевтикалық негіздемесіне арналған.

Фармацевтік технологияның даму болашағы ғылыми-техникалық үрдістің әсерімен тығыз байланысты. Ғылыми жаңалықтар базасында еңбек өнімділігін және дайын өнімнің сапасын арттыратын жаңа, жетілдірілген өндірістік технология үрдістері жүзеге асырылады.

Өсімдіктер дәрілік препараттарды алу үшін шикізаттың маңызды көздерінің бірі болып табылатыны белгілі.

Фармацевтика өнеркәсібінің негізгі басымдықтарының бірі Қазақстан Республикасында өсетін өсімдіктер негізінде дәрілік препараттар өндірісін құру болып табылады (Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамытудың 2020 - 2025 жылдарға арналған Кешенді жоспары). Мақсаттарға қол жеткізу және қойылған міндеттерді іске асыру үшін биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде отандық табиғи шикізатты ұтымды, ресурсты үнемді пайдалану бойынша толыққанды ғылыми-практикалық зерттеулер жүргізу қажет.

Әдебиет көздерінен алынған мәліметтерді талдау барысында *Scabiosa* туысына жататын өсімдіктердің алуан түрлілігі, жер бетінде кең таралғандығы, халықтық медицинада әр түрлі ауруларды емдеуде қолданылатыны анықталды, сондықтан осы өсімдіктер ғалымдардың қызығушылығын тудыруда.

Scabiosa туысына жататын өсімдіктердің химиялық құрамы, ресми медицинаға енгізу және осы өсімдіктер шикізатынан дәрілік құралдар жасау мүмкіндіктері кеңінен зерттелуде. Әдебиеттегі мәліметтерді пайдалана отырып, біз *Scabiosa* туысына жататын өсімдіктердің ішінен зерттеу заты ретінде *Scabiosa ochroleuca* L. – бозсары қотыротты тандап алдық.

Scabiosa ochroleuca L. өсімдік шикізатынан дәрілік құралдар жасау мәселесін әдебиет көздерінен дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды алу туралы мәліметтерді талдай отырып, біз осы өсімдік шикізатынан дәрілік құралдар технологиясын жасау үшін экстракциялаудың заманауи әдістері – ультрадыбыстық және микротолқындық әдістерді тандап алдық.

Жоғарыда аталған жағдайларды ескере отырып, келешегі зор дәрілік өсімдіктер түрлерінің номенклатурасын кеңейту отандық өсімдік препараттарын әзірлеу тұрғысынан үлкен қызығушылық тудырады.

Осыған байланысты *Scabiosa* туысына жататын *Scabiosa ochroleuca* L. түрінің химиялық құрамы бойынша кешенді зерттеулер жүргізу және оның негізінде өсімдік субстанциясын жасау фармацевтикалық зерттеулердің өзекті бағыты болып табылады.

Маркетингтік зерттеулер 2024 жылға арналған Қазақстан фармацевтикалық нарығындағы дәрілік құралдар талдауы импортқа тәуелділікті көрсетті. Отандық өндіріс өнімдерінің үлесі тіркелген жалпы дәрілік құралдар көлемінің 14,9%-ын құрады. Өсімдік дәрілерінің үлесі тіркелген жалпы дәрілердің тек 1,44%-ын құрады, бұл нарықтағы өсімдік

дәрілерінің үлесінің төмендегенін білдіреді: 2015 жылы бұл көрсеткіш 4%-дан астам болған. Бұл факторлар жиынтығымен, соның ішінде сату көлемінің төмендеуі, теңгенің девальвациясы, өндірушілер мен тұтынушылардың қалауындағы өзгерістермен байланысты болуы мүмкін. Осы мәселелерді шешудің бірден-бір жолы — өсімдік шикізатынан жаңа дәрілік құралдар жасап шығу арқылы нарықтағы өсімдік текті дәрілердің үлесін арттыру болып табылады.

Жүргізілген диссертациялық зерттеулердің нәтижесінде төмендегі қорытындылар тұжырымдалды:

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

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

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

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

микротолқынды экстракциядан алынған экстрактілердің қышқылдар 38%, кетондар - 11,5%, фенолдар - 4,8%, альдегидтер жоқ, терпеноидтар - 5%, жәй эфирлер - 30,5% құрайды.

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

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

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

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

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

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

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

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстрактардың қауіпсіз және тітіркендіргіштік белсенділік көрсетпейтіндігі анықталды. Hodge және Sterner және К.К.Сидоров жіктеуі бойынша, LD₅₀>5000 мг/кг іс жүзінде улы емес дәрілік құралдар тобына, қосылыстардың 5 класына және экстракт қауіптілігі бойынша «Қауіптілігі төмен заттар» IV класына жатқызуға

мүмкіндік береді (ГОСТ 12.1.007-76 «Еңбек қауіпсіздігі стандарттар жүйесі. Зиянды заттар») жатқызылды.

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

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

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

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

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

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

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

Алға қойылған міндеттердің толықтығын бағалау

Диссертациялық жұмыстың ішкі бірлігін сақтай отырып, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың ұтымды технологиясын жасау; техника-экономикалық негіздеме жасау, *Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен алынған экстракттардың сапа көрсеткіштерін, ББЗ сандық мөлшерін анықтау, сақтау мерзімін анықтау, экстрактының жедел және созылмалы және цитоуыттылығын, микробқа қарсы, антиоксиданттық қасиеттерін анықтау, компоненттік құрамын зерттеуге байланысты қойылған міндеттер толық көлемде орындалды.

Нәтижелерді нақты пайдалану үшін ұсыныстар мен бастапқы деректер

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстракттардың қауіпсіздігінің анықталуы, құрамындағы биологиялық белсенді заттарға сәйкес антиоксиданттық және антирадикалдық, микробқа қарсы қасиет көрсетуі отандық фармацевтикалық өндіріс үшін субстанция ретінде ұсынуға мүмкіндік береді.

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстракттардың нормативтік құжаттар жобасын жасалды.

Техника-экономикалық тиімділікті бағалау

Scabiosa ochroleuca L. шөбінен алынған экстрактілер түріндегі өсімдік препараттарын өндіру жобасының техника-экономикалық негіздемесі жүргізілді. Жоба «ЖАНАФАРМ» ДПӨ» ЖШС жұмыс істеп тұрған кәсіпорнында еңбек қауіпсіздігі саласындағы заңнама мен шығарылатын өнімнің сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігін реттейтін нормативтік құжаттар негізінде жүзеге асырылуы қарастырылады. Жүргізілген талдау экономикалық тұрғыдан негізділігін және 1 жыл 9 ай ішінде өзін-өзі ақтау мүмкіндігін көрсетті.

Осы саладағы ең үздік жетістіктермен салыстыра отырып, орындалған жұмыстың ғылыми деңгейін бағалау

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша 13 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: 2 мақала халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдарда, Scopus деректер базасында индекстелетін; 6 мақала Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігіне қарасты Білім беру сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда; 1 патент өнертабысқа және 1 пайдалы модель патенті. Сонымен қатар, негізгі зерттеулердің нәтижелері халықаралық ғылыми-практикалық конференцияларда баяндалды.

Жалпы алғанда, диссертациялық жұмыстың ғылыми-әдістемелік деңгейі осы категориядағы жұмыстарға қойылатын заманауи талаптарға сәйкес келеді.

Қолданылған дереккөздер тізімі

1. http://register.ndda.kz/category/Gosudarstvennyi_reestr
2. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание // Л.М. Грудзинская, Н.Г. Гемеджиева, Н.В. Нелина, Ж. Ж. Каржаубекова. – Алматы. -20(1). -2014. – 200 с.
3. Ендонова Г.Б. Влияние эколого-фитоценологических факторов на накопление биологически активных веществ в *Scabiosa comosa* Fischer ex Roemer et Schultes и *S. ochroleuca* L. : Дис. ...канд.биол.наук:03.00.05,03.00.16:Улан-Удэ. –2004. 125с.
<http://www.dslib.net/botanika/endonova-vlijanie-jekologo-fitocenoticheskikh-faktorov-na-nakoplenie-biologicheskii-aktivnyh.html>
4. Sara E. Carlson, H. Peter Linder, Michael J. Donoghue The historical biogeography of *Scabiosa* (Dipsacaceae): implications for Old World plant disjunctions // Journal of Biogeography (J. Biogeogr.) -2012. – 39. –P. 1086–1100
5. Алиев А.М., Мовсумов И.С. Компонентный Состав и Биологические Свойства Растений Семейства Dipsacaceae (Ворсянковые)// АМЕА-нын Хәбәрләри (biologiya və tibb elmləri). -2015. -cild 70. -№2. səh. 115-122
6. Дикорастущие полезные растения России. / Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. СПб. Изд-во СПХФА. -2001. -663 с.
7. Маевский П.Ф. Флора средней полосы Европейской части России. М. Товарищество научных изданий КМК. -2006. -600 с.
8. Прудников Н.А., Полюянов А.В. Сосудистые растения Курской области. Курск: КГУ. -2005. -80 с
9. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.4. Семейства *Caprifoliaceae-Lobeliaceae* /Отв. ред. А.Л. Буданцев. М. Товарищество научных изданий КМК. -2011. -630 с.
10. Под общей редакцией Яценко Р.В. Заповедники Средней Азии и Казахстана. Список высших растений Каратауского заповедника Материалы проекта МСОП «Оценка эффективности управления заповедниками Средней Азии и Казахстана». Международный союз охраны природы IUCN The world conservation union. Almaty Kazakhstan. -2006. -с.47: [сайт] URL: <http://www.analitika.kz/images/Gulden/publication.pdf> (дата обращения: 16.12.2015).
11. Айпеисова С.А. К истории формирования флоры Актюбинского флористического округа и обзор реликтов. Известия Национальной академии наук Республики Казахстан, Алматы, НАН РК // серия Биологическая и медицинская. - Январь – февраль 2012 г. -№1 (295). -С.3-9.
12. Ишмуратова М.Ю., Тлеукенова С.У. Вестник Карагандинского университета «О сосудистых растениях флоры Центрального Казахстана»// серия Биология. Медицина. География. -2009. -№ 4(56). -С.14
13. Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г. Список лекарственных растений Казахстана (Справочное издание). – Алматы, Издательство, 2012 (4): [сайт] URL: <http://kaz.docdat.com/docs/index-66960.html?page=7> (дата обращения: 16.12.2015)

14. Бекишев К.Б., Капитонов В.И., Айтуганов К.А. и др. Флора и фауна Улытауского зоологического заказника, расположенного в зоне влияния комплекса «Байконур» // Вестник Карагандинского университета. -2001. - №1(21). - С.75-78.
15. Жунусова М.А., Абдуллабекова Р.М., Танагузова Б.М., Сарсенбекова А.Ж. Растения семейства Dipsacaceae - перспективные источники отечественных лекарственных средств и препаратов// сб.мат.VIII межд. науч.-прак. конф.: Исследование различных направлений современной науки. -2016. -С. 348-355.
16. M.Yu. Ishmuratova, M.A. Zhunussova, S.S. Tyrzhanova , M.M. Silant'eva Study of spreading and plant resources of herbs *Scabiosa ochroleuca* L. and *Scabiosa isetensis* L. on the territory of Karaganda region//Вестник Карагандинского университета. -2020.-Р.47-53 DOI 10.31489/2020BMG1/47-53
17. Garayev E.A., Movsumov I.S., Isayev M.I. Flavonoids and oleanolic acid *Scabiosa caucasica* // Chemistry of Natural Compounds. -2008. -44(4). –P. 520-521.
18. Мовсумов И.С., Юсифова Д.Ю., Гараев Э.А. Флавоноиды дваждыперистой скабиозы (*Scabiosa bipinnata*), произрастающей в Азербайджане // Химические проблемы. -2012. -№3. – С. 376-380.
19. Юсифова Д.Ю. Тритерпеновые сапонины и β -ситостерин из корней *Scabiosa hircanica* Stev., произрастающей в Азербайджане// Technological and Biopharmaceutical aspects of drugs developing with different orientation of action. Харків. -2014. – С.230.
20. Юсифова Д.Ю., Мовсумов И.С. Флавоноиды и тритерпеновые сапонины *Scabiosa hircanica* Stev., произрастающей в Азербайджане// Химия растительного сырья.-2015. -№2. –С.285-288.
21. Юсифова Д.Ю. Биологически активные вещества *Scabiosa columbaria* L. из флоры Азербайджана// Сов.достижения Азербайджанской медицины. - 2014. -№3. –С.184-187.
22. Юсифова Д.Ю. Биологически активные вещества *Scabiosa columbaria* L. из флоры Азербайджана// Сов.достижения Азербайджанской медицины. - 2014. -№3. – С.184-187.
23. Zheng Q., Koike K., Han L.K., Okuda H., New biologically active triterpenoid saponins from *Scabiosa tschiliensis* // J. Nat. Prod. -2004. -67(4).- P.604-613.
24. Lehbili M. Triterpenoid saponins from *Scabiosa stellata* collected in North-eastern Algeria// Phytochemistry. -2018. –P. 40-49.
25. Al-Qudah M., Ootom N. New flavonol glycoside from *Scabiosa prolifera* L. aerial parts with in vitro antioxidant and cytotoxic activities // Natural product research. -2017. – P. 2865-2874.
26. Al-Qudah M., Ootom N.K. Chemical Composition of Essential Oil of Jordanian *Scabiosa prolifera* at Different Flowering Stages // Jordan journal of chemistry. -2016. –P. 99-107.

27. Christopoulou C., Graikou K. Chemosystematic value of chemical constituents from *Scabiosa hymettia* (Dipsacaceae)// Chemistry & Biodiversity. - 2008. – P.318-323.
28. Javidnia K., Miri R. Constituents of the essential oil of *Scabiosa flavida* from Iran// Chemistry Of Natural Compounds. -2006. – P. 529-530.
29. Hlila M.B., Mosbah H. Acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant properties of roots extracts from the Tunisian *Scabiosa arenaria* Forssk// industrial crops and products. -2015. – P. 62-69.
30. Крупенникова В. Г. Фармакогностическое исследование *Scabiosa comosa* Fischer ex Roemer et Schultes и *Scabiosa ochroleuca* L., произрастающих в Восточной Сибири: автореф. ... дисс.канд. фарм.наук. - Улан-уде. -2007.
31. Дроздова И., Минакова Е. The study of amino acid composition of herb процессы. -2018. – P. 52-57
32. Zhunusova M. A., Suleimen E. M., Iskakova Zh B., Ishmuratova M.Yu. and Abdullabekova R. M. Constituent composition and biological activity of CO₂-extracts of *Scabiosa isetensis* and *S. ochroleuca* / Chemistry of natural compounds, July 2017. - Vol. 53. - No. 4. – P. 775-777.
33. Zhunusova M. A., Abdullabekova R.M., Zhuravel I.O. Analysis of medicinal plant raw material of *Scabiosa ochroleuca* L. Proceedings of XIII International scientific conference “Modern science in Eastern Europe”. Morrisville, Lulu Press. -22 December 2017. – P. 100-104.
34. Ендонова Г.Б., Анцупова Т.П. Определение флавоноидов в видах *Scabiosa* L. из Забайкалья // “Химические основы рационального использования возобновляемых природных ресурсов” – Россия. -2009.
35. Ильина Л.П., Ендонова Г.Б., Анцупова Т.П. Сравнительное изучение химического состава лекарственных растений Западного Забайкалья // научнотеоретический журнал «Вестник БГСХА им В.Р. Филиппова» -2011. - № 3 (24), -134 с.
36. Ильина Л.П., Ендонова Г.Б., Анцупова Т.П. Сравнительное изучение химического состава лекарственных растений Западного Забайкалья // научнотеоретический журнал «Вестник БГСХА им В.Р. Филиппова» -2011. - № 3 (24), -134 .
37. Жунусова М.А., Кударина А.К., Абдуллабекова Р.М. Антимикробная и противогрибковая активность СО₂ экстрактов растений семейства *Dipsacaceae* // Фармация Казахстана. -2017. -№3. –С.23-25
38. Крупенникова В.Г., Федосеева Г.М. Фенолкарбоновые кислоты скабиозы венечной и скабиозы бледно-желтой // Сибирский медицинский журнал. -2007. -№4. -С.90-92.
39. Justyna Kukuła, Ewa Witkowska-Banaszczak. Rośliny lecznicze z rodziny Dipsacaceae. Medicinal plants of the dipsacaceae. Postępy fitoterapii. -2014. -№4. -С.232-238 [сайт] URL: http://www.postepyfitoterapii.pl/wpcontent/uploads/2015/02/pf_2014_232-238.pdf (дата обращения: 27.12.2015).

40. Ma Yuehong Flavonoid-rich *Scabiosa comosa* inflorescence extract attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis by modulating TGF-beta-induced Smad(3) phosphorylation// *Biomedicine & Pharmacotherapy*. -2018. –P. 426-433.
41. Lehbili M., Magid A. Two new bis-iridoids isolated from *Scabiosa stellata* and their antibacterial, antioxidant, anti-tyrosinase and cytotoxic activities// *Fitoterapia*. -2018. –P. 41-48.
42. Erarslan Z., Yesil Y. The anatomical properties of *Scabiosa atropurpurea* L. (*Caprifoliaceae*) // *Istanbul journal of pharmacy*. -2018. – P. 1-5.
43. Wang J., Liu K. Variation of active constituents and antioxidant activity in *Scabiosa tschiliensis* Grunning from different stages// *Journal of food science and technology-mysore*. -2017. – P. 2288-2295.
44. Hlila M.B., Mosbah H. Antimicrobial Activity of *Scabiosa arenaria* Forssk. Extracts and Pure Compounds Using Bioguided Fractionation // *Chemistry & Biodiversity*. -2016. – P. 1262-1272.
45. Турсынова Ш., Абдуллабекова Р.М., Жунусова М.А. Исследование возможности применения углекислотного экстракта из травы *scabiosa ochroleuca* L. в дерматологии // *International Scientific Journal “Internauka”* Секция: Фармацевтические науки. – 2017. -66-68 с.
46. Муқанова А.Б., Датхаев У.М., Абдуллабекова Р.М., Жунусова М.А., Ибадуллаева Ғ.С. Өсімдік шикізатынан медицинада қолданылатын биологиялық белсенді заттарды экстракциялаудың заманауи әдістері// *Фармация Казахстана*. -2019. -№1. -10-17 б.
47. Каухова И.Е. Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения: автореф. дис. СПб. -2007. С. 2-3.
48. Апаева А.В., Ямансарова Э.Е., Куковинец О.С. Исследование экстракции флавоноидов из плодовых оболочек гречихи в различных условиях // *Вестник Башкирского университета*. -2015. -№4.-С.1223
49. Джаруллаев Д.С. Экспериментальная установка сверхкритической CO₂- экстракции // *Пищевая промышленность*. -2007. -№9. -С. 23-25.
50. Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Экстрагирование лекарственного растительного сырья двухфазной системой экстрагентов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. -2014. -№8.
51. Букеева А.Б., Кудайбергенова С.Ж. Обзор современных методов выделения биоактивных веществ из растений // *Вестник ЕНУ*. -2013. №2. - С.192.
52. Хмелев В.Н. Применение ультразвука высокой интенсивности в промышленности / *Алт. гос. техн. ун-т, БТИ*. –Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та. - 2010. –203с .
53. Коновалов Ю.Б., Мезенкова Т.Д., Коновалов Д.А. Динамика накопления сесквитерпеновых лактонов в траве полыни австрийской // *Фармация*. – 2006. - №6. - С.9.
54. Иванова С.А., Скочинец С.Е., Вайнштейн В.А. Экстракция плодов рябины и шиповника двухфазной системой экстрагентов // *Фармация*. – 2003. - № 6. - С. 23- 25.

55. Александрова А.Е., Соколова Л.И., Пожарицкая О.Н. Эликсир «Бронхофит» главные летучие компоненты и оценка отхаркивающего действия // Фармация. -2001. - №1- С.18-20.
56. Соколова Л.И., Вайнштейн В.А., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н. Исследование процесса экстрагирования при получении фитопрепарата «Эликсир Демидовский» // Фармация. -2000. - № 5-6. - С.23-25.
57. Пономарёв В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. - М.: Медицина. -2012.- 202 с.
58. Халитова, Э. Ш. Нетрадиционные способы обработки плодовоовощного сырья // Матер. Всероссийской науч.-практ. конф. «Университетский комплекс как региональный центр образования, науки и культуры». - Оренбург. гос. ун-т. - Оренбург, 2014. - С. 1309-1313.
59. Потороко И.Ю., Калинина И.В. Перспективы использования ультразвукового воздействия в технологии экстракционных процессов// Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». -2014. -Т. 2. №1. -С. 42–47.
60. Abid M., Jabbar S., Wu T., Hashim M.M., et al.Ultrason Sonochem. -2014. - 21(1). - 93-97.
61. Bhat R., Kamaruddin N.S.B.Ch., Min-Tze L., Karim A.A. Ultrason Sonochem. -2011. 1-8(6). -1295-1300.
62. Попова Н.В., Потороко И.Ю. Повышение эффективности экстракции биологически активных веществ из растительного сырья методом ультразвукового воздействия // Журнал [Вестник Южно-Уральского государственного университета](#). Россия. -2018.
63. Мачехина В.В. Определение состава жирных кислот в сапропеле методом хромато-масс-спектрометрии с применением различных методов экстракции: дис...маг.наук: 04.04.01.-Томск: НИ ТГУ. -2016. -50с.
64. Galvan L., Kriaa K., Nikov I., Dimitrov K. Separ Purif Technol. -2012, Vol.93, -P.42-47. КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-ekstraktsiya-biologicheski-aktivnyh-soedineniy-iz-semyan-tomatov>
65. Phung L.H., Tran T.K., Nguyen T.C., Do H.Q., et al.ASEAN J Chem Eng. - 2012, №12(2), - P. 52-60. КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-ekstraktsiya-biologicheski-aktivnyh-soedineniy-iz-semyan-tomatov>
66. Phung L.H., Tran T.K., Nguyen T.C., Do H.Q., et al.ASEAN J Chem Eng. - 2012, №12(2), - P. 52-60. КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-ekstraktsiya-biologicheski-aktivnyh-soedineniy-iz-semyan-tomatov>
67. Семагина Н.В., Сульман М.Г., Анкудинова Т.В. Изучение экстракции биологически активных веществ из лекарственного сырья под действием ультразвука //Хим.фарм.журн. – 2000. - №2. - С.26-29.
68. Кудимов Ю.Н., Казуб В.Т., Муравьева Д.А. Совершенствование процесса получения полисахаридного комплекса женьшеня // Фармация.- 2006. - № 6. - С.24-26.

69. Устенова Г.О. Применение сверхкритической глекислотной экстракции в фармацевтической технологии/ Изд-во Эверо, 2013. - 125 с.
70. Амирханова А.Ш., Устенова Г.О., Тургумбаева А.А. Тықыр кекіре (*oxytropis glabra lam.dc*) дәрілік өсімдік шикізаты негізінде CO₂ - көмірқышқыл экстрактысын алудың технологиялық ерекшеліктері // Вестник КазНМУ. - 2017. №2. - С. 291-293.
71. Малашенко Н.Л. Технологическая и экономическая стратегия производства и применения CO₂-экстрактов // Научный журнал КубГАУ. - 2012. №81(07). – С.1-10.
72. Что такое CO₂ экстракты? Фито-Аромат. -2015. <http://www.fito-aromat.kz/index.php/o-tekhnologii-co2/opisanie-tekhnologii-dokriticheskoy-so2-ekstraktsii/89-chto-takoe-so2-ekstrakty>
73. Виктор Потехин Экстракция растительного сырья углекислым газом. - 2017. <http://xn--80aaaftebbc3auk2aepkhr3ewjpa.xn--p1ai/ekstrakciya-rastitelnogo-syrya-uglekislým-gazom/>
74. Пелипенко Т.В., Тарасов В.Е. Стандартизация качества CO₂-экстрактов // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2002. - №7. - С. 32-33.
75. Алимова У.С., Дильбарханов Р.Д., Устенова Г.О. Технология углекислотного экстракта из листьев подорожника большого. -2014. - №5. – С.10-12.
76. Калинин Л.Г. Системный анализ условий экстрагирования растительного сырья в пищевом и фармацевтическом производстве // Микроволновые технологии в народном хозяйстве. – О., 2009. – Вып. 7-8. – С. 9-14.
77. Сакипова З.Б., Нөкербек Ш., Қожанова Қ.Қ., Ибрагимова Л.Н., Ибадуллаева Г.С., Ахелова А.Л. *Artemisia rupestris* өсімдігінен алынған құрғақ экстракттарға салыстырмалы талдау жасау // Медицина. Международный профессиональный журнал. – 2015. - №10 / 160. - С.116-121.
78. Ma J.N., Bolraa S., Ji M., He Q.Q., Ma C.M. Quantification and antioxidant and anti-HCV activities of the constituents from the inflorescences of *Scabiosa comosa* and *S. Tschilliensis* // Natural Product Research. - 2016. – 30(5). – P. 590-594.
79. M. Lehbili, A.A. Magid, J. Hubert, A. Kabouche, L. Voutquenne-Nazabadioko Two new bis-iridoids isolated from *Scabiosa stellata* and their antibacterial, antioxidant, anti-tyrosinase and cytotoxic activities // Fitoterapia. - 2018. - №125. -p.41-49.
80. Rahmouni, A. Pinto, A. O. Santos Lipophilic composition of *Scabiosa stellata* L.: an underexploited plant from Batna (Algeria) // Chemical Papers. – 2017.
81. Guo, Z., Jin, Q., Fan, G., Duan, Y., Qin, C., & Wen, M. Microwaveassisted extraction of effective constituents from a Chinese herbal medicine *Radix puerariae* // Analytica ChimicaActa. - 2001. 436. – P. 41–47.
82. Федорчук-Мороз В.І. Механізм та кінетика екстрагування цільових компонентів з насіння амаранту :автореф. дис. ... канд. техн. наук. / В.І. Федорчук-Мороз. – Л. -2008. – 27 с

83. Лукьянчук И.И. Микроволновая экстракция биологически активных соединений из растительного сырья / И.И. Лукьянчук, А.Н. Сангели // Микроволновые технологии в народном хозяйстве. – О., 2009. – Вып. 7-8. – С. 61-65.
84. Pan X., Niu G., Liu H. Microwave-assisted extraction of tea polyphenols and tea caffeine from green tea leaves//Chemical Engineering and Processing. - 2003. 42, - P.129–133.
85. [Liang X](#), [Tian J](#), [Li L](#), [Gao J](#) Rapid determination of eight bioactive alkaloids in *Portulaca oleracea* L. by the optimal microwave extraction combined with positive-negative conversion multiple reaction monitor (+/-MRM) technology // [Talanta](#). – 2014.
86. Kwon J. H., Belanger J. M. R., Jocelyn Pare Application of microwave-assisted process (MAP TM) to the fast extraction of Ginseng saponins // - 2003. -p. 491-498.
87. Барштейн В.Ю., Шульга С.М., Мельникова Н.В. Разработка безотходной технологии углекислотной экстракции // Тезисы докладов 2-й Международной конференции «Сотрудничество для решения проблемы отходов». – 9-10 февраля, 2005 г. – Х.: ИД «ИНЖЭК». – С. 347-348.
88. Zhakipbekov K., Posylkina O., Zhumabayev N., Almurzaeva A., Mukanova A. Analysis of the current state of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan // ScienceRise: Pharmaceutical Science. -2023. - p. 57-67.
89. Ұлттық статистика бюросы Қазақстан Республикасы Стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігі. – 2024.
90. Жунусова М.А., Абдуллабекова Р.М. Способ получения CO₂-экстракта из *Scabiosa ochroleuca* L., обладающего противомикробной активностью // Патент на изобретение №33430 от 11.08.2017
91. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. - Страсбург, 18 марта 1986 года – 13 с.
92. Амиржанова А.С., Муканова А.Б., Жунусова М. А., Абдуллабекова Р.М., Датхаев У.М. *Scabiosa ochroleuca* L. шөбін көмірқышқылды экстракциялау қалдығын кешенді өңдеу // Фармация Казахстана. -2020. -№4. –С.16-20.
93. Sawant O., Kadam V.J., Ghosh R. In vitro Free Radical Scavenging and Antioxidant Activity of *Adiantum lunulatum* // Journal of Herbal Medicine and Toxicology. — 2009. — № 3(2). — P. 39—44.
94. Кантуреева А.М. Антиоксиданттық белсенділігі бар емдік-косметологиялық затты жасауды теориялық-эксперименттік негіздеу және стандарттау: дис, ...док. PhD: 8D10102 - «Фармация» - Алматы. -2018. -166б.
95. Яшин А.Я., Яшин Я.И. Определение содержания природных антиоксидантов в пищевых продуктах и БАДах // Приборы и автоматизация. -2004. - № 11. - с. 45.
96. ISO 10993-5; Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for In Vitro Cytotoxicity. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland. -2009.

97. Молдахметова Г.К. Изучение цитотоксической активности растений *Phlomis alpina* (PALL.) Adylov, Kamelin & Makhm. // Международная научная конференция студентов и молодых ученых «Наука и образование - 2014» Астана. – 2014. - 5830 с.
98. Wang H-C, Hsieh M-I, Choi P-C, Wu C-J. 2018. Comparison of the Sensititre Yeast One and CLSI M38-A2 microdilution methods in determining the activity of amphotericin B, itraconazole, voriconazole, and posaconazole against *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 56:e00780-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00780-18>.
99. Johnson E, Espinel-Ingroff A, Pfaller M. *Susceptibility Test Methods: Yeasts and Filamentous Fungi*. -2011. -p. 2020-2037.
100. Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Москва. Гриф и К. -2012. – Ч. 1. – 944 с.
101. Zhunusova, M.A., Suleimen, E.M., Iskakova, Z.B., Ishmuratova, M.Y., Abdullabekova, R.M. Constituent Composition and Biological Activity of CO₂-Extracts of *Scabiosa isetensis* and *S. Ochroleuca*// *Chemistry of Natural Compounds*. - 2017. - 53(4). p. 775–777.
102. А.Б. Муканова, У.М.Датхаев, Р.М.Абдуллабекова, Г.С. Ибадуллаева *Scabiosa Ochroleuca* L. шөбінен ультрадыбысты әдісі арқылы экстракт алу // *Вестник КазНМУ*. – 2019. - №3. - С. 252-254.
103. Амирханова А.Ш. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты негізінде дәрілік құралдың фармацевтикалық негіздемесін жасау және клиника дейінгі зерттеулер жүргізу: дис. ...док. PhD: 6D074800 – Алматы, 2018. – 158 б.
104. Муканова А.Б. Бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) шөбін сығындылау үшін микротолқынды экстракциялау әдісін қолдану // *Медицина (Алматы)*. – 2019. – №6 (204). – С. 35-39.
105. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы Т. 1. – Алматы: «Жібек Жолы» Баспа үйі, 2008. – 592 б.
106. Захарова Л.М., Дятлов А.В. Определение оптимальных параметров ультразвуковой экстракции при экстрагировании клубеньков стахиса// *Московский государственный университет технологий и управления им.К.Г. Разумовского*.
107. https://studbooks.net/2297395/matematika_himiya_fizika/intensifikatsiya_e_kstraktsionnyh_protsesov_deystviem_ultrazvuka
108. Муканова А.Б., Хрусталеv Д.П., Тягунова О.А., Датхаев У.М., Абдуллабекова Р.М., Ибадуллаева Г.С. Разработка рациональной технологии ультразвукового экстракта из травы *Scabiosa ochroleuca* L. // *Фармация Казахстана*. - 2019. - № 8, - с. 28-31.
109. Георгиш Е.В. Интенсификация процесса тепломассопереноса при экстрагировании биологически активных веществ из растительных материалов в условиях действия микроволнового поля: автореф.дис. ... кан. техн.наук. – Одесса, 2015. – С.181.

110. Zhe-xiong Jin Microwave-assisted extraction of tannins from Chinese herb *Agrimonia pilosa* Ledeb [Text]// *Journal of Medicinal Plants Research*. - 2010. - 4(21). – P. 2229-2234.
111. Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макаров В.Г. Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями // *Международный вестник ветеринарии*. – 2015. - № 1. - С. 103–
112. Лифенцова М.Н., Горпинченко Е.А. Определение острой токсичности препарата роксацин // *Научный журнал КубГАУ*. – 2016. - № 121(07). - С. 1-10.
Doi: 10.21515/1990-4665-121-124.
<https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-ostroy-toksichnosti-preparata-roksatsin>
113. Съедин А.В., Орловская Т.В. Изучение острой токсичности сухих экстрактов из рапса обыкновенного // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2014. – № 8(4). – С. 147-148.
<https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=5734>
114. Гусейнов А.К., Каркищенко В.Н., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Изучение острой токсичности и раздражающего действия лецитина // *Биомедицина*. - 2012. - № 1 - С. 67–73.
<https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-ostroy-toksichnosti-i-razdrazhayuschego-deystviya-letsitina>
115. Короткова Е.И. Вольтамперометрический метод определения суммарной активности антиоксидантов в объектах искусственного и природного происхождения // дисс. на соис. уч. степ. докт. хим. н. – Томск. - 2009.
116. Муканова А.Б., Абдуллабекова Р.М., Датхаев У.М., Ибадуллаева Ғ.С. Бозсары қотырот шөбінің микротолқынды сығындысының антиоксиданттық белсенділігі // *International scientific journal «Global science and innovations 2020: Central Asia»*. Nur-sultan. Kazakhstan. August. - 2020. – p. 86-89.
117. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Tenth Edition*. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. -2015.
118. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. -2018.
119. Clinical Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standard — 9th ed*. CLSI document M2-A9. 26:1. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2006.
120. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Second Edition*. NCCLS document M27-A2 [ISBN 1-56238-469-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA. -2002.

121. Andrews, Jennifer. Determination of Minimum Inhibitory Concentration. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. -2001. 48 Suppl 1. 5-16. 10.1093 / jac / dkf083.
122. Fothergill A.W. Antifungal Susceptibility Testing: Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) Methods. In: Hall G. (eds) *Interactions of Yeasts, Moulds, and Antifungal Agents*. Humana Press. -2012. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-134-5_2.
123. Awanish Kumar, Anubhuti Jha, Chapter 7 - Drug Development Strategies, Editor(s): Awanish Kumar, Anubhuti Jha, *Anticandidal Agents*, Academic Press. -2017. -P. 63-71, ISBN 9780128113110, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811311-0.00007-7>.

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН
 REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
ПАТЕНТ
PATENT
 № 34786
 ӨНЕРТАБЫСҚА / НА ИЗОБРЕТЕНИЕ / FOR INVENTION


 (21) 2019/0589.1
 (22) 15.08.2019
 (45) 25.12.2020

(54) Антирадикалды белсенділігі бар бозсары қотырғ (Scabiosa Ochroleuca L.) шөбінен ультрадыбысты экстракт алу тәсілі
 Способ получения ультразвукового экстракта скэбьозы бледно - желтой (Scabiosa Ochroleuca L.), обладающего антирадикальной активностью
 Method of obtaining an ultrasonic extract of pale yellow Scabiosa (Scabiosa Ochroleuca L.) with antiradical activity

(73) Муканова Арайлым Бейбітқызы (KZ)
 Mukanova Arailym Beibitkyzy (KZ)

(72) Муканова Арайлым Бейбітқызы (KZ) Муканова Арайлым Бейбітқызы (KZ)
 Датхаев Убайдылла Махамбетович (KZ) Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich (KZ)
 Абдуллабекова Раиса Мусулманбековна (KZ) Abdullabekova Raissa Musulmanbekovna (KZ)
 Ибадуллаева Галия Саруарқызы (KZ) Ibadullayeva Galiya Saruarkyzy (KZ)
 Хрусталеv Дмитрий Петрович (KZ) Khrustalev Dmitriy Petrovich (KZ)
 Тягунова Ольга Александровна (KZ) Tyagunova Olga Aleksandrovna (KZ)
 Сүлеймен Ерлан Мәсұлы (KZ) Suleimen Yerlan Melsuly (KZ)
 Искакова Жанар Бактыбайевна (KZ) Iskakova Zhanar Baktymbayevna (KZ)


 ЭЦҚ қол қойылды
 Подписано ЭЦП
 Signed with EDS

Е. Оспанов
 E. Osipov
 Y. Osipov

«Ұлттық интеллекттік меншік институты» РМК директоры
 Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
 Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE


 КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН
 REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
ПАТЕНТ
PATENT
 № 6401
 ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL


 (21) 2021/0786.2
 (22) 03.06.2020
 (45) 10.09.2021

(54) Антирадикалды белсенділігі бар бозсары қотырот (*Scabiosa Ochroleuca L.*) шөбінен микротолқынды экстракт алу тәсілі
 Способ получения микроволнового экстракта скабиозы бледно – желтой (*Scabiosa Ochroleuca L.*) с антирадикальной активностью
 Method for producing microwave extract of cream scabious (*Scabiosa Ochroleuca L.*) with antiradical activity

(73) Муканова Арайлым Бейбитқызы (KZ)
 Mukanova Arailym Beibitkyzy (KZ)

(72) Муканова Арайлым Бейбитқызы (KZ) Mukanova Arailym Beibitkyzy (KZ)
 Абдуллабекова Раиса Мусулманбековна (KZ) Abdullabekova Raissa Musulmanbekovna (KZ)
 Датхаев Убайдила Махамбетович (KZ) Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich (KZ)
 Ибадуллаева Галия Саруаровна (KZ) Ibadullaeva Galiya Saruarovna (KZ)
 Хрусталеv Дмитрий Петрович (KZ) Khrustalev Dmitriy Petrovich (KZ)
 Тягунова Ольга Александровна (KZ) Tyagunova Olga Aleksandrovna (KZ)


 ЭЦҚ кол қойылды
 Подписано ЭЦП
 Signed with EDS

Е. Оспанов
 Е. Оспанов
 Y. Osipanov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМҚ директоры
 Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
 Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE

БЕКІТІЛДІ
 Фармация мектебінің деканы
 И.В. Лосева

« _____ » _____ 20__ ж.


КЕЛІСІЛДІ

ШЖҚ РМК «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау Ұлттық орталығы» ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті

« _____ » _____ 20__ ж.

БҰЙРЫҚ

«ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті» РМУ « _____ » _____ 20__ ж.
 № _____

НОРМАТИВТІ ҚҰЖАТ**Фармацевтикалық субстанцияның атауы:**

Бозсары қотыроттың (*Scabiosa ochroleuca* L.) ультрадыбысты спиртті экстракты

Ультразвуковой спиртовой экстракт Скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca* L.)

Өндіруші ұйымның атауы және елі: «Қарағанды медицина университеті» КеаК, Қазақстан

Тіркеу куәлігінің несінің аты мен елі: «Қарағанды медицина университеті» КеаК, Қазақстан

Қаптама ұйымының атауы мен елі: «Қарағанды медицина университеті» КеаК, Қазақстан

ҚР НҚ № _____

Кіріспе кезеңі бастап белгіленеді « _____ » _____ 20__ ж.

Алғаш рет таныстырылды « _____ » _____ 20__ ж.

дейін жарамды « _____ » _____ 20__ ж.

РЕСМИ БАСЫЛЫМ

ҚАЙТА БАСЫП ЖАСАУҒА РҰҚСАТ ЕТІЛМЕЙДІ.

БЕКІТІЛДІ
Фармация мектебінің деканы
И.В. Лосева



«__» _____ 20__ ж.

КЕЛІСІЛДІ

ШЖҚ РМК «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау Ұлттық орталығы» ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті

БҮЙРЫҚ

«ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті» РМУ «__» _____ 20__ ж.

№ _____

«__» _____ 20__ ж.

НОРМАТИВТІ ҚҰЖАТ

Фармацевтикалық субстанцияның атауы:

Бозсары қотыроттың (*Scabiosa ochroleuca* L.) микротолқынды спиртті экстракты

Микроволновой спиртовой экстракт Скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca* L.)

Өндіруші ұйымның атауы және елі: «Қарағанды медицина университеті» КеаҚ, Қазақстан

Тіркеу куәлігінің иесінің аты мен елі: «Қарағанды медицина университеті» КеаҚ, Қазақстан

Қаптама ұйымының атауы мен елі: «Қарағанды медицина университеті» КеаҚ, Қазақстан

ҚР НҚ № _____

Кіріспе кезеңі бастап белгіленеді «__» _____ 20__ ж.

Алғаш рет таныстырылды «__» _____ 20__ ж.

дейін жарамды «__» _____ 20__ ж.

РЕСМИ БАСЫЛЫМ

ҚАЙТА БАСЫП ЖАСАУҒА РҰҚСАТ ЕТІЛМЕЙДІ.

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ



«БЕКІТІЛДІ»

Фармация мектебінің деканы

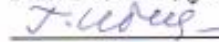
И.В.Лосева


2021ж.

Бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) (Скабиоза бледно-желтая)
ультрадыбысты спиртті экстрактын алуды өндірудің
ЗЕРТХАНАЛЫҚ РЕГЛАМЕНТІ

Келісілген:

Ғылыми кеңесшілер:
PhD Ф.С.Ибадуллаева


фарм.ғ.д., профессор
У.М.Датхаев



фарм.ғ.д., профессор
Р.М.Абдуллабекова

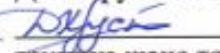


« » _____ 2021ж.

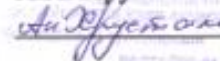
Орындаушылар:

PhD докторант
А.Б.Муканова


х.ғ.д., профессор.
Д.П. Хрусталева


техника және технология магистрі,
оқытушы-тағылымгер

А.А. Хрусталева



« » _____ 2021ж.




Қарағанды, 2021


«Қарағанды медицина университеті» КеаҚ



Бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) (Скабиоза бледно-желтая)
микротолқынды спиртті экстрактын алуды өндірудің
ЗЕРТХАНАЛЫҚ РЕГЛАМЕНТІ

Келісілген:
Ғылыми кеңесшілер:
PhD F.C.Ибадуллаева



фарм.ғ.д., профессор
У.М.Датхаев

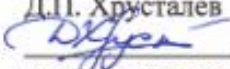

фарм.ғ.д., профессор
Р.М.Абдуллабекова

« » 2021ж.

Орындаушылар:

PhD докторант
А.Б.Муканова


х.ғ.д., профессор.
Д.П. Хрусталеv


техника және технология магистрі,
оқытушы-тағылымгер
А.А. Хрусталева



Қарағанды, 2021

г.Алматы АКТ ВНЕДРЕНИЯ № _____
« ____ » _____ 20 ____ г.

результатов PhD диссертационной работы Муқановой А.Б.

1. **Наименование:** внедрение технологии способа получения густого экстракта с применением микроволн из травы *Scabiosa ochroleuca* L.
2. **Название организации:** ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», г.Алматы, ул.Шухова 37/2.
3. **Область применения:** фармация, в области технологии лекарственных средств.
4. **Основное содержание внедрения,** разработанного в рамках PhD диссертационной работы, посвященной способу получения экстракта скабиозы бледно-желтой с применением микроволнового воздействия. Способ состоит из следующих технологических стадий: подготовка флаконов и укупорочных средств, подготовка ингредиентов, приготовление экстракта, отстаивание, фильтрация, сгущение, маркировка и упаковка.

Надземную часть скабиозы бледно-желтой измельчают на траворезке, размер измельченного сырья - от 3 до 5 мм. Регламентируемое количество измельченного сырья загружают с экстрактор, заливают рассчитанным количеством спирта этилового 70%, с учетом коэффициента поглощения, настаивают в течение 24 ч., проводят экстракцию методом мацерации с применением микроволнового воздействия мощностью 360 Вт в течение 3 минут (патент на полезную модель №6401 от 10.09.2021г). Полученный полупродукт отстаивают в течении 24 часов, отделяют от балластной массы, подвергают трехступенчатой фильтрации, упаривают в роторном вакуумном испарителе при заданных параметрах: температура 45 °С, скорость вращения 80-100 об/мин, вакуум 0,1 МПА и фасуют во флаконы из стекла для фармацевтического применения.

5. **Формы и методы внедрения:** разработан способ получения экстракта с применением микроволнового воздействия из травы *Scabiosa ochroleuca* L. позволяющий получить качественную продукцию, соответствующую фармакопейным требованиям. На основании полученных данных разработан технологический регламент производства.

6. **Эффективность внедрения:** расширение ассортимента растительных субстанций, ориентирование на импортозамещение и обеспечение отечественной промышленности растительными субстанциями фармакопейного качества.

Директор ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ» _____ Коржумбаев А.А.





БЕКІТЕМІН

«С.Д.Асфендияров атындағы
Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ
академиялық қызметі бойынша проректоры

К.Ж.Байльдинова

« » 2021ж.

«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ
PhD докторанты Муканова Арайлым Бейбитқызының ғылыми-зерттеу
жұмыстарының нәтижелерін оқу үрдісіне енгізу

АКТЫ

PhD диссертациялық жұмыстың тақырыбы: «Бозсары қотырот (*Scabiosa
ochroleuca* L.) шөбінен жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық
негіздемесін жасау»

Ұсыныстың атауы: "Фармацевтикалық өндіріс технологиясы" мамандығының 4 курс студенттері үшін "Фармацевтикалық өндіріс менеджменті", "Фармацевтикалық өнеркәсіп экономикасы" пәндері бойынша "Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация" кафедрасының оқу процесіне *Scabiosa ochroleuca* экстрактары өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесін оңтайландыру және енгізу.

Ұйым, автор:

- КеАҚ «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті»;
-«6D110400- Фармация» мамандығы бойынша PhD докторанты Муканова Арайлым Бейбитқызы.

Қолдану аймағы: Фармацевтикалық өндіріс менеджменті, фармацевтикалық өнеркәсіп экономикасы, фармация.

Енгізу формасы: Зерттеу материалы фармацевтикалық өнеркәсіпке жаңа тиімділігі жоғары дәрілік заттарды әзірлеу үшін *Scabiosa ochroleuca* экстрактары өндірісінің технико-экономикалық негіздемесі шеңберінде кафедраның ғылыми-білім беру бағдарламасына енгізілді.

Енгізу тиімділігі: ұсынылып отырған зерттеу материалы өндірістің техникалық-экономикалық негіздемесіне тәсілдерді анықтауға, экономика және фармацевтикалық өндіріс менеджменті саласындағы мамандарды даярлау деңгейін арттыруға мүмкіндік береді.

Енгізуді жүргізіп отырған ұйымның ұсынысы мен ескертуі: Жок.

Орындаушы:

Фармацияның ұйымдастырылуы,
басқарылуы және экономикасы
және клиникалық фармация
кафедрасының меңгерішісі

PhD, қауымдас.проф. Жакипбеков К.С.

«01» 10 2021ж.



УТВЕРЖДАЮ

Декан Школы фармации

И.В. Лосева

2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы
НАО «Медицинский университет Караганды»

г. Караганда

Наименование для предложения: оптимизация и внедрение технологии ультразвукового и микроволнового экстракта *Scabiosa ochroleuca* L.

Тема PhD диссертационной работы: «*Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау»

Учреждение, автор: НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», специальность 6D110400 – «Фармация» PhD докторант Муканова Арайлым Бейбитқызы

Область применения: фармация, технология фармацевтического производства, технология лекарственных форм.

Форма внедрения: практическое применение ультразвукового и микроволнового экстракта из надземной части лекарственного растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L.

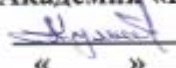
Эффективность внедрения: предлагаемая технология позволяет получить ультразвуковые и микроволновые экстракты из надземной части лекарственного растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. для разработки новых высокоэффективных лекарственных средств для фармацевтической промышленности.

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрение:
Нет

Охраноспособность объекта: патент на изобретения (№ 34786 «Антирадикалды белсенділігі бар бозсары котырот (*Scabiosa Ochroleuca* L.) шөбінен ультрадыбысты экстракт алу тәсілі», зарегистрирован в Государственном реестре изобретения Республики Казахстан от 25.12.2020 года. Положительный результат формальной экспертизы по способу получения микроволнового экстракта и его антирадикальной активности №2020/0373.1

Ответственные за внедрение, исполнитель:

От НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»	От НАО «Медицинский университет Караганды»
Научный консультант: PhD Г.С. Ибадуллаева д.фарм.н., проф. У.М.Датхаев « » 2021г.	Научный консультант: д.фарм.н., проф. Р.М.Абдуллабекова « » 2021г.
Исполнитель: PhD докторант А.Б.Муканова « » 2021г.	д.х.н., профессор Д.П.Хрусталева магистр техники и технологии, преподаватель стажер А. А.Хрусталева « » 2021г.

УТВЕРЖДАЮ
Зав.кафедрой
фармацевтических дисциплин
ЧУ Академия «Bolashaq», к.м.н.
 **А.К. Султанов**
 « ___ » _____ 2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

г. Караганда

Наименование для предложения: Результаты диссертационного исследования на тему «*Scabiosa ochroleuca* L. шөбінен жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау»




Кем предложен, адрес исполнителя: PhD докторант Муканова Арайлым Бейбитқызы, специальность 6D110400 – «Фармация» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»,

Область применения: Фармация

Где и когда внедрено: кафедра фармацевтических дисциплин ЧУ Академия «Bolashaq», используются с 2021 г.


Эффективность внедрения: предлагаемое внедрение полезно для проведения учебных занятий и научно-исследовательских работ в области разработки технологии, спецификации качества, стандартизации экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L., определение стабильности и срока годности, что может быть полезно в преподавании дисциплины «Технология лекарственных форм», которые реализуются для студентов образовательных программ по специальности «Фармация».

Ответственные за внедрение, исполнитель:

От НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»	От ЧУ Академия «Bolashaq»
Научные консультанты: _____ PhD Ибадуллаева Г.С. _____ д.фарм.н., проф. У.М.Датхаев  _____ д.фарм.н., проф. Р.М.Абдуллабекова « ___ » _____ 2021г.	Доцент кафедры фармацевтических дисциплин, к.х.н.:  _____ А.К.Калдыбаева « ___ » _____ 2021 г.
Исполнитель: _____ PhD докторант А.Б.Муканова « ___ » _____ 2021г.	Старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, магистр естественно-педагогических наук:  _____ А.С. Байлен « ___ » _____ 2021 г.



 Подпись заверяю

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальная этическая комиссия (ЛЭК)	Білімгерлерге

Заключение

Локальная этическая комиссия (ЛЭК)

НАО «Казакский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»

1.	ФИО докторанта	Муканова Арайлым Бейбиткызы
2.	Специальность (образовательная программа) докторантуры	«6D110400 - Фармация»
3.	Период обучения в докторантуре	2018-2021 г.
4.	Тема диссертации, дата утверждения	Тема диссертации: «Бозсары котырот (<i>Scabiosa ochroleuca L.</i>) шобінен жана фитопрепараттардын фармацевтикалык негіздемесін жасау» Дата утверждения: Протокол №2 Научного Комитета от 22.11.2018 г.
5.	Данные о научных консультантах – Ф.И.О. (при его наличии), должности и места работы, ученые степени, гражданство	Научные руководители: Ибадуллаева Г.С. – PhD; Датхаев У.М.- д.фарм.н., профессор; Абдуллабекова Р.М. - д.фарм.н., профессор;
6.	Объекты исследования	экстракт
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»		
	Лақауындағы этикалық комиссия (ЛЭК)	Түркістан облысы	Тарауы: 1 Қаулауы: 10-7

<p>9. Каким образом проводилась защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования (в случае наличия объектов живой природы и среды обитания)?</p>	<p>Защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования проводилась по соблюдению руководств по проведению доклинических исследований лекарственных средств по Миронову А.Н.</p>
--	--

Заместитель председателя ЛЭК

 Ф.Салиев

Секретарь ЛЭК

 Р.Онгалова

