

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

УДК 615.451.16:582.675

Қолжазба құқығында

ОРЫНБЕКОВА САУЛЕ ОРАЗМУХАНҚЫЗЫ

**Адонис (*Adonis L.*) тұқымдасының кейбір түрлерінен фитосубстанциялар
алудың теориялық және тәжірибелік аспектілері**

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия (PhD) докторы
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілері:
фарм.ғ.д., профессор Сакипова З.Б.,
м.ғ.д., профессор Нургожин Т.С.
Шетелдік кеңесші:
PhD, қауым. проф. Fabio Boylan

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2025

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	5
	КІРІСПЕ.....	7
1	АДОНИС ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІН ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ РЕТІНДЕ ПАЙДАЛАНУДЫҢ ТЕОРИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ.....	13
1.1	Адонис туысы өсімдіктерінің ботаникалық сипаттамасы және географиялық таралуы.....	13
1.2	Адонис туысы өсімдіктерін зерттеудің өзекті бағыттары.....	17
1.3	Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының сапасына қойылатын фармакопоялық талаптар: салыстырмалы талдау аспектісі.....	26
1.4	ГАСР шеңберінде өсімдіктерді культивациялау – дәрілік өсімдіктер өндірісін ауқымдау мүмкіндігі ретінде.....	34
	Бірінші бөлім бойынша тұжырым.....	39
2	МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР.....	41
2.1	Зерттеудің материалдары.....	41
2.2	Зерттеудің әдістері	45
3	ТЯНЬ-ШАНЬ АДОНИСІ МЕН ЖАЗҒЫ АДОНИС ШИКІЗАТТАРЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯЛАРЫН СТАНДАРТТАУ.....	57
3.1	Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис шөбінің морфологиялық және анатомиялық белгілерін салыстырмалы аспекте зерттеу.....	57
3.2	Тянь-шань адонисі мен жазғы адонистің шикізаттарының химиялық құрамын салыстырмалы талдау.....	64
3.2.1	Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис өсімдік шикізаттарындағы биологиялық белсенді заттарды сапалық анықтау.....	64
3.2.2	Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис өсімдіктерінен әртүрлі компоненттерді экстракциялау үшін еріткіштердің тиімділігін салыстырмалы талдау.....	66
3.2.3	Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис сығындыларының химиялық құрамын жоғары тиімділікті сұйықтықтық хроматография–электроспрей ионизациясы–квадрупольді масс-спектрометрия (HPLC/ESI-QTOF-MS/MS) әдісімен зерттеу.....	68
3.2.4	Тянь-шань адонисі сығындысынан изокверцитринді бөлу, тазарту және идентификациялау.....	75
3.2.5	Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис өсімдіктері сығындыларының аминқышқылдық және май қышқылдық құрамын талдау.....	77

3.3	Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының сапасын бағалау және стандарттау.....	81
3.4	Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімдерін белгілеу.....	88
	Үшінші бөлім бойынша тұжырым.....	89
4	ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯЛАРЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІК ПРОФИЛІН ЗЕРТТЕУ.....	93
4.1	Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігін <i>in vivo</i> әдісімен бағалау.....	93
4.2	Тянь-шань адонисі өсімдік фармацевтикалық субстанциясының фармакологиялық белсенділік профилін зерттеу.....	99
4.3	Жазғы адонис өсімдік фармацевтикалық субстанциясының антиоксиданттық белсенділігін зерттеу.....	103
	Төртінші бөлім бойынша тұжырым.....	104
5	ГАСР ТАЛАПТАРЫНА СӘЙКЕС ТЯНЬ-ШАНЬ АДОНИСІН КУЛЬТИВАЦИЯЛАУДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ ЖӘНЕ ТЕХНИКА-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ.....	106
5.1	Адонис туысы өсімдіктерінен өсімдік фармацевтикалық субстанциясын жасау әдіснамасы.....	106
5.2	Тянь-шань адонисін дәрілік мақсатта өсірудің технологиялық негіздері және онтогенетикалық даму сатылары.....	108
5.3	Дәрілік өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау технологиясын әзірлеу.....	112
5.4	Өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алудың техника-экономикалық негіздемесін әзірлеу.....	116
	Бесінші бөлім бойынша тұжырым.....	118
	ҚОРЫТЫНДЫ.....	120
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	123
	ҚОСЫМШАЛАР.....	132

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Аталған диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылды:

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі № 360-VI ҚРЗ Кодексі

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

WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ).

CPMP/ICH/2736/99. ICH Topic Q 1 A (R2). Жаңа дәрілік субстанциялар мен дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу бойынша нұсқаулық.

ҚР ДСМ 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 «Дәрілік заттарды өндірушінің тұрақтылықты зерттеуді, сақтау мерзімін белгілеуді және дәрілік заттарды қайта бақылауды жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығы.

ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 «Дәрілік заттар өндірушісінің дәрілік заттарға сараптама жүргізу кезінде сапа бойынша нормативтік құжатты әзірлеу және оны мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығы.

Қазақстан Республикасы Президентінің 2024 жылғы 30 шілдедегі № 611 Жарлығы «Қазақстан Республикасының 2029 жылға дейінгі Ұлттық даму жоспарын бекіту және Қазақстан Республикасы Президентінің кейбір жарлықтарының күші жойылды деп тану туралы»

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 «Өсімдік шикізатын өсіру, жинау, өңдеу және сақтау бойынша тиісті практика қағидаларын бекіту туралы» шешімі.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

BP	- Британ фармакопеясы (British Pharmacopoeia)
CEF	- бұл әртүрлі құрылғылар мен химиялық деректерді талдау бағдарламалық жасақтамалары (мысалы, масс-спектрометрия (MS) немесе хроматография) арасында ақпарат алмасуды қамтамасыз етуге арналған арнайы құрылымдалған деректер форматы.
Crk	- Процесс жарамдылығының индексі (технологиялық процестің расталған сапасы)
EMA	- Еуропалық дәрілік заттарды бағалау агенттігі (European Medicines Evaluation Agency)
EP	- Еуропалық фармакопея (European Pharmacopoeia)
GACP	- Өсімдік шикізатын өсіру және жинау бойынша тиісті практика (Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin)
GHP	- Германия гомеопатиялық фармакопеясы (German Homoeopathic Pharmacopoeia)
HPI	- Үндістан гомеопатиялық фармакопеясы (Homoeopathic Pharmacopoeia Of India)
HPLC	- Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография
HPLC/ESI-QTOF-MS/MS	- Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография-электроспрей ионизациясы-квадрупольды масс-спектрометрия
ICH	- Халықаралық үйлестіру конференциясы (International Conference for Harmonisation)
IL-1 β	- интерлейкин-1 бета (Interleukin-1 beta)
IL-6	- интерлейкин-6 (Interleukin-6)
IP	- Үндістан фармакопеясы (Indian Pharmacopoeia)
JP	- Жапония фармакопеясы (Japanese Pharmacopoeia)
PF	- Француз фармакопеясы (Pharmacopée Française)
PPFD	- температура режимі мен фотосинтетикалық белсенді сәуле ағынының деңгейі
PPRC	- Қытай Халық Республикасының фармакопеясы (Pharmacopoeia of The People's Republic of China)
RAW	вирусты лейкоз негізінде алынған тышқанның макрофаг тәрізді жасушалық желісі
TNF- α	- Ісік некрозының альфа факторы (Tumor Necrosis Factor alpha)
USP	- Америка Құрама Штаттарының фармакопеясы (United States Pharmacopoeia)
ББЗ	- Биологиялық белсенді зат
БР МФ	- Беларусь Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы

ГХЦГ	-	гексахлоран	
ДДҰ	-	Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы	
ДЗ	-	Дәрілік зат	
ДӨ	-	Дәрілік өсімдік	
ДӨШ	-	Дәрілік өсімдік шикізаты	
ЕАЭО	-	Евразия экономикалық одағы	
ЖҚХ	-	Жұқа қабатты хроматография	
КСРО МФ	-	Кеңес Социалистік Республикалар Одағының Мемлекеттік Фармакопеясы, XI басылым	
ҚБЭ	-	Қос байланыстар эквиваленттері	
ҚазҰМУ	-	Қазақ Ұлттық медицина университеті	
ҚР МФ	-	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы	
ЛПС	-	Липополисахарид	
МҚМЭ	-	Май қышқылдарының метил эфирлері	
ГОСТ	-	Мемлекеттік салалық стандарт	
НҚ	-	Нормативтік құжат	
ПЖҚХ	-	Препараттық жұқа қабатты хроматография	
РФ МФ	-	Ресей Федерациясының Мемлекеттік Фармакопеясы, XIV басылым	
ЭЫДҰ	-	Экономикалық ынтымақтастық және даму ұйымы	

КІРІСПЕ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасының (ҚР) денсаулық сақтау және медицина саласындағы мемлекеттік саясатының басым бағыттарының бірі қоғамдық денсаулықты нығайту болып табылады. 2020-2025 жылдарға арналған фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың кешенді жоспарына (ҚР Премьер-Министрінің 2020 жылғы 6 қазандағы №132-р өкіміне енгізілген өзгерістер мен толықтырулар, IV бөлім, 30-тармақ) сәйкес, ҚР аумағында өсетін дәрілік өсімдіктерді пайдалану арқылы дәрілік заттар өндірісін ұйымдастыру аса маңызды міндеттердің бірі болып табылады [1].

Фармацевтикалық өнеркәсіптің стратегиялық дамуы мен халықтың дәрілік заттарға қолжетімділігін қамтамасыз ету үшін, өсімдік шикізатынан алынатын дәрілік препараттарды қоса алғанда, сапасы мен қауіпсіздігі дәлелденген дәрілік құралдарды әзірлеуге бағытталған ғылыми-тәжірибелік зерттеулер кешенін жүргізу қажет.

Отандық фармацевтикалық нарықтың дәрілік заттар импортына тәуелділігін жүйелі түрде төмендету мақсатында, отандық табиғи ресурстарды неғұрлым тиімді пайдалану, өсімдік шикізатынан жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды әзірлеу GxP талаптарына сәйкес жүзеге асырылуы көзделеді. Дәрілік өсімдіктерді мәдени жағдайда өсіру табиғи ресурстарды ұтымды пайдалануға, жабайы өсетін өсімдіктерге тәуелділікті азайтуға және фитопрепараттарды тұрақты өндіру мүмкіндігін қамтамасыз ету жолы. Сонымен қатар, өсірілетін өсімдік шикізаты мақсатты биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) ең жоғары мөлшерін алу үшін бейімделуі мүмкін, бұл өндірістік процестің тиімділігін арттырады.

Өсімдік шикізаты түрлерінің номенклатурасын кеңейту және дәрілік заттар жасауға арналған субстанциялардың толық циклін әзірлеу фармацевтикалық зерттеулердің болашағы зор бағыты болып табылады. Осы тұрғыда Қазақстан аумағында өсетін Тянь-шань адонисі (*Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch.) мен жазғы адонис (*Adonis aestivalis* L.) ерекше ғылыми қызығушылық тудырады. Жоғарыда аталған түрлер биологиялық белсенді заттардың құнды көздері болып табылып, халық медицинасында қабынуға қарсы, кардиотоникалық, седативтік, диуретикалық және құрысуға қарсы құрал ретінде кеңінен қолданылғанына қарамастан, қазіргі уақытта олар жеткілікті деңгейде зерттелмеген.

Аталған өсімдіктерден дәрілік препараттар өндіруге арналған тұрақты шикізат базасын құру және өсімдік шикізатының сапасын тұрақты деңгейде қамтамасыз ету үшін бұл дәрілік өсімдіктерді GACP талаптарына сәйкес өсіру, жинау, өңдеу және сақтау жөніндегі тиісті практикаға сай мәдени жағдайда өсіру қажет. Дәрілік өсімдік шикізатын мәдени жағдайда өсіру өсімдіктерді өсіру жағдайларын бақылауға, сапалы шикізат алуға, сондай-ақ климаттық және маусымдық өзгерістер сияқты табиғи факторлардың олардың химиялық құрамына әсерін барынша азайтуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бұл тәсіл мақсатты ББЗ ең жоғары мөлшерін алуға бейімделген өсімдіктерді өсіруге жол

ашады.

Өсімдік шикізатынан фармацевтикалық субстанцияны әзірлеу ғылыми негізделген тұжырымдама мен дұрыс құрылымдалған әдістемені қажет ететін көп кезеңді үдеріс болып табылады. Бұл үдеріс GxP талаптарына сәйкес мақсатты өнімнің сапасын, қауіпсіздігін және қайталанғыштығын қамтамасыз ету үшін стандартты рәсімдерді және тәуекелге бағдарланған тәсілді қолдануға негізделеді.

Зерттеу мақсаты: *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын алу технологиясы мен әдістемесін эксперименталды-теориялық тұрғыдан негіздеу және қауіпсіздігі мен фармакологиялық белсенділік профилін анықтау.

Зерттеу міндеттері:

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік шикізаттарына салыстырмалы фармакогностикалық талдау жүргізу;

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын стандарттау және тұрақтылығын зерттеу;

- Алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігі мен фармакологиялық белсенділік профилін анықтау;

- *Adonis* L. туысы өкілдерінің негізінде өсімдік фармацевтикалық субстанцияны әзірлеудің толық циклді әдістемесін жасау;

- *A. tianschanica* өсімдігін өсіру технологиясын әзірлеу және өсімдік фармацевтикалық субстанциясы өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеу объектілері: *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch. шөбі және *Adonis aestivalis* L. шөбі.

Зерттеу пәні: өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын әзірлеу: өсімдік шикізатының морфологиялық-анатомиялық диагностикалық белгілері мен химиялық құрамын кешенді зерттеу, стандарттау, тұрақтылықты, қауіпсіздікті және фармакологиялық белсенділік бейінін зерттеу, өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алудың толық циклінің әдіснамасын әзірлеу және өсімдік фармацевтикалық субстанциясын өндірудің техникалық-экономикалық негіздемесі.

Зерттеу әдістері: ақпараттық-аналитикалық, стандартты фармакопоялық және фармакопоялық емес әдістер (физикалық, физика-химиялық, фармацевтикалық-технологиялық, фармакологиялық, биологиялық, статистикалық), сондай-ақ агротехникалық әдістер.

Ғылыми жаңалығы.

Алғаш рет:

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* дәрілік өсімдік шикізаттарына фармакогностикалық талдау шеңберінде морфологиялық және анатомиялық диагностикалық белгілері анықталды.

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* сығындыларына жоғары тиімділікті сұйықтықтық хроматографияны электроспрей иондануымен және квадрупольді тандемді масс-спектрометриямен (HPLC/ESI-QTOF-MS/MS) үйлестіре отырып,

фитохимиялық талдау жүргізілді. Бұл әдіс массаны жоғары дәлдікпен және сезімталдықпен анықтау мүмкіндігімен ерекшеленеді. Жоғары ажыратымдылықтағы масс-спектрометрияны оң және теріс иондану режимдерінде, сондай-ақ әртүрлі фрагментация деңгейлері мен соқтығысу энергияларында қолдану нәтижесінде нақты хроматограммалар мен ақпаратқа бай фрагментация спектрлері алынды.

Сығынды компоненттерінің идентификациясы негізінен теріс иондану режимінде жүргізілді, себебі бұл режим полифенолды қосылыстардың көптүрлілігін және жақсы иондануын қамтамасыз етті. Оң иондану режимі жүрек гликозидтерінің іздік мөлшерін анықтауға мүмкіндік берді.

Нәтижесінде *A. tianschanica* сығындысынан 27 қосылыс анықталды, олардың құрамына флавоноидтар (изокверцитрин, кемпферол және оның туындылары, адонивернит, синапоилсапонарин, изоориентин, изовитексин, ориентин, ориентиннің глюкозиді, витексин, лютеолиннің гликозиді), органикалық спирт (адонитол), жүрек гликозидтері (строфантин, цимарин), сондай-ақ құрамында гексоза мен тетроз қалдықтары бар екі белгісіз флавоноидты гликозид кірді. *A. aestivalis* сығындысынан 21 қосылыс анықталды, оның ішінде флавоноидтар (изокверцитрин, кемпферол және оның туындылары, изоориентин, изовитексин, ориентин, ориентиннің глюкозиді, витексин, лютеолиннің гликозиді), органикалық спирт (адонитол), жүрек гликозидтері (строфантин, цимарин), органикалық қышқылдар (малеин және лимон қышқылдары), май қышқылдары (гидроксипальмитин қышқылы, конъюгацияланған линол қышқылы) және басқа да биологиялық белсенді қосылыстар анықталды.

Екі түрдің де сығындыларында жүрек гликозидтері өте аз мөлшерде – тек іздері ретінде ғана анықталды. Сонымен қатар, екі үлгіде де *Adonis* L. туысының хемотаксономиялық жүйесінде диагностикалық маңызы бар маркерлі қосылыс - адонитол сенімді түрде идентификацияланды.

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігі, сондай-ақ цитотоксикалық әсерінің жоқтығы анықталды (Қосымша А).

- Флавоноидты қосылыстарға бай *A. tianschanica* түрінің қабынуға қарсы әсері анықталды. HSCCC (жоғары жылдамдықты қарсы ағынды хроматография) әдісімен бөлінген изокверцитрин қосылысы ^1H -ЯМР және ^{13}C -ЯМР спектрлерінің талдауы негізінде идентификацияланды. Бұл қосылыстың липополисахаридтер (ЛПС) әсерінен туындайтын азот тотығының (NO) түзілуін тежейтіні және IL-6, TNF- α және IL-1 β секілді қабынуға қарсы цитокиндердің деңгейін төмендету арқылы қабынуға қарсы белсенділік танытатыны дәлелденді.

- *A. aestivalis* түрінің антиоксиданттық белсенділігі DPPH ($\text{IC}_{50} = 14.07 \pm 0.10$ мкг/мл), ABTS ($\text{IC}_{50} = 10.75 \pm 0.11$ мкг/мл) және CUPRAC ($A_{0.5} = 45.00 \pm 0.88$ мкг/мл) әдістері арқылы зерттелді. Жазғы адонистің антиоксиданттық белсенділігі стандартты қосылыстар – α -токоферол (12.75 мкг/мл) және ВНТ (16.77 мкг/мл) белсенділігімен салыстырмалы деңгейде екені анықталды.

- GxP және ICH (Q9, Q10, Q11) тұжырымдамалары негізінде *Adonis L.* туысы өсімдіктерінен фармацевтикалық субстанциялар жасаудың толық циклінің әдістемесі әзірленді. 2025 жылғы 21 қаңтарда авторлық құқықпен қорғалатын объектілер туралы мәліметтерді мемлекеттік тізілімге енгізу туралы №53681 куәлік алынды (Қосымша Б).

- *A. tianschanica* өсімдігін GACP талаптарына сәйкес өсіру технологиясы әзірленді. «*Adonis L.* туысы өсімдіктерін фитоинтродукциялау әдісіне» №7727 патент алынды (Қосымша В).

Диссертациялық зерттеудің қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдары:

– *A. tianschanica* және *A. aestivalis* дәрілік өсімдік шикізатына жүргізілген кешенді фармакогностикалық зерттеу нәтижелері: фитохимиялық, морфологиялық-анатомиялық зерттеулер және стандарттау тәсілдерін әзірлеуге бағытталған сынақтар;

– Қабынуға қарсы және антиоксиданттық белсенділікке ие *A. tianschanica* және *A. aestivalis* шикізаты негізінде өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын алу технологиясын әзірлеудің эксперименталды-теориялық негіздемесінің нәтижелері;

– *A. tianschanica* өсімдігін культивациялау нәтижелері және өсімдік фармацевтикалық субстанциясын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі.

Зерттеудің практикалық маңызы:

A. tianschanica дәрілік өсімдік шикізатын өсіру, жинау, дайындау және сақтау технологиясы «FitOleum» ЖШС-нің өндірістік базасында енгізілді, енгізу туралы акт №1, 2025 жылғы 28 мамыр (Қосымша Г).

Сапаның заманауи тұжырымдамасы (GxP және ICH (Q9, Q10, Q11)) шеңберінде «Тянь-шань адонисін өсіру, жинау, кептіру және сақтау» бойынша стандартты операциялық рәсім (COP) әзірленді (Қосымша Д).

ҚР «Фармакопоялық дәрілік өсімдіктер түрлерінің тізбесі» жобасына *A. tianschanica* және *A. aestivalis* түрлерін енгізу арқылы адонис өсімдігінің фармакопоялық түрлер номенклатурасы кеңейтілді.

Нормативтік-техникалық құжаттама жобалары әзірленді:

– «Тянь-шань адонисі шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алудың технологиялық регламент;

– «Тянь-шань адонис шөбі» және «Жаздық адонис шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының сапа спецификациялары жасалды (Қосымшалар Ж, И, К).

«С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КеАҚ-ның фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасында «Жүрек гликозидтері мен флавоноидтар қамтитын өсімдіктерге қойылатын фармакопоялық талаптардың салыстырмалы талдауы» (енгізу туралы акт №2, 01.02.2023 ж.) және «*Adonis L.* туысына жататын өсімдіктерден өсімдік текті фармацевтикалық субстанция әзірлеу әдістемесі» (енгізу туралы акт №3, 27.10.2023 ж.) тақырыптары оқу үдерісіне енгізілді (Қосымшалар Л, М).

Люблин медициналық университетінің микробиология кафедрасы базасында фитохимиялық талдау нәтижелері мен фармакологиялық белсенділік профилін айқындау деректері оқу үдерісіне енгізілді (Қосымша Н).

Қазақстан Республикасы, Есік қаласындағы «FitOleum» ЖШС кәсіпорнында өсімдікті өсіру арқылы өсімдік фармацевтикалық субстанция өндірудің техника-экономикалық негіздемесі әзірленді.

Автордың жеке үлесі.

Ізденуші отандық және шетелдік ғылыми әдебиеттер бойынша дербес талдау жүргізіп, мәліметтерді жүйеледі, сондай-ақ диссертациялық жұмыс шеңберінде эксперименттік зерттеулердің толық кешенін жүзеге асырды. Зерттеу нәтижелері мен қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдардың сенімділігі зертханалық және өндірістік жағдайларда заманауи жабдықтар мен инновациялық әдістерді қолдану арқылы алынған ауқымды эксперименттік деректермен расталады.

Жұмыс апробациясы

Диссертациялық жұмыстың негізгі қағидалары келесі конференциялар материалдарында баяндалып, жарияланды: VI Халықаралық қатысумен өткен Бүкілресейлік ғылыми-тәжірибелік конференция «Ұлт денсаулығындағы инновациялар» (Санкт-Петербург қ., Ресей, 2018 ж.); Халықаралық қатысумен өткен VII ғылыми-тәжірибелік конференция «Фармация мен стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға» (Алматы қ., 2018 ж.); Жас ғалымдар мен студенттердің VI Халықаралық ғылыми конференциясы «Биология, медицина және фармацияны дамытудың келешегі» (Шымкент қ., 2018 ж.); IV Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Global science and innovations 2019: Central Asia» (Астана қ., 2019 ж.); Жас ғалымдар мен студенттердің XIV халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы, 2019–2021 жылдарға арналған «Ауыл, туризм және халық қолөнері жылдарына» арналған «Ғылыми пікірталас: Медицинадағы өзекті мәселелер, жетістіктер мен инновациялар» (Душанбе қ., Тәжікстан, 2019 ж.); IV Халықаралық ғылыми конференция «Scientific Discoveries» (Карловы Вары, Чехия – Мәскеу, Ресей, 2019 ж.); Студенттерге, жас ғалымдарға және оқытушыларға арналған халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Ақанов оқулары: Халық денсаулығын қамтуда бастапқы медициналық-санитариялық көмектің рөлі» (Алматы қ., 2019 ж.).

Жарияланымдар туралы мәліметтер

Зерттеу нәтижелері бойынша 13 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Scopus және Web of Science Core Collection дерекқорларына (Q2 квартиль) кіретін халықаралық рецензияланған ғылыми журналда мақала – 1 (қосымша М);
- ҚР Білім және ғылым министрлігінің білім беру және ғылым сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда мақалалар – 4;
- халықаралық ғылыми-практикалық конференцияларда (Чехия, Ресей, Тәжікстан, Қазақстан) баяндамалар тезистері – 7;
- ҚР пайдалы модельге арналған патенті – 1;
- авторлық құқықпен қорғалатын объектілер туралы мәліметтерді мемлекеттік тізілімге енгізу туралы куәлік – 1.

Зерттеу міндеттерінің ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы

Диссертациялық жұмыс 2020-2025 жылдарға арналған фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың Кешенді жоспарын іске асыру аясында, «Қазақстан флорасына этнофармацевтикалық зерттеу» бастамалық жобасы (№ 0219РКИ0150) және жас ғалымдарға арналған «Жас ғалым» гранттық жобасы (IRN № AP22686038) шеңберінде орындалды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

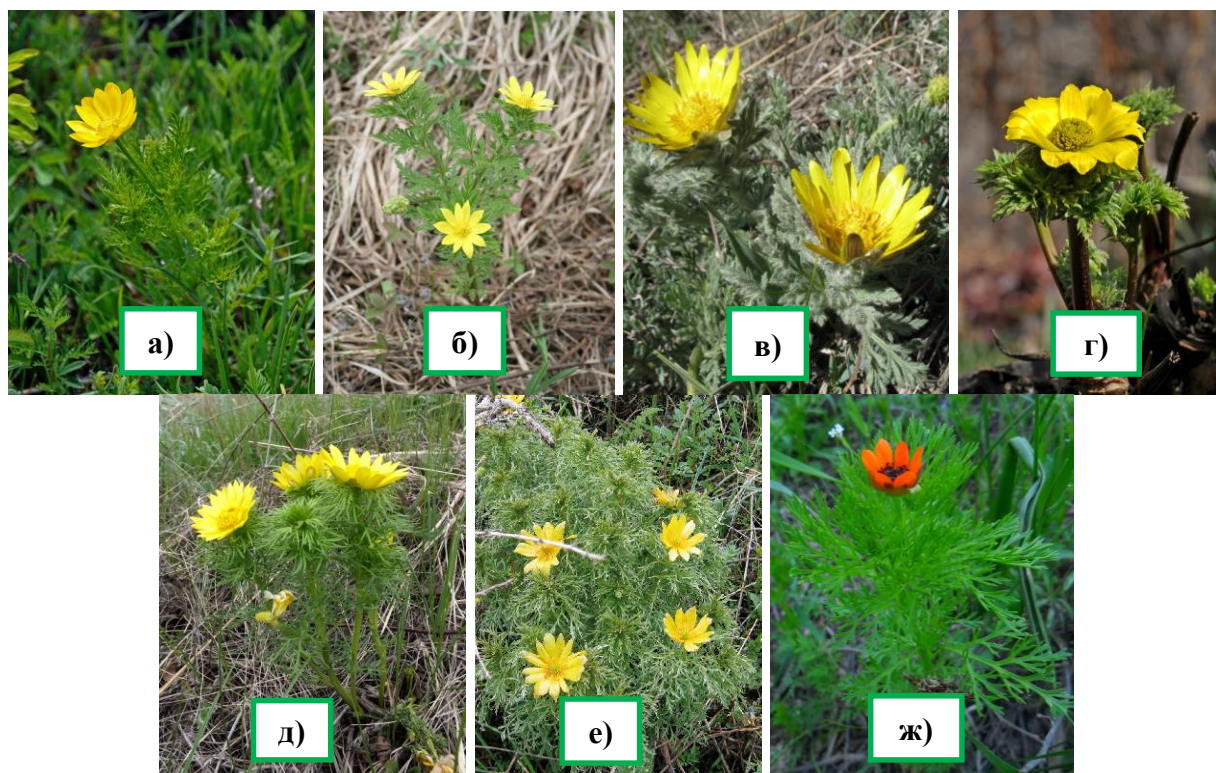
Диссертациялық жұмыс 131 бет компьютерлік теріммен терілген мәтіннен тұрады, 27 кесте, 29 сурет, 135 дереккөзден құралған пайдаланылған әдебиеттер тізімі және қосымшаларды қамтиды. Диссертация құрылымы: кіріспе, ғылыми әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлім, үш бөлімнен тұратын өзіндік зерттеу нәтижелері, қорытындылар және жалпы тұжырымнан тұрады.

1 АДОНИС ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІН ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ РЕТІНДЕ ПАЙДАЛАНУДЫҢ ТЕОРИЯЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ

1.1 Адонис туысы өсімдіктерінің ботаникалық сипаттамасы және географиялық таралуы

Adonis L. туысына жататын өсімдіктер *Ranunculaceae* тұқымдасына жатады және дәстүрлі медицинада жүрек-қантамыр жүйесіне әсер ететін қасиеттерімен танымал. Туыс атауы грек мифологиясындағы Афродита (Венера) құдайының сүйіктісі болған Адонис есімінен шыққан. Бұл өсімдіктер Еуропа мен Азия елдерінде кең таралған және Солтүстік Америкада интродукцияланған [2].

«The Plant List» деректері бойынша, *Adonis* L. туысына біржылдық және көпжылдық гүлді шөптесін өсімдіктердің 35 түрі жатады. Олардың ішінен Қазақстан Республикасының аумағында 7 түрі өседі: *Adonis apennina* L., *Adonis villosa* Ledeb., *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch., *Adonis chryzocyathus* Hook. f. et Thom., *Adonis vernalis* L., *Adonis wolgensis* Siev. және *Adonis aestivalis* L. (1-сурет) [3, 4].



а) *A. apennina* L.; б) *A. villosa* Ledeb.; в) *A. tianschanica* (Adolf.) Lipsch.; г) *A. chryzocyathus* Hook. F. et.Thom.; д) *A. vernalis* L.; е) *A. wolgensis* Stev.; ж) *A. aestivalis* L.

Сурет 1 – Қазақстан Республикасының аумағында өсетін адонис туысының түрлері

Adonis L. туысына жататын өсімдіктерге жалпы морфологиялық белгілер тән. Сабақтары жай немесе бұтақталған. Жапырақтары көп рет қауырсынды немесе саусақша тілімделген, жіңішке бөліктерге бөлінген. Гүлдері ашық түсті, сары немесе қызыл, дара, сабақ ұшында орналасқан. Тостағанша жапырақшалары 5–8 дана, күлте жапырақшалары 5–24 дана. Аталықтар мен аналықтар саны көп. Жемісі – көпжапырақша типті, бір тұқымды жаңғақшалардан құралған, олар қуыс және ұзынша гүлтабанға бекіген. Жаңғақшалары – бір тұқымды, кері жұмыртқа тәрізді, ұзындығы 5 мм-ге дейін, ені 3 мм-ге дейін, бетіндегі тыртықтары бар, ұшында ілмек тәрізді иілген қысқа тұмсығы болады. Піскен кезде – сұрғылт немесе сары-жасыл түсті [5].

Adonis chryzocyathus Hook. f. et Thom. – биіктігі 40 см-ге дейін жететін көпжылдық өсімдік. Жапырақтары ұзын сағақты, үш мәрте тілімделген. Тамырсабағы кара-қоңыр түсті, сабақтары тік, үш жағы кейде сәл иілген, жапырақты болып келеді. Сабақтың төменгі бөлігінде ірі, қоңыр, қабыршақ тәрізді жапырақтар орналасады. Төменгі жасыл жапырақтары ұзын сағақты, ірі келеді, кейде олардың ұзындығы сабақтың биіктігінен асып түседі. Гүлдері алтын түстес-сары, сыртқы күлте жапырақшалары күлгін реңкті болып келеді. Сабақтың түбінде розеткалы сағақты жапырақтар орналасады, ал биіктігі гүлдену соңында 40–50 см-ге жететін сабақтың өзінде, ұзындығы 8–16 см болатын отырмалы, бірнеше мәрте тілімделген, жіңішке ланцет пішінді бөліктерден тұратын жапырақтар кездеседі. Тостағанша диаметрі 5 см-ге дейін жетеді және 16–24 алтын түстес күлтеден тұрады [6].

Adonis aestivalis – биіктігі 50 см-ге дейін жететін біржылдық шөптесін өсімдік. Сабақтары тіке, жіңішке, тармақталмаған немесе сәл бұтақталған, төменгі жағында сәл түкті, ал жоғарғы жағы жалаңаш. Төменгі жапырақтары сағақты, екі не үш мәрте тілімделген, сызықша тәрізді бөліктері бар. Гүлдері ірі емес, сабақ пен бұтақ ұшында жеке орналасқан, диаметрі 1,8–3 см. Тостағанша жапырақшалары жалпақ, жұмыртқа тәрізді, жалаңаш не төменгі жағында сәл түкті. Күлте жапырақшалары тостағаншадан екі есе ұзын, ашық қызыл, сирек – сары, негізінде қара дақпен. Жемісі – ұзынша тығыз жинақталған жұмыр пішінді. Беті қыртысты, тұмсығы тік, шетінде тістері бар жиекпен және бір ірі төмпешік пен екі тістен тұратын құрылыммен сипатталады. Далада, егістіктерде, жайылымдарда арамшөп ретінде өседі [7, 8].

Adonis apennina L. – жуан қысқа тамырсабағы бар көпжылдық шөптесін өсімдік. Гүлдену кезеңінде биіктігі 20–30 см, жеміс беру кезінде – 60 см-ге дейін жетеді. Сабақтары жалаңаш, аздаған бұтақталған немесе қарапайым. Төменгі жапырақтары қабыршақ тәрізді, қалғандары отырмалы, сопақша пішінді, екі немесе үш мәрте қауырсынды тілімделген, жиегі бүтін немесе кейде тісті, жіңішке ланцет тәрізді не сызық тәрізді бөліктерден тұрады. Гүлдері ірі, диаметрі 6 см-ге дейін, алтын-сары түсті, көптеген күлте жапырақшалары бар. Тостағаншасы сары-жасыл, жалаңаш, дөңгелек жұмыртқа тәрізді, ұшында үшкір. Аталықтары мен аналықтары көп. Жемістері – ұсақ жаңғақшалар, ұзындығы 5 мм-ге дейін, тік төмен қарай иілген тұмсығы бар. Мамыр-маусымда гүлдейді, тұқыммен көбейеді. Тұқымдары шілдеде піседі. Көшеттері баяу өсіп, толық дамуын 4–5 жылда аяқтайды. Құрғақ шалғындарда, орман шеттерінде, ашық алаңдарда өседі [9].

Adonis tianschanica (Adolf.) Lipsch. – тамырсабақты көпжылдық шөптесін өсімдік. Гүлдену кезінде биіктігі 35 см-ге дейін жетеді. Сабақ саны 1–5 дана. Сабақтары негізінен бұтақталған, қалың бұйра түктермен жабылған. Жапырақтары қабыршақ тәрізді, екі мәрте тілімделген, ланцет тәрізді бөліктері бар. Вегетацияның басында жапырақтары мен өркендері бұйра түкті, жеміс бергенде – дерлік жалаңаш. Гүлдері дара, сабақ ұшында орналасқан, диаметрі 3,5–5 см. Жапырақшалары – лимон-сары түсті, біркелкі емес. Тамыр жүйесі – ұзындығы 6 см-ге дейінгі қысқа тік тамырсабақ және ұзындығы 30 см-ге дейінгі қара-қоңыр жіптәрізді жанама тамырлардан тұрады. Жанама тамырлар сирек орналасқан. Тамыз айында тамырсабақ негізінде келесі жылдың өркендері үшін жаңару бүршіктері түзіледі. Бүршіктер саны өсімдіктің жасы мен көлеміне байланысты – 1-ден 5(6)-ға дейін. Жемісі – көп жаңғақша. Тұқымдары 3 - 4 мм ұзындықта және 2–3 мм ені бар, беті қыртысты, шашыранды түкті, ұшында төмен қарай иілген ілмек тәрізді тұмсығы болады. 1000 тұқымның салмағы – 4,405 г [10].

Adonis vernalis L. – биіктігі 20–60 см болатын тамырсабақты көпжылдық шөптесін өсімдік. Қысқа тамырсабақты, тік бұтақталған өркендері жоғары бағытталған, жалаңаш немесе сәл түкті сабақтармен сипатталады. Жапырақтары – жалаңаш немесе шашыранды түкті, отырықшы. Гүлдері ірі, дара, диаметрі 4–6,3 см, дұрыс пішінді, жарқын алтын-сары түсті, қос гүл серігімен. Желекті жапырақшалары 12–20 дана, ұзындығы 20–30 мм. Сәуір – мамырдың бірінші жартысында жапырақтармен бір мезгілде ерте гүлдейді. Гүлдері тек ашық күнде ашылып, үнемі күнге қарай бағытталады, аралармен тозанданады. Гүлдеу ұзақтығы – 12–16 күн [11, 12].

Adonis villosa Ledeb. – қысқа қоңырлау түсті тамырсабақты көпжылдық шөптесін өсімдік. Сабақтары дара, гүлдеу фазасының басында қалың түкті, биіктігі 5–15 см, кейін ұзарып 30 см-ге дейін жетеді және сирек түкті болады. Төменгі жағында қоңыр қабыршақпен жабылған, тармақталған. Сабақ жапырақтары екі мәрте тілімделген, сыртқы пішіні сопақша не кең үшбұрышты, соңғы бөліктері кең ланцетті, үшкір. Гүлдері ірі (диаметрі 7 см-ге дейін), ақшыл-сары, сыртынан күлгін реңкті. Жеміс бастары – шар тәрізді немесе жұмыртқа тәрізді, иілген сағақтарда орналасқан. Тұқымдары – жұмыртқа пішінді, түкті, қыртысты, төмен қарай иілген ілмек тәрізді тұмсығы бар [13].

Adonis wolgensis Stev. – қысқа, жуан, қоңыр-қара түсті тамырсабақты көпжылдық шөптесін өсімдік. Сабақтары аз, биіктігі 15–30 см, жеміс беру кезінде – 40 см-ге дейін жетеді. Жапырақтары үш мәрте қауырсынды тілімделген, жіңішке бөліктері бар, тамыр жапырақтары – сағақты, сабақ жапырақтары – отырықшы. Гүлдерінің диаметрі 3,5–4,5 см. Тостағанша жапырақшалары сәл түкті, күлгін реңкті. Желекті жапырақшалары ашық сары. Жемістері – жұмыртқа пішінді, сәл қыртысты, түкті, аналық түйінге тығыз жанасқан тік тұмсықты. *A. vernalis* L.-пен салыстырғанда өсімдіктің барлық мүшелері кіші, жапырақтары кеңірек, түкті және қысқалау. Құрғақ шалғындарда, орман шеттерінде, ашық алаңқайларда және жарық ормандарда өседі.

Adonis L. туысына жататын өсімдіктер кең экологиялық бейімделгіштікке ие, таралу аймағы алуан түрлі географиялық және климаттық жағдайларды қамтиды. Бұл туыс өкілдері биік таулы аймақтарда, континенталды және Жерорта теңізі

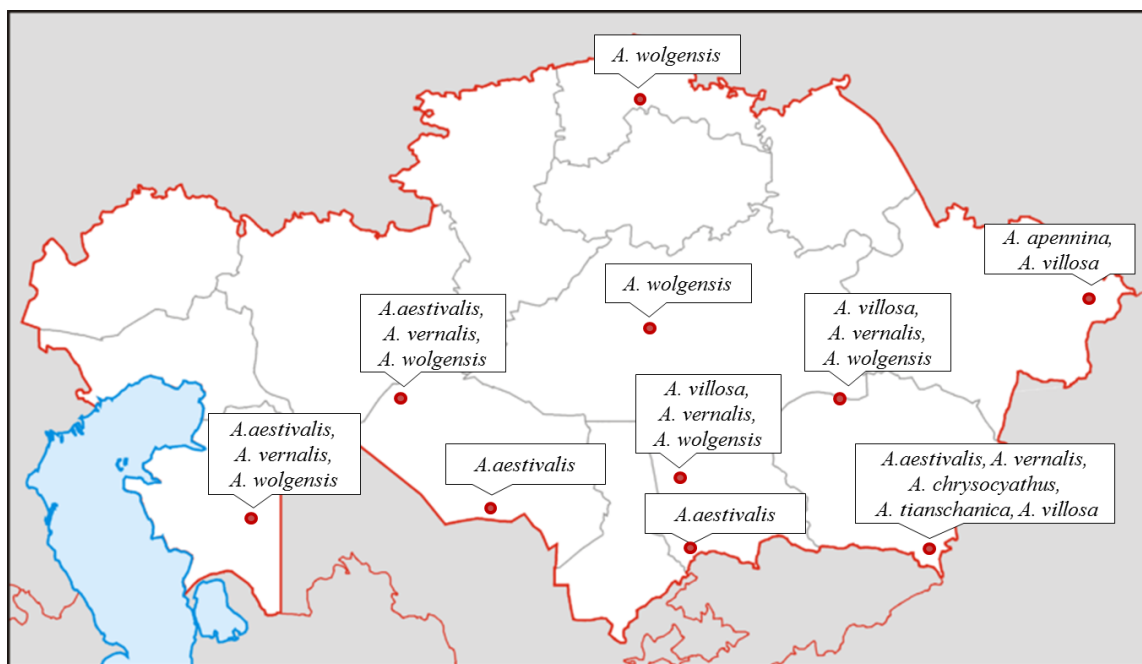
шөлейттерінде, сондай-ақ қоңыржай белдеулерде кездеседі. Батыс Еуропаның шетіндегі Британ аралдарынан бастап Батыс және Шығыс Сібірдің күрт континенталды климатты өңірлеріне дейін таралған. Қиыр Шығыста кездесетін түрлері муссондық климатқа тән аймақтарда өседі [14].

Адонис туысы түрлерінің көбі Жерорта теңізі аймағына жатады және Еуропаның оңтүстігі мен Африка құрлығының солтүстігінде таралған: *A. aestivalis*, *A. aleppica*, *A. annua*, *A. apennina*, *A. chrysocyathus*, *A. cyllenea*, *A. dentata*, *A. distorta*, *A. flammea*, *A. hybrida*, *A. microcarpa*, *A. pyrenaica*, *A. vernalis*, *A. volgensis*, *A. wolgensis* [15-17].

Таяу Шығыс өңірінде таралған *Adonis* L. туысына жататын түрлердің әртүрлілігі салыстырмалы түрде төмен. Бұл аймақта кездесетін түрлер қатарына: *A. aestivalis*, *A. aleppica*, *A. annua*, *A. dentata*, *A. ericalycina*, *A. flammea*, *A. globosa*, *A. microcarpa*, *A. palaestina*, *A. turkestanica*, *A. volgensis* жатады [18, 19].

A. aestivalis, *A. chrysocyathus*, *A. davidii*, *A. nepalensis* – Оңтүстік Азияда; *A. aestivalis*, *A. amurensis*, *A. apennina*, *A. bobroviana*, *A. coerulea*, *A. davidii*, *A. mongolica*, *A. multiflora*, *A. nepalensis*, *A. ramosa*, *A. shikokuensis*, *A. sutchuenensis* – Қиыр Шығыс пен Шығыс Азияда кездеседі [20-22].

Орталық Азияда келесі *Adonis* L. түрлері өседі: *A. aestivalis*, *A. apennina*, *A. chrysocyathus*, *A. leiocarpa*, *A. tianschanica*, *A. vernalis*, *A. villosa*, *A. volgensis*, *A. wolgensis* [23-26].



Сурет 2 – Қазақстан флорасында *Adonis* L. туысының түрлерінің таралуы

2 - суреттен көріп отырғанымыздай, адонис туысына жататын отандық түрлер еліміздің әртүрлі аймақтарында таралған. Мысалы, *A. aestivalis* Сырдария шөлдерінде, Қызылқұм шөлінде, Каспий маңы Үстіртінде, Арал маңының солтүстігінде, Тянь-Шань мен Қаратау тауларында өседі; *A. apennina* – Батыс Алтайда; *A. chrysocyathus* және *A. tianschanica* – Тянь-Шаньның солтүстігі мен

орталық бөлігінде; *A. vernalis* - Тянь-Шаньның солтүстігі мен орталығы, Каспий маңы Үстірті, Арал маңының солтүстігі, Мойынқұм, Балқаш маңы және Бетпақдалада таралған; *A. villosa* – Тянь-Шаньның солтүстігі мен орталығы, Батыс Алтай, Мойынқұм, Балқаш маңы және Бетпақдалада; *A. wolgensis* – Солтүстік және Орталық Қазақстанда, Каспий маңы Үстіртінде, Арал маңының солтүстігінде, Мойынқұм, Балқаш маңы және Бетпақдалада кездеседі [27-29].

1.2 Адонис туысы өсімдіктерін зерттеудің өзекті бағыттары

Химиялық құрамы. Қазіргі уақытта *Adonis* L. туысына жататын өсімдіктерден әртүрлі биологиялық белсенді заттар класына жататын 120-дан астам химиялық қосылыс анықталған. Бұл қосылыстардың ішінде ғылыми және фармакологиялық тұрғыдан ерекше қызығушылық тудыратындарына жүрек гликозидтері, флавоноидтар, каротиноидтар, кумариндер және басқа да қосылыстар жатады.

Жүрек гликозидтері. Жүрек гликозидтері - стероидты құрылымды табиғи қосылыстардың ауқымды тобына жатады және олар жүрек ауруларын емдеуде 200 жылдан астам уақыттан бері қолданылып келеді. Ертеден-ақ жүрек гликозидтерін қамтитын дәрілік заттар жебе ұштарына жағылатын у, жүрекке әсер ететін, құстырушы, несеп жүргізетін және түсік тудыратын құрал ретінде пайдаланылған. Дегенмен, бұл қосылыстардың негізгі фармакологиялық әсері созылмалы жүрек жеткіліксіздігін, жүрек аритмиясын және жүрекшелердің фибрилляциясын емдеуге бағытталған [30, 31].

Фитохимиялық тұрғыдан алғанда, *Adonis* L. туысы өсімдіктері жүрек гликозидтерінің болуымен ерекшеленеді, бұл қосылыстар айқын физиологиялық белсенділікке ие. Жүрек гликозидтерінің құрылымы агликоннан (қантсыз бөлік) және гликоннан (қантты бөлік) тұрады. Агликон бөлігі стероидты ядро негізінде құралады және ол қанықпаған лактонды сақинамен байланысады. Лактон сақинасының құрылымына байланысты жүрек гликозидтері әртүрлі типтерге жіктеледі.

Гликон құрамына түрлі моносахаридтер енуі мүмкін, ал кейбір жағдайларда қант тізбегіне ацетил топтарының қосылуы байқалады. Бұл құрылымдық ерекшеліктер қосылыстың ерігіштігіне, биожетімділігіне және фармакокинетикалық қасиеттеріне әсер етеді. Жүрек гликозидтерінің кардиотоникалық белсенділігі агликон бөлігімен байланысты болса, гликон олардың тіндерде таралуына, биологиялық белсенділігіне және уыттылық деңгейіне ықпал етеді [32, 33].

Жалпыға мәлім, жүрек гликозидтерінің әсер ету механизмі Na^+/K^+ -АТФаза ферментімен байланысып, оны тежейтін қасиетіне негізделген. Бұл фермент жасуша ішіндегі Na^+ , K^+ және Ca^{2+} иондарының алмасуын реттейді. Na^+/K^+ -АТФазаның тежелуі жасуша ішінде натрий иондарының жиналуына әкеледі. Нәтижесінде $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ алмасу жүйесінің белсенділігі төмендейді, бұл кальций иондарының жасуша ішіндегі концентрациясының артуына және оң инотропты әсердің байқалуына себеп болады [34–37].

Сонымен қатар, жүрек гликозидтерінің миокардқа уытты әсері Na^+/K^+ -АТФаза белсенділігінің шамадан тыс тежелуімен тікелей байланысты. Жүрек

иондары алмасуына ұзақ әрі қарқынды әсер ету, әсіресе жоғары дозаларда, жасушаның апоптоз немесе некроз арқылы өлуіне, сондай-ақ жүрек, жүйке, эндокриндік және басқа да жүйелер тарапынан жағымсыз реакциялардың дамуына әкелуі мүмкін. Жүрек гликозидтерінің терапевтік индексі төмен болғандықтан, клиникалық тәжірибеде тек бірқатар препараттар ғана кеңінен қолданылып жүр. Олар минималды тиімді доза мен уытты доза арасындағы арақатынасқа сай қауіпсіз әрі нәтижелі қолданылуға мүмкіндік береді (строфантин, коргликон, целанид, дигоксин, дигитоксин) [38-40]. Соңғы жылдары жүрек гликозидтеріне онкология саласында да ғылыми қызығушылық артып келеді. Әртүрлі елдердегі зерттеушілер бұл қосылыстардың сүт безі, қуықасты безі, меланома, ұйқы безі және бауыр обыры сияқты әртүрлі рак жасушаларына антипролиферативті және апоптозды индукциялайтын әсерін анықтаған [41-44].

Жүрек гликозидтері дәрілік өсімдіктердің әртүрлі бөліктерінен алынады. Бұл өсімдіктерге *Ranunculaceae* тұқымдасына жататын *Adonis* L. туысы, *Scrophulariaceae* тұқымдасына жататын *Digitalis* туысы, *Brassicaceae* тұқымдасындағы *Erysimum* туысы, сондай-ақ *Liliaceae* тұқымдасына жататын *Convallaria* және *Drimia*, *Crassulaceae* тұқымдасындағы *Cotyledon* және *Kalanchoe*, *Aposynaceae* тұқымдасындағы *Aposynum*, *Nerium*, *Strophantus*, *Thevetia* және басқа да өсімдіктер жатады [45-47].

Жүрек гликозидтерінің өсімдіктердегі биосинтезінің негізгі механизмі ацетат-мевалонат жолы арқылы жүзеге асады. Бұл үдеріс β -ситостерин молекуласындағы С-17 қалпындағы бүйір тізбектің құрылымдық өзгерісі нәтижесінде жүреді [48, 49].

Adonis L. туысы өсімдіктеріне ғылыми қызығушылық 1879 жылы орыс дәрігері Н. О. Бухнов алғаш рет *A. vernalis* өсімдігінің сығындысын жүрек-қантамыр жүйесіне әсер ететін дәрілік зат ретінде медициналық тәжірибеге енгізгеннен кейін артты [50].

Adonis L. өсімдіктеріне жүргізілген фитохимиялық талдау барысында 50-ден астам жүрек гликозидтері анықталды, олардың басым бөлігі карденолидтер класына жатады. Жалпы алғанда, карденолидтер стероидты лактондарды синтездейтін өсімдіктерде кеңінен таралған, ал буфадииенолидтер көбінесе басқа тектерде кездеседі. Оларға *Bowiea*, *Scilla*, *Urginea*, *Homeria*, *Helleborus* тектері мен *Melanthaceae* тұқымдасына жататын өсімдіктер жатады [51].

A. vernalis құрамында мынадай карденолидтер анықталған: цимарин, адонитоксин, 16-гидроксistroфантин, ацетиладонитоксин, вернадигин, 3-ацетилстрофадогенин, строфантиннің фукозиді, 3-эпипериплогенин, андростан және оның туындылары, сондай-ақ адонитоксигенин мен оның туындылары [52].

Карденолидтерден бөлек, *Adonis* L. туысы өсімдіктерінен адонилид, фукуджусон және оның туындылары, линеолон, 12-О-бензоилизолинеолон, никотиноилизораманон және изораманон (дигипурпорогенин-II) секілді агликондар да анықталған. Бұл қосылыстар *A. amurensis* өсімдігінің метанолды сығындысында 11 амурензиозидпен бірге табылған, әрі олар тек осы түрге тән. Сонымен қатар, *Adonis* L. туысының басқа да өкілдерінде, мысалы *A. aestivalis*,

A. wolgensis, *A. chrysocyathus*, *A. turkestanicus*, *A. leiosepala*, *A. mongolica* және *A. pseudoamurensis* түрлерінде цимарин гликозиді анықталған.

A. microcarpa DC. өсімдігінің жер үсті бөлігінің фитохимиялық талдауы барысында алғаш рет алты қосылыс бөлініп алынған: адонитол, лупеол, 3 β -гидрокси-олеан-12-ен-28-оат, строфантин-3-О- β -D-лукопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-дигитоксозид, строфантин-3-О- β -глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- β -боивипиранозид және глюко-(1 $\rightarrow$ 6)-строфантин-3-О- β -глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- β -боивипиранозид. Аталған қосылыстар бұл түрден алғаш рет бөлініп алынып, ғылыми тұрғыда сипатталған [53-59].

Француз және КСРО фармакопояларында жазғы адонис өсімдік шикізаты жүрек гликозидтерінің бірі - цимаринмен стандартталатынына қарамастан, бұл туысқа жататын кейбір түрлерде жүрек гликозидтері мүлдем анықталмаған. Жалпы қабылданған ғылыми ұстаным бойынша, аталған туыс өсімдіктерінің хемотаксономиялық жүйеленуі олардың құрамындағы адонитол маркерлік қосылысына негізделіп жүзеге асырылады.

Флавоноидтар. *Adonis* L. туысы өсімдіктерін тек айқын кардиотоникалық әсерімен ғана емес, сонымен қатар флавоноидтар мен фенолды қосылыстардың жоғары мөлшеріне байланысты перспективалы антиоксиданттық белсенділігімен де ерекшеленеді.

Зерттеу нәтижелеріне сәйкес, *A. aestivalis* өсімдігінің метанолды сығындысындағы фенолды қосылыстардың мөлшері галл қышқылының эквивалентінде (ГҚЭ) $607,26 \pm 2,35$ мг/г құраса, жалпы флавоноидтар мөлшері катехин эквивалентінде $97,81 \pm 0,007$ мг/г-ға жеткен. Бұл көрсеткіштер этилацетат сығындысындағы тиісті мәндерден ($378,37 \pm 8,64$ мг ГҚЭ/г және $89,73 \pm 0,003$ мг катехин эквиваленті/г) едәуір жоғары екені анықталған [60].

Адонивернит (лютеолин-8-гексилмоноксидозид) – осы тектің өкілдеріне тән негізгі қосылыстардың бірі болып табылады. Бұл қосылыс алғаш рет *A. vernalis* түрінен бөлініп алынып, кейін *A. leucocephala*, *A. tianschanica* және *A. amurensis* секілді басқа да түрлерінен анықталған. Әдеби деректер бойынша, *Adonis vernalis* L. өсімдігінің жер үсті бөліктерінен ориентин, гомоориентин және гомоадонивернит бөлініп алынған. Аталған барлық флавоноидты гликозидтер лютеолин агликонының туындылары болып табылады. Сонымен қатар, профессор Г. А. Дрозд *A. vernalis* гүлдерінен алғаш рет апигениннің С-глюкозиді - витексинді бөліп алынған [61].

A. amurensis түрі флавоноидтық құрамы жағынан ең алуан түрлілігімен сипатталады. Химиялық талдау нәтижесінде оның гүлдері мен/немесе жапырақтарынан әртүрлі құрылымдық топтарға жататын 19 флавоноид анықталып, сипатталған. Бұл қосылыстар С-гликозилфлавоидтарға, О-гликозилфлавоидтарға және флавоноидтарға жатады. С-гликозилфлавоидтар қатарына витексин (апигенин-8-С-глюкозид), апигенин-6-С-глюкозид, апигенин-8-С-глюкозид, изовитексин (апигенин-6-С-глюкозид), апигенин-6-С-рамнозид, апигенин-6-С-арабинозид, хамнозилъвитексин, лютеолин-8-С-глюкозид (ориентин), лютеолин-6-С-глюкозид (изоориентин) және лютеолин-6-С-рамнозилксидозид сияқты қосылыстар енгізілен. О-гликозилфлавоидтарға лютеолин-7-О-глюкозид, апигенин-7-О-дигликозидтер, лютеолин және

апигенин жатады. Ал, флавонолдар тобынан кверцетин-3-О-глюкозид пен кверцетин-7-О-глюкозид анықталған. *A. amurensis* түрінің гүлдері мен жапырақтарындағы флавоноидтық құрамы біркелкі емес екені байқалды. Атап айтқанда, апигенин-7-О-дигликозид, лютеолин-7-О-глюкозид және апигениннің 6-С және 8-С-гликозидтерінің көпшілігі тек гүлдер құрамында ғана анықталған. Сонымен қатар, апигениннің әртүрлі туындылары (С-гликозидтер де, О-гликозидтер де) негізінен күлте жапырақшаларында кездесіп, тостағанша жапырақтарында болмағаны тіркелген [62].

Метиленхлорид және *n*-бутанол фракцияларынан *A. amurensis* түрінен сегіз қосылыстың бөлініп алынуы, осыған дейін жүргізілген фитохимиялық зерттеулердің нәтижелерін толықтыра түскен. Бұған дейін анықталған 19 флавоноидтан ерекшелігі - бұл зерттеу барысында флавоноидтардың қосымша өкілдерімен қатар, өзге химиялық табиғаттағы қосылыстар да бөлініп алынған. Атап айтқанда, қосымша флавоноидтар ретінде байкалин, лютеолин, кверцетин және апигенин анықталса, басқа құрылымдық топтарға жататын қосылыстар қатарында карденолид (конваллатоксин), алкалоид (магнофлорин), фитостерин (β -ситостерин) және кумарин (умбеллиферон) тіркелген.

Бұл нәтижелер экстрагент таңдау маңыздылығын айғақтайды, себебі метиленхлорид пен *n*-бутанолды қолдану флавоноидтармен қатар басқа да биологиялық белсенді заттарды бөліп алуға мүмкіндік берді. Осылайша, *A. amurensis* өсімдігінің химиялық құрамына қатысты деректер кеңейе түскен. Сонымен қатар, бұл өсімдіктен алғаш рет бөлініп алынған байкалин, кверцетин, магнофлорин, β -ситостерин және умбеллиферон қосылыстары олардың биологиялық белсенділігін және ықтимал фармакологиялық қолдану мүмкіндіктерін одан әрі зерттеу қажеттілігін айқындайды [63].

Түркиялық зерттеушілер *A. paryadrica* өсімдігінен биологиялық белсенді қосылыстарды алу мақсатында экстрагент ретінде этанолды қолданып, өсімдіктің әртүрлі бөліктері - гүлдері, жапырақтары және тамырлары бойынша кең ауқымды фитохимиялық талдау жүргізген. ЖХ-МС әдісі флавоноидтар – изокверцитрин, апигетрин, кверцетин, лютеолин, нарингенин және апигенин, сондай-ақ бірқатар фенолды қышқылдарды анықтауға және мөлшерін бағалауға мүмкіндік берген. Фенолды қышқылдар ішінде ең басым қосылыс ретінде хин қышқылы анықталған, оның мөлшері өсімдік шикізатының морфологиялық бөліктеріне байланысты айтарлықтай өзгеріс көрсеткен: гүлдерде - 160 мг/кг, жапырақтарда - 111 мг/кг, ал тамырларда - 64 мг/кг.

Алынған нәтижелер негізінде антиоксиданттық белсенділік FRAP, CUPRAC, ABTS, DPPH және TPC әдістері арқылы бағаланды. FRAP, CUPRAC, ABTS және TPC әдістері бойынша ең жоғары антиоксиданттық белсенділік жапырақ сығындысында байқалған, ал DPPH әдісі бойынша гүлдердің сығындысы ең жоғары белсенділік көрсеткен. Қосымша зерттеу ретінде микробөлшектермен сұйық ортада және агар диффузиясында антимикробтық белсенділік талданған. Зерттеу нәтижесінде гүлдер, жапырақтар және жер үсті бөліктерінің сығындылары айқын микробқа қарсы белсенділік көрсеткені анықталды, ал тамыр сығындыларының әсері салыстырмалы түрде әлсіз болған. Ең жоғары антимикробтық белсенділік гүл сығындысында тіркелген: ол *Proteus*

vulgaris штамына қатысты 3,5 мг/мл минималды тежегіш концентрациясында ингибирлеуші әсер көрсетті. Бұл нәтижелер экстрагентті дұрыс таңдаудың *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктердің химиялық құрамы мен биологиялық белсенділігіне елеулі ықпал ететінін көрсетті [64].

Қытайлық зерттеушілердің деректері *A. ramosa* Franch. өсімдігінен биологиялық белсенді қосылыстарды экстракциялау барысында экстрагент таңдауының маңыздылығын растады. Этанол сығындысы флавоноидты қосылыстар мен көмірсулардың ең жоғары мөлшерін қамтып, темір иондарымен хелаттық кешен түзу белсенділігімен және гипохлорит-аниондар (HClO) мен нитриттерді бейтараптандыру қабілетімен ерекшеленді. Ал метанол сығындысы стероидтар мен таниндердің жоғары мөлшерін қамтыған, сондай-ақ бос радикалдар мен белсенді оттегі түрлерін жоюдағы тиімділігімен ерекшеленді [65].

Иллинойс университетінің (Чикаго, АҚШ) зерттеушілері *Adonis L.* туысы өсімдіктерінің химиялық құрамына қатысты деректерді толықтырып, *A. aleppica L.* түрінен сирек кездесетін 2',4',5'-тригидроксифлавонынң жаңа туындысы - изоэтин-4'- O - β -глюкуронидті, сондай-ақ белгілі витексин-2''- O - β -рамнозидті бөліп алған. Бұл қосылыстардың құрылымы DCI-NH_3 масс-спектроскопиясы және ЯМР-спектроскопиясы әдістері арқылы анықталып, олардың құрылымдық ерекшеліктері, соның ішінде СН-спин жүйесі сипатталған. Сонымен қатар, зерттеу барысында зерттеліп отырған туыс өсімдіктері құрамында алғаш рет фенилпропаноидты гликозид – синапоилглюкозаның бар екендігі анықталған.

Аталған мәліметтер бұл туыстың жоғары химиялық әртүрлілігін растап, болашақта жаңа биологиялық белсенді табиғи қосылыстарды табу үшін фитохимиялық зерттеулердің маңыздылығын көрсетеді [66].

Фармакологиялық белсенділігі. *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктердің жүрек-қантамыр ауруларында жоғары тиімділік көрсетуі ғылыми қауымдастықтың назарын аударып, олардың фармакологиялық қасиеттерін жан-жақты зерттеуге түрткі болды. Фитохимиялық зерттеулердің нәтижесінде бұл өсімдіктер құрамынан жүрек гликозидтері, фенолды қосылыстар, флавоноидтар және эфир майлары сияқты әртүрлі биологиялық белсенді заттар анықталды [67]. Анықталған қосылыстардың ішінде жүрек гликозидтері негізгі кардиотоникалық әсерге жауапты компоненттер ретінде танылған. Бұл қосылыстар оң инотроптық әсер көрсетіп, жүрек жиырылу күшін арттыру және жүрек ырғағын реттеу арқылы фармакологиялық белсенділік танытты [68, 69].

Фенолды қосылыстар мен флавоноидтар антиоксиданттық және қабынуға қарсы белсенділікке ие болып, жүрек-қантамыр жүйесін қорғауға қосымша үлес қосады. Эфир майлары болса, қан тамырларының тонусын реттеуге қатысып, спазмолитикалық әсер көрсетуі мүмкін. Бұл қосылыстардың жиынтығы *Adonis L.* туысты өсімдіктердің жүрек-қантамыр жүйесінің қызметін қалыпқа келтіруде дәстүрлі түрде қолданылуын ғылыми тұрғыда негіздейді. Қазіргі заманғы зерттеулер олардың фармакологиялық әлеуетін әрі қарай ашуда.

Кардиотоникалық белсенділік. *A. aestivalis* түріне жүргізілген зерттеулер оның жүрек-қантамыр жүйесіне айтарлықтай әсер ететінін көрсетті. Бұл әсер өсімдіктің құрамындағы жүрек гликозидтеріне байланысты. Қойларға

жүргізілген эксперименттер нәтижесінде, өсімдіктің су-этанолды сығындысы жүрек соғу жиілігінің төмендеуіне (брадикардия), артериялық қысымның төмендеуіне (гипотония), сондай-ақ электрокардиограммада әртүрлі аритмиялар мен өткізгіштіктің бұзылуы сияқты өзгерістерге себеп болғаны анықталған.

Сығындының уыттылық әсерінің айқындылығы жануар түріне және енгізу тәсіліне байланысты болған. Бұған дейін *A. aestivalis* өсімдігімен ластанған шөпті жеген жылқыларда асқазан-ішек бұзылыстары мен миокардтың некротикалық зақымдалу белгілерімен улану жағдайлары тіркелген. Алайда осы зерттеуде қойларға сығындының орташа дозасын енгізу өлім-жітімге алып келмеген, бұл олардың токсиндерге жоғары төзімділігімен түсіндіріледі. Мұндай тұрақтылық күйіс қайыратын жануарлардың асқорыту ерекшеліктерімен, әсіресе, улы қосылыстарды биотрансформациялайтын мес қарындағы процестермен байланысты, бұл улардың уыттылығын төмендетеді.

Сонымен қатар, өсімдіктегі карденолидтер концентрациясы әртүрлі факторларға - географиялық орналасу, климаттық жағдайлар және өсу кезеңіне байланысты өзгеріп отырады, бұл оның уыттылық деңгейіне әсер етеді. Жалпы алғанда, ЭКГ-де тіркелген өзгерістер мен сығындының жүрекке бағытталған фармакологиялық әсері *A. aestivalis* түрінің жүрек жеткіліксіздігін емдеуде дәстүрлі түрде қолданылуының ғылыми тұрғыдан негізділігін дәлелдейді [70, 71].

A. vernalis өсімдігіне негізделген препараттар жүрек гликозидтері тобына жатқызылды және олардың әсер ету механизмі бойынша строфант пен оймақгүл арасындағы аралық орын алғаны анықталды. Бұл өсімдіктің биологиялық белсенді қосылыстары ресми медицинада қолданылатын дәрілік заттардың құрамына енгізілгені және экстемпоралдық рецептурада да кеңінен пайдаланылғаны белгілі болды. Соңғы жылдары ғалымдар аталған өсімдіктің фитохимиялық құрамы мен фармакологиялық қасиеттерін зерттеу бағытында елеулі ғылыми нәтижелерге қол жеткізген. Зерттеулер нәтижесінде бұл өсімдіктің жүрек ырғағын тұрақтандырумен қатар, қандағы липид деңгейін төмендетуге қабілетті екендігі дәлелденген. Гиперлипидемия жүрек-қантамыр ауруларының, соның ішінде ишемиялық жүрек ауруының маңызды қауіп факторларының бірі ретінде қарастырылады және ол жаһандық өлім-жітім деңгейіне айтарлықтай ықпал ететін өзекті медициналық-әлеуметтік мәселе болып табылады.

Зерттеу аясында *A. vernalis* өсімдігінің этанолды сығындының гиперлипидемия шақырылған қояндарға әсері зерттелген. Эксперимент барысында қояндарға 400 мг/кг дозада тритон енгізу арқылы липид алмасуының бұзылысы модельденіп, кейін 5 мг/кг мөлшерінде өсімдік сығындысы пероральды түрде тағайындалған. Зерттеу нәтижесінде жалпы холестерин мен триглицерид деңгейлерінің айтарлықтай төмендегені, төмен тығыздықтағы липопротеиндердің азайғаны және жоғары тығыздықтағы липопротеиндердің артқаны тіркелген. Сонымен қатар, глюкоза, зәр қышқылы және аланинаминотрансфераза көрсеткіштері елеулі өзгерістерге ұшырамаған. Бұл деректер *A. vernalis* өсімдігінің гиполлипидемиялық белсенділікке ие екенін және оны липид алмасу бұзылыстарын түзету мен жүрек-қантамыр ауруларының

алдын алу мақсатында қолданудың ғылыми негізі бар екенін дәлелдеген. Дәстүрлі медицинада бұл өсімдіктің гомеопатиялық препараттары жүрек гликозидтеріне тән айқын диуретикалық әсеріне байланысты пайдаланылған [72].

Антиоксиданттық, антимикробтық және бактерияға қарсы әсері. Туыс өсімдіктерінің қолданылу аясы тек жүрекке стимулдаушы әсерімен ғана шектелмегені анықталды. Зерттеу нәтижелері бұл өсімдіктердің құрамында айқын антиоксиданттық және антибактериалдық белсенділікке ие флавоноидтар мен фенолды қосылыстардың мол мөлшерде кездесетінін көрсетті, бұл өз кезегінде олардың фармакологиялық әлеуетін едәуір кеңейткен. Өртүрлі елдердің ғалымдары жүргізген зерттеулер *Adonis* L. туысы өсімдіктері сығындыларының белсенді оттегі түрлерін бейтараптандыру қабілетін растаған.

Белсенді оттегі түрлері – тірі организмдердегі метаболизм процестері нәтижесінде түзілетін бос радикалдар болып табылады. Аз мөлшерде бұл қосылыстар зиянсыз болғанымен, олардың шамадан тыс жиналуы жасушалар мен тіндердің құрылымын зақымдап, биологиялық жүйелердің тұрақсыздануына алып келуі мүмкін. Антиоксиданттық жүйенің негізгі қызметі – бос радикалдарды бейтараптандыру және ағзаны олардың зиянды әсерінен қорғау. Аталған қорғаныс жүйесінің жеткіліксіздігі жағдайында ағзада оксидативті стресс дамиды. Оксидативті стресс өз кезегінде онкологиялық, жүрек-қантамыр және нейродегенеративті аурулардың (Паркинсон ауруы, Альцгеймер ауруы, шашыранды склероз) патогенезінде маңызды рөл атқаратыны ғылыми тұрғыдан дәлелденген. Осыған байланысты антиоксиданттардың сырттан қосымша қабылдануы ағзадағы оксидативті стресстің деңгейін төмендетуге ықпал етіп, бірқатар патологиялардың алдын алу шарасы ретінде қарастырылады.

Түркиялық зерттеушілер *A. aestivalis* және *A. aleppica* түрлерінен алынған метанолды сығындыларының антиоксиданттық потенциалын DPPH-тесті арқылы бағалаған. Зерттеу нәтижесінде LC_{50} мәні 3,6 мкг/мл-ді құрап, бұл көрсеткіш аталған өсімдіктердің жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие екенін дәлелдеген [73].

Қытайлық зерттеуде *A. coerulea* түрінің метанолды сығындысының антиоксиданттық белсенділігі бағаланған. 100 мкг/мл концентрацияда супероксиддисмутаза ферментінің белсенділігі 47,12 бірлік/мг ақуызды құраса, 10 мкг/мл концентрацияда бұл көрсеткіш 50,68 бірлік/мг-ға жеткен. Аталған мәндер бақылау антиоксиданты ретінде қолданылған С дәруменінің әсерімен салыстырмалы нәтижелер көрсеткен ($p < 0,001$). Бұдан бөлек, каталаза ферментінің белсенділігі мен жалпы антиоксиданттық потенциалдың да бақылау тобымен салыстырғанда едәуір артқаны анықталған [74].

Бұған дейін жоғарыда атап өтілгендей, экстрагенттің табиғаты тек *A. ramosa* сығындысының сығындысының химиялық құрамына ғана емес, сонымен бірге оның биологиялық белсенділігіне де әсер етеді. *A. ramosa* өсімдігінің метанолды сығындысы темір иондарын қалпына келтіру және β -каротинді тотығу зақымынан қорғау қабілетімен ерекшеленді, сонымен қатар жоғары тұрақтылық пен төмен уыттылық көрсетті.

Ферменттерді тежеу белсенділігіне арналған зерттеулердің нәтижесінде *A.*

ramosa өсімдігінің этанолды сығындысы α -глюкозидаза, α -амилаза, ацетилхолинэстераза және бутирилхолинэстераза ферменттеріне әлсіз тежеуші әсер көрсеткені анықталды. Бұл нәтижелер экстрагент таңдау тек сығындының химиялық құрамын ғана емес, оның биологиялық белсенділігін де анықтайтын негізгі фактор екенін дәлелдейді. Өз кезегінде, *A. ramosa* табиғи антиоксиданттардың болашағы бар көзі ретінде ғылыми тұрғыдан маңызды екендігін көрсетеді.

Түркияның табиғи жағдайларында өсетін эндемиялық *A. paryadraca* өсімдігінің гүлдері, жапырақтары және тамырларынан алынған метанолды сығындылардың антиоксиданттық және антимикробтық белсенділігін бағалауға бағытталған зерттеу нәтижесінде фенолды қосылыстар мен флавоноидтардың ең жоғары мөлшері жапырақ сығындысында анықталған. Атап айтқанда, 1 грамм массаға шаққанда фенолды қосылыстардың мөлшері 21,24 мг галл қышқылы эквивалентінде, ал флавоноидтардың мөлшері 54,97 мг рутин эквивалентінде тіркелген. Сонымен қатар, жапырақ сығындылары ең жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсетіп, мыс иондарын бейтараптандыру қабілеті бойынша (CUPRAC әдісімен) 80,28 мкмоль троллокса эквивалентіне жеткен. Сонымен қатар, барлық зерттелген үлгілер арасында дәл осы жапырақ сығындысы ең жоғары антибактериалдық белсенділік танытып, *Bacillus subtilis* өсуін 16,1 мм-лік тежелу аймағымен ингибирлеген [75].

Adonis L. туысына жататын өсімдіктердің биологиялық белсенділігін тереңірек зерттеу мақсатында ирандық ғалымдар *A. wolgensis* түрінің су-метанолды сығындысын химиялық және фармакологиялық тұрғыдан бағалаған. Жүргізілген зерттеу барысында сығындының айқын антиоксиданттық және антибактериалдық қасиеттерге ие екендігі анықталған. Сығынды құрамындағы май қышқылдарының фармакологиялық белсенділігі ерекше назарға алынған: жапырақ құрамында басым компонент ретінде α -линолен қышқылы (45,83 %) тіркелсе, сабақ бөлігінде олеин қышқылы (47,54 %) негізгі үлесті құраған. Сонымен қатар, қаныққан және қанықпаған май қышқылдарының жалпы мөлшері өсімдіктің екі бөлігінде де ұқсас деңгейде болғаны көрсетілген.

Антиоксиданттық белсенділік жалпы фенолды қосылыстардың мөлшерімен ($9,20 \pm 0,011$ мг ГҚЭ/г құрғақ зат), бос радикалдарды бейтараптандыру қабілетімен ($IC_{50} = 27,45 \pm 0,083$ мкг/мл) және сығынды концентрациясы артқан сайын жоғарылайтын тотықсыздандыру потенциалымен сипатталды, дегенмен бұл көрсеткіштер стандартты антиоксиданттар (аскорбин және галл қышқылы) деңгейінен төмен болды.

Антибактериалдық белсенділік патогенді микроағзаларға қатысты минималды тежегіш концентрация (МТК) бойынша бағаланды. Сығынды *Salmonella enteritidis* ($48 \pm 2,56$ мкг/мл), *Escherichia coli* ($50 \pm 3,94$ мкг/мл) және *Staphylococcus aureus* ($50 \pm 2,83$ мкг/мл) штаммдарына қатысты айтарлықтай әсер көрсеткенімен, *Bacillus subtilis* түріне қатысты белсенділік байқалмаған [76].

Ісікке қарсы белсенділік. *Adonis L.* туыс өсімдіктері жоғарыда келтірілген биологиялық қасиеттерімен ғана емес, сондай-ақ айқын ісікке қарсы потенциалымен де ерекшеленеді. Әдеби деректер бұл өсімдіктердің ісік жасушаларының өсуін басуға қабілетті екенін растайды.

A. multiflora сығындысын *in vitro* және *in vivo* модельдерде зерттеу барысында оның бауыр обыры жасушаларының пролиферациясын дозаға тәуелді түрде тежейтіні анықталған. Эксперимент нәтижелері сығындының жоғары концентрациясында ісік жасушаларының өсуі 40 %-ға дейін баяулағанын көрсеткен. Әсер ету механизмін зерттеу барысында сығындының аутофагия үдерісін индукциялайтыны белгілі болған: концентрацияның артуы биологиялық белсенділіктің де күшеюімен қатар жүрген. Вестерн-блоттинг әдісі арқылы аутофагия маркерлерінің экспрессиясы бағаланған кезде, p62 ақуызының деңгейі концентрацияға кері пропорционалды түрде төмендегені, ал LC3-II ақуызының экспрессиясы артқаны тіркелген. Бұл деректер сығындының аутофагиялық процестерді белсендіру арқылы ісік жасушаларының өсуін тежейтінін дәлелдеген. Осылайша, *A. multiflora* сығындысы бауыр ісігіне қарсы әсер көрсетіп, табиғи негіздегі перспективалы онкологиялық препараттың кандидаты ретінде қарастырылған [77].

Сонымен қатар, бұған дейін сипатталған *A. amurensis* өсімдігінен бөлінген жеті жаңа стероидты гликозид (амуренсидтер А-Г) және екі белгілі агликон да кардиотоникалық белсенділіктен бөлек, цитоуытты әсерге ие екені анықталған. Бұл қосылыстардың ісікке қарсы әсері үш ісік жасуша желісінде зерттелген: НерG2 (гепатоцеллюлярлы карцинома), Сасо-2 (тоқ ішек обыры) және А549 (өкпеден тыс қатерлі ісік). Зерттеу нәтижелері А-С және Е амуренсидтерінің НерG2 жасушаларына қатысты орташа ингибирлеуші белсенділік танытқанын көрсетті (IC_{50} мәні 15,6 - 48,7 мкМ аралығында). Ал, А, D және F амуренсидтер А549 жасушаларына айтарлықтай күшті әсер көрсетіп, сәйкесінше $18,8 \pm 1,2$; $12,4 \pm 0,6$ және $30,4 \pm 0,1$ мкМ IC_{50} мәндеріне ие болған [78].

Ирандық ғалымдар алғаш рет *A. aestivalis* өсімдігінің жер үсті бөліктерінен дигитоксин қосылысын бөліп алып, оның цитоуытты белсенділігін зерттеген. Зерттеу барысында дигитоксиннің әсері МТТ-тест әдісі арқылы жатыр мойны обырының *HeLa* жасушалық желісіне және адамның қалыпты лимфоциттеріне бағаланған. Алынған нәтижелер дигитоксиннің ісік жасушаларына айқын ингибирлеуші әсер көрсеткенін дәлелдеген - *HeLa* жасушалары үшін IC_{50} мәні 5,62 мкг/мл-ді құраса, ал қалыпты лимфоциттерге қатысты әсері әлдеқайда төмен болған - IC_{50} 412,94 мкг/мл деңгейінде тіркелген. Бұл деректер *A. aestivalis* өсімдігінің табиғи дигитоксин көзі ретінде болашағы зор екенін және оның ісік жасушаларына таңдамалы уытты әсер ететінін көрсетеді. Осыған байланысты аталмыш өсімдіктің құрамындағы қосылыстарды әрі қарай зерттеу жаңа ісікке қарсы препараттарды жасауға бағытталған перспективалы бағыттардың бірі болып саналады [79].

A. microcarpa өсімдігінің жер үсті бөліктерінен бөлініп алынған қосылыстардың антипрофилферативті белсенділігі алты түрлі адам обыры жасушалық желісінде зерттелді: НерG2, Нuh-7, MCF-7, MB-MDA-231, Сасо-2 және НСТ-116. Зерттеу нәтижелері бойынша лупеол мен 3β -гидроксиолеан-12-ен-28-оат қосылыстары айқын цитоуытты әсер көрсетіп, әсіресе тоқ ішек обыры (Сасо-2, НСТ-116) мен сүт безі обыры (MCF-7) жасушаларына қатысты жоғары белсенділік танытқан [80].

Бұл мәліметтер тек тұтас сығындылар ғана емес, жекелеген табиғи

қосылыстардың да айқын фармакологиялық белсенділікке ие екенін дәлелдейді. Мысалы, *A. annua* өсімдігінен алғаш рет бөлініп алынған каротиноидтар - адонирубин (3-гидрокси- β,β -каротин-4,4'-дион) және адониксантин (3,3'-дигидрокси- β,β -каротин-4-он) Epstein-Barr вирусының ерте антигенінің (EBV-EA) экспрессиясына қарсы әсерін зерттеу кезінде Raji жасушалық желісінде вирусқа қарсы белсенділік танытқан. Зерттеу нәтижелері бұл қосылыстардың EBV-EA белсенділігін тежеп, вируспен байланысты обыр түзілу үдерісін баяулату потенциалына ие екенін көрсеткен. Сонымен қатар, адонирубин мен адониксантин екі сатылы тері канцерогенезінің тышқандардағы моделінде де сыналды. Бұл зерттеу нәтижесінде аталған каротиноидтар папилломаның түзілуін баяулатқаны және олардың санының азаюына ықпал еткені анықталды [81].

Жоғарыда келтірілген нәтижелер *Adonis L.* туысы өсімдіктерінің тағы бір маңызды қыры – ісікке қарсы және антиканцерогендік белсенділігін айқындай түседі. Бұл өсімдіктерді әрі қарай зерттеу табиғи негіздегі тиімді онкопрепараттарды әзірлеу бағытында зор ғылыми және фармакологиялық қызығушылық тудырады.

Осылайша, *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктер ежелден бері құрамындағы жүрек гликозидтерінің жүрек-қантамыр жүйесіне әсеріне байланысты кардиотоникалық құралдар ретінде медицинада қолданылып келген болса, кейінгі ғылыми зерттеулер бұл өсімдіктердің антиоксиданттық, антибактериалдық және ісікке қарсы белсенділікке ие екенін анықтап, олардың фармакологиялық әлеуетінің едәуір кең екенін көрсеткен.

Осы тұрғыдан алғанда, аталған туыс өсімдіктерінің фитохимиялық құрамын және олардың биологиялық белсенді қосылыстарының әсер ету механизмдерін жан-жақты зерттеу жүрек-қантамыр ауруларымен қатар онкологиялық және инфекциялық патологияларды емдеуге арналған жаңа өсімдік фармацевтикалық субстанциялар әзірлеуге мол мүмкіндік беретіні дәлелденген.

Демек, *Adonis L.* туысының өкілдері кардиотроптық, антиоксиданттық, бактерияға, микробқа және ісікке қарсы әсері бар құнды табиғи қосылыстардың көзі ретінде ерекшеленеді. Бұл олардың фармакологиялық әлеуетін тереңірек зерттеу мен оларды қазіргі заманғы медицинада және фармацевтикалық өнеркәсіпте қолдану мүмкіндігін ғылыми тұрғыдан негіздеуді қажет ететінін айқындайды.

1.3 Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының сапасына қойылатын фармакопоялық талаптар: салыстырмалы талдау аспектісі

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияны әзірлеу үдерісіндегі маңызды кезеңдердің бірі – оның сапасын бағалау өлшемшарттарын айқындайтын фармакопоялық мақаланы әзірлеу болып табылады. Осыған байланысты ұлттық және халықаралық фармакопоялар шеңберінде дәрілік өсімдік шикізатының (ДӨШ) сапасына қойылатын талаптарды гармонизациялау мәселесі ерекше өзектілікке ие. Мұндай үйлестіру стандарттауға деген көзқарастарды біріздендіруге, сапа көрсеткіштерін салыстыруға және субстанциялардың фармацевтикалық баламалылығын дәлелдеуге мүмкіндік береді.

Фармакопеялық талаптарды үйлестіру әлемдік жетекші фармакопеялардағы жоғары сапа стандарттарын негізге ала отырып, дәрілік заттардың сапасын объективті және сенімді бағалауға жол ашады. Бұл өз кезегінде фармакопеялардың гуманистік миссиясын - халық денсаулығын сақтау және оны қауіпсіз, тиімді әрі сапалы дәрілік заттармен қамтамасыз ету ісін жүзеге асыруға елеулі үлес қосады.

Осы орайда, құрамында флавоноидтар мен жүрек гликозидтері бар дәрілік өсімдік шикізатының сапасына қойылатын фармакопеялық талаптарға ұлттық және халықаралық фармакопеялар деректері негізінде салыстырмалы талдау жүргізілді. Фармакопеялық түрдегі жүрек гликозидтерін қамтитын ДӨШ сапасын бағалау мақсатында келесі фармакопеялардағы ресми монографиялар зерттелді: Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы (ҚР МФ) [82], Кеңес Социалистік Республикалар Одағының Мемлекеттік фармакопеясы (КСРО МФ) [83], Үндістан фармакопеясы (Indian Pharmacopoeia, IP) [84], Француз фармакопеясы (Pharmacopée Française, PF) [85], Америка Құрама Штаттарының фармакопеясы (United States Pharmacopoeia, USP) [86], Еуропалық фармакопея (European Pharmacopoeia, EP) [87], Қытай Халық Республикасының фармакопеясы (Pharmacopoeia of the People's Republic of China, PPRC) [88], Украина фармакопеясы (Державна Фармакопея України, ДФУ) [89], Британдық фармакопея (British Pharmacopoeia, BP) [90], Ресей Федерациясының Мемлекеттік фармакопеясы (РФ МФ) [91], Беларусь Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы (БР МФ) [92], Жапон фармакопеясы (Japanese Pharmacopoeia, JP) [93], Үндістан Гомеопатиялық фармакопеясы (Homoeopathic Pharmacopoeia of India, HPI) [94] және Германия Гомеопатиялық фармакопеясы (German Homoeopathic Pharmacopoeia, GHP) [95]. Жүрек гликозидтерін қамтитын фармакопеялық өсімдік түрлері және олардың құрамындағы негізгі қосылыстар 1 - кестеде көрсетілген.

Кесте 1 - Құрамында жүрек гликозидтері мен флавоноидтары бар фармакопеялық өсімдіктердің жалпы сипаттамасы

Фармакопеялық түрлер	Таралуы	Жүрек гликозидтері	Флавоноидтар
1	2	3	4
<i>Digitalis purpurea</i> L. <i>Digitalis grandiflora</i> Mill.	Жерорта теңізі аймағының эндемиктері болып табылады. Сонымен қатар, бұл өсімдіктер Еуропа, Кіші Азия және Солтүстік-Батыс Африка аумақтарында да таралған. <i>D.purpurea</i> Канада, АҚШ және Жаңа Зеландия аймақтарында кеңінен өсіріледі [96].	<i>Purpureaglycoside A</i> <i>Digitoxin</i> <i>Purpureaglycoside B</i> <i>Purpureaglikoside E</i> <i>Gitaloxin</i>	<i>Gallic acid</i> , <i>Catechin</i> , <i>p-Hydroxybenzoic acid</i> , <i>Chlorogenic acid</i> , <i>Caffeic acid</i> , <i>Epicatechin</i> , <i>p-Coumaric acid</i> , <i>Ferulic acid</i> , <i>Benzoic acid</i> , <i>Rutin</i> , <i>Rosmarinic acid</i> , <i>Quercetin</i> , <i>Apigenin</i> .

1-кестенің жалғасы

1	2	3	4
<i>Adonis vernalis</i> L.	Бұл туыс өсімдік-тері Еуразия құрлығында және Солтүстік Африкада кең таралған. Орталық Еуропа мен Азия аумағына тән жергілікті өсімдік түрі болып табылады [97].	<i>Cymarín</i> <i>Adonitoxin</i>	<i>Adonivernith</i> (<i>luteolin-8-hexityl monooxyloside</i>), <i>Homoadonivernith</i> , <i>Orientin</i> , <i>Homoorientin</i> , <i>Isoorientin</i> , <i>Luteolin</i> , <i>Vitexin</i>
<i>Convallaria majalis</i> L., <i>Convallaria transcaucasica</i> Utkin ex Grossh., <i>Convallaria keiskei</i> Mig.	Май қоңыраутүлі (<i>C. majalis</i>) негізі-нен Еуропа мен Кавказ аймағында таралған, сондай-ақ Солтүстік Америкада, Ұлыбританияда және бүкіл Еуропа бойынша мәдени түрде өсіріледі [98]. Кейзке қоңырау-гүлі (<i>C. keiskei</i>) Жапония, Сахалин, Корея, Қытай және Шығыс Сібір аумақтарында кең таралған [99].	<i>Convallatoxin</i> <i>Convalloside</i> <i>Convallatoxol</i> <i>Lokundjoxide</i>	<i>Kaempferol</i> , <i>rutin</i> , <i>hyperoside</i> and <i>isorhamnetin</i> , <i>astragalin</i> .
<i>Drimys maritima</i> (L.) Stearn	<i>D. maritima</i> Португалияның батысында және Канар аралдар-ында, Солтүстік Африка жағалауында, Сирия, Израиль және Иранның оңтүсті-гінде таралған [100].	<i>Glucoscillaren A</i> <i>Scillaren A</i> <i>Proscillaridin A</i>	<i>Apigenin mono- and diglycosides</i> , <i>Isorhoifolin</i> , <i>Royfolin</i> , <i>Chrysoeriol 7-O-apiozyl-glucoside</i> , <i>Luteolin 7-O-glucoside</i> , <i>Sinensetin</i> , <i>Tetramethylscutellarein</i> .
<i>Nerium oleander</i> L.	Өсімдіктің шыққан жері - Иран мен Кіші Азия. Орталық Азия елдерінде ол сәндік өсімдік ретінде мәдени түрде өсіріледі [101].	<i>Oleandrin</i> <i>Ouabain</i>	<i>Quercetin</i> , <i>Isoquercetin</i> , <i>Rutin</i> , <i>Luteolin</i> , <i>Apigenin</i>
<i>Strophanthus hispidus</i> DC.	Өсімдік Африкада кеңінен таралған: Конго, Сенегал, Гана, Судан, Уганда және Танзания аумақтарында өседі [102].	<i>Strophantidin</i> <i>β-strophantin K</i> <i>Strophantoside</i> <i>Ouabain</i>	<i>Quercetin</i> , <i>Rutin</i> , <i>Luteolin</i> , <i>Apigenin</i> , <i>Isoquercetin</i>

Жүргізілген зерттеу нәтижесінде жүрек гликозидтерін қамтитын ДӨШ-на катысты 12 түрлі фармакопеядан 31 фармакопеялық монография анықталды. Талдау барысында бірыңғай нормативтік құжат ретінде қарастырылған, қазіргі уақытта ресми мәртебесін жоғалтқан Кеңес Социалистік Республикалар Одағының Мемлекеттік фармакопеясы да зерттеу нысанына енгізілді. Аталған фармакопея посткеңестік кеңістікте, оның ішінде жүрек гликозидтері бар өсімдік

текті шикізаттың сапа талаптарын қалыптастыруда, айрықша маңызды рөл атқарған. Зерттеу нәтижесінде Германияның және Үндістанның гомеопатиялық фармакопояларында жүрек гликозидтерін қамтитын барлық өсімдік шикізаты түрлеріне қойылатын фармакопоялық талаптар нақты және толық сипатталғаны анықталды (2-кесте).

Кесте 2 - Жүрек гликозидтері бар дәрілік препараттарға арналған фармакопоялық монографиялардың жиынтық талдауы

Нысан атауы	EP	USP	BP	PF	УФ	РФ МФ	КСРО МФ	БР МФ	GHP	HPI
<i>Adonis vernalis</i> L.	–	–	–	+	–	–	+	+	+	+
<i>Convallaria majalis</i> L.	–	–	–	+	–	–	–	–	+	+
<i>Convallaria majalis</i> L., <i>Convallaria transcaucasica</i> Utkin ex Grossh., <i>Convallaria keiskei</i> Mig.	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–
<i>Digitalis purpurea</i> L.	+	+	+	–	+	–	+	+	+	+
<i>Digitalis grandiflora</i> Mill.	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–
<i>Nerium oleander</i> L.	–	–	–	+	–	–	–	–	+	+
<i>Strophanthus hispidus</i> DC	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>Strophanthus gratus</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–
<i>Urginea maritime</i> (L.) Baker	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+

Adonis L. туысы. Бұл туысқа жататын өсімдік шикізаттарына арналған монографиялар келесі фармакопояларда қамтылған: Беларусь Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы, Кеңес Социалистік Республикалар Одағының Мемлекеттік фармакопоясы, Француз фармакопоясы, сондай-ақ Үндістанның және Германияның гомеопатиялық фармакопоялары.

Аталған фармакопоялардың барлығында регламенттелетін түр ретінде көктемгі адонис (*A. vernalis* L.) көрсетілген, ол Солтүстік Еуропадан Азияға дейінгі аумақта таралған деп сипатталады (HPI деректері бойынша).

ДӨШ-ті сәйкестендіру (идентификациялау) үшін барлық аталған фармакопояларда, Германияның гомеопатиялық фармакопоясынан басқа,

макроскопиялық және микроскопиялық сипаттамаларды бағалау ұсынылады. GHP монографиясында өсімдік шикізаты тек сипаттамалық белгілер арқылы сәйкестендіріледі. Беларусь фармакопеясында ғана жүрек гликозидтерін, соның ішінде дигитоксинді анықтау үшін, жұқа қабатты хроматографияны (ЖҚХ) қолдану міндет ретінде көрсетілген. Алайда осы әдістемеге сәйкес жүргізілген зерттеулерде *A. vernalis* құрамынан дигитоксин анықталмаған. Бұл жағдай осы әдістің тиімділігіне қатысты негізделген сұрақтар тудырады.

Convallaria L. туысы. Қоңыраугүлге (ландыш) жататын дәрілік өсімдік шикізатына арналған монографиялар үш фармакопеядан табылған, олардың екеуі - гомеопатиялық. Бұл туыстың негізгі фармакопеялық түрі - май қоңыраугүлі (*C. majalis* L.). Дегенмен, КСРО және Ресей Федерациясының фармакопеяларында бұл түрден бөлек, Закавказье қоңыраугүлі (*C. transcaucasica* Utkin ex Grossh.) және Кейске қоңыраугүлі (*C. keiskei* Mig.) де енгізілген.

Ресей Федерациясының Мемлекеттік фармакопеясындағы жеке фармакопеялық мақала - бұл КСРО фармакопеясының қайта өңделіп, толықтырылған нұсқасы болып табылады. Екі монографияда да қоңыраугүл шикізатының түрлері - тұтас және ұнтақталған шөп, жапырақтар мен гүлдер сипатталады. Айырмашылық монографиялардың идентификация әдістерінен басталады: РФ МФ-сы ЖҚХ әдісі арқылы шикізатты сәйкестендіруді қосымша талап етеді. Ылғалдылық пен бөтен қоспаларға қойылатын талаптар екі фармакопеяда да бірдей, алайда РФ МФ-да шикізаттың ұнтақталу деңгейіне қойылатын талаптар қатаңырақ.

Биологиялық белсенділікке қойылатын талаптар КСРО және Ресей Федерациясы Мемлекеттік фармакопеяларының жеке мақалаларында бір-бірінен ерекшеленеді. Ресейлік нұсқада әрбір өсімдік шикізаты түрі үшін қабылдауға болатын мәндердің нақты ауқымы көрсетілсе, КСРО фармакопеясында бұл көрсеткіштің жоғарғы шегі қазіргі талаптардағы төменгі мән ретінде алынған. Бұл жағдай жүрек гликозидтерінің мөлшерлік анықтамасына қойылатын талаптардың жеңілдетілгенін көрсетеді.

Одан бөлек, фармакопеяларда өсімдік шикізатының қауіпсіздігі мен сапасын қамтамасыз етуге бағытталған бірқатар көрсеткіштерге талаптар қойылады, соның ішінде экологиялық және микробиологиялық тазалық, сақтау және тасымалдау шарттары қарастырылады.

C. majalis L. түріне арналған гомеопатиялық монографиялар Германия, Үндістан гомеопатиялық фармакопеяларында және Француз фармакопеясында кездеседі. Француз және Үндістан фармакопеяларында өсімдік шикізатының сәйкестігін макро- және микроскопиялық сипаттамалар арқылы анықтау ұсынылады. Өсімдіктің таралу аймағына қатысты деректерде де айырмашылықтар бар.

C. majalis L. өсімдігіне негізделген гомеопатиялық дәрілік заттарды алу үшін Германия, АҚШ және Франция фармакопеялары жаңа жиналған өсімдік шикізатын қолдануды ұсынады. Ал, Үндістан фармакопеясында матрицалық тұнбаны ұсақталған өсімдік шикізаты мен төмен концентрациялы су-этанол ерітіндісін пайдалана отырып алады.

Француз гомеопатиялық фармакопеясында *C. majalis* L. арналған

монографияда бөтен қоспалардың мөлшері (5 %-дан аспауы тиіс) және кептіру кезіндегі массаның жоғалуы (70 %-дан аспауы тиіс) сияқты талаптар қойылады. Алайда, бұл көрсеткіштердің бірі - бөтен қоспаларға қойылатын шектік көрсеткіш - Ресей және КСРО фармакопеяларындағы талаптармен салыстыруға келмейді, ал екіншісі - кептіру кезіндегі массаның жоғалуы - сапаны бағалауға жарамсыз, себебі ол жаңа шикізатқа қатысты көрсеткіш.

Германия гомеопатиялық фармакопеясында және Француз фармакопеясында ландыштың матрицалық тұнбасына қойылатын талаптар нақты белгіленген. Германия гомеопатиялық фармакопеясында матрицалық тұнбаның сәйкестігін сапалық реакциялар мен ЖҚХ әдісі арқылы анықтау, салыстырмалы тығыздықты өлшеу, құрғақ қалдық мөлшерін анықтау және сақтау шарттарын сақтау талап етіледі. Ал Француз фармакопеясында сапониндер мен жүрек гликозидтерін анықтау мақсатында ЖҚХ әдісімен сапалық сәйкестендіру және ультракүлгін мен көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы сандық талдау жүргізу міндетті деп көрсетілген.

Digitalis L. туысы. Фармакопеялық түр болып саналатын *D. purpurea L.* өсімдігіне арналған монографиялар Еуропалық, Америкалық, Британдық, Беларусь, Украина және КСРО фармакопеяларына, сондай-ақ Германия және Үндістанның гомеопатиялық фармакопеяларына енгізілген. Сонымен қатар, КСРО фармакопеясында қосымша фармакопеялық түр ретінде көпжылдық оймақгүл - *D. grandiflora Mill.* - де қарастырылған. Фармакопеялық монографияларға сәйкес, өсімдік шикізатын сәйкестендіру (идентификациялау) макро- және микроскопиялық талдау, ЖҚС әдісімен негізгі ББЗ анықтау, жүрек гликозидтері мен дезоксисахарларға сапалық реакциялар жүргізу арқылы жүзеге асырылады. Ал, гомеопатиялық монографияларда бұл көрсеткіштің бағалануы тек сипаттамаға негізделген сәйкестендірумен шектеледі. Тек Үндістан гомеопатиялық фармакопеясында микроскопиялық сипаттамаларға нақты талаптар қойылады.

Жалпы күлдің рұқсат етілген мөлшері фармакопеялық монографияларда 7 %-дан 18 %-ға дейін өзгеріп отырады. Бұл ауытқу көбінесе өз күшін жойған КСРО Мемлекеттік фармакопеясына байланысты, өйткені қазіргі заманғы фармакопеялардың көпшілігінде бұл көрсеткіш 12 %-дан аспайды. Сонымен қатар, тұз қышқылында ерімейтін күл мөлшері бойынша талаптар әртүрлі фармакопеяларда бірдей көрсетілген. Бөтен қоспалардың мөлшеріне қойылатын талаптар АҚШ, Беларусь, Украина және КСРО фармакопеяларында елеулі түрде өзгешеленеді, олардың жалпы мөлшері 2 %-дан 6 %-ға дейін ауытқиды. Ал, микробиологиялық тазалыққа қойылатын талаптар барлық фармакопеяларда жалпы бөлімдерге сәйкес реттеледі. Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы көрсеткіші 5-13 % аралығында болса, қазіргі заманғы көптеген фармакопеяларда бұл шама 6 %-дан аспайды.

Гомеопатиялық препараттар монографияларда әртүрлі әдістермен дайындалған этанолды сығындылар ретінде сипатталады. Германия фармакопеясында *Digitalis L.* тұнбасына қойылатын талаптарға сәйкестендіру, салыстырмалы тығыздық, құрғақ қалдық, сандық анықтау және сақтау шарттары

кіреді. Үндістан фармакопеясында тұнбаның ылғалдылық деңгейі реттеледі.

Фармакопеялық монографияларға сәйкес, жүрек гликозидтерінің жалпы мөлшері көбінесе дигитоксинге қайта есептеу арқылы анықталады. Бұл үшін ультракүлгін және көрінетін спектр аймақтарында жүргізілетін абсорбциялық спектрофотометрия әдісі қолданылады. Алайда, кейбір фармакопеяларда биологиялық әдістер де қарастырылған. Мысалы, АҚШ фармакопеясында оймақгүл жапырақтарынан алынған сығындылардың биологиялық белсенділігі көгершіндерде, ал КСРО фармакопеясында (КСРО МФ) - бақалар мен мысықтарда анықталады.

Монографияларда шикізатты қаптау, таңбалау және сақтау шарттарына да талаптар қойылған. Оймақгүл шикізаты 25 °С-тан аспайтын температурада, ылғал мен жарықтан қорғалған жерде сақталуы тиіс.

Nerium L. туысы. Осы туысқа жататын түрлердің ішінде *N. oleander L.* фармакопеялық көздерде қарастырылатын жалғыз өкіл болып табылады. Бұл түрге арналған фармакопеялық монографиялар Германияның, Үндістанның гомеопатиялық фармакопеяларында және Франция фармакопеясының гомеопатиялық бөлімінде сипатталған. Америкалық және Үндістан дереккөздерінің мәліметтері бойынша, олеандрдың табиғи таралу аймағы Жерорта теңізі өңірімен шектеледі, оған Оңтүстік Еуропа, Солтүстік Африка және Араб түбегі аумақтары кіреді. Бұл өсімдіктің дәрілік шикізат ретінде пайдаланылатын бөлігі - жапырақтары болып табылады.

Француз және Үндістан фармакопеяларында олеандр шикізатының сәйкестендірілуі оның макроскопиялық және микроскопиялық сипаттамаларын талдау негізінде жүргізіледі. Сонымен қатар, Француз фармакопеясында қосымша талаптар ретінде бөтен қоспалардың мөлшері 5 %-дан аспауы тиіс екені және жапырақтардың ылғалдылығы 50 %-дан кем болмауы қажеттігі нақты көрсетілген.

Фармакопеялық нұсқауларда матрицалық тұнбаны алу әдістері мен оның сапасына қойылатын талаптар нақты баяндалған. Француз фармакопеясында тұнбаның сапасы этанол мен олеандриннің құрамдық мөлшеріне, рутиннің сандық көрсеткішіне, құрғақ қалдықтың деңгейіне және ЖҚХ әдісімен жүргізілетін сәйкестендіру нәтижелеріне негізделе отырып бағаланады. Ал Германия гомеопатиялық фармакопеясында матрицалық тұнбаның сапалық сипаттамалары салыстырмалы тығыздық, құрғақ қалдықтың мөлшері және сақтау шарттарына сәйкес анықталады.

Strophanthus DC. туысы. Бұл туысқа жүргізілген шолу нәтижесінде дәрілік өсімдік шикізатына арналған монографиялардың тек Германия мен Үндістанның гомеопатиялық фармакопеяларында қамтылғаны анықталды. Алайда аталған фармакопеяларда әртүрлі түрлердің тұқымдары қарастырылған: Германия гомеопатиялық фармакопеясында - *S. gratus*, ал Үндістан фармакопеясында - *S. hispidus* сипатталған. Екі дереккөзде де дәрілік өсімдік шикізаты ретінде өсімдіктің толық піскен тұқымдары пайдаланылатындығы көрсетілген. Монографияларда шикізаттың негізгі морфологиялық сипаттамалары келтірілген.

Үндістан фармакопеясында шикізатты сәйкестендіру макроскопиялық және

микроскопиялық белгілерге негізделі отырып жүргізіледі. Ал, Германия гомеопатиялық фармакопеясында бұл әдістер сапалық реакциялармен толықтырылып, жүрек гликозидтерінің функционалдық топтарын анықтауға ерекше мән беріледі. Сонымен қатар, аталған құжатта бөтен қоспалар ретінде басқа түрлердің болмауын, шикізаттағы күл мөлшерін және жүрек гликозидтерінің құрамын оуабаинге қайта есептеу арқылы анықтауға қойылатын талаптар нақтыланған.

Матрицалық тұнбаның сапасына қойылатын талаптар тек Германия гомеопатиялық фармакопеясында көрсетілген. Бұл құжатта тұнбаны сәйкестендіру сапалық реакциялар арқылы жүргізілетіні, салыстырмалы тығыздығы мен құрғақ қалдығының анықталатыны, оуабаин мөлшері ЖҚХ әдісімен сандық түрде бағаланатыны және сақтау шарттарының реттелетіні нақты белгіленген.

Urginea L. туысы. Бұл туысқа жататын өсімдіктердің бірі - теңіз пиязы, сондай-ақ, дримия приморская (*Drimia maritima* (L.) Stearn / *Urginea maritima* (L.) Baker) атауымен белгілі түрге арналған монографиялар Германияның және Үндістанның гомеопатиялық фармакопеяларында сипатталған. Бұл өсімдіктің ботаникалық және халықтық атаулары әртүрлі нұсқауларда кездеседі. Дәрілік өсімдік шикізаты ретінде Жерорта теңізі аймағының тасты жағалауларына тән эндемик түрдің пиязтекес жуашығы қолданылады. Сонымен қатар, бұл өсімдік Азияның, Атлант мұхитының және Африканың жағалау аумақтарында да таралған.

НРІ монографиясына сәйкес *D. maritima* макроскопиялық және микроскопиялық белгілер арқылы сәйкестендіріледі. Қалған фармакопеяларда сәйкестендіру тек сипаттамалық сипаттамалармен шектеледі.

Гомеопатиялық дәрілік препараттар этанолды тұнба түрінде дайындалады, бұл үшін ұсақталған өсімдік шикізаты қолданылады. Дегенмен, матрицалық тұнбаның сапасына қатысты салыстырмалы тығыздық, құрғақ қалдық мөлшері және сақтау шарттарына қойылатын нақты талаптар тек Германияның гомеопатиялық фармакопеясында белгіленген.

Адонис туысының химиялық құрамына және әлемдік фармакопеяларға енгізілген жүрек гликозидтері бар өсімдіктерге арналған монографияларға жүргізілген салыстырмалы талдау нәтижелері жүрек гликозидтерімен қатар флавоноидтардың да едәуір мөлшерде кездесетінін көрсетті. Мұндай биологиялық белсенді заттардың үйлесімі жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларына қарсы терапиялық әсерді күшейтіп қана қоймай, антиоксиданттық және гиполипидемиялық қасиеттері арқылы аурулардың алдын алуда қосымша профилактикалық рөл атқаратыны анықталды. Сонымен қатар, жүрек гликозидтері мен флавоноидтардың қатерлі ісікке қарсы белсенділік танытуы олардың клиникалық қолдану мүмкіндіктерін кеңейтетіні байқалды, бұл бағыттағы зерттеулерді әрі қарай тереңдетудің өзектілігін көрсетеді.

Бір өсімдік құрамында жүрек гликозидтері мен флавоноидтардың қатар кездесуі медициналық тұрғыдан ерекше қызығушылық туғызады, себебі бұл қосылыстар әртүрлі, бірақ өзара толықтыратын фармакологиялық әсерге ие. Жүрек гликозидтері жүрек бұлшықетінің жиырылу күшін арттыру және жүрек

ырғағын реттеу арқылы кардиотоникалық әсер көрсетсе, флавоноидтар антиоксиданттық, қабынуға қарсы және капилляропротекторлық белсенділік танытады. Бұл қосылыстардың бірлескен әсері жүрек-қантамыр жүйесіне кешенді оң ықпал жасап, терапиялық тиімділікті арттыруға және жүрек гликозидтерін қолдануға байланысты болуы мүмкін жанама әсерлердің қаупін төмендетуге мүмкіндік береді.

Осылайша, жүрек гликозидтері мен флавоноидтардың бір өсімдіктің құрамында қатар кездесуі олардың жүрек-қантамыр ауруларын емдеуде кешенді терапиялық әлеуетін айқындайды. Бұл қосылыстардың өзара толықтыратын фармакологиялық әсерлері оларды перспективалы зерттеу нысандары ғана емес, сонымен бірге фармацевтикалық өнеркәсіп үшін құнды табиғи шикізат көздері ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Әсіресе, антиоксиданттық, гипополидемиялық және қатерлі ісікке қарсы белсенділіктің үйлесуі жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларын емдеу және алдын алу үшін жаңа тиімді дәрілік препараттар әзірлеуде аталған өсімдіктердің ғылыми және өндірістік маңызын арттыра түседі.

1.4 GACP стандарты шеңберінде дәрілік өсімдіктерді культивациялау – өсімдіктер өндірісін ауқымдау мүмкіндігі ретінде

Дәрілік өсімдіктердің тізбесін бекіту туралы Қазақстан Республикасы Экология және табиғи ресурстар министрінің 2023 жылғы 7 наурыздағы № 77 бұйрығына сәйкес ресми және халық медицинасында емдік мақсатта қолданылатын өсімдіктердің саны 278 түрді құрайды. Алайда, емдік қасиеттерге ие және дәстүрлі фармакопоялық өсімдіктерді алмастыра алатын түрлер бұдан да көп. Соңғы жылдары фитотерапияға деген қызығушылық айтарлықтай артып отыр. Бұл ең алдымен өсімдік шикізатының қолжетімділігімен, ағзаға көпқырлы әсер етуімен, төмен уыттылығымен және ұзақ уақыт қолдануға жарамдылығымен түсіндіріледі. Дәрілік өсімдіктердің тағы бір артықшылығы – олардың тез қалпына келу қабілеті, бұл оларды экологиялық жағынан тұрақты әрі жаңартылатын шикізат көзіне айналдырады.

Фармацевтикалық өнеркәсіп үшін тұрақты шикізат базасын қалыптастыру жабайы өсетін дәрілік өсімдіктерді жинау және мәдени түрде өсіру арқылы жүзеге асырылады. Зерттеулер көрсеткендей, бақыланатын жағдайларда өсірілген өсімдік шикізаты жиі жағдайда жабайы түрлерге қарағанда жоғары сапа көрсетеді, себебі ондай жағдайлар биологиялық белсенді қосылыстардың мөлшерін арттырып, қоспалар деңгейін азайтуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, табиғи ресурстар фармацевтикалық сала мен дәріханалар жүйесінің сұранысын әрдайым толық қамтамасыз ете алмайды. Бұл жағдай жабайы өсімдіктердің өнімділігі климаттық факторларға тәуелді болуымен және көптеген фармакопоялық түрлердің сирек кездесетін, қорғауды қажет ететін және кең ауқымда жаппай жинауға жарамайтындығымен байланысты.

Осыған байланысты, дәрілік өсімдіктерді мәдени түрде өсіру ежелден қалыптасқан тәжірибе ретінде бұл шектеулерді еңсеруге мүмкіндік беріп, өсімдік шикізатын жинауды жеңілдетеді және оны тиімді пайдалануды қамтамасыз етеді [103].

Қазақстан Республикасының Фармакопоялық комитеті дәрілік өсімдіктерді мәдени түрде өсіру тәртібін айқындап, олардың ішінде жүйелі түрде кардиотоникалық әсерге ие түрлерді өмірлік маңызы бар өсімдіктер қатарына енгізді. Солардың бірі - *Ranunculaceae* тұқымдасына жататын біржылдық және көпжылдық *Adonis* L. түрлері. Культивациялау (өсіру) сатылары өсімдіктің біржылдық немесе көпжылдық түріне байланысты жүргізіледі. Әдеби шолулардың нәтижелері бұл екі түрдің де мәдени өсіруге оңай бейімделетінін және тұқыммен, тамырсабақпен, бұта бөлу және микроклондау әдістерімен көбейтілетінін көрсетеді.

Adonis L. туысына жататын өсімдіктерді өсіру перспективалы бағыттардың бірі болып табылады. Бұл әдіс кардиотоникалық гликозидтер мен полифенолды қосылыстарды қамтитын дәрілік шикізаттың тұрақты көзін қалыптастыруға және табиғи қорларға тәуелділікті азайтуға мүмкіндік береді. Өсіру үдерісін оңтайландырылған жағдайларда жүргізу өсімдіктің жалпы өнімділігін арттырып қана қоймай, сонымен қатар биологиялық белсенді заттардың концентрациясын жоғарылатуға ықпал етеді. Бұл өз кезегінде елдің фармацевтикалық өнеркәсібін дамыту үшін маңызды стратегиялық қадам болып саналады [104].

Қазіргі таңда атаксантин – ең күшті антиоксиданттардың бірі - негізінен теңіз микробалдырлары гематоккоккус (*Hematococcus pluvialis*) арқылы алынады. Алайда, *A. aestivalis* L. - атаксантиннің жоғары мөлшерін қамтитын санаулы құрлықтық өсімдіктердің бірі болып табылады. Бұл түр атаксантиннің өнеркәсіптік балама көзі ретінде мәдени түрде өсіріліп келеді және оны кең көлемде экстракциялау мақсатында зерттелуде [105].

A. aestivalis (жазғы адонис, біржылдық түр) тұқымын алдын ала себуге дайындаудың оңтайлы әдісі әзірленді. Бұл әдіс тұқымның өнгіштігін барынша арттыратын бірізді сатылардан тұрады.

Алдымен тұқымдар тазартылып, бөгде қоспалар мен зақымданған үлгілер алынып тасталады. Одан кейін скарификация кезеңінде тұқым қабығының су өткізгіштігін арттыру мақсатында оны құммен жеңіл ысқылау жүзеге асырылады. Кейін тұқымдар +30 °C температурада 21 күн бойы қыздыруға қойылады. Бұл тәсіл физиологиялық процестерді белсендіреді және 2007 жылы өнгіштікті 15 %-ға, ал 2008 жылы 35 %-ға арттырғаны анықталған.

Ең тиімді нәтиже стратегиялық суық өңдеу - стратификация әдісімен алынған. Бұл үшін тұқымдар +3-5 °C температурада 21 күн бойы сақталады. Нәтижесінде өнгіштік 2007 жылы 87 %-ға, 2008 жылы 89 %-ға жетіп, бақылау тобымен салыстырғанда 88 %-ға артқаны тіркелген.

Қосымша ретінде тұқымдарды гиббереллин қышқылы ерітіндісіне салып өңдеу арқылы өнудің жеделдеуі қамтамасыз етіледі. Себу ылғалдандырылған стерильді субстратқа немесе Петри табақшаларындағы сүзгі қағазына төселген дәке үстіне жүргізіледі. Өсіру процесінде ылғалдылық пен ауа алмасу қатаң бақыланып, тұқымдардың шіріп кетуінің алдын алу үшін субстрат үнемі ылғалданып және қысқа мерзімге желдетіліп тұрады.

Зерттеу нәтижелері бойынша ең жоғары өнгіштік пен жас өсімдіктердің тұрақтылығын қамтамасыз еткен әдіс - стратификация екені анықталды. Орташа өсімдіктер саны 2007 жылы 1 м² аумақта 4,96-5,60 дана, ал 2008 жылы 5,25–6,25

дана аралығында тіркелген. 2007 жылы өсімдіктердің өлім-жітімі жоғары болған, бұл құрғақ климаттық жағдайлармен түсіндіріледі.

Осылайша, тұқымды дұрыс және ғылыми негізделген алдын ала өңдеу әдістері жазғы адонистың өнімділігін едәуір арттыруға мүмкіндік берді. Бұл әсіресе оны атаксантиннің өнеркәсіптік көзі ретінде өсіруде аса маңызды [106].

A. vernalis (көктемгі адонис, көпжылдық түр) мәдени жағдайда өсіруге жақсы бейімделетіндігін көрсетеді, әсіресе карбонатты топырақтары бай және жер асты сулары таяз орналасқан аймақтарда жақсы дамиды. Өсімдіктің сәтті өсіп-өнуіне температуралық режим мен топырақтың ылғалдылығы маңызды әсер етеді. Популяциялардың тұрақтылығы, негізінен, генеративті даралардың ұзақ өмір сүруімен (10 - 50 жыл) және популяция құрылымындағы жас генеративті және виргинильді өсімдіктердің басым болуымен қамтамасыз етіледі. Негізгі көбею тәсілі - тұқым арқылы жүзеге асады, алайда табиғи орта жағдайында тұқымның өнгіштігі төмен болғандықтан, тұқымның өну қабілетін арттыру үшін агротехникалық әдістерді қолдану қажеттілігі туындайды [107].

Солтүстік Қазақстанда жүргізілген зерттеулердің нәтижелері сирек кездесетін дәрілік өсімдік - *A. wolgensis* (Жайық адонисі, көпжылдық түр) ценопопуляциялары мен онтогенетикалық құрылымының ерекшеліктерін ашып көрсетті. Алты популяцияның экологиялық және фитоценодикалық жағдайы әртүрлі екені анықталған. Олардың динамикасына антропогендік факторлар (мал жаю, шикізат жинау), топырақ-климаттық жағдайлар, басқа өсімдіктермен бәсекелестік және түрдің биологиялық ерекшеліктері (тұқымның төмен өнгіштігі мен жас өсімдіктердің баяу өсуі) әсер етеді. Бұл факторлар популяциялардың өздігінен қалпына келу қабілетін айқындайды: егер сыртқы жағымсыз әсерлер төмен болса, жас генеративті даралар басым болады, бұл популяцияның тұрақты екенін білдіреді. Алайда зерттелген екі популяцияның деградация белгілері байқалған, бұл олардың сақталуы үшін жедел қорғау шараларын қабылдауды қажет етеді. Осыған байланысты *A. wolgensis*-ті сақтау және ұтымды пайдалану үшін оны бақыланатын жағдайларда өсіру перспективалы әрі қажетті бағыт ретінде қарастырылуы тиіс [108].

A. amurensis (амур адонисі, көпжылдық түр) өсімдігіне жүргізілген зерттеулер температура режимі мен фотосинтетикалық белсенді сәуле ағынының (PPFD) деңгейі өсімдіктің физиологиялық процестеріне - оның ішінде өсу, гүлдену және тыныштық күйінің индукциясына - айтарлықтай әсер ететінін көрсетеді. Бұл факторлар өсімдіктегі биологиялық белсенді қосылыстардың, әсіресе флавоноидтар мен жүрек гликозидтерінің биосинтезі мен жинақталуына да ықпал етуі мүмкін, ал бұл қосылыстар фармакологиялық тұрғыдан үлкен қызығушылық тудырады. Зерттеулер көрсеткендей, орташа температуралық режим (15/5 °C немесе 20/10 °C) және оптималды PPFD деңгейі (100 мкмоль·м⁻²·с⁻¹) өсімдіктің тұрақты өсуін және гүлденуін қамтамасыз етеді, бұл флавоноидтардың белсенді синтезіне қолайлы жағдай тудырады. Керісінше, жоғары температуралар (25/15 °C-тен жоғары) метаболикалық процестерді жылдамдатқанымен, өсімдікке стресс туғызып, вегетациялық кезеңнің қысқаруына әкелуі мүмкін. Мұндай жағдайда белсенді қосылыстардың жинақталуы шектелуі ықтимал. Осыған байланысты, *Adonis L.* туысына жататын

өсімдіктерді мәдени түрде өсіру үшін оңтайлы температура мен жарық жағдайларын таңдау олардың фармакологиялық құндылығын арттыруда шешуші фактор бола алады. Бұл, ең алдымен, флавоноидтар мен жүрек гликозидтерінің мөлшерін арттыру арқылы жүзеге асады, ал бұл көрсеткіштер өсімдікті дәрілік мақсатта пайдалану тиімділігін айқындайды [109].

Климаттық жағдайлардың өсімдіктердің физиологиялық процестеріне әсерін ескере отырып, қытайлық ғалымдар *A. amurensis* түрінің болашақта тіршілік ету ортасын болжау мақсатында екі климаттық сценарийге сүйеніп модельдеу жүргізді (2041–2060 және 2081–2100 жж. аралығы). Зерттеу нәтижелері бойынша климаттың өзгеруі жағдайында түрдің қолайлы таралу аумағы тиісінше 7,13 % және 22,34 %-ға дейін азаюы мүмкін. *A. amurensis*-тің ареалын анықтайтын негізгі экологиялық факторлар - жылдық жауын-шашын мөлшері, оның маусымдық ауытқуы, топырақтың рН деңгейі және жер бедерінің еңістігі. Бұл мәліметтер тек болашақтағы ареал өзгерістерін болжауға ғана емес, сонымен қатар бақыланатын өсіру стратегияларын әзірлеуге, экожүйелерді қалпына келтіруге және түрдің ұзақ мерзімді сақталуын қамтамасыз етуге мүмкіндік береді [110].

Сонымен қатар, Молдова Ғылым академиясының Ботаникалық бағында жүргізілген зерттеулер *A. vernalis* және *A. wolgensis* түрлерін *ex situ* (орнынан тыс) жағдайында тиімді өсіруге және сақтауға болатынын растады. Бұл жағдайда тұқымды ашық топыраққа себудің оңтайлы уақыты - қараша айындағы кеш күз болып анықталған. Сонымен бірге, өсімдікті тиімді көбейту үшін жылыжайда көшет алу әдісі қолданылды: тұқымдар ақпан айының соңында 1,5-2 см тереңдікке себіліп, 18-20 күн ішінде алғашқы өскіндер жоғары өнгіштік (87 %) және тұқымның өнгіштігі (98 %) көрсеткіштерімен пайда болды. Мамыр айының бірінші онкүндігінде 3–6 нағыз жапырақ фазасына жеткен шынықтырылған көшеттер тәжірибелік алаңға 50×20 см сызба бойынша отырғызылып, кейін жүйелі суару режимі қамтамасыз етіле отырып өсірілді [111].

A. mongolica (монғол адонисі, көпжылдық түр) тұқым арқылы көбейту тұрғысынан белгілі бір қиындықтар туғызған, себебі табиғи өнгіштік көрсеткіші өте төмен - бар болғаны 1,5% құрағаны тіркелген. Осыған байланысты тұқымның өнгіштігін арттыруға бағытталған арнайы зерттеулер жүргізілген. Белгілі болғандай, бұл түрдің тыныштық кезеңі ұзаққа созылады: мәдени жағдайда ол 10,5 айдан 3 жылға дейін, ал табиғи ортада 6 жылға дейін жалғасуы мүмкін екен.

Зертханалық жағдайларда тұқымды $20,8 \pm 0,6$ °C температурада үш ай сақтау олардың өнгіштігін арттыратыны анықталған. Сонымен қатар, екінші реттік өркендерден жиналған тұқымдардың өнгіштігі мен тіршілікке қабілеттілігі негізгі өркеннен алынған тұқымдарға қарағанда жоғары екені дәлелденген.

Жылыжай жағдайында жаппай өскіндердің пайда болуы кеш байқалады, бірақ 54,1 %-ы қыс мезгілінен аман өтеді, бұл олардың жоғары бейімделгіштігін көрсетеді. Культивацияланған өсімдіктерде генеративті кезең өмірінің бесінші жылынан басталады, гүлдердің диаметрі 2,2 см-ге дейін, ал күлтелер саны 12-ге дейін жетеді. Үшінші және төртінші жылдары өскіндердің тіршілікке қабілеттілігі 100%-ға жетеді, бұл өсімдіктің мәдени жағдайда жақсы

бейімделетінін және жоғары агрономиялық әлеуетке ие екенін дәлелдейді.

Ашық топырақ жағдайында *A. mongolica* (монғол адонисі) тұқымының өнгіштігі ең жоғары көрсеткішке 0,001 % янтарь қышқылы ерітіндісімен (26,5 %) және 0,001 % В₁ витамині ерітіндісімен (22,9 %) алдын ала өңдеу кезінде жеткен. Топырақтың ылғалдылығы өнгіштікке елеулі әсер етеді: судың жетіспеушілігі кезінде өнгіштік 6,7-17,4 % аралығында болса, жеткілікті ылғалдандыру жағдайында - 23,7-41,0% аралығында болды.

Зерттеулер көрсеткендей, мәдени жағдайда *A. mongolica* өсімдігі онтогенездің барлық кезеңінен толық өтеді, оның ішінде тыныштық кезеңі мен генеративті кезеңнің төмендеу фазасы да қамтылады. Жабайы түрлермен салыстырғанда, өсімдіктің өсуі, дамуы, фенологиясы, көбеюі мен қалпына келу қабілеті мәдени ортада әлдеқайда прогрессивті сипатқа ие. Сонымен қатар, өсімдік сыртқы стресс факторларына жоғары төзімділікпен ерекшеленеді, бұл анатомиялық көрсеткіштерімен және су режимінің тұрақтылығымен дәлелденген.

Онтогенездің ерте сатыларында *A. mongolica* өсімдігінде кейінірек жоғалатын тұрақты розеткалы жапырақтар түзіледі. Сонымен қатар, өсімдіктің құрылымында прогрессивті белгілермен қатар, архаикалық сипаттар да байқалады: үш жарнақты ұрық жапырақтары, гипокотильдің тамырдың топыраққа енуіндегі басым рөлі, дисъюнктивті ареал және көп санды тостағанша жапырақшаларының болуы. *A. mongolica* - интродукция мен акклиматизацияға перспективалы түр. Оның мәдени ортада сәтті дамуы, тұқымдарының жоғары тіршілікке қабілеттілігі және түрлі өсіру жағдайларына бейімделуі бұл түрді кең көлемде өсіруге және *ex situ* сақтау үшін тиімді нысан ретінде қолдануға мүмкіндік береді [112].

A. villosa (қылшықты адонис, көпжылдық түр) - сирек кездесетін түр, оны интродукциялау мақсатында вегетативті көбею әдісі қолданылған. Бұл әдіс Солтүстік Алтайдағы табиғи популяциялардан жас генеративті дараларды көшіріп отырғызу арқылы жүзеге асырылған. Өсімдіктің маусымдық даму ырғағын зерттеу оның гүлденуінің басталуы мекен ету ортасының климаттық ерекшеліктері мен ауа райы жағдайларына тікелей тәуелді екенін көрсетті. Гүлдеу кезеңі сәуір—мамыр айларына сәйкес келеді. Бастапқы кезеңде жапырағы аз басты өркендер қалыптасады, олардың бір бөлігі - гүлді өркендер. Барлық өркендер жиынтығы бұта пішінін құрайды. Бүйір өркендер мен жапырақ тақталарының толық дамуы гүлдену соңында және жеміс беру басында аяқталады. Маусым айының ортасына қарай жемістер пісіп жетіледі, осыдан кейін жер үсті мүшелерінің өсуі тоқтайды. Зерттеу авторлары бұл сирек түрді сақтау үшін экологиялық жағынан қолайлы аймақтарда интродукциялық популяциялар құруды ұсынады [113].

Ал, *A. sibirica* (сібір адонисі, көпжылдық) түріне қатысты Иркутск облысы жағдайында жүргізілген зерттеулер бұл өсімдіктің тұқым арқылы көбеюінің нәтижесіз екенін көрсетті. Тұқымдардың өнгіштігі өте төмен - 10–15 % ғана, әрі олар пісіп-жетілгеннен кейін тек үшінші жылы ғана өнеді. Бұл көрсеткіш тіпті скарификация, гуматтар, крезонин, флавосил сияқты стимуляторлар мен агротехникалық әдістерді қолданғанда да өзгеріссіз қалады. Тұқым арқылы

қалпына келу мүмкіндігінің шектеулі болуы табиғи популяцияларды қалпына келтіруді едәуір қиындатады. Осыған байланысты бұл түр үшін ең тиімді көбею әдісі - тамырсабақ арқылы вегетативті көбею болып танылды. Бұл әдіс даралар санын тұрақты түрде сақтап тұруға және популяцияның өздігінен жаңаруын қамтамасыз етуге мүмкіндік береді [114].

A. apennina (аппенин адонисі, көпжылдық) түріне қатысты да ұқсас жағдай байқалады: тұқымдық өнімділігі салыстырмалы түрде төмен, ал сыртқы факторлар бұл көрсеткішке айтарлықтай кері әсер етуі мүмкін. Антропогендік ықпал (топырақ жамылғысының бұзылуы, тапталу, өсімдік қауымдастығының құрылымының өзгеруі және т.б.) жағдайында бұл түрдің репродуктивті әлеуеті екі еседен астам төмендейді, бұл өздігінен қалпына келу қабілетін күрт шектейді. *A. apennina* түрінің популяциялық тұрақтылығы табиғи жағдайда тек тұқым арқылы көбеюге негізделген, ал бұл процестің тиімділігі мекен ету ортасының экологиялық сипаттамаларына тікелей байланысты. Атап айтқанда, қалың шөп жамылғысы мен өсімдік қалдықтарының топырақ бетіндегі жиналуы өскіндердің сәтті тамырлануына кедергі келтіреді. Бұл түрде вегетативтік көбею табиғи ортада тіркелмеген, сондықтан оның популяциялық динамикасы сыртқы әсерлерге өте осал [115].

Жинақталған деректердің практикалық маңызы зор, өйткені *Adonis* L. туысы әлемдік фармакопея комитеттерінің тізіміне енгізілген маңызды дәрілік өсімдіктер қатарына жатады. Бұл өсімдіктерді мәдени жағдайда өсіру әдістерін дамыту табиғи қорларға тәуелділікті азайтуға және кардиотоникалық гликозидтер мен полифенолды қосылыстарға бай шикізатты тұрақты алуға мүмкіндік береді. Мұндай тәсіл фармацевтикалық өндірісті сапалы өсімдік шикізатымен қамтамасыз етуде шешуші рөл атқарады.

Бірінші бөлім бойынша тұжырым

1. *Adonis* L. туысы – *Ranunculaceae* тұқымдасына жататын шөптесін өсімдіктер тобы, қазіргі уақытта оның 35-тен астам түрі ғылыми айналымда белгілі. Қазақстан флорасында бұл туыстың жеті түрі тіркелген: *A. apennina*, *A. villosa*, *A. tianschanica*, *A. chryzocyathus*, *A. vernalis*, *A. wolgensis* және *A. aestivalis*. Жүргізілген әдеби шолу барысында осы түрлердің морфологиялық құрылымы сипатталып, сабақ, жапырақ, гүл, тостағанша, күлте, тұқым және жеміс құрылыстары негізінде салыстырмалы ботаникалық талдау жасалды. Түрлердің таралу аймақтары Қазақстанның әртүрлі флористикалық зоналарында табиғи түрде шоғырланғанын көрсетті, бұл олардың ресурстық әлеуетін кешенді зерттеу қажеттігін айқындайды.

2. Фитохимиялық тұрғыдан алғанда, *Adonis* L. туысының өкілдері жүрек гликозидтері, флавоноидтар, фенолды қосылыстар мен тритерпеноидтардың едәуір спектрімен ерекшеленеді. Әдеби мәліметтерде бұл туыстан 120-дан астам биологиялық белсенді қосылыстар бөлініп алынғаны, оның кемінде 50-і — жүрек гликозидтерінің карденолид құрылымды түрлері екені келтіріледі. Бұл заттар тек кардиотоникалық әсерімен ғана емес, сонымен қатар антиоксиданттық, қабынуға қарсы және ісікке қарсы белсенділігімен де сипатталады. Атап айтқанда, *A. aestivalis* құрамында флавоноидтар мен фенолды

қосылыстардың жоғары мөлшері анықталып, бұл олардың жүрек гликозидтерімен қатар фармакологиялық әсер ету әлеуетін арттыратынын көрсетеді. Түрішілік айырмашылықтарды нақтылау мақсатында адонитол қосылысы хемотаксономиялық маркер ретінде ұсынылып, жүйелік жіктеуде маңызды рөл атқаратыны ғылыми негізделген.

3. Фармакопоялық шолу барысында *A. vernalis* түрі Беларусь, КСРО, Франция, Германия және Үндістан фармакопояларында сипатталғаны анықталды. Сәйкестендіру әдістері ретінде макро- және микроскопиялық белгілер жиі қолданылса, Беларусь фармакопоясында жүрек гликозидтерін, атап айтқанда цимарин мен дигитоксинді ЖҚХ әдісімен анықтау міндетті түрде көрсетілген. Алайда бұл әдіспен дигитоксиннің анықталмауы қолданыстағы аналитикалық тәсілдердің шектеулігін және фармакопоялық талаптардың қайта қаралу қажеттілігін білдіреді. Сонымен қатар, қазіргі фармакопоялық нормаларда жүрек гликозидтеріне ғана басымдық берілуі, флавоноидтар мен адонитол тәрізді қосымша белсенді заттардың назардан тыс қалуы стандарттауға деген көзқарасты кеңейтуді талап етеді. Бұл бағыт *Adonis L.* туысы өсімдіктерінің сапалық көрсеткіштерін халықаралық талаптарға сәйкестендіру үшін маңызды.

4. Агротехникалық тұрғыдан алғанда, әдеби деректер *Adonis L.* туысының біржылдық (*A. aestivalis*) және көпжылдық (*A. vernalis*, *A. wolgensis*, *A. mongolica*, *A. amurensis* және т.б.) түрлерінің мәдени ортаға жақсы бейімделетінін және оларды GACP қағидаттарына сәйкес мақсатты түрде өсіру мүмкін екенін көрсетті. Тұқымдық және вегетативті көбею әдістерінің тиімділігі дәлелденіп, өсіру жағдайларын оңтайландыру биологиялық белсенді заттардың жинақталуына оң әсер ететіні анықталған. Бұл тәсіл тұрақты, сапалы және фармакологиялық белсенділігі жоғары дәрілік өсімдік шикізатын алуға мүмкіндік береді.

Жалпы алғанда, әдеби шолу нәтижелері *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктердің морфологиялық, химиялық, фармакологиялық және агробиологиялық ерекшеліктерін жүйелеуге мүмкіндік берді. Зерттеу нысаны ретінде алынған *A. aestivalis* түрі шектеулі деректермен ғана сипатталған болса, *A. tianschanica* - қазіргі ғылыми әдебиеттерде іс жүзінде зерттелмеген. Осыған байланысты, аталған екі түрді тереңірек зерттеу қажеттігі анық негізделді. Әдеби шолу болашақ тәжірибелік зерттеулердің әдістемелік бағытын нақтылап, олардың ғылыми негізділігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

2 ЗЕРТТЕУДІҢ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Диссертациялық жұмыс С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің Фармация мектебі мен «Fitoleum» ЖШС-нің материалдық-техникалық базасында орындалды.

Эксперименттік зерттеулер барысында қолданылған материалдар, реактивтер, әдістер мен әдістемелер ҚР МФ, ЕР, USP, мемлекетаралық стандарттар (ГОСТ) және Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын басқа да нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес таңдалды.

Зерттеу барысында қолданылған және әзірленген фармакопеялық емес әдістемелер диссертациялық жұмыстың тиісті бөлімдерінде ұсынылған.

2.1 Зерттеудің материалдары

Зерттеу нысандары:

– *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch. өсімдігінің жабайы өскен жерүсті бөлігі (3-сурет), 2019 жылдың мамыр-маусым айларында гүлдеу фазасында Алматы облысы, Кеген ауданының жайылымдық алқаптарында жиналған. Жинау орнының географиялық координаттары: 43.0708, 78.4099.



Сурет 3 – Жабайы өсетін Тянь-шань адонисының (*A. tianschanica* (Adolf.) Lipsch.) сыртқы көрінісі

– *Adonis aestivalis* L. (жазғы адонис) өсімдігінің жерүсті бөлігі (4-сурет) — 2019 жылдың мамыр-маусым айларында гүлдеу фазасында Алматы облысы, Кеген ауданының жайылымдарында жабайы жағдайда жиналған.

2019 жылғы 13 маусымда Алматы облысы Кеген ауданы әкімдігімен берілген № 01-11/161 рұқсатқа сәйкес, зерттеу мақсатында гүлдеу фазасында табиғи жайылымдарда жиналды (Қосымша Р).

Өсімдіктер Қазақстан Республикасы РМК «Ботаника және фитоинтродукция институтының» мамандары тарапынан идентификацияланған, бұл туралы анықтама (Қосымша С) берілген.



Сурет 4 – Жабайы өсетін жазғы адонис (*A. aestivalis* L.) сыртқы түрі

Қосымша заттар:

Тазартылған су (ҚР МФ I, т. 2) – мөлдір әрі түссіз сұйықтық [82, 475-477-б.].

Этанол (96 %) *P* (ҚР МФ I, т. 2), C_2H_5OH (M_r 46.03) – түссіз, мөлдір, ұшқыш, жанғыш және гигроскопиялық қасиеті бар сұйықтық. Су және метиленхлоридпен жақсы араласады, көк жалынмен жанады [82, 577-583-б.]. Өндіруші – Avantor Performance Materials (Гливице, Польша).

Ацетонитрил (CH_3CN , M_r 41,05) – түссіз, мөлдір, тез ұшатын және жанғыш сұйықтық. Сумен араласады, хроматографиялық талдауларда жиі қолданылады. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Сусыз құмырсқа қышқылы P (ҚР МФ I, т. 1), CH_2O_2 (M_r 46.03) – құрамында кемінде 98,0 % (м/м) CH_2O_2 бар, түссіз және мөлдір сұйықтық. Бұл зат коррозиялық қасиетке ие, су мен 96 % этанолда ериді [82, 392 б.]. Өндіруші – Avantor Performance Materials (Гливице, Польша).

Диэтил эфирі P (ҚР МФ I, т. 1), $C_4H_{10}O$ (M_r 74,1) – түссіз, мөлдір, жеңіл ұшатын, жылжымалы және жанғыш сұйықтық. Гигроскопиялық қасиетке ие, суда және 96 % этанолда ериді [82, 452 б.]. Өндіруші – Avantor Performance Materials (Гливице, Польша).

Хроматографиялық талдауға арналған ацетонитрил P (ҚР МФ I, т. 1), CH_3CN (M_r 41.05) – хроматографияда қолданылатын зат, қосымша сынақтардан өтуі тиіс. Өткізу көрсеткіші кемінде 98 %. Анықтау 240 нм толқын ұзындығында жүргізіледі, салыстырмалы ерітінді ретінде су пайдаланылады. Тазалық деңгейі – кемінде 99.8 %. Өндірушісі – Avantor Performance Materials (Гливице, Польша).

Дексаметазон (ҚР МФ I, т. 2) – синтетикалық глюкокортикоидты гормон,

кабынуға қарсы және иммунды басатын әсерге ие. Ақ түсті кристалды ұнтақ, суда аз ериді, этанолда жақсы ериді. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Диметилсульфоксид (ДМСО) (ҚР МФ I, т. 1), C_2H_6OS (Mr 78.13) – сульфинилдиметан атауымен белгілі мөлдір, түссіз, май тәріздес және гигроскопиялық сұйықтық. Су және 96 % этанолмен жақсы араласады, тығыздығы $d_{20}^{20} = 1.10$, қайнау температурасы $189\text{ }^{\circ}C$, ал судың шекті мөлшері 10 г/л аспауы тиіс. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, АҚШ).

Гриес реагенті – нитрит иондарын анықтауға арналған түсті реагент. Азотты қосылыстардың болуын хромогенді реакция арқылы сапалық және сандық анықтау үшін қолданылады. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Натрий нитриті ($NaNO_2$, Mr 69,0) (ҚР МФ I, т. 1) – ақ түсті немесе сәл сарғыш реңкті кристалды немесе түйіршікті ұнтақ. Суда жақсы ериді. Құрамында кемінде 97,0 % $NaNO_2$ бар. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Құмырсқа қышқылы ($HCOOH$, Mr 46,03) – түссіз, мөлдір, ерекше иісі бар сұйықтық. Сумен және этанолмен жақсы араласады, коррозиялық қасиетке ие. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Липополисахарид (LPS) (Escherichia coli 0111:B4) – ақ түсті, суда еритін бактериалды полисахаридті қосылыс. Иммундық жүйені белсендіру қабілетіне ие. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Фетальды бұзау сарысуы (FBS) – жас бұзаудың қанынан алынған стерильді, жылу арқылы инактивтендірілген сарысу. Жасуша өсіру орталарын байыту үшін қолданылады. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Модификацияланған Дулбекко ортасы (DMEM) – жасушаларды өсіруге арналған байытылған қоректік орта. Құрамында амин қышқылдары, дәрумендер және глюкоза концентрациясы жоғары. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

n-Бутанол ($C_4H_{10}O$, Mr 74,12) – түссіз, мөлдір, ерекше иісі бар сұйықтық. Сумен және көптеген органикалық еріткіштермен араласады, жанғыш қасиетке ие. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

Cell Counting Kit-8 (CCK-8) – жасушалардың тіршілік қабілеттілігін анықтауға арналған түсті реактивтік жиынтық. Суық ортада ериді, дайын қолдануға арналған. Өндіруші – Dojindo Laboratories (Кумамото, Жапония).

Тышқан үлгілеріне арналған цитокиндерді (IL-6, IL-1 β , TNF- α) анықтау үшін пайдаланылатын ELISA-наборлар – қатты фазалы иммуноферменттік талдау негізінде жасалған жиынтықтар. Жасуша және биологиялық сұйықтықтардағы цитокин деңгейін жоғары сезімталдықпен және спецификалықпен анықтауға мүмкіндік береді. Өндіруші – BioLegend (Сан-Диего, АҚШ).

Цитокиндерді (IL-6, IL-1 β , TNF- α) анықтауға арналған тышқанға бағытталған ELISA-пластиналар (NuncTM MaxiSorpTM) – жоғары адсорбциялық қасиеті бар, қатты фазалық иммуноанализге бейімделген пластиналар. Өндіруші – BioLegend (Сан-Диего, АҚШ).

Этилацетат ($C_4H_8O_2$, Mr 88,11) – түссіз, мөлдір, жағымды иісі бар жеңіл ұшатын сұйықтық. Сумен шектеулі мөлшерде араласады, органикалық еріткіштермен жақсы ериді. Өндіруші – Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия).

RAW 264.7 жасуша желісі – Тринити колледжінің (Дублин) фармация факультетінің доценті доктор Мария Сантос-Мартинестің ілтипатымен алынған. Тышқан макрофагтары жоғары глюкоза құрамды модификацияланған Дулбекко ортасында (DMEM) 10 % фетальды бұзау сарысуымен (FBS) байытылған ортада өсірілді. Жасушалар 37 °C температурада, 5 % CO_2 бар ылғалдандырылған атмосферада стандартты инкубациялық жағдайда культивацияланды.

Жедел және жеделге жуық уыттылықты анықтауға арналған үлгілер

Жедел және жеделге жуық уыттылықты анықтауға арналған үлгілер ретінде *A. tianschanica* және *A. aestivalis* шөптерінен алынған сығындылар қолданылды. Өсімдіктер 2022 жылдың мамыр айының соңында Алматы облысы, Саты ауылы маңында гүлдеу кезеңінде жиналып, бастапқы өңдеуден кейін көлеңкелі жағдайда табиғи түрде кептірілді. Экстракция ультрадыбыстық әдіспен 1:1 қатынасында жүргізілді, экстрагент ретінде 50 % этанол пайдаланылды. Алынған сығындылар вакуумдық кептіру арқылы 40–50 °C температурада кептірілді. Стандартизация үшін хроматографиялық (жұқа қабатты және жоғары тиімділікті сұйықтықтық хроматография), спектроскопиялық және спектрофотометриялық әдістер қолданылды.

Хроматографиялық зерттеулерге арналған зат үлгілері

Экстракция 50 мл көлеміндегі шыны флакондарда жүргізілді. Әрбір үлгі үшін 5 г ұнтақталған өсімдік материалына 50 мл экстрагирлеуші еріткіш қосылды. Экстракция ультрадыбыстық әсермен, бөлме температурасында 30 минут бойы жүргізілді. Процестен кейін флакондар 1500 айн/мин жылдамдықпен центрифугаланды. Алынған сұйық фаза (супернатант) сүзгі қағазы арқылы сүзілді және 45 °C температурада толық құрғағанша буланды.

Экстракция тиімділігін арттыру және кең полярлық қосылыстар спектрін алу мақсатында экстрагирлеуші еріткіш ретінде 99 % этанол, тазартылған су және этанол мен судың 1:1 қатынасындағы қоспасы қолданылды. Құрғақ сығындылар герметикалық ыдыстарда тоңазытқышта екі аптадан аспайтын мерзімде сақталды.

Жоғары тиімділікті сұйықтықтық хроматография-масс-спектрометрия (HPLC-MS) әдісімен талдау жүргізу үшін құрғақ қалдықтар сәйкес еріткіштерде 10 мг/мл концентрацияда қайта ерітіліп, зерттеуге пайдаланылды.

Биологиялық зерттеулерге арналған референс-үлгілер

Биологиялық зерттеулер барысында қолданылған стандартты заттар жоғары сапалы реактивтер мен реагенттер қатарынан таңдалды. Диметилсульфоксид-D6 ($DMSO$, тазалығы 99,9%), липополисахарид (LPS) *Escherichia coli* 0111:B4 штаммынан, фетальды бұзау сарысуы (FBS) және модификацияланған Дулбекко ортасы (DMEM) Sigma-Aldrich (Арклоу, Ирландия) компаниясынан алынды. Cell Counting Kit-8 (ССК-8) жиынтығы Dojindo компаниясынан жеткізілді, ал дексаметазон және Гриес реагенті мен натрий нитриті Sigma-Aldrich фирмасынан алынған.

Цитокиндерді (IL-6, IL-1 β , TNF- α) анықтауға арналған тышқанға

бағытталған ELISA-наборлар және ELISA-пластиналар (Nunc™ MaxiSorp™) BioLegend (Сан-Диего, АҚШ) компаниясынан алынды. Сонымен қатар, биологиялық зерттеулерде қолданылған фармацевтикалық субстанциялар — дәрілік препараттар — тиісті сапа құжаттарымен алынған және тәжірибелерде референттік үлгілер ретінде пайдаланылды.

2.2 Зерттеудің әдістері

Анатомиялық-диагностикалық зерттеу әдістері

Анатомиялық диагностикалық белгілерді зерттеу үшін уақытша микропрепараттар ҚР МФ І, т. 1 «Дәрілік өсімдік шикізатын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу әдістемесі» талаптарына сәйкес дайындалды. Талдау барысында өсімдіктің беткі және көлденең қималары жасалды. Әдіске сай өсімдік бөліктері хлоралгидрат пен судың (1:1) қоспасында 5–10 минут қайнатылып, түссіздендірілді. Кейін үлгілер заттық шыныға глицериннің тамшысымен бекітіліп, инемен екіге бөлінді. Жапырақ пен қысқарған сабақтың көлденең қималарын алу үшін ТОС-2 үлгі мұздатқыш микротом құрылғысы пайдаланылды. Объектілер жабынды шынымен жабылып, ауа көпіршіктерін кетіру үшін жеңіл қыздырылды. Салқындағаннан кейін препараттар МС300 микроскопында (MICROS, Австрия) алдымен кіші ($\times 40$), содан кейін үлкен ($\times 100$) үлкейтулермен зерттелді. Өлшеулер он рет қайталанып, нәтижелерді статистикалық өңдеу үшін MS Excel бағдарламасы қолданылды. Суреттер «Microsoft Office 2010» көмегімен өңделді.

Химиялық талдау әдістері

Сапалық реакциялар.

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдіктерінің шикізатындағы биологиялық белсенді заттардың жекелеген топтарының болуын анықтау мақсатында фитохимиялық талдау шеңберінде сапалық реакциялар жүргізілді. Зерттелетін үлгілердің сапалық құрамын бағалау үшін өсімдік мүшелеріндегі биологиялық белсенді заттарға алдын ала экстракциялау және фракциялау жүргізілді. Бұл үшін ұсақталған өсімдік шикізаты алдымен бөлме температурасында бензолмен және хлороформмен кезектесіп 48 сағат бойы тұндырылып, липофильді қосылыстар жойылды. Еріткіштерді толық алып тастағаннан кейін полифенолды қосылыстар кешені 50 % этанолмен үш реттік мацерациялау арқылы бөлініп алынды (әр мацерация – 24 сағат), кейін алынған сығынды 60 ± 5 °C температурада кері тоңазытқышпен термиялық экстракция әдісі арқылы толық өңделді. Алынған құрғақ сығынды аз мөлшердегі суда ерітіліп, әртүрлі полярлық органикалық еріткіштермен (эфир және этилацетат) кезектесе өңделді, бұл полифенолдардың ерігіштік қасиеттеріне қарай алдын ала бөлінуін қамтамасыз етті. Соңында алынған сығындыларға тиісті әдістемелер бойынша сапалық реакциялар жүргізілді:

Аминқышқылдар: 1 мл 1 % нингидриннің этанолдағы ерітіндісі қосылып, қоспа $100\text{--}105$ °C дейін қыздырылады. Күлгін түстің пайда болуы аминқышқылдардың болуын көрсетеді.

Ақуыздар: 1 мл концентрлі азот қышқылы қосылып, қоспа қыздырылады. Сары тұнба түзіледі, оған 2 мл 30 % натрий гидроксиді ерітіндісі қосылғанда түс қызғылт сарыға өзгереді.

Гидролизденетін илік заттар: 1 мл 1 % темірлі аммоний ашудасы ерітіндісімен өңделгенде қара-көк түс пайда болады.

Каротиноидтар: Хлороформдағы үлгіге 5 мл үшхлорлы сүрменің қаныққан ерітіндісі қосылып, қыздырғанда жасылдан көк түске ауысу байқалады.

Полисахаридтер: 5 мл 95 % этанол қосылғаннан кейін ақ тұнба түзіледі.

Сапониндер: Үлгіге 1 мл концентрлі күкірт қышқылы, 1 мл этанол және бір тамшы 10 % күкірт қышқылды темір ерітіндісі қосылады, қыздырғанда көк-жасыл түс пайда болады.

Стероидтар: Хлороформдағы сынамаға 1 мл 90 % үшхлорлы сірке қышқылы қосылғанда қызғылт түстен қарқынды көк түске ауысатын түс өзгерістері байқалады.

Фенол қышқылдары: 2 тамшы бромкрезол жасылы қосылып, жасыл фонда сары бояу түзіледі.

Флавоноидтар: 2 тамшы 5 % алюминий хлоридінің этанолды ерітіндісімен өңделгенде сары бояу пайда болады.

Эфир майлары: Хлороформдағы сынамаға 1 мл 1 % бром ерітіндісі қосылғанда көгілдірден көкке ауысатын түс байқалады.

Жүрек гликозидтері:

Келли-Килляни реакциясы: үлгіге концентрлі күкірт қышқылы мен бірнеше тамшы темір(III) хлориді қосылады. Қызыл-көк түстің пайда болуы жүрек гликозидтерінің болуын көрсетеді.

Либерман-Бурхард реакциясы: үлгіге хлороформ және концентрлі күкірт қышқылы қосылады. Түстердің біртіндеп жасылдан көк-жасылға ауысуы жүрек гликозидтерінің бар екенін дәлелдейді.

Шикізаттағы негізгі биологиялық белсенді заттар топтарының сандық анықталуы

Аминқышқылдар. Аминқышқылдар мен ақуыз мөлшерін анықтау үшін органикалық азотты Кьельдал әдісімен анықтап, алынған нәтижелерді ақуыз мөлшеріне қайта есептеу жүргізілді. Бұл әдістің мәні – зерттелетін үлгідегі органикалық заттарды концентрлі күкірт қышқылының қатысуымен қайнату арқылы ыдыратып, аммоний тұздарын түзу, одан кейін аммонийді аммиакқа айналдыру, оны қышқыл ерітіндісіне айдап енгізу, аммиак мөлшерін титриметриялық әдіспен анықтау және алынған мәліметтер негізінде азоттың массалық үлесін есептеуге негізделген.

Гомогенді, жақсы ұнтақталған орташа сынамадан дәлдігі $\pm 0,1\%$ -дан аспайтын нақты навеска алынған, ол Кьельдал колбасына толық көлемде ауыстырылған. Бұдан кейінгі тәжірибелер әдістемелік нұсқауға сәйкес жүргізілді [116].

Аммиакты күкірт қышқылына айдау барысында үлгідегі азоттың массалық үлесі (X, %) келесі формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{(V_0 - V_1) \cdot K \cdot 0,0014 \cdot 100}{M}, \quad (1)$$

мұндағы:

V_0 – бақылау тәжірибесінде 0,1 моль/л натрий гидроксиді ерітіндісінің 0,05 моль/л күкірт қышқылын титрлеуге жұмсалған көлемі, мл; V_1 – зерттелетін үлгіні титрлеуге жұмсалған натрий гидроксиді ерітіндісінің көлемі, мл; K – 0,1 моль/л натрий гидроксиді ерітіндісінің титрлік түзету коэффициенті; 0,0014 – 1 мл 0,05 моль/л күкірт қышқылы ерітіндісіне эквивалентті азот мөлшері, г; M – алынған навеска массасы, г.

Зерттелетін өнімнің құрғақ затына қайта есептелген азоттың массалық үлесі (X_3 , %) төмендегі формуламен есептелді:

$$X_3 = \frac{X_1 \cdot 100}{100 - W} \quad (2)$$

мұндағы:

X_1 – зерттелетін үлгідегі азоттың массалық үлесі, %; W – зерттелетін үлгінің ылғалдылығы, %.

Ақуыздың массалық үлесі (Y , %) мына формула бойынша есептелді:

$$Y = K \cdot X \quad (3)$$

мұндағы:

K – азотты ақуызға қайта есептеу коэффициенті; орташа липидті өнімдер үшін бұл коэффициент 6,38-ге тең.

Илік заттарды анықтау. Илік заттардың мөлшері перманганатометриялық әдіспен анықталды. Дәл өлшенген 1,000 г ұнтақталған өсімдік шикізаты 100 мл көлемді конус тәрізді колбаға салынып, үстіне 50 мл алдын ала қыздырылған тазартылған су (Р) қосылды. Колба қайнап тұрған су моншасына орналастырылып, 2 сағат бойы қыздырылды. Экстракциядан кейін алынған су сығындысы декантация арқылы бөлінді. Қалған шикізатқа қайтадан 50 мл ыстық тазартылған су қосылып, жоғарыда сипатталғандай екінші рет экстракция жүргізілді. Алынған екі сығынды біріктіріліп, сүзгі қағаз арқылы 100 мл өлшемдік колбаға сүзіліп, көлем белгіге дейін жеткізілді.

Осыдан кейін алынған экстракцияның 10 мл көлемі 500 мл колбаға ауыстырылып, оған 100 мл тазартылған су және 10 мл индигосульфокышқылы ерітіндісі қосылды. Қоспа тұрақты араластыра отырып, 0,02 М калий перманганаты Р ерітіндісімен алтын түсті сарғыш реңк пайда болғанға дейін титрленді. Параллель ретінде тек 10 мл индигосульфокышқылы ерітіндісін 100 мл тазартылған суға қосып, дәл осылай титрледі.

1 мл 0,02 М калий перманганаты ерітіндісі танинге қайта есептегенде 0,004157 г гидролизденетін илік заттарға сәйкес келді. Илік заттардың абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептелген массалық үлесі (X , %) келесі формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times 0,004157 \times V \times 100 \times 100}{V_3 \times m (100 - W)} \quad (4)$$

мұндағы:

V_1 – сығындыны титрлеуге жұмсалған 0,02 М калий перманганаты Р ерітіндісінің көлемі, миллилитрмен (мл); V_2 – бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған 0,02 М калий перманганаты Р ерітіндісінің көлемі, мл; V_3 – титрлеуге алынған сығынды көлемі, мл; V – алынған сығындының жалпы көлемі, мл; m – зерттелетін шикізаттың нақты навескасы, граммен (г); W – шикізатты кептіру кезіндегі масса жоғалтуы, пайызбен (%).

Полисахаридтерді анықтау. Полисахаридтердің мөлшері гравиметриялық әдіспен анықталды. Дәл өлшенген 1,000 г ұнтақталған өсімдік шикізаты 100 мл көлемді колбаға салынып, үстіне 50 мл тазартылған су қосылды. Колба кері тоңазытқышқа жалғанып, су моншасында араластыра отырып 1 сағат бойы қайнатылды, кейін салқындатылды. Осылайша жүргізілген су экстракциясы сол шарттарда екі рет 30 минуттан қайталанды. Алынған сулы сығындылар біріктіріліп, үш қабат дәке арқылы 250 мл өлшемдік колбаға сүзіліп құйылды. Сүзгіні тазартылған сумен шайып, ерітінді көлемін белгіге дейін жеткізді.

Ары қарай, алынған ерітіндінің 25 мл көлемі центрифугалық пробиркаға құйылып, оған 75 мл 95 % этанол (көлемдік қатынас бойынша) қосылып, қоспа 60 °С температурада су моншасында 5 минут бойы қыздыра отырып араластырылды. 30 минуттан соң пробирка мазмұны 5000 айн./мин жылдамдықпен 30 минут бойы центрифугаланды. Надосадочный сұйықтық алдын ала тұрақты массаға дейін кептірілген ПОР-16 шыны сүзгі арқылы вакуумда сүзіліп алынды. Осыдан кейін тұнба сол сүзгіге толық ауыстырылып, 15 мл 95 % этанолмен жуылды. Сүзгі тұнбасымен бірге 100–105 °С температурада тұрақты массаға дейін кептірілді.

Полисахаридтердің абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептелген массалық үлесі (X , %) келесі формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)} \quad (5)$$

мұндағы:

m_1 – құрғақ сүзгінің массасы, г; m_2 – тұнбамен бірге сүзгінің массасы, г; m – шикізаттың нақты навескасы, г; W – кептіру кезіндегі масса жоғалтуы, %.

Сапониндерді анықтау. Сапониндердің мөлшері фотоколориметриялық әдіспен анықталды. Дәл өлшенген 1,000 г ұнтақталған өсімдік шикізаты 100 мл көлемді түбі жалпақ колбаға салынып, үстіне 50 мл 95 % этанол (көлемдік қатынаста) қосылды. Қоспа магнитті араластырғышта еріткіш қайнаған сәттен бастап 1 сағат бойы қыздырылып, үздіксіз араластырылды. Кейін ерітінді салқындатылып, сүзілді. Алынған сүзіндінің 10 мл көлемі 50 мл өлшемдік колбаға ауыстырылып, көлемі 95 % этанолмен белгіге дейін жеткізіліп, мұқият араластырылды.

Дайындалған ерітіндінің 5 мл мөлшері тығынмен жабылатын сынауыққа құйылып, оған 5 мл 1%-дық п-диметиламинобензальдегид ерітіндісі (4 М

хлорсутек қышқылының этанолдағы ерітіндісінде дайындалған) қосылды. Сынауық герметикалық жабылып, $58 \pm 0,5$ °C температурада термостатта 2 сағат бойы қыздырылды. Содан кейін сынауық бөлме температурасына (18–25 °C) дейін салқындатылып, ерітіндінің оптикалық тығыздығы 518 нм толқын ұзындығында, 10 мм қабат қалыңдығындағы кюветада спектрофотометрде өлшенді.

Салыстырмалы ерітінді ретінде жұмыс ерітіндісінің 5 мл көлемін және 4 М хлорсутек қышқылының этанолдағы ерітіндісінің 5 мл көлемін араластырып дайындалған қоспа пайдаланылды. Бұл қоспа да дәл сол температурада ($58 \pm 0,5$ °C) термостатта ұсталды.

Абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептелген сапониндердің массалық үлесі (X, %) келесі формуламен есептелді:

$$X = \frac{D \times 100 \times 100 \times 25 \times 100}{300 \times m \times 2 (100 - W)} \quad (6)$$

мұндағы:

C – калибрлеу графигі бойынша анықталған CoCl_2 мөлшері, г; 0,0101 – CoCl_2 концентрациясын қайта есептеу коэффициенті; m – шикізаттың нақты навескасы, г; W – кептіру кезіндегі масса жоғалтуы, %.

Калибрлеу графигін құру 130–135 °C температурада алдын ала кептірілген 0,1 г CoCl_2 дәл өлшеніп, 10 мл *тазартылған* суда ерітілді. Осы бастапқы ерітіндіден бірқатар стандартты ерітінділер дайындалды (концентрациялық градиент әдісімен сұйылту арқылы) және калибрлеу графигі тұрғызылды.

Флавоноидтардың мөлшерін спектрофотометриялық әдіспен анықтау.

Флавоноидтардың жалпы мөлшері дифференциалды спектрофотометриялық әдіспен 410 нм толқын ұзындығында, меншікті сіңіру коэффициенті ($E1\%1\text{cm}$) 300 тең деп алып анықталды.

Аналитикалық сынама ретінде ұнтақталған және 1 мм диаметрлі елеуден өткен өсімдік шикізаты алынды. Дәл өлшенген 1,000 г шикізат 50 мл көлемді мойны жалпақ колбаға салынып, үстіне 30 мл 50 %-дық этанол құйылды. Колба тығынмен жабылып, артқы тоңазытқышпен жалғанды және қайнап тұрған су моншасында (жұмсақ қайнату) 60 минут бойы қыздырылды. Содан кейін салқындатылып, бастапқы массаға дейін толықтырылды. Алынған сығынды қызыл жолақты сүзгі арқылы сүзіліп алынды.

Зерттелетін ерітіндіні дайындау үшін алынған сығындының 1 мл көлемі 25 мл өлшемдік колбаға құйылып, оған 2 мл 3 %-дық алюминий хлоридінің этанолдағы ерітіндісі қосылды. Колбадағы ерітінді көлемі 95 % этанолмен белгіге дейін жеткізіліп, зерттелетін ерітінді (ерітінді А) ретінде пайдаланылды. Салыстырмалы ерітінді ретінде дәл осындай жолмен дайындалған, бірақ алюминий хлориді қосылмаған ерітінді пайдаланылды (салыстырмалы ерітінді А¹).

Спектрофотометриялық өлшеу 410 нм толқын ұзындығында, 10 мм кюветада жүргізілді.

Флавоноидтардың мөлшері кверцетинге қайта есептеп, абсолютті құрғақ затқа шаққанда пайызбен мына формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{D \times 30 \times 25 \times 100}{300 \times m \times 1 (100 - W)}, \quad (7)$$

мұндағы D – зерттелетін ерітіндінің оптикалық тығыздығы; 300 – 410 нм толқын ұзындығында кверцетин мен алюминий хлориді ерітіндісі түзетін кешеннің меншікті сіңіру көрсеткіші; W – шикізатты кептіру кезіндегі масса жоғалтуы, пайызбен (%); m – алынған шикізаттың массасы, граммен (г).

Хроматографиялық талдау әдістері

Жоғары тиімді сұйық хроматография (*HPLC*) әдісі. Хроматографиялық зерттеу Agilent Technologies компаниясының (Калифорния, АҚШ) Agilent Technologies 1100 Series сұйықтықтық хроматографында жүргізілді. Фенолды қосылыстарды бөлу үшін ZORBAX Eclipse XDB-C18 колонкасы қолданылды (2,1×50 мм), ол 1,8 мкм көлеміндегі октодецилсилильді полимер бөлшектерімен толтырылған. Зерттеу барысында қозғалмалы фазаның жылдамдығы 0,2 мл/мин, жұмыс қысымы 175–200 кПа, колонкалық термостат температурасы 30 °С болды. Сынама көлемі 2 мкл құрады. Хроматографтау градиентті режимде жүргізілді: бастапқы кезеңде метанол мен 0,2% құмырсқа қышқылы ерітіндісінің арақатынасы 10:90 болды, ал 36-шы минуттан бастап толығымен екінші элюентке (қышқылды) ауыстырылды.

Детектирлеу 200–550 нм диапазонында, әрбір пик үшін жеке спектр алу арқылы орындалды; негізгі бақылау толқын ұзындықтары 254, 334, 350, 410, 450 және 550 нм. Зерттеу нәтижелері Chem Station бағдарламалық қамтамасыздандыруы арқылы өңделді. Фенолды қосылыстардың мөлшері сыртқы стандартпен салыстыру арқылы анықталды.

Экстракциялау 50 мл көлеміндегі шыны флакондарда жүргізілді. Әрбір үлгіде 5 г ұнтақталған өсімдік материалы мен 50 мл экстрагент қолданылды. Экстракция ультрадыбыстық әдіспен бөлме температурасында 30 минут бойы жүзеге асырылды. Процестен кейін флакондар 1500 айн/мин жылдамдықта центрифугаланды, алынған супернатант фильтр қағазы арқылы сүзіліп, 45 °С температурада құрғатылды.

Үш түрлі сығынды бірдей әдістеме бойынша дайындалды: 99% этанол, тазартылған су және этанол мен судың 50:50 қоспасы. Бұл әртүрлі полярлы қосылыстарды тиімді алу үшін таңдалды. Алынған құрғақ қалдықтар герметикалық ыдыстарда тоңазытқышта сақталып, екі аптадан аспайтын мерзімде талдауға жіберілді.

HPLC-MS талдауы үшін құрғақ сығындылар бастапқы еріткіштерде 10 мг/мл концентрацияда қайта ерітілді. Биоактивтік зерттеулер жүргізу мақсатында этанол:су (50:50) сығындының 1 г мөлшері 100% диметилсульфоксидте (ДМСО) ерітіліп, 100 мг/мл концентрациядағы жұмыс ерітіндісі дайындалды.

Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография-электроспрей ионизациясы-квадрупольды масс-спектрометрия (*HPLC-MS-ESI-QTOF-MS/MS*)

экстракцияланған өсімдік материалдарының фингерпринтін (қолтаңбасын) алу әдісі

Сапалық талдау зерттелген үлгілерді Agilent Technologies (Санта-Клара, Калифорния, АҚШ) компаниясының HPLC-ESI-QTOF-MS/MS аналитикалық платформасында жүргізілді. Бұл жүйе 1200 Series жоғары тиімді сұйық хроматографынан (бинарлық насос, автосампер, дегассер, УФ-детектор және термостатпен жабдықталған) және G6530B масс-детекторынан тұрады. Масс-детектор Jet Stream ионизация көзімен және қалпына келтіру қоспасын инъекциялау үшін төмен ағынды насоспен жабдықталған.

Хроматографиялық жағдайлар үшін температура 20 °C, ағын жылдамдығы 0,2 mL/мин, инъекция көлемі 10 мкл және ацетонитрилдің 0,1 % құмырсқа қышқылы бар ерітіндісінен градиенттік элюция қолданылды. Элюцияның бағдарламасы: 45 минутта 60 % B, 46 минутта 95 % B, 55 минутта 95 % B. Хроматографиялық бөліну RP-18 Zorbax Eclipse Plus (150 мм x 2,1 мм, саңылау өлшемі 3,5 мкм) колонкасында орындалды.

Масс-спектрометр екі ионизация режимінде (позитивті және негативті) жұмыс істеді. Қабылдағыштың капиллярлық кернеуі 3000 В, қондырманың кернеуі 1000 В, фрагментатордың кернеуі 110 В, скиммердің кернеуі 65 В болды. Газдардың температурасы және қорғаушы газдардың температурасы сәйкесінше 275°C және 325°C орнатылды. Газдардың шығыны 12 л/мин және небулайзер үшін 35 psig қысымда болды. Қақтығыстардың энергиясы 10 және 20 В ретінде орнатылды.

Барлық талдаулар калибрленген құралда орындалды, бұл ретте калибрлеу қоспасы үлгімен бірге инъекцияланды. Әр молекулалық белгі үшін MS/MS спектрлері екі рет жинақталды, содан кейін тиісті m/z мәні 0,3 минутқа шығарып тасталды. Деректер Mass Hunter Workstation бағдарламалық қамтамасыздандыруында өңделді (B.10.00 нұсқасы, Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, АҚШ). Позитивті иондардың массалық хроматограммалары метаболиттермен толығырақ болды және одан әрі Mass Hunter Profinder 10.0 және Mass Profiler Professional (v.15.1, Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, АҚШ) бағдарламалары арқылы талданды, бұл сығындыларды ерекшелендіретін молекулалық белгілерді анықтауға мүмкіндік берді.

Бұл мақсатта молекулалық белгілердің экстракциясы CEF форматына 10 ppm масса қателігімен және жалпы сығындыдағы 1 %-дан жоғары изобилиуммен орындалды. Деректерді талдау үшін PCA (Principal Component Analysis) талдауы Mass Profiler Professional бағдарламасында жүргізілді, бұл жерде 376 молекулалық белгі бір өлшемді ANOVA талдауында қолданылды, асимптотикалық p-мәні есептелді және көптілді тестілеу үшін Бенжамини-Хохберг түзетуі қолданылды (p<0.05, fold change 2).

Метаболиттерді идентификациялау дәл өлшенген масса, MS/MS фрагментациясы және ғылыми әдебиет пен ашық дерекқорлардан (мысалы, Metlin MS метаболиттер коллекциясы) алынған деректер негізінде жүзеге асырылды.

Фармакопоялық талдау әдістері. Фармакопоялық сапа көрсеткіштері – жалпы күл және 10 % хлорсутек қышқылы ерітіндісінде ерімейтін күл мөлшері,

ұнтақталу дәрежесі, қоспалар құрамы, экстрактивті заттардың мөлшері мен ылғалдылығы – Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясында баяндалған әдістемелерге сәйкес анықталды.

Макро- және микроэлементтерді анықтау. Шикізаттағы макро- және микроэлементтердің құрамын анықтау атом-адсорбциялық спектроскопия әдісімен КАС-120 аспабы көмегімен жүргізілді. Талдауға алынған сынамалар графит электродтарының кратерлерінде буландырылды, ал спектрлердің козу көзі ретінде 16 А кернеулі айнымалы ток доғалары пайдаланылды. Спектрлер ДФС-8 спектрографы арқылы фотопенкаға тіркелді. Спектрлік сызықтар 230 нм-ден 347 нм-ге дейінгі толқын ұзындықтарында МФ-1 микрофотометрін қолдана отырып суретке түсірілді. Калибрлеу графиктері металл тұздарының стандартты ерітінді үлгілері негізінде құрастырылды.

Сипаттамасы. Шикізаттың сыртқы көрінісі ҚР МФ І басылымының 1-томындағы «Гүлдер», «Жапырақтар», «Сабақтар» монографияларына [83, 567-бет] сәйкес болуы тиіс.

Бөгде қоспалар мөлшері (ҚР МФ, І том, 2.8.2) [83, 226 б.]

Кептіру кезіндегі масса жоғалтуы (ҚР МФ, І том, 2.2.32) [83, 91 б.];

Жалпы күл мөлшері (ҚР МФ, І том, 2.4.16) [83, 129 б.];

Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл (ҚР МФ, І том, 2.8.1) [83, 226 б.].

Микробиологиялық тазалық көрсеткіштері ҚР МФ І, т. 1, 5.1.4, 2.6.12 және 2.6.13 баптарына сай 4А санаты бойынша бағаланады [83, 176 б.].

Ауыр металдардың мөлшері ҚР МФ І, т. 1, 2.4.8 талабына сәйкес болуы тиіс [83, 123 б.].

Радионуклидтер мөлшері ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 2 тамыздағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығымен бекітілген «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге арналған гигиеналық нормативтерге» сәйкес бағаланады.

Өсімдік шикізатындағы пестицидтерді анықтау (ҚР МФ, І том) [83, 566 б.].

Клиникаға дейінгі зерттеулерді жүргізу әдістері

Сығындылардың уыттылығын зерттеу бойынша эксперименттер А. Н. Мироновтың редакциясымен шыққан «Дәрілік заттарды клиникаға дейінгі зерттеу бойынша нұсқаулыққа» [117] сәйкес жүргізілді. Зерттеу салмағы 25-30 г аралығындағы, жыныстық жағынан жетілген, бір жастағы, екі жынысты 84 сау зертханалық тышқандардың қатысуымен жүргізілді. Эксперименттер Б. Атшабаров атындағы Фармакология және прецизионды медицина ғылыми-зерттеу институты зертханасының базасында өткізілді. Барлық зертханалық жануарларға жүргізілген эксперименттер ҚазҰМУ жанындағы Локалды этикалық комиссияның 2023 жылғы 3 қарашадағы №8(144) хаттамасымен мақұлданған және омыртқалы жануарларды ғылыми мақсатта қолдануға қатысты 1986 жылғы Еуропалық конвенция талаптарына, сондай-ақ GLP (Good Laboratory Practice) стандартының қағидаттарына толық сәйкес жүргізілді. Жануарлар арнайы торларда қажетті жағдайлар мен санитариялық-гигиеналық талаптарды сақтай отырып, табиғи жарық режимінде (күн-түн) ұсталды, су мен азыққа еркін қол жеткізу қамтамасыз етілді.

Жедел және жеделге жуық уыттылықты зерттеу барысында зертханалық

тышқандар кездейсоқ әдіспен әрқайсысы 6 жануардан тұратын топтарға бөлінді: бақылау тобы - ішке тазартылған суды қабылдаған, және тәжірибелік топтар - пероральды түрде зонд арқылы 500, 1000 және 2000 мг/кг дозаларында сығындыларды қабылдаған. Жануарлар қабылдайтын фармакологиялық заттың мөлшері олардың дене салмағына шаққанда, белсенді затқа қайта есептеу арқылы анықталды.

Жедел уыттылықты зерттеу жұмыстары зерттелетін сығындыларды аш қарынға бір реттік пероральды енгізу арқылы жүргізілді. Сығындылар алдын-ала дегидратацияланып (деалкоголизация), бастапқы көлеміне дейін тазартылған сумен толықтырылды. Препаратты енгізгеннен кейін барлық зертханалық жануарлар 14 күн бойы клиникалық белгілер мен жалпы жағдайы бақылауға алынды.

Жеделге жуық уыттылықты зерттеу барысында сығындылар алдын ала үштен бір көлемге дейін буландыру арқылы этанолдан тазартылып (деалкоголизацияланып), кейін тазартылған сумен бастапқы көлеміне дейін толықтырылды. Дайындалған препараттағы этанолдың мөлшері 6-8 %-дан аспады. Сығынды зертханалық тышқандарға тәулігіне бір рет, 28 күн бойы ішке зонд арқылы енгізілді.

Препаратты енгізгеннен кейін алғашқы күні жануарлар үнемі бақылауда болды. Жедел және жеделге жуық уыттылықты зерттеу барысында жануарлардың жалпы жағдайы, мінез-құлқы, қимыл-қозғалыс белсенділігінің қарқындылығы мен өзгерістері, құрысу белгілері, қозғалыс координациясының бұзылуы, қаңқа бұлшықеттерінің тонусы, сыртқы тітіркендіргіштерге реакциясы, тыныс алу жиілігі мен тереңдігі, сондай-ақ жүн мен тері жабынының жағдайы тіркеліп отырды. Дыбыстық тітіркендіргішке реакцияны бағалау үшін торға күрт соғу арқылы жануардың селт етуі бақыланды. Жарық тітіркендіргішке реакцияны көзге шам түсіру және қабақтың жабылу дәрежесі арқылы бағалады, ал тактильдік реакция құйрықтың түбір бөлігін қысып көру арқылы анықталды. Зерттеу нәтижелері бойынша орташа өлімге әкелетін доза (LD₅₀) Quest Graph™ LD₅₀ Calculator (AAT Bioquest, Inc., <https://www.aatbio.com/tools/ld50-calculator>) көмегімен есептелді.

Эксперимент аяқталғаннан кейін эвтаназия жүргізілді (мойын омыртқасын ажырату әдісімен), одан кейін нысана-ағзаларға (бауыр, бүйрек, жүрек) уытты әсерін гистологиялық зерттеу мақсатында аутопсия жасалды. Тін үлгілері 10 % формалин ерітіндісінде бекітілді. Кейін бекітілген тіндер өңделіп, парафинге құйылды, микротомиялық тіліктер алынып, олар гематоксилин және эозин бояғыштарымен боялды, әрі қарай микроскопиялық талдауға арналған жағындылар ретінде шыны бетіне орналастырылды.

Биологиялық белсенділігін скринингтеу әдістері

Жасушалардың тіршілік қабілеттілігін бағалау

RAW264.7 макрофаг тәрізді жасушалары 80 % бірігу деңгейіне жеткен соң, ферменттік жолмен алынып, 96 ұяшықты планшеттерге 1×10^5 жасуша/ұяшық тығыздықта себілді. 24 сағаттық алдын ала инкубациядан кейін жасушаларға сарысуы жоқ ортада *A. tianschanica* сығындысы 10, 25, 50, 75, 100 және 200 мкг/мл концентрацияларда немесе изокверцитрин 10, 25, 50, 75, 100 және 200

мкМ концентрацияларда өңделді. 24 сағаттан соң жасушалардың өміршеңдігін сандық бағалау үшін өндіруші нұсқаулығына сәйкес Cell Counting Kit-8 (ССК-8) талдауы жүргізілді.

Қысқаша айтқанда, зерттелетін заттармен (немесе еріткішпен) 24 сағат бойы әсер еткеннен кейін орта толықтай алынып тасталып, жасушалар ССК-8 реактивінің қатысында қосымша 2 сағат инкубацияланды. Одан кейін 450 нм толқын ұзындығында оптикалық тығыздық (ОТ) BioTek Instruments (Winooski, VT, USA) микропланшетті спектрофотометрімен өлшенді.

Жасушалардың салыстырмалы өміршеңдігі (%) келесі формула бойынша есептелді:

$$\text{Салыстырмалы жасуша өміршеңдігі} = \frac{\text{Зерттелетін топтың ОТ мәні}}{\text{Бақылау тобының ОТ мәні}} \times 100 \quad (8)$$

Азот тотығының (NO) түзілуін анықтау

RAW 264.7 жасушалары 96 ұяшықты планшеттерге 1×10^5 жасуша/ұяшық тығыздықта себіліп, құрамында 10 % фетальді бұзау сарысуы (FBS) бар DMEM қоректік ортасында, 5 % CO₂ атмосферасында, ылғалды жағдайда, 37 °C температурада 24 сағат бойы өсірілді. Жасушалар конфлюенттілікке жеткеннен кейін, азот тотығының (NO) түзілуін индукциялау үшін жасушаларға 1 мкг/мл липополисахарид (LPS) қосылды. Одан кейін оң бақылау ретінде 5 мкМ дексаметазон (DEX), сондай-ақ 10, 25 және 50 мкг/мл концентрациядағы *A. tianschanica* (AT) сығындысы немесе 10, 25 және 50 мкМ концентрациядағы изокверцитрин енгізілді.

24 сағаттық инкубациядан соң, жасуша дақылдарының супернатанттары мұқият жиналып, мұзда сақталды. Алынған супернатанттардан тең көлемде үлгі алынып, алдын ала дайындалған 1× Грисс реактивімен араластырылды. Грисс реактиві нитритсіз суға жеткізілген ұнтақты ерітіп, 5 минут араластырылған ерітінді арқылы дайындалды. Реакция 96 ұяшықты планшетте бөлме температурасында 15 минут бойы жүргізілді, бұл кезеңде түс түзілу процесі жүреді.

Оптикалық тығыздық мәні 540 нм толқын ұзындығында BioTek Instruments (АҚШ) микропланшетті спектрофотометрінде өлшенді. NO концентрациясы натрий нитритінің (NaNO₂) нитритсіз суда дайындалған стандартты ерітінділері негізінде құрылған калибрлеу графигі арқылы есептелді.

Жасуша супернатантындағы цитокиндердің (IL-6, IL-1β, TNF-α) түзілуін анықтау

RAW 264.7 жасушалары 1 мкг/мл липополисахаридпен (LPS), 5 мкМ дексаметазонмен (DEX), 10, 25 және 50 мкг/мл *A. tianschanica* сығындысымен немесе 10, 25 және 50 мкМ изокверцитринмен өңделгеннен кейін 24 сағат инкубация жүргізілді. Осыдан кейін жасуша дақылдарының супернатанттары жиналып, IL-6, IL-1β және TNF-α деңгейлері ферментпен байланысқан иммуносорбенттік талдау (ELISA) әдісімен, өндіруші нұсқаулығына сәйкес анықталды.

Қысқаша айтқанда, 96 ұяшықты ELISA планшети Coating Buffer A

ерітіндісінде сұйылтылған 100 мкл мөлшеріндегі ұстап қалушы антиденемен қапталып, 4 °C температурада бір түн бойы инкубацияланды. Планшет PBS + 0,05 % Tween-20 ерітіндісімен төрт рет жуылып, әр ұяшыққа 200 мкл Assay Diluent A қосылып, бөлме температурасында шайқау арқылы 1 сағат блоктау жүргізілді. Жуылғаннан кейін әр ұяшыққа 100 мкл көлемінде стандартты ерітінді (7,8–500 пг/мл диапазонында) немесе сұйылтылмаған супернатанттар енгізіліп, 2 сағат бойы бөлме температурасында шайқап инкубацияланды.

Инкубациядан кейін планшет қайта жуылып, әр ұяшыққа Assay Diluent A ішінде сұйылтылған биотинилденген детекциялаушы антидененің 100 мкл көлемі енгізілді және тағы да 1 сағат бойы бөлме температурасында шайқалып инкубация жүргізілді. Жуу кезеңінен кейін әр ұяшыққа 100 мкл Avidin-HRP кешені қосылып, 30 минут инкубация жүргізілді. Жақсылап жуғаннан кейін, әр ұяшыққа 100 мкл TMB субстрат ерітіндісі (ерітінді А және ерітінді В арақатынасы 1:1) енгізіліп, қараңғы жерде 20 минут бойы инкубацияланды. Реакцияны тоқтату үшін әр ұяшыққа 100 мкл Stop Solution қосылып, абсорбция 450 нм толқын ұзындығында микропланшетті оқу құрылғысында өлшенді.

Цитокиндердің концентрациясы рекомбинантты цитокиндердің белгілі концентрациялары негізінде тұрғызылған стандартты калибрлеу қисығы бойынша есептелді. Барлық үлгілер мен стандарттар үш рет қайталанып, нәтижелердің дәлдігі қамтамасыз етілді.

A.aestivalis сығындыларының антиоксиданттық белсенділігін анықтау

Антиоксиданттық белсенділік *A.aestivalis* өсімдігінің сығындысында үш түрлі спектрофотометриялық әдіс арқылы бағаланды: DPPH, ABTS және CUPRAC әдістері.

DPPH әдісі (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикалы): Бұл әдіс бос радикалдардың (DPPH) сығындыдағы антиоксиданттармен бейтараптандырылуын бағалауға негізделген. DPPH ерітіндісімен әрекеттескен кезде фиолет түсті ерітіндінің түсі азаяды, бұл 517 нм толқын ұзындығында оптикалық тығыздықтың төмендеуімен сипатталады. IC₅₀ мәні (50 % белсенділікті тежейтін концентрация) мкг/мл түрінде есептелді.

ABTS әдісі (2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфон қышқылы)): антиоксиданттар ABTS•⁺ көк-жасыл радикалын түссіз күйге дейін тотықсыздандырады. Бұл кезде 734 нм толқын ұзындығында оптикалық тығыздықтың төмендеуі байқалады. Белсенділік IC₅₀ мәні түрінде (мкг/мл) есептелді.

CUPRAC әдісі (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity): Бұл әдіс мыс (II) иондарын мыс (I) иондарына дейін тотықсыздандыру қабілетіне негізделген. Қалпына келу реакциясы нәтижесінде түзілу оптикалық тығыздықтың жоғарылауымен сипатталады, ол 450 нм-де тіркеледі. Белсенділік A₀₅ мәні ретінде (оптикалық тығыздығы 0,5-ке тең концентрация) мкг/мл түрінде есептелді.

Статистикалық өңдеу

Барлық эксперименттер үш мәрте қайталанып жүргізілді. Алынған нәтижелер орташа мән ± стандартты ауытқу (SD) түрінде ұсынылды. Үлгілер мен LPS арасындағы айырмашылықтар бір факторлы дисперсиялық талдау

(ANOVA) әдісімен, ал қажет болған жағдайда – Даннетт немесе Данкан көп еселі салыстыру пост-тестілері арқылы бағаланды. Статистикалық маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ мәнінен төмен болған жағдайда сенімді деп есептелді.

Алынған нәтижелердің статистикалық талдауы ҚР МФ, ЕФ, USP талаптарына сәйкес жүргізілді. Есептеулер үшін Microcal Excel және Minitab19 электронды бағдарламалары қолданылды.

Технологиялық үдерісті валидациялау кезінде алынған нәтижелер әрбір көрсеткіш бойынша үдерістің орындалу қабілеттілігін сипаттайтын «Sixpack» есептері негізінде сандық деректердің таралу заңдылығының қалыптылығын бағалау мақсатында талданды. Аталған есептер құрамына Андерсон–Дарлинг тесті мен Шухарттың бақылау карталары енеді.

3 ТЯНЬ-ШАНЬ АДОНИСІ МЕН ЖАЗҒЫ АДОНИС ШИКІЗАТТАРЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯЛАРЫН СТАНДАРТТАУ

3.1 Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис шөбінің морфологиялық және анатомиялық белгілерін салыстырмалы аспектіде зерттеу

Макроскопиялық және микроскопиялық зерттеу – фармакопея талаптарына сәйкес дәрілік өсімдік шикізатын сәйкестендірудің маңызды кезеңдерінің бірі болып табылады. Макроскопиялық талдау арқылы шикізаттың органолептикалық және морфологиялық белгілері – пішіні, түсі, иісі, өлшемі мен құрылымдық ерекшеліктері анықталады, бұл әсіресе бүтін, кесілген және ұсақталған шикізатты зерттеу кезінде аса маңызды. Ал, микроскопиялық зерттеу өсімдік түріне тән анатомиялық және гистологиялық диагностикалық белгілерді – жасуша түрлері, устьица, түктер, секреторлық құрылымдар мен басқа да микроскопиялық элементтерді анықтауға бағытталған. Осы әдістерді кешенді қолдану арқылы шикізаттың түпнұсқалығын сенімді анықтауға, бөгде қоспалар мен жалған өнімдерді анықтауға мүмкіндік береді.

A. tianschanica – тұтас немесе ішінара ұсақталған дәрілік өсімдік шикізаты, гүлді немесе гүлсіз жапырақты сабақтардан, сирек – әртүрлі даму сатысындағы гүл бүршіктері немесе жемістері бар бөліктерден тұрады. Кейде жекелеген күлте жапырақшалары мен жемістердің ішінара үгітілген іздері байқалады. Төменгі қоңыр түсті қабыршақ жапырақтардың үстінен кесілген сабақтарының ұзындығы 35 см-ге дейін, қалыңдығы 0,4 см-ге дейін жетеді. Түбінен тармақталған және тығыз бұйра түкті қабатпен жабылған болып келеді.

Жапырақтары кезектесіп орналасқан, отырмалы, сабақты жартылай қамтитын, жалпы пішіні дөңгелек немесе кең-сопақша, екі рет қауырсынды тілімделген, ланцет пішінді бөліктерге бөлінген. Жапырақ бөліктері – жіңішке, сызықты, ұшы қылтанақ тәрізді үшкірленген, тұтас жиекті, ұзындығы 0,5-2 см және ені 0,5–1 мм. Гүлдену кезеңінен кейін жапырақтар қатаяды.

Гүлдері дара, дұрыс пішінді, сабақтың ұшында орналасады, диаметрі 3,5-5 см. Күлтелері – лимон-сары түсті, ұзынша эллипс пішінді, ұшы сүйірленген және аздап тісті. Тостағанша жапырақшалары – жұмыртқа тәрізді, жоғары жағы доғал, сирек тісті, ұйпаланған, ұзындығы 12-20 мм және ені шамамен 12 мм, оңай түсіп қалады. Гүлде 5-8 тостағанша жапырақша, 15-20 күлте, көптеген аталықтар мен аналықтар болады.

Жемісі – көпжаңғақты, сопақша пішінді, цилиндр тәрізді қоңырлау гүлтабанында орналасқан көптеген құрғақ жаңғақшалардан тұрады. Жаңғақшалардың ұзындығы 3–4 мм, ені 2–3 мм, беті ұсақ қыртысты, сирек шашақты, ұшы қысқа иілген, ілмек тәрізді тұмсықпен аяқталады.

Сабақтары мен жапырақтарының түсі – қою жасыл, гүлдері – лимон-сары, жемістері – сұрғылт-жасыл. Иісі – әлсіз, дәмі – анықталмайды (5-сурет).

Ұсақталған шикізат – 7 мм диаметрлі електен өтетін сабақ, жапырақ, гүл және жеміс бөліктерінің бөлшектерінен тұрады. Сабақ пен жапырақ бөліктерінің түсі – қою жасыл, гүл бөліктерінікі – лимон-сары. Иісі – әлсіз, дәмі – анықталмайды.



А – гүлі; Б – генеративті дараның тамыр жүйесі; В – тұқымдары

Сурет 5 – Тянь-шань адонисі (*Adonis tianschanica* (Adolf) Lipsch.)

A. aestivalis шикізаты - бұл тұтас немесе жартылай ұсақталған дәрілік өсімдік материалы, негізінен гүлді немесе гүлсіз жапырақты сабақтардан, кейде даму деңгейі әртүрлі бүршіктері мен жемістері бар өсімдік бөліктерінен тұрады. Кей жағдайларда гүл жапырақшалары мен жеміс қалдықтары үгітілген түрде кездесуі мүмкін. Сабақтар төменгі қоңыр түсті қабыршақты жапырақтардан жоғары деңгейде кесіледі, ұзындығы шамамен 50 см-ге дейін, қарапайым немесе тармақталған құрылымда болады, беткі қабаты - жалаңаш немесе сирек түкті.

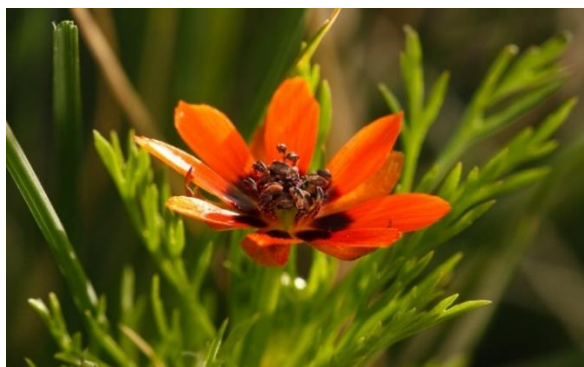
Жапырақтары кезектесіп орналасқан, сабақтың төменгі бөлігінде сағақты, жалпы пішіні дөңгелек немесе кең сопақша, екі немесе үш рет тілімделген, жіңішке сызықты үлесшелерге бөлінген. Жапырақ үлестері жіңішке, сызықты, ұшы үшкір, жиегі тегіс, ұзындығы 0,5–2 см және ені 0,5–1 мм. Гүлдеу кезеңі аяқталғаннан кейін жапырақтары қатайып, құрылымы тығыздала түседі.

Гүлдері дара, дұрыс симметриялы, сабақтар мен бұтақтардың ұштарында орналасқан, диаметрі 1,8–3 см. Күлтелері ашық оттай қызыл түсті, кейде сары болады, пішіні – ұзынша эллипс тәрізді, ұшы сәл сүйірленген, негізінде қара дақпен ерекшеленеді. Тостағанша жапырақшалары – жұмыртқа тәрізді, жалпақ, жоғары жағы доғал, беті жалаңаш немесе әлсіз түкті, оңай түсіп қалады. Гүлде 5–8 тостағанша, 10-20 күлте жапырақшалар, көптеген аталықтар мен аналықтар болады.

Жемісі – көпжаңғақты, сопақша-созылық пішінді, тығыз орналасқан ұзынша басты түзеді. Жеміс көптеген құрғақ жаңғақшалардан тұрады. Жаңғақшалар қыртысты-жасушалы беткейге ие, ұшы тік тұмсық тәрізді созылған. Жаңғақтың төменгі жартысынан бастап жиегі айқын тісті-қырлы болады, үстіңгі жағында үшкірлеу төмпешік және екі ұсақ тісшесі болады.

Сабақтары мен жапырақтарының түсі - қою жасыл, гүлдері - ашық қызыл, түбінде қара дақпен, жемістері – сұрғылт-жасыл. Иісі – әлсіз, дәмі – анықталмайды (6-сурет).

Ұсақталған шикізат. 7 мм диаметрлі електен өтетін сабақ, жапырақ, гүл және жеміс бөліктерінің бөлшектерінен тұрады. Сабақ пен жапырақ бөлшектерінің түсі – қою жасыл, гүл бөліктері – ашық қызыл, негізінде қара дақпен. Иісі – әлсіз, дәмі – анықталмайды.



А - гүлі



Б - тамыры



В - сабағы



Г - жапырақтары

А – гүлі; Б – генеративті дараның тамыр жүйесі; В – сабағы, Г - жапырақтары

Сурет 6 – *Adonis aestivalis* L. – жазғы адонис

Морфологиялық құрылымы. Зерттеліп отырған түрлер филогенетикалық туыстығына байланысты морфологиялық жағынан айтарлықтай ұқсастыққа ие. 3 - Кестеде олардың салыстырмалы сипаттамасы келтірілген. Практикалық тұрғыда түрлерді ажыратуға мүмкіндік беретін негізгі белгі – сабақтың түктермен жабылу ерекшелігі: *A. tianschanica* түрінде сабақтары қалың түкпен тығыз қапталған, ал *A. aestivalis* түрінде сабақтары жалаңаш немесе сирек шашақты, түктері өте аз. Жапырақ тақталарының құрылысы да түрлік айырмашылықтардың бірі болып табылады: *A. tianschanica* жапырақтары – қабыршақ тәрізді, екі рет қауырсынды тілімделген, ал *A. aestivalis* түрінде жапырақтар – сағақты, екі немесе үш рет тілімделген, жіңішке сызықты үлесшелерге бөлінген. Гүлдердің күлтелері да диагностикалық маңызға ие: *A. tianschanica* гүлдері - лимон-сары түсті, ал *A. aestivalis* гүлдері - ашық оттай қызыл, сирек жағдайда сары, негізінде қара дақпен ерекшеленеді.

Кесте 3 – *Adonis* L. туысына жататын кейбір түрлердің морфологиялық-диагностикалық белгілерін салыстырмалы түрде талдау

Бөлігі	<i>A. vernalis</i> (фармакопоялық)	<i>A. tianschanica</i>	<i>A. aestivalis</i>
1	2	3	4
Сабағы	Тік өсетін, сәл	Тік өсетін,	Тік, ұзындығы 10-

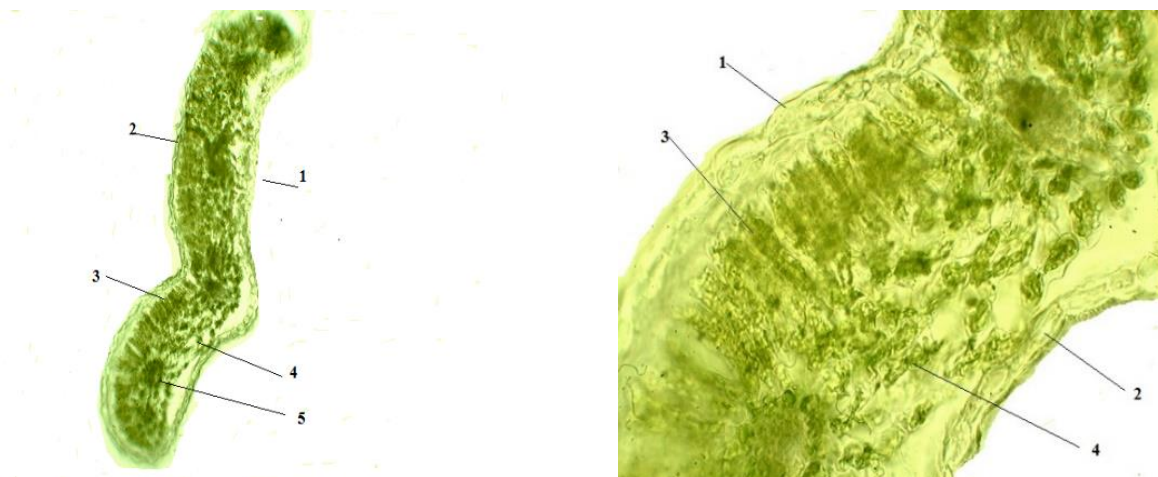
3 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
	иілген, биіктігі 40 см, сирек шашақты.	биіктігі 35 см-ге дейін, түбінен тармақталған, бүкіл беті бұйра түктермен қапталған.	50 см, беті жалаңаш немесе сирек шашақты болуы мүмкін.
Жапырақтары	Саусақ тәрізді тілімделген, жоғарғы жапырақтары – екі рет саусақ тәрізді тілімделген.	Қабыршақ тәрізді, екі рет қауырсынды тілімделген, үлесшелері ланцет пішінді.	Жапырақтары сағақты, пластинкасы екі немесе үш рет тілімделген, жіңішке сызықты үлесшелерге бөлінеді.
Гүлдері	Ашық сары түсті, диаметрі 4–4,5 см.	Лимон-сары түсті, диаметрі 3,5–5 см.	Ашық қызыл (сирек жағдайда сары), түбінде қара дағы бар, диаметрі 1,8–3 см.
Жемісі	Сопақша пішінді көпжаңғақты жеміс.	Сопақша пішінді көпжаңғақты жеміс.	Сопақша-созылық пішінді көпжаңғақты жеміс.
Тұқымдары	Жаңғақшалар ұсақ бүртікті, сирек шашақты, ұшы иілген тұмсық тәрізді.	Ұсақ қыртысты, беті сирек шашақты, ұшы ілмек тәрізді иілген тұмсықпен аяқталады.	Қыртысты-жасушалы, ұшы тік тұмсықпен аяқталған, жиегі айқын тісті-қырлы болып келеді.

Осылайша, адонис туысына жататын өсімдіктердің шөбін морфологиялық тұрғыда диагностикалау кезінде түрлерді ажыратуға мүмкіндік беретін негізгі белгілерге жапырақ тақтасының типі, сабақтың түктелу сипаты, гүл күлтелерінің түсі және жаңғақша бетінің морфологиясы жатады.

Adonis L. түрлерінің шөбіне жүргізілген микроскопиялық талдау. Тянь-Шань адонисінің жапырағына жүргізілген микроскопиялық зерттеу нәтижесінде бірқатар анатомиялық ерекшеліктер анықталды. Жапырақтың көлденең кесіндісі дорзовентральды типке жатады. Жапырақ тақтасының сыртқы жағы эпидермиспен қапталған. Эпидермис жасушаларының қалыңдығы жапырақтың үстіңгі бетінде - $7,35 \pm 0,05$ мкм, ал астыңғы бетінде - $8,34 \pm 0,67$ мкм болып тіркелді.

Мезофилл дорзовентральды құрылысты, палисадты және борпылдақ қабаттардан тұрады. Палисадты мезофилл жасушалары призмалық пішінді және жапырақтың бір бетінде ғана орналасқан. Палисадты қабат бір қатарлы, оның қалыңдығы $0,020 \pm 0,9$ мкм. Борпылдақ мезофилл бос құрылымды, әртүрлі пішінді жасушалардан тұрады. Жасушалары негізінен изодиаметриялық, мөлшері $0,54 \pm 1,2$ мкм. Жапырақтың орталық бөлігінде өткізгіш-талшықты шоқ орналасқан (7-сурет, 4-кесте).

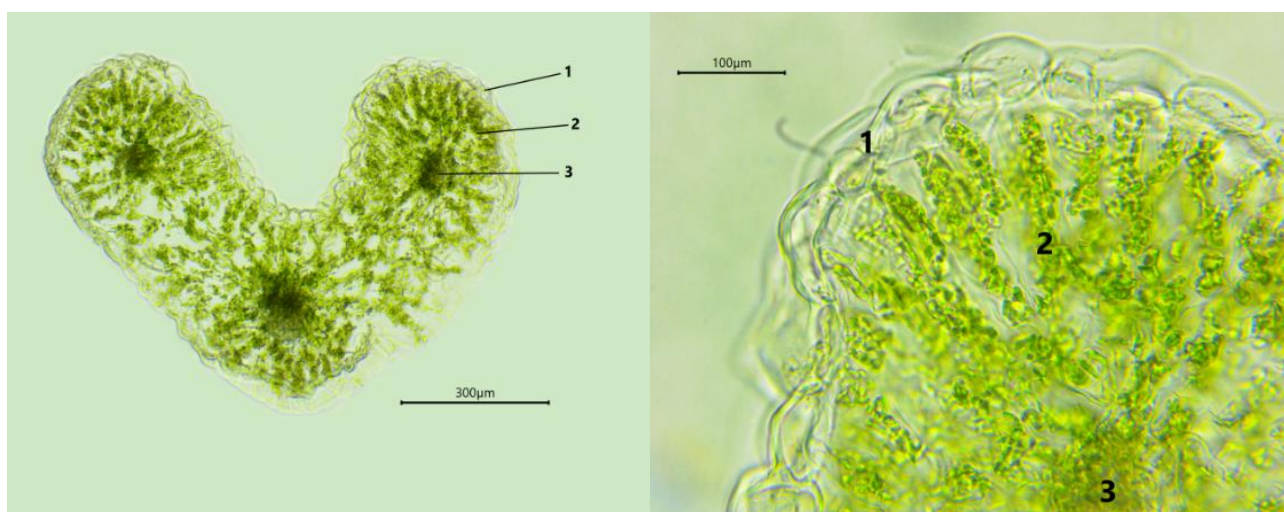


1 - жоғарғы эпидермис, 2 - төменгі эпидермис, 3- бағаналы мезофилл, 4 - борпылдақ мезофилл; 5- коллатеральды шок

Сурет 7 – *A. tianschanica* жапырағының микроскопиялық құрылымы

A. aestivalis жапырағының микроскопиялық талдауы нәтижесінде келесі анатомиялық белгілер анықталды. Эпидермис жасушаларының қабырғалары ирек пішінді. Устьицалар жапырақтың екі бетінде де орналасқан, пішіні – сопақша, олар 3–5 эпидермиальды жасушамен қоршалған. Жапырақтың диагностикалық белгісі ретінде мезофиллдің құрылымдық орналасу ерекшелігі қарастырылады.

Үстіңгі эпидермис қабатының қалыңдығы – $3,18 \pm 0,02$ мкм, астыңғы эпидермис – $2,42 \pm 0,2$ мкм. Эпидермис астында палисадты паренхиманың 3-4 қатары орналасқан. Эпидермис жасушалары ірі, палисадты мезофилл жасушалары тығыз, жақсы сараланған, құрылымы айқын байқалады. Жапырақтың өткізгіш шоқтарының диаметрі $0,22 \pm 0,6$ мм (8-сурет, 4-кесте).



1 – эпидермис, 2 – мезофилл, 3 – өткізгіш шок

Сурет 8 – *A. aestivalis* жапырағының микроскопиялық құрылымы

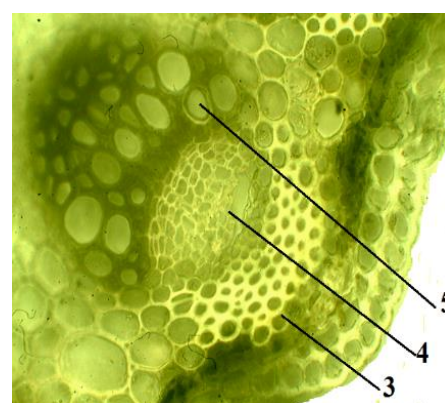
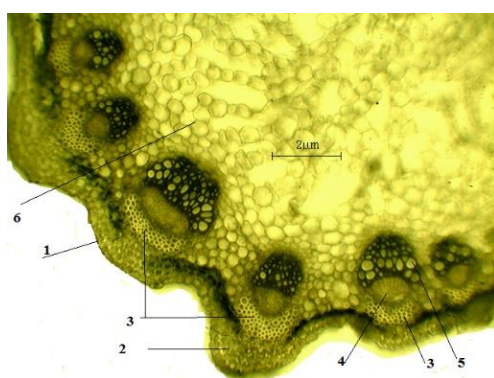
Кесте 4 - *Adonis* L. туысының жекелеген түрлерінің жапырағының микроскопиялық құрылысының ерекшеліктері

Көрсеткіштер Шикізат түрі	Эпидермис қалыңдығы, мкм		Жапырақ қалыңдығы, мкм	Өткізгіш шоқтың ауданы, $\times 10^{-3} \text{ мм}^2$	Палисадты мезофиллдің қалыңдығы, мкм	Ксилема түтікшелерінің ауданы $\times 10^{-3} \text{ мм}^2$
	жоғарғы	төменгі				
<i>A. tianschanica</i>	7,35 $\pm$ 0,5	8,34 $\pm$ 0.6	78,76 $\pm$ 1,98	28,64 $\pm$ 1.8	0.020 $\pm$ 0,9	0.84 $\pm$ 0.10
<i>A. aestivalis</i>	3.18 $\pm$ 0.2	2.42 $\pm$ 0.2	5.05 $\pm$ 1.43	9.4 $\pm$ 1.5	0.02 $\pm$ 0,4	0.22 $\pm$ 0.6

Сабақтың микроскопиялық құрылымы.

A. tianschanica сабағына жүргізілген микроскопиялық талдау барысында келесі анатомиялық белгілер анықталды. Сабақтың көлденең кесіндісі дөңгелек пішінді, құрылымы екіншілік типке жатады. Эпидермис әдетте кутикуламен қапталған, эпидермис жасушаларының сыртқы қабырғалары қатты қалындаған, қалыңдығы $11,66 \pm 1,03$ мкм.

Парадермальді кесіндіде эпидермис жасушалары изодиаметриялық пішінді, ал жапырақ қалақтарының үстіндегі жасушалар сызықты формада болады. Эпидермис ішіндегі жасушалар да едәуір қалың қабырғалы болып келеді. Эпидермис астында 2–3 қатар колленхима орналасқан. Эндодерма 3–4 қатар паренхималық жасушалардан тұрады. Өткізгіш шоқтар шеңбер бойымен орналасқан. Шоқтардың флоэмасы бір қатарлы, ал ксилемдік бөлігі жақсы жетілген, аралықта склеренхималық қабатпен бөлінген. Склеренхиманың қалыңдығы $67,13 \pm 1,85$ мкм. Өткізгіш шоқтың ауданы - $52,45 \pm 3,13 \times 10^{-3} \text{ мм}^2$ (9-сурет, 5-кесте).

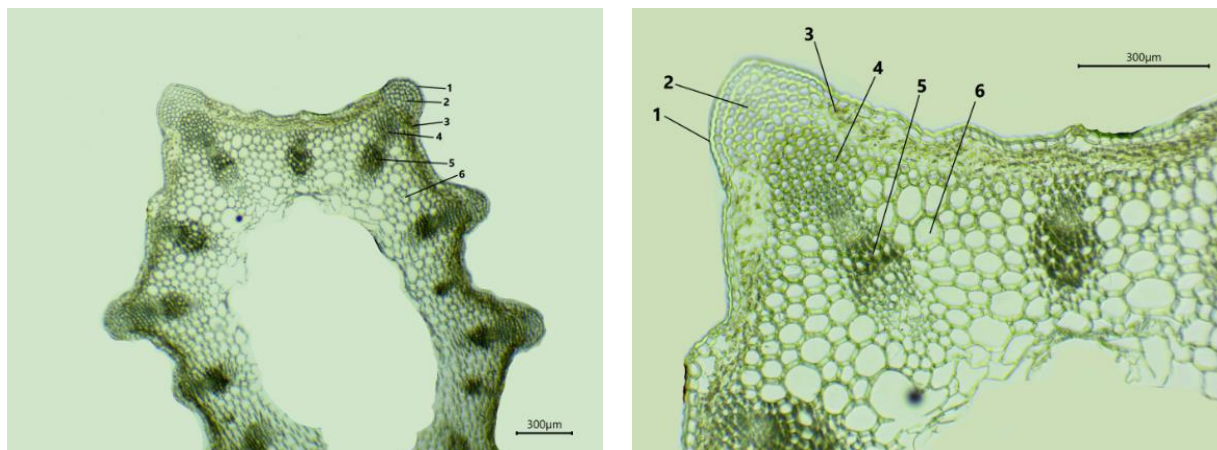


1 - эпидерма, 2 - колленхима, 3 - склеренхима, 4 - флоэма, 5 - ксилема, 6 - паренхима

Сурет 9 – *A. tianschanica* сабағының микроскопиялық құрылымы

A. aestivalis сабағының микроскопиялық талдауы оның бастапқы анатомиялық құрылымға ие екенін көрсетті. Сабақ көлденең кесіндіде дөңгелек пішінді, сыртқы жағы эпидермис жасушаларымен және алғашқы қабықтың тозданған жасушаларынан тұратын 1–3 қабатпен қапталған. Эпидермис қалыңдығы $5,32 \pm 0,02$ мкм құрайды. Эпидермис астында орналасқан алғашқы қабықтың паренхимасы $11,34 \pm 0,04$ мкм қалыңдыққа ие. Алғашқы қабықтың ішкі бөлігінде эндодерма орналасқан, ол кейде тамырдағы эндодерма құрылымына ұқсас келеді және 1–2 қатар паренхималық жасушалардан тұрады.

Орталық цилиндрде өткізгіш шоқтар диффузды түрде таралғанымен, олардың басым бөлігі орталық аймақта концентрлік, ал шеткі бөлікте коллатеральды болып келеді. Барлық өткізгіш шоқтар жабық типке жатады. Шоқтардың флоэмалық бөлігі бір қатарлы, ал ксилема бөлігі жақсы дамыған және аралық склеренхима қабатымен бөлінген. Өткізгіш шоқтың орташа ауданы $27,23 \pm 1,09$ мм², ал ксилемалық түтікшелердің ауданы $0,87 \pm 0,2$ мм². Бұл анатомиялық белгілер жазғы адонис сабағының түрлік сәйкестігін микроскопиялық деңгейде дәл сипаттауға мүмкіндік береді ² (10-сурет, 5-кесте).



1 – эпидермис; 2 – колленхима, 3 – ассимиляциялық тін, 4 – склеренхима, 5 – өткізгіш шоқ, 6 – паренхима

Сурет 10 – *A. aestivalis* сабағының микроскопиялық құрылымы

Кесте 5 – *Adonis* L. туысының жекелеген түрлерінің сабағының микроскопиялық құрылым ерекшеліктері

Көрсеткіштері Шикізат түрі	Эпидермис қалыңдығы, мкм	Склеренхималық қабаттың қалыңдығы, мкм	Өткізгіш шоқтың ауданы $\times 10^{-3}$ мм ²	Ксилема түтікшелерінің ауданы $\times 10^{-3}$ мм ²
<i>A. tianschanica</i>	11.66 ± 1.03	67.13 ± 1.85	52.45 ± 3.13	1.78 ± 0.32
<i>A. aestivalis</i>	5.32 ± 0.02	11.34 ± 0.04	27.23 ± 1.09	0.87 ± 0.2

A. tianschanica және *A. aestivalis* түрлерінің анатомо-диагностикалық белгілері фармакопоялық *A. vernalis* түрімен салыстырмалы түрде талданды. Салыстырмалы талдау нәтижелері 6 - кестеде келтірілген.

Кесте 6 – *Adonis L.* туысының шөбіне тән анатомо-диагностикалық белгілерінің салыстырмалы мәліметтері

Көрсеткіш	<i>A. vernalis</i> (фармакопоялық)	<i>A. tianschanica</i>	<i>A. aestivalis</i>
Жапырақ эпидермисі	Жасуша қабырғалары ирек пішінді эпидермис, устьицалар тек төменгі бетінде орналасқан.	Жасуша қабырғалары әлсіз иректелген, устьицалар жапырақтың екі бетінде орналасқан.	Ірі жасушалар қатты ирек қабырғаларымен, устьицалар жапырақтың екі бетінде орналасқан.
Сабақ құрылымы	Екіншілік құрылым, өткізгіш шоқтар шеңбер бойымен орналасқан.	Екіншілік құрылым, өткізгіш шоқтар шеңбер бойымен орналасқан.	Бастапқы құрылым, өткізгіш шоқтар диффузды орналасқан.

Осылайша, адонис түрлерінің шөбін анатомо-диагностикалық тұрғыда ажыратуға мүмкіндік беретін белгілерге эпидермис қалыңдығы, склеренхималық қаптама қалыңдығы, өткізгіш шоқтың ауданы және ксилема тамырларының ауданы жатады. Бұл көрсеткіштер адонистың әр түрін бір-бірінен сенімді түрде ажыратуға мүмкіндік береді.

3.2 Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис өсімдік шикізаттарының химиялық құрамын салыстырмалы талдау

3.2.1 Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис өсімдік шикізаттарындағы биологиялық белсенді заттарды сапалық анықтау

Тянь-шань және жазғы адонис өсімдік шикізаттарындағы негізгі биологиялық белсенді қосылыстар топтарын идентификациялау мақсатында екінші бөлімде сипатталған сапалық реакциялар жүргізілді. Сапалық реакциялардың нәтижелері 7 - кестеде келтірілген.

Кесте 7 – Зерттелетін дәрілік өсімдік шикізаттарындағы негізгі биологиялық белсенді заттар тобын сапалық анықтау

Сапалық реакция	Нәтижелері	
	<i>A. tianshanica</i>	<i>A. aestivalis</i>
1	2	3
Жүрек гликозидтері - Легаль реакциясы (α, β -қанықпаған γ -лактонды цикл) - Либерман–Бурхард реакциясы (стероидты ядро) - Келлер-Килиани реакциясы (агликондағы қанықпаған лактонды цикл және дезоксисахарид)	Бозғылт қызыл түске боялады. Сары-жасыл түске боялады. Бозғылт көкшіл-күлгін түске боялады	Бозғылт қызыл түске боялады. Бозғылт жасыл түске боялады. Бозғылт күлгін түске боялу

7 - кестенің жалғасы

1	2	3
қалдығы)		
Аминқышқылдар (Нингидрин ерітіндісімен реакция)	Күлгін түске боялады.	Күлгін түске боялады.
Ілік заттар (темір-аммонийлі ашудастармен реакция)	Көк түс пайда болады.	Көк түс пайда болады
Полисахаридтер (95 % этанолмен реакция)	Аморфты тұнба түзіледі.	Аморфты тұнба түзіледі.
Сапониндер (темір сульфатының 10 % ерітіндісімен реакция)	Көкшіл-жасыл түске боялады.	Көкшіл-жасыл түске боялады.
Флавоноидтар (алюминий хлоридінің 5 % этанолдағы ерітіндісімен реакция)	Сары түс пайда болады.	Сары түс пайда болады.
Фенол қышқылдары (бромкрезолды жасылмен реакция)	Сары-жасыл түске боялады.	Сары-жасыл түске боялады.
Эфир майлары (хлороформдағы 1% бром ерітіндісімен реакция)	Ашық көк түске боялады.	Ашық көк түске боялады.

Зерттеуге алынған өсімдік шикізаттар құрамындағы ББЗ топтарының жалпы мөлшерін сандық анықтау үшін спектрофотометриялық, перманганатометриялық және гравиметриялық әдістер қолданылды. Талдау нәтижелері 8 - кестеде көрсетілген.

Кесте 8 – *A. tianshanica* және *A. aestivalis* өсімдік шикізаттары құрамындағы негізгі биологиялық белсенді заттар тобын сандық анықтау

ББЗ классы	Өсімдік шикізаты	
	<i>A. tianshanica</i> , %	<i>A. aestivalis</i> , %
Жүрек гликозидтері	0.0002 ± 0.001	0.00011±0.002
Аминқышқылдары	0.88 ± 0.01	0.81±0.03
Ілік заттар	2.085 ± 0.121	2.174 ± 0.161
Полисахаридтер	0.552 ± 0.032	0.358 ± 0.008
Сапониндер	2.625 ± 0.024	3.992 ± 0.026
Фенолды қосылыстар	6.272 ± 0.33	4.033 ± 0.17
Флаваноидтар	3.992 ± 0.026	1.625 ± 0.024
Органикалық қышқылдар	3.89 ± 0.33	3.23 ± 0.18
Эфир майлары	0.04 ± 0.02	0.032 ± 0.032

Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша, *A. tianshanica* және *A. aestivalis* түрлерінің құрамындағы жүрек гликозидтерінің концентрациясы фармакопоялық түр – *A. vernalis*-пен салыстырғанда айтарлықтай төмен деңгейде екені анықталды. Бұл көрсеткіш оларды жүрек гликозидтерінің тиімді көзі

ретінде қолдануға шектеу қояды. Алайда жүрек гликозидтерінің төмен концентрациясына қарамастан, олардың жүрек жеткіліксіздігі жағдайындағы ықтимал кардиотоникалық белсенділігі, сондай-ақ флавоноидтар мен фенолды қосылыстар сияқты қатар анықталған екіншілік метаболиттердің синергетикалық әсері келешекте кешенді ғылыми зерттеулер жүргізуді талап етеді. Осыған байланысты диссертациялық жұмыстың келесі кезеңдерінде жоғары концентрацияда анықталған екіншілік метаболиттердің (флавоноидтар, каротиноидтар, фенолды қосылыстар және май қышқылдары) құрамын кешенді анықтауға және олардың фармакологиялық белсенділігін тереңірек зерттеуге басымдылық беріледі.

3.2.2 *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінен әртүрлі компоненттерді экстракциялау үшін еріткіштердің тиімділігін салыстырмалы талдау

A. tianschanica және *A. aestivalis* түрлерінен түрлі компоненттерді экстракциялау үшін қолданылатын еріткіштердің тиімділігін салыстырмалы түрде бағалау мақсатында полифенолдарды экстракциялауға қолайлы еріткішті анықтау жүргізілді. Бұл үшін *A. tianschanica* үлгілерінен алынған су, этанол және этанол-сулы қоспа (50:50 v/v) негізіндегі сығындылар зерттелді.

Таңдалған метаболиттерге тән хроматографиялық пиктердің аудандары әрбір еріткішке сәйкес өлшеніп, салыстырылды. Ең үлкен пик ауданы 100 % деп қабылданды, ал қалған еріткіштердегі сәйкес метаболит пиктерінің аудандары салыстырмалы пайыздық үлесі ретінде есептелді. Бұл тәсіл әрбір еріткіштің экстракциялық тиімділігін нақты бағалауға мүмкіндік берді.

Талдау нәтижелері 9-кестеде ұсынылған. Ол әрбір еріткіштің флавоноидтар мен басқа полярлы метаболиттерді алу тиімділігін салыстыруға мүмкіндік береді және *A. tianschanica* өсімдігі үшін оптималды экстракция ортасын таңдауда маңызды негіз болып табылады.

Кесте 9 – *A. tianschanica* өсімдігінің зерттелген сығындылардағы сәйкес метаболиттердің орташа салыстырмалы пайыздық мөлшері

Компонент атауы	<i>A. tianschanica</i>				<i>A. aestivalis</i>			
	50 % EtOH	EtOH	H ₂ O	Шыңдар ауданы	50 % EtOH	EtOH	H ₂ O	Шыңдар ауданы
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Строфантин	0.0	0.0	0.0	tr	0.0	0.0	0.0	tr
Цимарин	0.0	0.0	0.0	tr	0.0	0.0	0.0	tr
Эмбелин	22.61	100.0	13.84	33887719	25.0	100.0	10.0	7663259
Адонивернит	100.0	7.4	0.0	102007	100.0	60.0	0.0	1378397
Кемпферол ацетилглюкозид-глюкозиді	100.0	72.02	1.46	5440355	100.0	85.0	15.0	7554402

9 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кемпферол 3-O- β -D- глюкозил-(1 $\rightarrow$ 2)- β - D-глюкозиді	65.91	100.0	0.0	10912103 0	100.0	60.0	5.0	7192156
Кемпферол синапойлглюкозил- галактозиді	12.44	100.0	0.32	45761523	100.0	20.0	5.0	5693836
Кемпферол/лютеоли н	8.18	100.0	0.0	976528	85.0	15.0	0.0	79836
Кемпферолдың дигликозидті туындысы	6.69	100.0	0.0	2443187	100.0	12.0	0.0	163363
Синапойлсапонарин	12.96	100.0	0.29	27108420	0.0	0.0	0.0	-
Изоориентин	100.0	41.96	0.0	31079350	100.0	80.0	10.0	3513266
Гексоза-тетроза флавоноидты туындысы	81.28	100.0	0.1	38150104	0.0	0.0	0.0	-
Изовитексин	100.0	77.48	0.0	6441414	100.0	50.0	20.0	7407298
Ориентин	100.0	50.63	0.65	29100051	100.0	65.0	25.0	3100972
Ориентин глюкозиді	58.8	100.0	2.37	21151688	80.0	55.0	18.0	8313305
Гексоза-тетроза флавоноидты туындысы	94.64	100.0	0.0	33183482	0.0	0.0	0.0	-
Витексин	100.0	51.49	5.53	14837453	75.0	40.0	10.0	1243777 0
Кемпферол ацетилгалактозиді	100.0	8.83	5.08	500606	0.0	0.0	0.0	-
Изокверцитрин	100.0	77.33	0.0	2017939	100.0	70.0	12.0	2127335 7
Лутеон глюкозиді	100.0	100.0	2.06	533113	0.0	0.0	0.0	-
Метилумбеллиферил глюкуроиді	100.0	48.76	1.29	3661151	0.0	0.0	0.0	-
Гидроксипальмитин қышқылы	7.3	100.0	0.09	932029	100.0	30.0	10.0	2473240
Конъюгацияланған линол қышқылы	0.0	100.0	0.0	15806789	100.0	15.0	5.0	7507759
Алма қышқылы	0.0	52.31	45.05	5861943	60.0	25.0	100. 0	680720
Лимон қышқылы	0.0	18.89	2.06	1741384	40.0	18.0	100. 0	397647
Пальмитин қышқылының этил эфірі	12.25	100.0	0.0	3246829	80.0	20.0	5.0	3140611
Адонитол	35.97	100.0	10.6	24512915	100.0	35.0	12.0	1120577 6
Ескерту - Есептеу шыңдар ауданының мәндері негізінде жүргізілді (n = 3) (түстер пайыздық құрамды көрсетеді: қызыл – анықталған ең жоғары шың ауданы, жасыл – ең төменгі мәндер)								

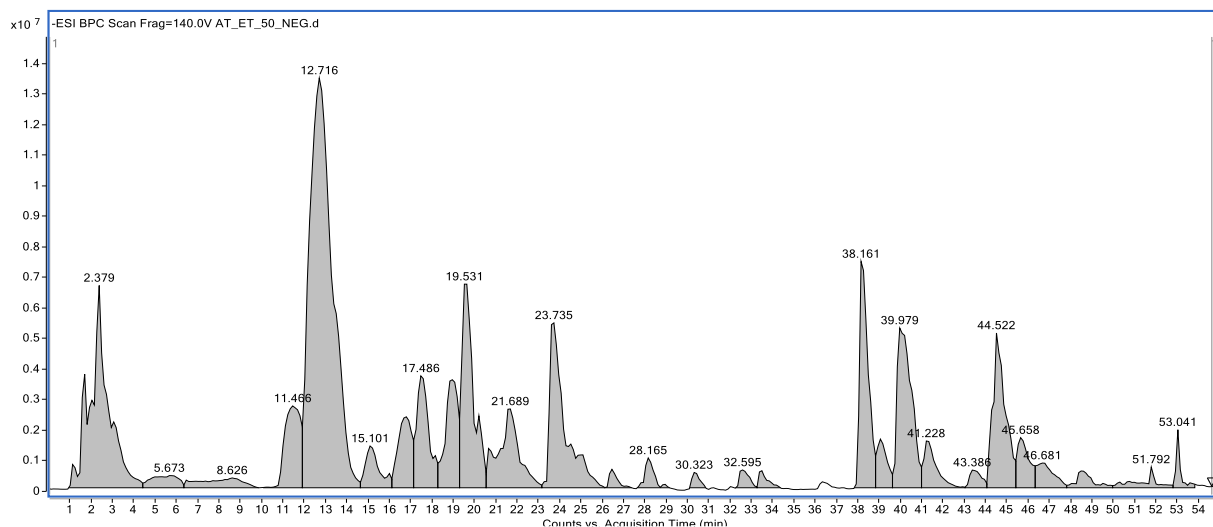
Су, 50 % және 96 % этанол экстрагенттері қолданылған жағдайда жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша жүрек гликозидтері - атап айтқанда, строфантин мен цимариннің тек іздік мөлшерде анықталғаны және сигнал интенсивтілігі өте төмен болғаны байқалды. Бұл аталған қосылыстардың зерттелген өсімдік шикізатында шектеулі мөлшерде ғана болатынын көрсетеді. Бұл деректер Келлер–Килиани реакциясының теріс нәтижелерімен, сондай-ақ масс-спектрометриялық талдау барысында жүрек гликозидтеріне тән MS/MS фрагментациясының болмауымен де толық сәйкес келеді. Жүрек гликозидтерінің тек минималды мөлшерде анықталуы зерттеуге алынған шикізаттардың гүлдеу фазасында жиналуымен түсіндіріледі. Бұл тұрғыда біздің нәтижелеріміз шетелдік ғылыми деректермен де үйлеседі. Мәселен, Т.А. Томилованың мәліметтері бойынша, *Digitalis purpurea* және *Digitalis lanata* түрлерінде жүрек гликозидтерінің ең жоғары жинақталуы бутонизация мен гүлденудің бастапқы кезеңінде байқалады, бұл аталған фазаларда агликондар мен гликондардың биосинтезіне қатысатын ферменттердің белсенділігінің жоғарылауымен түсіндіріледі. Ал, гүлдену кезеңінде және кейін жүрек гликозидтерінің мөлшері төмендейді, бұл олардың өсімдік ағзасында қайта бөлінуімен және ыдырау процестерімен байланысты [118].

Фитохимиялық зерттеу нәтижелері мен *A. tianschanica* және *A. aestivalis* сығындыларының құрамындағы анықталған қосылыстардың интенсивтілігін салыстыру негізінде, екі түрдің де сығындыларының негізгі компоненттері флавоноидтар мен олардың гликозидтері екені анықталды. Бұл қосылыстар негізінен 50% этанолмен және сусыз этанолмен тиімді экстракцияланады.

3.2.3 *A. tianschanica* және *A. aestivalis* сығындыларының химиялық құрамын HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен зерттеу

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдіктері сығындыларының химиялық құрамын сапалы анықтау мақсатында HPLC/ESI-QTOF-MS/MS (Квадрупольді-уақытша ұшып өту анализаторы негізінде жүргізілетін электробұрқу арқылы иондандыру және тандемді масс-спектрометриямен үйлестірілген жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография әдісі) қолданылды. Бұл әдіс жоғары сезімталдықпен, массаларды өлшеудің аса жоғары дәлдігімен және талдау нәтижелерінің қайталанбалы болуымен ерекшеленеді. Осы параметрлердің арқасында күрделі өсімдік сығындыларының әртүрлі компоненттері жоғары сенімділікпен идентификацияланып, олардың құрылымдық ерекшеліктері мен молекулалық иондар фрагментациясының заңдылықтары анықталды. Зерттеу барысында позитивті және негативті иондау режимдері, әртүрлі фрагментация сатылары, сонымен қатар соқтығысу энергияларының кең ауқымы қолданылып, нақты хроматографиялық бейнелер мен жоғары ақпаратты MS/MS фрагменттеу спектрлері алынды. Компоненттерді идентификациялау процесі негізінен теріс иондау режимінде жүзеге асырылды, себебі бұл режим флавоноидтар, фенолдық қышқылдар және басқа полифенолдық қосылыстар секілді полярлы метаболиттерді жоғары сезімталдықпен анықтауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, оң иондау режимі жүрек гликозидтері сияқты теріс ионданбайтын немесе төмен полярлы қосылыстардың іздерін анықтау үшін қолданылды және *A.*

aestivalis сығындысындағы кейбір минорлы компоненттердің болуын дәлелдеді. Алынған мәліметтер негізінде әр өсімдік түріне тән масс-спектрометриялық профильдер құрылды, оның ішінде *A. tianshanica* түріне тән хроматограмма 11-суретте көрсетілген.



Сурет 11 – *A. tianshanica* шикізатының HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен алынған хроматограммасы

Химиялық қосылыстарды анықтау барысында жоғары дәлдіктегі масс-спектрометриялық талдау әдістері қолданылды. Атап айтқанда, MS/MS фрагментациясына негізделген деректер кеңінен пайдаланылып, масс-спектрометриялық мәліметтер базасымен салыстырылды. Сонымен қатар, *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктердің химиялық құрамына арналған ғылыми әдебиеттер деректері талдауға тартылды. Бұл тәсіл зерттелген қосылыстардың құрылымдық сипаттамаларын дәл анықтауға және олардың белгілі биологиялық белсенді заттармен сәйкестігін бағалауға мүмкіндік берді. Идентификацияланған метаболиттер фитохимиялық зерттеулердің келесі кезеңдерінде нысаналы бақылау үшін маңызды бастапқы ақпарат көзі болып табылады. Төмендегі 10 - кестеде зерттелген өсімдік үлгілерінің химиялық құрамында анықталған метаболиттердің идентификация нәтижелері ұсынылған.

Кесте 10 – *A. tianshanica* өсімдігінің құрамынан HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісі арқылы анықталған қосылыстардың хроматографиялық сипаттамалары

№	Ұсталу уақыты, мин	Қосылыс атауы	Брутто-формула	Теориялық масса, г/моль	Табылған масса, г/моль	Айырмашылық, ppm	ҚБЭ
1	2	3	4	5	6	7	8
Жүрек гликозидтері							
1	19.54	Строфантин	C ₂₃ H ₃₂ O ₆	405.2272	405.2294	-5.53	8
2	20.96	Цимарин	C ₃₀ H ₄₄ O ₄	549.3058	549.3071	-2.35	-

10 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
Алкалоидтар							
3	22.65	Эмбелин	$C_{17}H_{26}O_4$	293.1758	293.1782	-8.05	5
Флаваноидтар							
4	17.95	Адонивернит (лютеолин-8-гекситил моноксидозиді)	$C_{26}H_{28}O_{15}$	579.1355	579.1353	0.42	13
5	15.28/ 16.66	Кемпферол ацетилглюкозид- глюкозиді	$C_{29}H_{32}O_{17}$	651.1567	651.1548	2.87	14
6	14.32	Кемпферол глюкозил- глюкозиді	$C_{27}H_{30}O_{16}$	609.1461	609.1454	1.08	13
7	18.75	Кемпферол синапойлглюкоз ил-галактозиді	$C_{38}H_{40}O_{20}$	815.2040	815.1944	7.74	19
8	20.36	Кемпферол / лютеолин	$C_{15}H_{10}O_6$	285.0405	285.0409	-1.53	11
9	20.52	Кемпферолдың дигликозидті туындысы	$C_{32}H_{30}O_{15}$	653.1512	653.1504	1.24	18
10	19.19/ 18.56	Синапойлсапона рин	$C_{38}H_{40}O_{19}$	799.2091	799.2079	6.13	19
11	14.6	Изоориентин	$C_{21}H_{20}O_{11}$	447.0933	447.0934	-0.03	12
12	15.39	Гексоза-тетроза флаваноидты туындысы	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.1512	593.1501	1.84	13
13	15.7	Изовитексин	$C_{21}H_{20}O_{10}$	431.0984	431.0989	-1.23	12
14	15.9	Ориентин	$C_{21}H_{20}O_{11}$	447.0933	447.0933	-0.03	12
15	16.11	Ориентин глюкозиді	$C_{27}H_{30}O_{16}$	610.1532	609.1458	-0.3	13
16	16.63	Гексоза-тетроза флаваноидты туындысы	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.1512	593.1501	1.84	13
17	16.78	Витексин	$C_{21}H_{20}O_{10}$	431.0984	431.0988	-0.99	12
18	17.39	Кемпферол ацетилгалактози ді	$C_{23}H_{22}O_{12}$	489.1038	489.1029	2.75	13
19	17.69	Изокверцитрин	$C_{21}H_{20}O_{12}$	463.0882	463.0865	3.66	12
20	21.19	Лутеон глюкозиді	$C_{26}H_{28}O_{11}$	515.1559	515.1538	4.04	13
Кумариндер							
21	18.67	Метилумбеллиф ерил глюкурониді	$C_{16}H_{16}O_9$	351.0722	351.0704	4.99	9

10 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
Органикалық қышқылдар							
22	2.01	Алма қышқылы	C ₄ H ₆ O ₅	133.0142	133.0153	-7.86	2
23	2.10	Лимон қышқылы	C ₆ H ₈ O ₇	191.0197	191.0198	-0.38	3
Майлы қышқылдар							
24	24.06	Гидроксипальмитин қышқылы	C ₁₆ H ₃₂ O ₃	271.2279	271.2286	-2.69	1
25	24.21	Конъюгацияланған линол қышқылы	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	279.2330	279.2330	-0.16	3
26	26.89	Пальмитин қышқылының этил эфирі	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	283.2643	283.2647	-1.22	1
Органикалық спирт							
27	1.93	Адонитол	C ₅ H ₁₂ O ₅	151.0612	151.0620	-5.28	0

Кестеде көрсетілгендей, *A. tianschanica* сығындысын HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен хроматографиялық талдау нәтижесінде биологиялық белсенді қосылыстардың кең спектрі анықталды. Өсімдіктің химиялық құрамының негізін флавоноидтар құрайды, олардың ішінде кемпферол, кверцетин және изокверцитрин туындылары басым. Бұл қосылыстар белгілі антиоксиданттар ретінде танылып, айқын қабынуға қарсы белсенділікке ие.

Флавоноидтар сөзсіз зерттелген үлгілерде басым болған екіншілік метаболиттер тобы болып табылады. Олар тіркелген хроматограммада ең жоғары шыңдармен сипатталды. Жоғарыда кестеде көрсетілгендей, жүрек гликозидтері мен алкалоидтар негізінен талдаудың 20-минутынан кейін элюирленді, ал фенолдық қосылыстар мен басқа метаболиттер колонкадан ертерек шықты. Мысалы, алма және лимон қышқылдары талдаудың алғашқы минуттарында анықталса, май қышқылдары хроматограммалардың соңғы бөлігінде тіркелді. Флавоноидтар мен кумариндер негізінен 13-ші және 20-шы минут аралығында элюирленді.

Анықталған флавоноидтардың ішінен төмендегі компоненттер ерекше маңызға ие болды:

- Кемпферол және оның гликозидтері – кемпферол-глюкозид, кемпферол-галактозид, сондай-ақ осы қосылыстардың ацетилденген формалары. Бұл заттар антиоксиданттық және нейтропротекторлық қасиеттерімен ерекшеленеді.

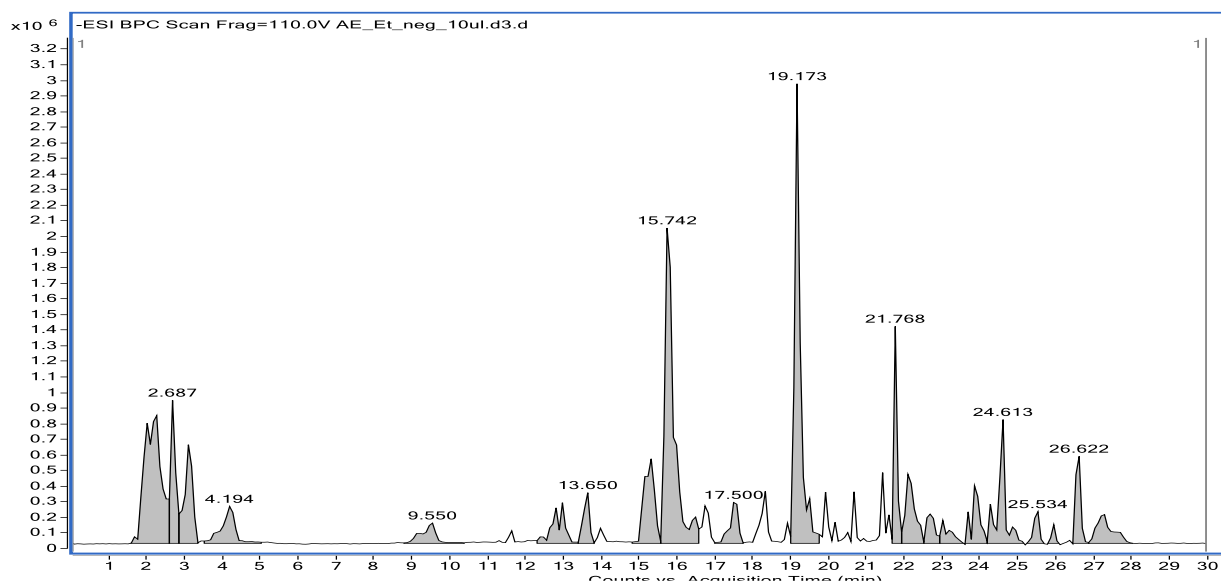
- Изокверцитрин (кверцетин-3-О-глюкозид) – *A. tianschanica* сығындысындағы негізгі анықталған компонент болып табылады. Ол қабынуға қарсы әсерімен танымал, атап айтқанда, азот тотығының (NO) және қабынуды қоздыратын цитокиндердің (IL-6, TNF-α, IL-1β) өнімділігін төмендету арқылы әсер етеді.

- Басқа флавоноидтар, соның ішінде ориентин, изоориентин, витексин және изовитексин де анықталған. Бұл қосылыстар антиоксиданттық белсенділікке ие және жасуша мембраналарын тұрақтандыру қабілетімен ерекшеленеді.

Флавоноидтардан бөлек, *A. tianschanica* сығындыларында кумариндер де анықталды. Олардың ішінде ерекше қызығушылық тудыратындары – метилумбеллиферан туындылары, олар спазмолитикалық және антибактериалды қасиеттерге ие.

Идентификацияланған органикалық қышқылдар: алма қышқылы – зат алмасу үдерістерін реттеуге қатысса, лимон қышқылы – жасушалардың энергетикалық метаболизмінде маңызды рөл атқарады.

Adonis L. туысына жататын түрлердің химиялық құрамын салыстыру мақсатында *A. aestivalis* өсімдігі де дәл сол әдіспен зерттелді. Зерттеу нәтижелері бұл түрдің де *A. tianschanica* сияқты кең спектрлі флавоноидтарды қамтитынын көрсетті. Оның құрамынан кемпферол мен кверцетин туындылары, органикалық қышқылдар және кумариндер анықталды. *A. aestivalis* түріне тән түріне тән масс-спектрометриялық хроматограмма 12 - суретте ұсынылған.



Сурет 12 – *A. aestivalis* шикізатының HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен алынған хроматограммасы

A. aestivalis өсімдігінің жер үсті бөлігінің фитохимиялық құрамы HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен, теріс ион режимінде, толық иондық бақылау және 110 В фрагментация кернеуі жағдайында зерттелді. Хроматографиялық зерттеу нәтижесінде 2–27 минут аралығында ұсталу уақытымен сипатталатын 25-тен астам шың тіркелді.

Масс-спектрлер мен олардың фрагментация өнімдерін талдау арқылы сыбынды құрамында жүрек гликозидтері, флавоноидтар, органикалық қышқылдар, қанттар және май қышқылдарының туындылары сияқты негізгі екінші реттік метаболиттер анықталды. Анықталған қосылыстардың қатарына строфантин, цимарин, кемпферол мен ориентин және олардың гликозидтік туындылары, алма, лимон, гидроксипальмитин және линол қышқылдары, адонитол, сондай-ақ пальмитин қышқылының этил эфирі жатады. Анықталған қосылыстарға қатысты мәліметтер 11 - кестеде келтірілген.

Кесте 11 – *A. aestivalis* өсімдігінің сығындысынан HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен теріс иондау режимінде анықталған метаболиттер тізімі

№	Ұсталу уақыты, мин	Қосылыс атауы	Брутто-формула	Теориялық масса, г/моль	Табылған масса, г/моль	Айырмашылық, ppm	ҚБЭ
1	2	3	4	5	6	7	8
Жүрек гликозидтері							
1.	19.54	Строфантин /Адонитоксигенин	C ₂₃ H ₃₄ O ₆	405.2277	405.2294	4.26	7.0
2.	20.96	Цимарин	C ₃₀ H ₄₄ O ₉	547.2907	549.3071	3684.38	9.0
Алкалоидтар							
3.	22.7	Эмбелин	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	293.175275	293.1782	9.98	5.0
Флаваноидтар							
4.	17.50	Адонивернит	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₅	579.134975	579.1353	0.56	13.0
5.	15.11	Кемпферол ацетилглюкозид-глюкозиді	C ₂₉ H ₃₂ O ₁₇	651.156175	651.1548	-2.11	14.0
6.	14.35	Кемпферол 3-О-β-D-глюкозил-(1→2)-β-D-глюкозиді	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.145575	609.1454	-0.29	13.0
7.	19.17	Кемпферол синапойлглюкозил-галактозиді	C ₃₈ H ₄₀ O ₂₀	815.203475	815.1944	-11.13	19.0
8.	20.36	Кемпферол / лютеолин	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.039875	285.0409	3.6	11.0
9.	20.52	Кемпферолдың дигликозидті туындысы	C ₃₂ H ₃₀ O ₁₅	653.150675	653.1504	-0.42	18.0
10.	18.01	Изокверцитрин	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	463.087675	463.0865	-2.54	12.0
11.	21.19	Изовитексин	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.097775	431.0989	2.61	12.0
12.	13.7	Изоориентин	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.092775	447.0934	1.4	12.0
13.	13.6	Ориентин	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.092775	447.0933	1.17	12.0
14.	13.6	Ориентин глюкозиді	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.145575	609.1458	0.37	13.0
15.	11.6	Витексин	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.097775	431.0988	2.38	12.0
Органикалық қышқылдар							
16.	2.3	Лимон қышқылы	C ₆ H ₈ O ₇	191.019175	191.0198	3.27	3.0
17.	2.2	Алма қышқылы	C ₄ H ₆ O ₅	133.013675	133.0153	12.22	2.0
Майлы қышқылдар							
18.	25.5	Пальмитин қышқылының этил эфирі	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	283.263675	283.2647	3.62	1.0

11 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
19.	24.6	Гидроксипальмитин қышқылы	$C_{16}H_{32}O_3$	271.227275	271.2286	4.89	1.0
20	26.6	Конъюгацияланған линол қышқылы	$C_{18}H_{32}O_2$	279.232375	279.233	2.24	3.0
Органикалық спирт							
21	1.81	Адонитол	$C_5H_{12}O_5$	151.060675	151.062	8.77	0.0

Әр қосылыс үшін теориялық масса, массалық ауытқу және қанықпағандық дәрежесі есептеліп, олардың құрылымдық сәйкестігі жоғары дәлдікпен анықталды (айырмашылық ± 5 ppm шегінде). Ең қарқынды тіркелген хроматографиялық сигналдар 15,7 - 19,2 минуттар аралығында байқалды және кемпферол мен оның туындылары қатарындағы флавоноидтарға сәйкес келді. Бұл қосылыстардың антиоксиданттық белсенділікке ие екендігі әдеби деректермен расталған.

Осы зерттеу нәтижелері жоғары полярлы еріткіштердің флавоноидтар мен басқа да полярлы екіншілік метаболиттерді тиімді түрде бөліп алуға мүмкіндік беретінін көрсетті. Бұған дейінгі зерттеулерде 50 %-дық су-этанол қоспасын қолдану флавоноидтардың ($1,22 \pm 0,07$ %) және фенолдық қосылыстардың ($3,92 \pm 0,17$ %) максималды шығымын қамтамасыз ететіні анықталған [119], бұл көрсеткіштер қазіргі алынған нәтижелермен сәйкес келеді. Сол сияқты экстракция жағдайларында басқа авторлар жүрек гликозидтерінің мөлшерін $0,72 \pm 0,07$ % деп тіркеген. Бұрын жүргізілген зерттеулерде төмен полярлы еріткіштер – хлороформ немесе ацетон этанолмен бірге қолданылғанда жүрек гликозидтерін экстракциялау тиімдірек болатыны көрсетілген. Кейбір авторлар хлороформ мен этанолдың 2:1 және 3:2 ара қатынасындағы қоспаларын қолдана отырып, жүрек гликозидтерінің жоғары шығымына қол жеткізген (Morsy N., 2017).

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдіктерінің сығындыларынан жүрек гликозидтері - строфантин мен цимарин іздік мөлшерде анықталды. Бұл қосылыстар *Adonis* L. туысының көптеген түрлеріне тән болғанымен, олардың концентрациясы аталған екі түрде *A. vernalis*-пен салыстырғанда едәуір төмен екені байқалды. Сонымен қатар, екі өсімдікте де бес атомды спирт — адонитолдың жоғары мөлшері тіркелді. Бұл қосылыс *Adonis* L. туысына тән хемотаксономиялық маркер ретінде қарастырылып, өзінің биологиялық белсенділігімен ерекшеленеді. Біржылдық және көпжылдық адонис түрлеріне жүргізілген салыстырмалы зерттеулер кейбір түрлердің жүрек гликозидтеріне бай еместігін көрсетті, бұл олардың жүрекке немесе орталық жүйке жүйесіне әсер ететін препараттарды өндіруде қолданылу мүмкіндігін шектеуі мүмкін. Алайда, адонитолдың жоғары мөлшері мен оның диуретикалық және дегидраттаушы қасиеттері бұл қосылысты «Маннитол» препаратына балама ретінде осмостық диуретик ретінде пайдалануға ғылыми негіз бола алады. Осыған байланысты *A. tianschanica* мен *A. aestivalis* түрлерінің адонитол және

флавоноидтарға бағытталған фармакологиялық өнімдерді әзірлеу үшін перспективті өсімдік шикізаты ретінде қарастырылуы орынды. Сондықтан зерттеуге алынған екі түр бойынша стандарттау флавоноидтар мен адонитолдың жалпы мөлшерлеріне негізделіп жүргізілетін болады.

3.2.4 *Adonis tianschanica* сығындысынан изокверцитринді бөлу, тазарту және идентификациялау

A. tianschanica сығындысындағы биологиялық белсенді компоненттердің химиялық құрамын анықтау мақсатында фракциялау процедурасы жүргізіліп, бөлінген қосылыстар әрі қарай тазартылды. Жоғары жылдамдықты қарсыағынды хроматография (HSCCC – High-Speed Counter-Current Chromatography) әдісін қолдану термолабильді қосылыстардың құрылымын бұзбай, жекелеген фракцияларды алу мүмкіндігін берді.

Фракцияларға аналитикалық бақылау жүргізу үшін флавоноидтарды анықтауға арналған арнайы реагенттерді қолдана отырып, жұқақабатты хроматография (TLC) әдісі пайдаланылды. Жүргізілген сынақтар бірнеше фракцияда флавоноидты құрылымдардың бар екендігін көрсететін тән жолақтардың болуын анықтады.

Фракциялардың бірінен сары тұнба түріндегі негізгі қосылыс бөлініп алынды. Бұл қосылыстың идентификациясы спектроскопиялық әдістер арқылы расталды.

Бөлініп алынған қосылысты идентификациялау

Бөлініп алынған заттың құрылымын анықтау үшін заманауи спектроскопиялық талдау әдістері қолданылды, соның ішінде DMSO-d₆ еріткішінде жүргізілген протондық ядролық магниттік резонанс (¹H-ЯМР), көміртектік ядролық магниттік резонанс (¹³C-ЯМР) спектроскопиясы және жоғары дәлдіктегі масс-спектрометрия (HR-MS/MS).

Қосылыстың идентификациясы ¹H-ЯМР және ¹³C-ЯМР спектрлерін талдау негізінде расталды. Спектрлік сипаттамалар изокверцитринге тән екендігін көрсетеді және әдеби деректермен [120] толық сәйкес келеді.

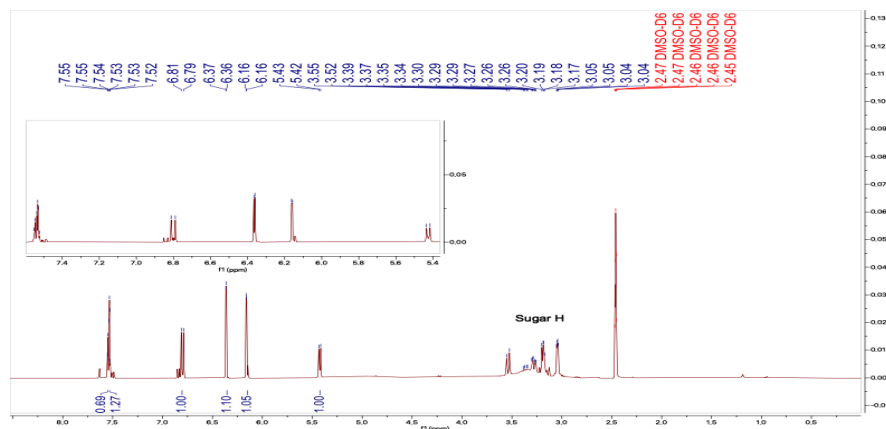
¹H-ЯМР спектрінде ароматтық протондар мен қант қалдығының протондарына тән сигналдар байқалды. ¹³C-ЯМР спектрінде флавоноидты қаңқаның және гликозил бөлігінің көміртектеріне тән сигналдар тіркелді.

Изокверцитрин C₂₁H₂₀O₁₂ (M_r 464,4 г/моль):

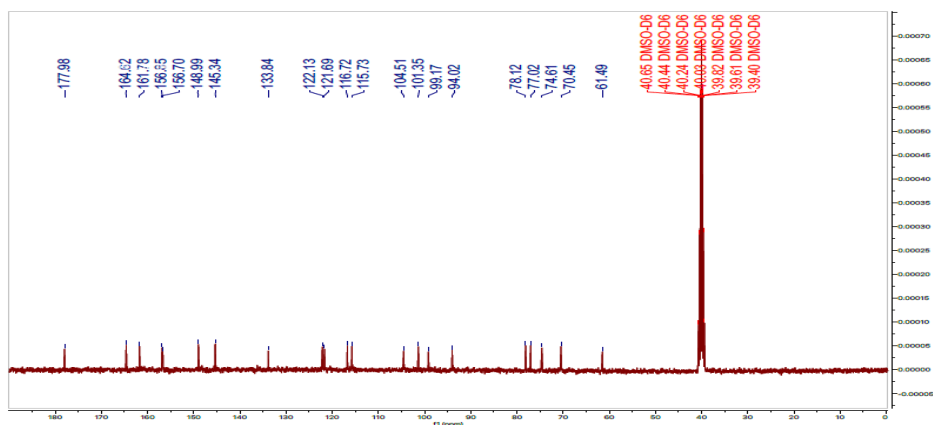
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 6.36 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.16 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 5.42 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.52 (dd, J = 11.4 Гц, 1H), 3.37 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.26–3.04 (m, 1H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 179.5 (C-4), 166.0 (C-5), 163.0 (C-7), 159.0 (C-2), 158.4 (C-9), 149.8 (C-4'), 145.9 (C-3'), 135.6 (C-3), 123.2 (C-1'), 123.1 (C-6'), 117.6 (C-5'), 115.9 (C-2'), 105.7 (C-10), 104.4 (Glc-C-1'), 99.9 (C-6), 94.7 (C-8), 78.4 (Glc-C-4'), 78.1 (Glc-C-2'), 75.7 (Glc-C-3'), 71.2 (Glc-C-5'), 62.5 (Glc-C-6').

Қосылыстың спектрлік сипаттамалары 13 және 14 - суреттерде көрсетілген.



Сурет 13 – Изокверцитриннің ^1H ЯМР спектрі (400 МГц, DMSO-d_6)



Сурет 14 – Изокверцитриннің ^{13}C -ЯМР спектрі (100 МГц, DMSO-d_6)

Бөлінген қосылыс изокверцитрин (синонимі - *isoquercitrin*) ретінде сәйкестендірілді. Бұл қосылыс - кеңінен танылған флавоноид, айқын антиоксиданттық, қабынуға қарсы және кардиопротекторлық белсенділікке ие.

A. tianschanica өсімдігі сығындысынан изокверцитриннің жоғары мөлшерде анықталуы бұл түрдің биологиялық белсенді қосылыстар көзі ретіндегі фармакогностикалық әлеуетін айқындай түседі. Бұған дейін изокверцитриннің жүрек-қантамыр жүйесіне әсері жан-жақты зерттелген, бұл *A. tianschanica* өсімдігінің халық медицинасында тек кардиотоникалық емес, басқа да ауруларды емдеу мақсатында қолданылуымен сәйкес келеді. Изокверцитриннің кең ауқымды биологиялық белсенділігін ескере отырып, оның сығынды құрамында болуы зерттеліп отырған өсімдіктің фармакологиялық маңызын одан әрі дәлелдейді. Изокверцитрин - фармакологиялық белсенділігі рутинмен салыстырғанда анағұрлым жоғары биофлавоноид болып табылады. Бұл қосылыс антиоксиданттық, қабынуға қарсы, ісікке қарсы, гипогликемиялық, зенге қарсы және вирусқа қарсы әсерлерге ие. Зерттеулерде изокверцитриннің глаукома, бронх демікпесі, бауыр обыры, 2 типті қант диабеті және вирустық инфекцияларды емдеудегі тиімділігі дәлелденген. Сонымен қатар, ол нейροпротекторлық, антидепрессанттық және остеопорозға қарсы әсерлер көрсетеді, бұл оны өсімдік негізіндегі дәрілік заттарды әзірлеуге арналған

перспективалы субстанция ретінде қарастыруға мүмкіндік береді (Shikov A. N. et al., 2014).

3.2.5 *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктері сығындыларының аминқышқылдық және май қышқылдық құрамын талдау

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдіктерінің аминқышқылдық құрамы

Амин қышқылдарының құрамын анықтау өсімдік шикізатының биохимиялық профилін сипаттаудың маңызды кезеңдерінің бірі болып табылады. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік сығындыларындағы амин қышқылдарының сапалық және сандық құрамын анықтау фенилтиокарбамил (ФТК) туындыларының детекциясына негізделген жоғары тиімділікті сұйықтықтық хроматография (ЖТСХ) әдісі арқылы жүргізілді. Бұл мақсатта амин қышқылдары фенилтиоизоцианатпен реакцияға түсіріліп, нәтижесінде Стивен А. және Даниэль Коэн әдісі бойынша ФТК-туындылары алынады. Алынған туындыларды идентификациялау үшін кері фазалық ЖТСХ әдісі қолданылды. Хроматографиялық талдау Agilent Technologies 1200 жүйесінде, диодты-массивтік детектормен (DAD), Discovery HS C18 колонкасында (75×4,6 мм) жүргізілді. Екі түр бойынша зерттеулер нәтижесінде алынған мәліметтер 12 – кестеде келтірілді.

Кесте 12 – *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктері сығындыларының аминқышқылдық құрамы

№	Аминқышқылы	<i>A.tianschanica</i> (мг/г)	<i>A. aestivalis</i> (мг/г)
<i>Алмастырылмайтын аминқышқылдар</i>			
1.	Треонин	0.545 ± 0.017	0.511 ± 0.077
2.	Валин	0.288 ± 0.026	0.235 ± 0.064
3.	Метионин	0.038 ± 0.003	0.032 ± 0.005
4.	Гистидин	0.237 ± 0.006	0.224 ± 0.034
5.	Изолейцин	0.045 ± 0.006	0.032 ± 0.005
6.	Лейцин	0.473 ± 0.012	0.449 ± 0.067
7.	Триптофан	0.550 ± 0.015	0.521 ± 0.078
8.	Фенилаланин	0.089 ± 0.011	0.066 ± 0.01
9.	Лизин	0.040 ± 0.003	0.034 ± 0.005
<i>Алмастырылатын аминқышқылдар</i>			
10.	Аспарагиновая кислота	0.220 ± 0.002	0.216 ± 0.032
11.	Глутаминовая кислота	0.357 ± 0.017	0.323 ± 0.048
12.	Серин	2.697 ± 0.183	2.332 ± 0.350
13.	Глицин	0.537 ± 0.058	0.421 ± 0.063
14.	Аспарагин	1.072 ± 0.035	1.003 ± 0.15
15.	Глутамин	0.111 ± 0.006	0.098 ± 0.015
16.	Цистеин	0.180 ± 0.006	0.167 ± 0.025
17.	Аргинин	0.166 ± 0.021	0.125 ± 0.019
18.	Аланин	0.193 ± 0.007	0.180 ± 0.027
19.	Пролин	0.537 ± 0.006	0.526 ± 0.079
20.	Тирозин	0.402 ± 0.004	0.394 ± 0.059
	Барлығы	8.777 ± 0.239	8.298 ± 1.245

Жалпы амин қышқылдарының мөлшері *A. tianschanica* үлгісінде 8,777 мг/г, ал *A. aestivalis* үлгісінде 8,298 мг/г құрады. Екі түрге де тән басым амин қышқылдары ретінде серин (2,697 және 2,332 мг/г), аспарагин (1,072 және 1,003 мг/г) және глутамин қышқылы (0,357 және 0,323 мг/г) анықталды. Бұл амин қышқылдарының айтарлықтай мөлшерде болуы олардың құрылымдық ақуыздардың түзілуіне қатысуымен қатар, екіншілік метаболиттердің биосинтезіне қосатын үлесімен де түсіндіріледі.

Сонымен қатар, алмастырылмайтын амин қышқылдарының - триптофан, треонин, лейцин, валин және фенилаланиннің болуы зерттеліп отырған өсімдіктердің биологиялық белсенді заттарға бай екенін көрсетеді. Бұл қосылыстардың болуын *Adonis L.* туысына тән фармакологиялық белсенділікпен және протеиногенді амин қышқылдармен бай химиялық құраммен байланыстыруға болады.

Аталған мәліметтер зерттеліп отырған өсімдік түрлерінің амин қышқылдық профилін сипаттауға, сондай-ақ оларды әрі қарай фармакологиялық тұрғыда бағалауға негіз болады.

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдіктерінің май қышқылдық құрамы

Май қышқылдары - дәрілік өсімдік шикізатының тағамдық, фармакологиялық және биохимиялық қасиеттерін сипаттайтын көрсеткіштердің бірі болып табылады. Осыған байланысты *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктері сығындыларындағы май қышқылдарының құрамын зерттеу фитохимиялық талдаудың маңызды аспектісі болып саналады.

Май қышқылдық құрамды анықтау үшін газды хроматография әдісі қолданылды. Алдын ала өсімдік сығындылары трансэтерификация реакциясына түсіріліп, нәтижесінде май қышқылдарының метилді эфирлері алынды. Жүргізілген талдау нәтижесінде екі өсімдік түріне де тән негізгі май қышқылдары ретінде пальмитин (C16:0), стеарин (C18:0), олеин (C18:1), линол (C18:2) және линолен (C18:3) қышқылдары анықталды. Екі түр бойынша өсімдік сығындыларының май қышқылдық құрамын талдау нәтижелері 13 - кестеде келтірілді.

Кесте 13 – *A. tianschanica* мен *A. aestivalis* түрлерінің нейтралды және полярлы липидтеріндегі май қышқылдарының құрамы

№	Майлы қышқыл	<i>A. tianschanica</i> , %		<i>A. aestivalis</i> , %	
		Бейтарап липидтер	Полярлы липидтер	Бейтарап липидтер	Полярлы липидтер
1	2	3	4	5	6
1	Лаурин (12:0)	0,52	0,85	0,44	0,79
2	Миристин (14:0)	1,26	2,73	1,18	2,53
3	Пальмитин (16:0)	29,33	57,85	30,87	10,23
4	Пальмитолеин (16:1)	0,93	0,15	0,82	0,12
5	Стеарин (18:0)	2,39	4,25	2,32	5,44
6	Олеин (18:1)	9,29	8,12	9,12	7,67
7	Линол (18:2)	20,35	5,88	18,25	5,37
8	Линолен (18:3)	30,47	11,56	28,12	55,23

13 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
9	Арахин (20:0)	1,55	0,63	1,22	0,22
10	Эйкозен (20:1)	0,44	4,08	0,34	5,84
11	Беген (22:0)	0,67	0,65	2,34	3,89
12	Эрук (22:1)	0,66	0,55	0,96	0,44
13	Лигноцерин (24:0)	1,11	0,75	2,67	1,66
Ескерту - Сәйкес липидті фракция массасының %-ымен					

Екі түрдің де нейтралды липидтер құрамында қанықпаған май қышқылдары басым. *A. tianschanica* түрінде олардың жиынтық мөлшері 62,14 % құраса, *A. aestivalis* түрінде - 69,21 % болды. Бұл топтағы негізгі қышқыл - линол қышқылы (18:2), оның мөлшері *A. tianschanica* үшін 30,47 %, ал *A. aestivalis* үшін 28,12 % құрайды. Бұл деректер аталған екі түрдің де антиоксиданттық және мембрана тұрақтандырғыш әлеуетке ие екенін дәлелдейді.

Полярлы липидтер құрамында қаныққан май қышқылдарының басымдығы байқалады: *A. tianschanica* түрінде - 69,66 %, ал *A. aestivalis* түрінде - 71,33 %. Екі үлгіде де негізгі май қышқылы - пальмитин қышқылы (16:0), алайда оның мөлшері *A. aestivalis* түрінде (57,85 %) *A. tianschanica*-ға қарағанда (52,53 %) статистикалық тұрғыда жоғары. Бұл айырмашылық біржылдық түрдің жасуша мембраналарының биохимиялық құрылым ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін.

Сондай-ақ *A. aestivalis* түрінің полярлы фракциясында линолен қышқылының (18:3) мөлшері *A. tianschanica*-мен салыстырғанда едәуір жоғары (55,23 % және 11,56 % тиісінше) екенін атап өткен жөн. Бұл көрсеткіш біржылдық түрдің ω -3 май қышқылдарын синтездеу әлеуетінің жоғары екенін дәлелдейді.

Осылайша, липидтік профильдегі ортақ ерекшеліктерге қарамастан, *A. tianschanica* қаныққан және қанықпаған май қышқылдарының неғұрлым теңгерімді құрамымен ерекшеленеді. Бұл көрсеткіш басқа фитохимиялық параметрлермен қатар оны фармацевтикалық шикізат ретінде пайдалануда перспективалы өсімдік түрі ретінде сипаттайды.

A. tianschanica және *A. aestivalis* сығындыларының минералдық құрамы

Минералды элементтер ағзадағы алмасу үдерістерінің маңызды химиялық реттегіштерімен әрекеттесе отырып, әртүрлі биохимиялық реакцияларға белсенді түрде қатысады. Олар ферменттік жүйелердің белсенділігін арттырып, зат алмасу процестерін ынталандырады және физиологиялық тепе-теңдікті сақтауға ықпал етеді. Әсіресе микроэлементтердің көпшілігі адам ағзасындағы тіршілік үшін маңызды биологиялық процестердің ерекше катализаторлары болып табылады және олар белгілі бір ферменттердің немесе коферменттердің құрамына кіріп, нақты физиологиялық функцияларды атқарады. Сондықтан олардың табиғи көздерден алынатын мөлшерін анықтау фитопрепараттардың фармакологиялық құндылығын бағалауда ерекше маңызға ие.

Осыған байланысты, *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінің үлгілеріндегі минералды элементтердің мөлшерлік құрамы атом-абсорбциялық

спектроскопия әдісі арқылы анықталды. Бұл әдіс жоғары дәлдікпен элементтердің сандық құрамын анықтауға мүмкіндік береді. Алынған талдау нәтижелері 14-кестеде келтірілген.

Кесте 14 – *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктері сығындыларының минералдық құрамы

№	Элемент	<i>A. tianschanica</i> , мг/кг	<i>A. aestivalis</i> , мг/кг
1	Li (литий)	1.3 ± 0.9	1.1 ± 0.8
2	Be (берилий)	2.8±0.9	2.4 ± 0.7
3	B (бор)	1.5±0.85	1.2 ± 0.6
4	Na (натрий)	9.1±1.4	8.0 ± 1.1
5	Mg (магний)	2.12±0.236	1.825 ± 0.220
6	Al (алюминий)	6.6±1.8	5.3 ± 0.4
7	K (калий)	18±1	9.2 ± 0.65
8	Ca (кальций)	1200±110	11 70 ± 80
9	V (ванадий)	0.056±0.013	0.051 ± 0.011
10	Cr (хром)	0.52±0.1	0.44 ± 0.12
11	Mn (марганец)	43±13	39±3
12	Fe (железо)	40±1.8	58±8
13	Cu (медь)	0.31±0.08	0.45 ± 0.03
14	Zn (цинк)	0.6±0.15	0.85 ± 0.06
15	Ga (галлий)	0.039±0.004	0.018 ± 0.003
16	Se (селен)	0.14±0.008	0.10 ± 0.007
17	Rb (рубидий)	0.1±0.09	0.08 ± 0.003
18	Nb (ниобий)	0.018±0.006	0.16 ± 0.05
19	Mo (молибден)	5.80±0.2	4.90 ± 0.30
20	Ag (серебро)	0.21±0.05	< 0.050
21	Ba (барий)	1.4±0.2	1.20 ± 0.30

Жүргізілген зерттеу нәтижесінде 21 макро- және микроэлементтің құрамын анықтауға мүмкіндік туды, бұл зерттелген өсімдік шикізатының минералдық құрамын кешенді түрде бағалауға мүмкіндік берді.

Алынған нәтижелерге сәйкес, зерттеуге алынған екі үлгіде де кальций (тиісінше 1200 және 1170 мг/кг), калий (18 және 9,2 мг/кг), натрий, магний және алюминий сияқты макроэлементтердің жоғары мөлшерімен сипатталады, бұл көптеген жоғары сатыдағы өсімдіктер үшін тән. Сонымен қатар, зерттелген үлгілер маңызды физиологиялық микроэлементтер – марганец (43 және 39 мг/кг), темір (40 және 58 мг/кг), селен (0.14 және 0.10 мг/кг), мырыш (0.6 және 0.85 мг/кг), молибден (5.80 және 4.90 мг/кг) және мыс элементтерімен ерекшеленеді. Бұл көрсеткіштер адонис өсімдіктерінің өмірлік маңызды элементтердің көзі ретіндегі биологиялық құндылығын көрсетеді.

Осылайша, алынған мәліметтер *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінің құрамында биологиялық белсенді заттардың елеулі мөлшерде болуын және оларды өсімдік фармацевтикалық субстанциялары ретінде әрі қарай зерттеудің орынды екенін дәлелдейді.

3.3 Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының сапасын бағалау және стандарттау

Әртүрлі елдердің фармакопейяларындағы адонис туысының фармакопейялық түрі *A. vernalis* дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау бойынша жүргізілген талдау нәтижелері дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау барысында белсенді заттарды сапалық және сандық талдау әдістемелерінде қолданылатын тәсілдердің әртүрлілігін көрсетті. Ескере кететін жайт, *A. vernalis* дәрілік өсімдік шикізаты әдеби шолулар көрсеткендей адонис туысы өсімдіктерінің ішінде құрамындағы жүрек гликозидтерінің жоғары мөлшерімен ерекшеленеді және кардиотоникалық әсер көрсететін өсімдік негізіндегі дәрілік препараттар құрамына кіреді. Ал, біз зерттеуге алған адонис түрлерінде жүрек гликозидтерінің тек іздері ғана табылғаны белгілі.

Диссертациялық жұмыстың 3.2.3-бөлімінде ұсынылған *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының химиялық профилін HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен терең зерттеу нәтижелері және анықталған қосылыстардың биологиялық белсенділігін ескере отырып өсімдік фармацевтикалық субстанцияларды стандарттау көрсеткіштері ретінде изокверцитринге есептегендегі флавоноидтар мөлшері және маркерлік қосылыс ретінде адонитолдың құрғақ дәрілік өсімдік шикізатына шаққандағы мөлшері белгіленді.

«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 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығына және ҚР МФ I, 3 томында «Дәрілік өсімдік шикізаты» монографиясы талаптарына сәйкес өсімдік фармацевтикалық субстанцияларды стандарттау келесі көрсеткіштер бойынша жүргізілді: анықтамасы, сәйкестендіру, бөгде қоспалар, кептіру кезінде салмақ жоғалту, пестицидтер, ауыр металдар, жалпы күл, хлорсутек қышқылында ерімейтін күл, радионуклидтер, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, буып-түйілген шикізатқа арналған контейнер ішіндегісінің массасы, орау, таңбалау, сақтау, сақтау мерзімі және фармакологиялық әсері.

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдік шикізатын сәйкестендіру келесі көрсеткіштер бойынша жүргізілді:

А. Макроскопия. Тұтас және ұнтақталған шикізатқа да тән макроскопиялық белгілер анықталды, оған сыртқы көрінісі, пішіні, түсі, дәмі мен иісі жатады.

В. Микроскопия. Дәрілік өсімдік шикізатын идентификациялаудың бір әдісі - микроскопиялық талдау болып табылады. Бұл әдісте зерттелетін өсімдік материалының әртүрлі морфологиялық бөліктерінен микропрепараттар дайындалды. Микроскопиялық зерттеу барысында эпидермис жасушаларының пішініне, устьицалардың түріне, түрлі трихомдардың болуы мен олардың құрылымдық ерекшеліктеріне, өткізгіш шоқтардың орналасуы мен құрылысына, секреторлық жолдар мен қабаттар сияқты диагностикалық маңызы бар анатомиялық белгілерге ерекше көңіл бөлінді. Көлденең кесіндіде негізгі жүйкенің пішініне, өткізгіш шоқтардың санына, формасына және олардың

кеңістіктік орналасуына талдау жасалды. Жапырақ мезофилінің құрылысы да бағаланды: әдетте, дорсовентральды типте палисадты паренхима бір жағында, борпылдақ тін екінші жағында орналасса, изолатеральды типте – палисадты паренхима екі жағынан да байқалады. Сонымен қатар, паренхималық тіндердің және жапыраққа тән басқа да морфологиялық белгілердің болуы ескерілді. Бұл көрсеткіштер ДӨШ ботаникалық тиістілігін анықтауға мүмкіндік берді.

С. Сапалық реакциялар. Зерттелетін шикізатта биологиялық белсенді заттар тобына жататын флавоноидтардың және адонитолдың бар екенін растайтын сапалық реакциялар жүргізілді.

Дәрілік өсімдік шикізатының экологиялық тазалығын бағалау тұрғысынан кадмий, қорғасын, сынап және мышьяк сияқты ауыр металдардың мөлшеріне ерекше назар аударылды, өйткені олар биосфераның басым ластаушысы ретінде қарастырылады және міндетті бақылауға жатады. Аталған элементтерді анықтау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы талаптарына сәйкес атомды-абсорбциялық спектрометрия әдісімен жүргізілді. Нормативтік құжаттамаға сәйкес, дәл осы төрт элемент дәрілік өсімдік шикізаты құрамында міндетті түрде нормалануға жатады (15- кесте).

Кесте 15 – *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік шикізатындағы ауыр металдардың мөлшерін анықтау

Ауыр металдар	Сынақ әдістеріне қолданылатын нормативтік құжаттар	НҚ бойынша шекті мөлшерлер (құрғақ затқа шаққанда, мг/кг), артық емес	<i>A. tianschanica</i> , (құрғақ затқа шаққанда, мг/кг)	<i>A. aestivalis</i> , (құрғақ затқа шаққанда, мг/кг)
Қорғасын	ГОСТ Р 51301-99	6,0	0,0216±0,0007	0,0213±0,0012
Кадмий	ГОСТ Р 51301-99	1,0	анықталмады	анықталмады
Мышьяк	ГОСТ 26930-86	0,5	анықталмады	анықталмады
Сынап	ГОСТ 26927-86	0,1	анықталмады	анықталмады

Талдау нәтижелері бойынша зерттелген үлгілердегі қорғасынның мөлшері 0,0224 мг/кг-нан аспайды, бұл нормативтік құжатпен белгіленген 6,0 мг/кг шекті деңгейден едәуір төмен. Кадмий, мышьяк және сынап зерттелген үлгілерде анықталған жоқ, бұл өсімдік шикізатының жоғары экологиялық тазалығын және жинау мен бастапқы өңдеу кезеңдерінде ауыр металлмен ластану белгілерінің жоқтығын дәлелдейді.

Радиоактивті ластану фармацевтикалық өнеркәсіп үшін маңызды мәселе болып табылады және дәрілік өсімдіктердің сапасын айқындайтын негізгі факторлардың бірі саналады. Дәрілік өсімдіктердің радионуклидтерді атмосфера мен топырақтан сіңіру қабілеті тұтынушы халықтың ішкі сәулелену деңгейінің артуына алып келеді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДҰ) тұтынушылар денсаулығына төнетін қауіптердің радионуклидтердің түрлеріне, қоршаған ортадағы ластану деңгейіне, сондай-ақ дәрілік заттарды қолдану

ұзақтығы мен енгізілетін дозасына тәуелді екенін атап өтеді. Радионуклидтерді анықтау гамма-сцинтилляциялық спектрометрия әдісімен жүргізілді. Зерттеу стронций-90 мен цезий-137 изотоптарының құрамын анықтауға бағытталды (16-кесте).

Кесте 16 – *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік шикізаттарындағы радионуклидтерді анықтау

Көрсеткіштер атауы	Сынақ әдістеріне арналған НҚ	НҚ талаптары	<i>A.tianschanica</i> , (Бк/кг құрғақ затқа есептегенде)	<i>A. aestivalis</i> , (Бк/кг құрғақ затқа есептегенде)
Стронций-90	МВИ №КЗ 07.00.00303-2019	200 дейін	1,59	1,32
Цезий-137	МВИ №КЗ 07.00.00304-2019	600 дейін	9,78	7,22

Зерттеу нәтижелері бойынша радионуклидтер зерттелген өсімдіктер құрамында жол берілетін нормалар шегінде анықталды. Бұл көрсеткіштер *A. tianschanica* және *A. aestivalis* түрлерінің таралу аймағы мен шикізатты жинау орындарындағы радиоактивтілік деңгейін бақылауда маңызды ақпарат көзі ретінде қарастырылады.

Дәрілік өсімдік шикізатының қауіпсіздігін сипаттайтын маңызды көрсеткіштердің бірі - «Микробиологиялық тазалық» болып табылады. Микробиологиялық тазалыққа қойылатын талаптар Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясында белгіленген.

17 - кестеде зерттелген өсімдік үлгілерінің микробиологиялық тазалығы бойынша алынған нәтижелер келтірілген. Зерттеу нәтижелері шикізаттың «Микробиологиялық тазалық» критерийіне толық сәйкес келетінін көрсетті.

Кесте 17 – *A. tianschanica* және *A. aestivalis* шикізаттарының микробиологиялық тазалығын зерттеу нәтижелері

Көсеткіштер атауы	Сынақ әдістеріне арналған НҚ	НҚ талаптары	<i>A.tianschanica</i> , (КТБ/г)	<i>A. aestivalis</i> , (КТБ/г)
Өміршең аэробты микроорганизмдердің жалпы саны, КТБ/г	ҚР МФ, т.1, 176 бет	10^7 артық емес	4×10^2	$3,6 \times 10^2$
Саңырауқұлақтар, КТБ/г	ҚР МФ, т.1, 176 бет	10^5 артық емес	1×10^1	$1,2 \times 10^1$
<i>E.coli</i> 1.0 г -да	ҚР МФ, т.1, 181 бет	10^2 артық емес	10-нан кем	10-нан кем

Дәрілік өсімдік шикізатындағы қалдық пестицидтердің мөлшерін нормалау пациенттердің қауіпсіздігі тұрғысынан аса маңызды. Зерттелген шикізаттағы хлорорганикалық қалдық пестицидтерді анықтау газды-сұйықтықтық хроматография әдісімен жүргізілді (18-кесте).

Кесте 18 – *A. tianschanica* шикізатындағы қалдық пестицидтерді анықтау

Көсеткіштер атауы	Сынақ әдістеріне арналған НҚ	НҚ талаптары	<i>A. tianschanica</i> , (мг/кг)	<i>A. aestivalis</i> , (мг/кг)
(α -ГХЦГ)	2.8.13-қалдық пестицидтер, ЕФ 8.0, Т. 1	0,1 артық емес	0,00059 $\pm$ 0,0002	0,00065 $\pm$ 0,0003
(β -ГХЦГ)	2.8.13-қалдық пестицидтер, ЕФ 8.0, Т. 1	-	анықталған жоқ	анықталған жоқ
(γ - ГХЦГ)	2.8.13-қалдық пестицидтер, ЕФ 8.0, Т. 1	-	анықталған жоқ	анықталған жоқ
Гептахлор	2.8.13-қалдық пестицидтер, ЕФ 8.0, Т. 1	0,1 артық емес	0,00112 $\pm$ 0,01	0,00108 $\pm$ 0,005
Дихлордифенил трихлорэтан	2.8.13-қалдық пестицидтер, ЕФ 8.0, Т. 1	рұқсат етілмейді	анықталған жоқ	анықталған жоқ

Дәрілік өсімдік шикізатын зерттеу нәтижелері талданған үлгілерде хлорорганикалық пестицидтердің іс жүзінде жоқтығын көрсетті. Бұл барлық зерттелген материалдардың экологиялық қауіпсіздік көрсеткіштері бойынша қолданыстағы нормативтік талаптарға толық сәйкес келетінін дәлелдейді.

Зерттеу нәтижелері бойынша дәрілік өсімдік шикізатында хлорорганикалық пестицидтердің іс жүзінде болмағаны анықталды. Осылайша, барлық зерттелген үлгілердің экологиялық қауіпсіздік көрсеткіші бойынша нормативтік құжаттама талаптарына толық сәйкес келетіні белгіленді.

A. tianschanica және *A. aestivalis* түрлерінің тұтас және ұнтақталған өсімдік шикізатына қатысты Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы талаптарына сәйкес жаңа дәрілік өсімдік шикізаты түріне арналған нормативтік құжат жобасын әзірлеу мақсатында бірқатар негізгі сандық көрсеткіштер анықталды. Бұл көрсеткіштер шикізаттың сапасын, тазалығын және стандартқа сәйкестігін бағалау үшін негіз болып табылады. Анықталған параметрлер қатарына бөгде қоспалардың мөлшері, кептіру кезінде массаның жоғалуы, жалпы күлдің мөлшері, сондай-ақ хлорсутек қышқылында ерімейтін күлдің үлесі сияқты көрсеткіштер енгізілді. Бұл физико-химиялық көрсеткіштер өсімдік шикізатының фармакопоялық талаптарға сай келуін бағалауға және оны әрі қарай дәрілік мақсатта қолдану мүмкіндігін ғылыми тұрғыдан негіздеуге мүмкіндік береді.

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдік шикізаттарының жоғарыда аталған сандық көрсеткіштерін анықтау нәтижелері 19-кестеде ұсынылған.

Кесте 19 – *A. tianschanica* және *A. aestivalis* сандық көрсеткіштері

Көрсеткіштер атауы	Сынақ әдістеріне арналған НҚ	НҚ талаптары	<i>A. tianschanica</i> , %	<i>A. aestivalis</i> , %
Бөгде қоспалар: қара түсті қоспалардың бөлшектері	ҚР МФ, т.1, 2.4.1	2.0 %-дан артық емес	0.10 ± 0.01	0,21 ± 0,01 %
Бөгде қоспалар: органикалық қоспалар		0.5 %-дан артық емес	-	-
Минералды қоспалар		0.5 %-дан артық емес	0.018 ± 0.001	0,13 ± 0,01 %
Кептіру кезінде массаның жоғалуы	ҚР МФ, т.1, 2.4.2	12.0 %-дан артық емес	8.650 ± 1.120	7,22 ± 0,23 %
Жалпы күл	ҚР МФ, т.1, 2.4.3	10.0 %-дан артық емес	7.102 ± 1.342	6,54 ± 0,18 %
Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл	ҚР МФ, т.1, 2.4.4	2.0 %-дан артық емес	0.280 ± 0.045	0,26 ± 0,02 %

Өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың сандық көрсеткіштері нормативтік көрсеткіштер шегінде болды.

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының сапа спецификациясы И және К қосымшаларында келтірілген.

Сандық анықтау әдістемесін валидациялау

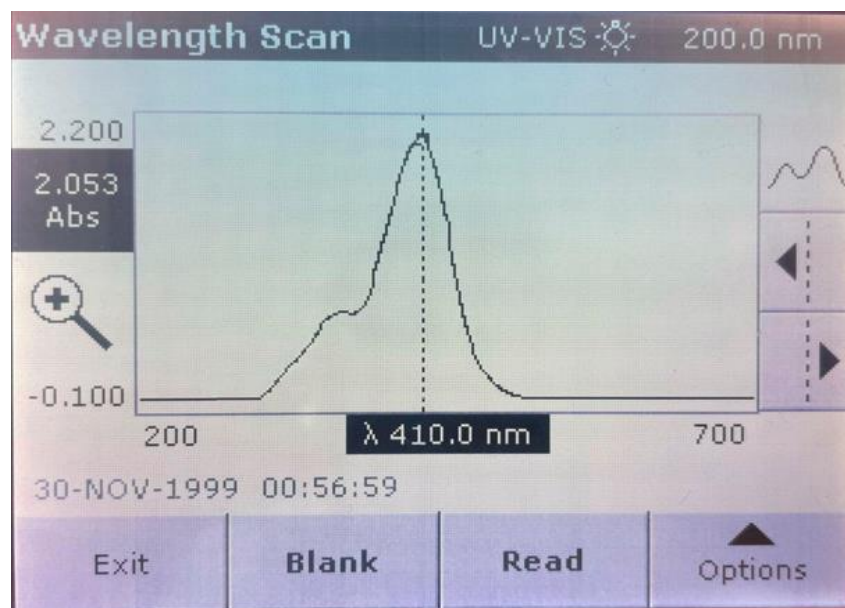
A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларындағы флавоноидтардың жалпы мөлшерін изокверцитринге қайта есептеу арқылы сандық анықтау ультракүлгін және көрінетін сәуле аймақтарында абсорбциялық спектрофотометрия әдісімен жүргізілді. Талдау 2.2-бөлімде келтірілген әдістемеге сәйкес орындалды.

Аталған әдістеме келесі көрсеткіштер бойынша валидациядан өтті: ерекшелік, дәлдік, сызықтық тәуелділік және қайта өндірушілік.

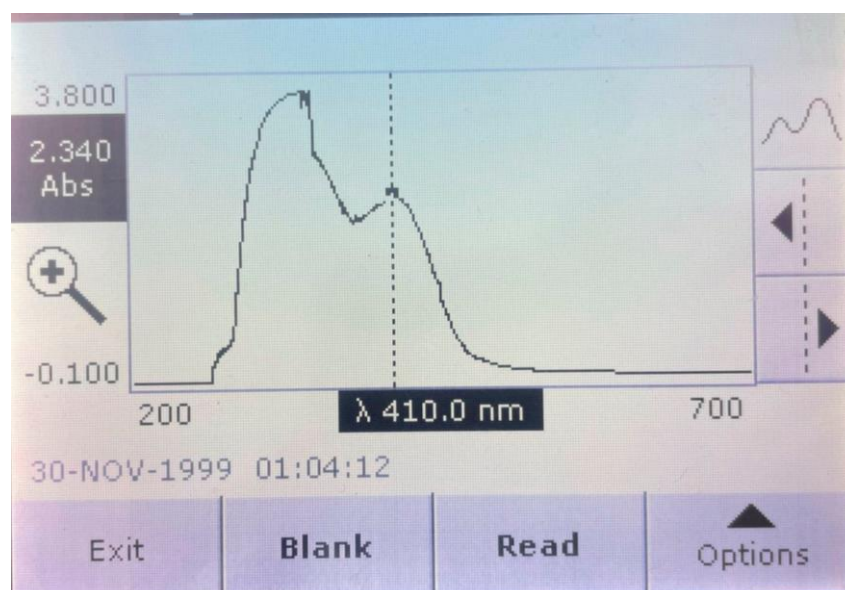
Ерекшелік. Әдістеменің ерекшелігі адонис сығындысындағы флавоноидтардың жалпы мөлшерін қоспалардың, матрица құрамындағы қатар жүретін компоненттердің және қолданылатын реагенттердің болуына қарамастан дәл өлшеу қабілетімен бағаланды. Бұл әдіс хроматографиялық емес, спектрофотометриялық ($AlCl_3$ -пен кешен түзуге негізделген) болғандықтан, жұмыс толқын ұзындығында бөтен жұтылу болмауына және реакцияның флавоноидтарға тән селективтілігіне ерекше назар аударылды.

Спектрлік сәйкестік: үлгідегі флавоноидтар кешенінің жұтылу спектрі таза изокверцитриннің спектрімен бірдей жағдайларда салыстырылды. Өсімдік фармацевтикалық субстанциясындағы жұтылу максимумының мәні стандартпен толық сәйкес келді ($\sim\lambda = 410$ нм), бұл әдістің флавоноидтарға қатысты жоғары

селективтілігін растайды (15, 16-суреттер).



Сурет 15 – *A. tianschanica* өсімдік фармацевтикалық субстанциясындағы флавоноидтардың алюминий хлориді ерітіндісімен әрекеттесуі кезінде пайда болатын жұтылу спектрі



Сурет 16 – *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанциясындағы флавоноидтардың алюминий хлориді ерітіндісімен әрекеттесуі кезінде пайда болатын жұтылу спектрі

Жұтылу спектрлерін бағалау барысында аналитті анықтауға кедергі келтіретін шыңдар байқалған жоқ. Бұл әдістеменің адонис флавоноидтарына қатысты селективті екенін және еріткіштердің, реагенттердің немесе қатар жүретін заттардың ықпалынсыз олардың жалпы мөлшерін сенімді түрде анықтауға мүмкіндік беретінін көрсетеді.

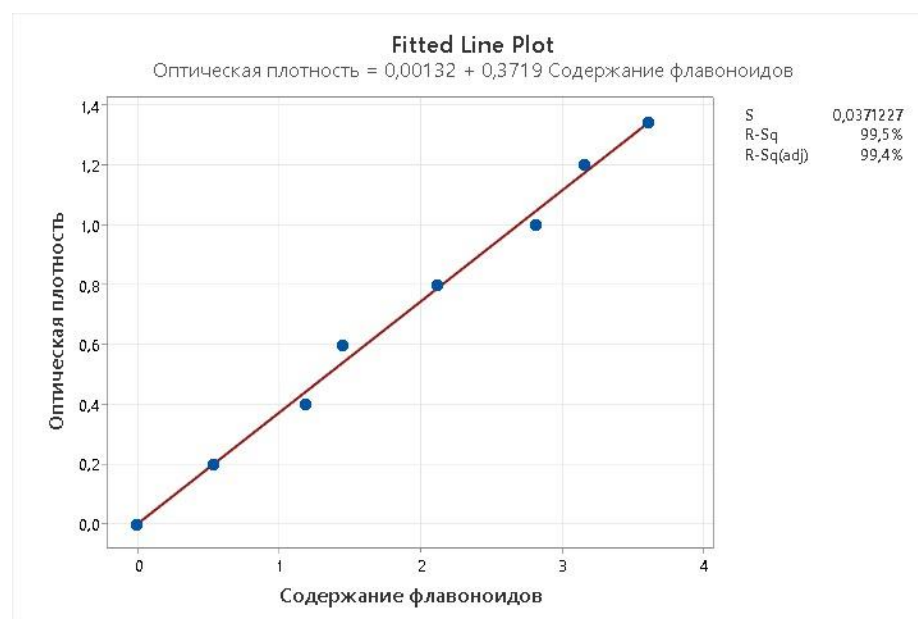
Әдістеменің дұрыстығын бағалау үлгілерге стандартты затты қосу әдісімен және кейіннен қалпына келу пайызының есептелуі арқылы жүргізілді. ІСН Q2(R1) нұсқаулығына сәйкес, дұрыстықты бағалау үшін кемінде үш концентрация деңгейінде тоғыз анықтау жүргізілуі тиіс. Біздің жағдайда флавоноидтардың номиналдық концентрациясына қатысты 80 %, 90 %, 100 %, 110 % және 120 % деңгейлері таңдалды. Әр деңгей үшін белгілі мөлшердегі сығындыға изокверцитриннің стандартты ерітіндісінен белгілі көлемде аликвота қосылып, үлгілер дайындалды (яғни, күтілетін флавоноидтар массасының 80, 90, 100, 110 және 120 %-на сәйкес). Әрбір үлгі үш қайталымда талданды. Қалпына келу пайызы (% Recovery) енгізілген және табылған флавоноид мөлшерлерінің арақатынасы бойынша есептелді және 100 %-ға көбейтілді. Нәтижелер 20 - кестеде келтірілген.

Кесте 20 - Әдістеменің дұрыстығын бағалау

Өлшеу диапазоны, %	Алынды, мг	Табылды, мг	Қалпына келу пайызы, %
80	0,0320	0,0312	97,50
90	0,0360	0,0348	96,67
100	0,0400	0,0390	97,50
110	0,0440	0,0429	97,50
120	0,0480	0,0467	97,29
Орташа қалпына келу пайызы			97,29

Барлық жағдайда әдістеме енгізілген изокверцитрин мөлшерін тұрақты түрде қалпына келтіру қабілетін көрсетті. Қалпына келу пайызы 96,7–98,9% диапазонында болды, ал салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD) 3%-дан аспады. Барлық эксперименттер бойынша орташа қалпына келу шамамен 97,3% құрады. Бұл көрсеткіштер нәтижелердің біршама, бірақ рұқсат етілетін жүйелі түрде төмен бағаланатынын көрсетеді. Алынған мәндер осыған ұқсас спектрофотометриялық әдістерге арналған әдеби деректермен сәйкес келеді, онда орташа қалпына келу мәндері талдау матрицасы мен жағдайларына байланысты 96–102% аралығында өзгеруі мүмкін.

Әдістеменің сызықтылығы изокверцитриннің концентрациясына байланысты оптикалық тығыздықтың градуирлеу графигін құру арқылы бағаланды. Сызықтық регрессиялық талдау нәтижесінде алынған калибрлеу теңдеуі келесідей: $A = 0,001 \cdot C + 0,372$. Корреляция коэффициенті $r = 0,9999$, ал детерминация коэффициенті $R^2 = 0,9998$ болып анықталды, бұл өте жоғары дәрежедегі сызықтық байланыстың бар екенін көрсетеді. Эксперименттік нүктелер регрессиялық сызық бойында біркелкі орналасқан; диапазонның шеттерінде де, басқа аймақтарда да сызықтылықтан ауытқу байқалған жоқ. Жекелеген нүктелердің регрессиялық сызықтан ауытқуы $\pm 5\%$ шегінде қалды (17-сурет).



Сурет 17 – Әдістemeniң сызықтық тәуелділігін бағалау

Қайта өндірушілік флавоноидтар жалпы мөлшерін изокверцитринге қайта есептеу арқылы бірнеше рет анықтау кезінде алынған нәтижелердің шашырау дәрежесі ретінде бағаланды. Нәтижелердің өзара сәйкестігі жоғары дәрежеде байқалды, бұл әзірленген әдістemeniң қайта өндірушілігінің жақсы екенін көрсетеді. Орташа нәтижеге қатысты салыстырмалы қате изокверцитрин бойынша 1,8 % құрады (21 - кесте).

Кесте 21 – Әдістemeniң қайта өндірушілігін бағалау

ББЗ	n	$\bar{x}$	P	S	$S_{\bar{x}}$	$t(95, 6)$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{x} + \Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$
Флаваноидтардың жалпы мөлшері	6	4,03	0,95	0,073	0,030	2,45	0,074	4,03±0,074	1,83

Жүргізілген валидация нәтижелері 50 % су-этанолды *A. tianschanica* өсімдік фармацевтикалық субстанциясындағы флавоноидтардың жалпы мөлшерін изокверцитринге қайта есептеу арқылы сандық анықтауға арналған әзірленген әдістemeniң ICH Q2(R1) талаптарына барлық негізгі көрсеткіштер бойынша толық сәйкес келетінін растады.

3.4 Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімдерін белгілеу

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу «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 бұйрығына сәйкес жүргізілді. Зерттеу 24 ай бойы ұзақ мерзімді сақтау жағдайында жүргізілді [121, 122].

Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис өсімдік фармацевтикалық

субстанцияларын орамдау 1000 г мөлшермен қағаз пакеттерге салынды, әрқайсысынан үш серия дайындалды. Тұрақтылықты зерттеу нәтижелері негізінде өсімдік фармацевтикалық субстанциялар үшін ең қолайлы қаптама түрі айқындалды.

Сапа көрсеткіштерін бақылау жиілігі бірінші жыл ішінде әр 3 ай сайын жүргізілді. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* шөптерінің зерттелген сериялары жөніндегі мәліметтер 22 - кестеде келтірілген.

Кесте 22 – *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының тұрақтылығын зерттеу бағдарламасы

ДӨШ атауы	Серия	Жинау уақыты	Қаптама түрі	Зерттеу жиілігі, ай
<i>A. tianschanica</i> өсімдік фармацевтикалық субстанциясы	01AT042019	Мамыр 2023	Крафт-қағаздан жасалған қаптама	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02AT042019	Маусым 2023	Крафт-қағаздан жасалған қаптама	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03AT042019	Маусым 2023	Крафт-қағаздан жасалған қаптама	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
<i>A. aestivalis</i> өсімдік фармацевтикалық субстанциясы	01AE042019	Мамыр 2023	Крафт-қағаздан жасалған қаптама	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02AE042019	Маусым 2023	Крафт-қағаздан жасалған қаптама	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03AE042019	Маусым 2023	Крафт-қағаздан жасалған қаптама	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының тұрақтылығын зерттеу көрсеткіштері бойынша алынған нәтижелер Т және У қосымшаларында көрсетілген.

Осылайша, 25 ± 2 °C температурада және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылық жағдайында зерттеуге алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын сақтау үшін ең ұтымды қаптама түрін анықтау барысында крафт-қағаздан жасалған қаптама жарамды екені белгіленді. Зерттеу кезеңінде өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың сапалық және сандық көрсеткіштері регламенттелген нормалар шегінде сақталды.

Үшінші тарау бойынша тұжырым

1. *A. tianschanica* мен *A. aestivalis* түрлері макро- және микроскопиялық құрылымы бойынша бір-бірінен айқын ерекшеленетіні анықталды. *A. tianschanica* сабағы тармақталған, бұйра түктермен қапталған және жапырақтары екі рет қауырсынды тілімделген болса, *A. aestivalis* сабағы жалаңаш немесе сирек шашақты, жапырақтары үш рет тілімделген жіңішке сызықты үлесшелерден тұрады. Гүлдерінің түсі де ажыратушы белгі ретінде анықталды: *A. tianschanica* - лимон-сары, *A. aestivalis* - ашық қызыл. Жапырақ эпидермисінің қалыңдығы мен палисадты мезофиллдің биіктігі *A. tianschanica* түрінде жоғары мәндермен сипатталды, бұл түрді анатомиялық диагностикалық белгілері бойынша сенімді анықтауға мүмкіндік береді.

2. Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша қарастырылған екі түрдің құрамындағы жүрек гликозидтерінің концентрациясы фармакопоялық түрмен (*A. vernalis*) салыстырғанда айтарлықтай төмен деңгейде екені анықталды (*A. tianschanica* - 0.0002 ± 0.001 % және *A. aestivalis* - 0.00017 ± 0.002 %). Бұл дерек оларды жүрек гликозидтерінің перспективалы көзі ретінде қарастыруға негіз бермейді. Осы орайда, аталған өсімдік түрлерінің жүрек жеткіліксіздігі жағдайындағы фармакологиялық белсенділігі «Жас ғалым» бағдарламасы аясында орындалып жатқан «Кардиотоникалық профильді экстракттарды алу технологиясын әзірлеу және стандарттау» атты ғылыми жоба шеңберінде бағаланатын болады.

3. *A. tianschanica* үлгісінде флавоноидтардың мөлшері 3,992 %, фенолды қосылыстар – 6,272 %, ал аминқышқылдарының деңгейі – 0,88 % екені анықталды. Ал, *A. aestivalis* түрінде бұл көрсеткіштер сәйкесінше 2,625 %, 4,033 % және 0,81 % құрады. Бұл мәліметтер *A. tianschanica* өсімдігінің биологиялық белсенді қосылыстарға бай екенін айғақтайды. Жүргізілген зерттеу нәтижелері әдеби деректермен сәйкес келеді: ғылыми шолуларда көпжылдық *Adonis* L. түрлерінде екіншілік метаболиттердің құрамы біржылдық түрлермен салыстырғанда жоғары болатындығы атап өтілген.

4. Флавоноидтар мен басқа да полярлы метаболиттерді тиімді экстракциялау мақсатында су, 50 % және 96 % этанол сияқты еріткіштердің экстракциялық қабілеті салыстырылды. Алынған сығындылардың химиялық құрамы HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен анықталды. Зерттеу нәтижелері 50 % этанолдың флавоноидтар алу үшін әмбебап және тиімді экстрагент екенін көрсетті. Хроматографиялық талдау негізінде *A. tianschanica* үлгісінде 27, ал *A. aestivalis* үлгісінде 21 қосылыс идентификацияланды. Екі зерттелген түрдің де химиялық құрамының негізін флавоноидтар құрап, олардың арасында кемпферол, кверцетин және изокверцитрин туындылары басым болды. Сонымен қатар, жүрек гликозидтері тобына жататын строфантин мен цимариннің іздік мөлшерлері, сондай-ақ алкалоидтар тобының өкілі ретінде эмбелин қосылысы анықталды. Екі үлгіде де бес атомды спирт — адонитолдың жоғары концентрациясы тіркелді. Бұл қосылыс *Adonis* L. туысына тән хемотаксономиялық маркер ретінде қарастырылады және ғылыми әдебиеттерде оның диуретикалық әрі дегидратациялық әсері дәлелденген.

5. *A. tianschanica* өсімдігінің сығындысындағы флавоноидтардың құрамын зерттеу мақсатында жоғары жылдамдықты қарсығағынды хроматография (HSCCC) әдісімен фракциялау жүргізілді. Бұл әдіс негізгі компонентті тиімді бөліп алуға мүмкіндік берді. Алынған қосылыстың құрылымы ^1H және ^{13}C ядролық магниттік резонанс (ЯМР) спектроскопиясы мен жоғары дәлдіктегі масс-спектрометрия (HR-MS/MS) әдістері арқылы зерттеліп, спектрлік мәліметтер нәтижесінде қосылыс изокверцитрин ретінде идентификацияланды. Ол зерттелген үлгінің басым флавоноидтарының бірі ретінде анықталды.

6. *A. tianschanica* өсімдігінің аминқышқылдық профилі 8,777 мг/г мөлшермен сипатталып, серин, аспарагин, глутамин қышқылы, триптофан және валиннің жоғары үлесімен ерекшеленді. Май қышқылдарының арасында қанықпаған қышқылдар басым, әсіресе линол және линолен қышқылдары

айтарлықтай мөлшерде анықталды. *A. aestivalis* өсімдігінде ω -3 тобына жататын линолен қышқылы полярлы липидтерде 55,23 %-ға дейін жетті. Бұл өсімдіктердің құрамындағы май және амин қышқылдарының теңгерімді болуы олардың функционалдық құндылығын арттырады.

7. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінің құрамындағы 17 минералдық элемент анықталды. *A. tianschanica* үлгісінде калий мөлшері 18 мг/кг, кальций – 1200 мг/кг, магний – 2,12 мг/кг, темір – 40 мг/кг, марганец – 43 мг/кг, мырыш – 0,6 мг/кг және селен – 0,14 мг/кг деңгейінде тіркелді. Ал, *A. aestivalis* өсімдігінде бұл көрсеткіштер сәйкесінше 9,2 мг/кг (K), 1170 мг/кг (Ca), 1,825 мг/кг (Mg), 58 мг/кг (Fe), 39 мг/кг (Mn), 0,85 мг/кг (Zn) және 0,10 мг/кг (Se) болды. Бұл деректер *A. tianschanica* өсімдігінің минералдық құрамы жағынан анағұрлым теңгерімді екенін және оны метаболизмді қолдауға арналған өсімдік субстанциясы ретінде қарастыруға болатынын көрсетеді.

8. Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын стандарттау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығымен бекітілген «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларына», сондай-ақ ҚР Мемлекеттік фармакопеясының I басылымы, 3-томындағы «Дәрілік өсімдік шикізаты» жалпы монографиясының талаптарына сәйкес жүргізілді. Стандарттау барысында келесі сапалық және сандық көрсеткіштер бағаланды: анықтамасы, сәйкестендіру, бөгде қоспалардың болуы, кептіру кезіндегі масса жоғалтуы, пестицидтердің және ауыр металдардың қалдық мөлшері, жалпы күл мен хлорсутек қышқылында ерімейтін күлдің деңгейі, радионуклидтердің болуы, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау, буып-түйілген шикізаттың масса біркелкілігі, орау мен таңбалау талаптары, сақтау шарттары мен жарамдылық мерзімі, сондай-ақ фармакологиялық әсері.

9. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінен алынған фармацевтикалық субстанцияларды стандарттау кезінде биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) сандық анықтау флавоноидтар мен адонитолдың жиынтық мөлшерін есепке ала отырып жүргізілді. Флавоноидтардың жалпы мөлшерін анықтау изокверцитринге қайта есептеу арқылы жүзеге асырылып, әдістің валидациясы ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісімен жүргізілді. Алынған спектрлік деректер флавоноидтар кешенінің жұтылу спектрі мен таза изокверцитриннің спектрінің сәйкес жағдайларда толық ұқсас екендігін көрсетті. Жұтылу максимумының мәні ($\sim\lambda = 410$ нм) стандартпен үйлесім тапты, бұл қолданылған әдістің флавоноидтарды селективті түрде анықтаудағы тиімділігін және жарамдылығын растайды.

10. Өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін негіздеу ҚР ДСМ-нің 2020 жылғы 28 қазандағы №165/2020 бұйрығына сәйкес жүргізілді. Зерттеу 24 ай бойы стандартталған ұзақ мерзімді сақтау жағдайында жүргізіліп, әрбір субстанция үш тәуелсіз серияда 1000 г мөлшермен қағаз қаптамаларға буып-түйілді. Температурасы 25 ± 2 °C және салыстырмалы ылғалдылығы 60 ± 5 % болатын жағдайда жүргізілген зерттеу

барысында субстанциялардың сапалық және сандық көрсеткіштері нормативтік талаптарға толық сәйкес келді.

Сонымен, жүргізілген кешенді ғылыми зерттеулер нәтижесінде *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінен алынған фармацевтикалық субстанциялар морфологиялық және анатомиялық диагностикалық белгілері, фармакопоялық талаптарға сай сапа көрсеткіштері, сондай-ақ биологиялық белсенді заттардың сандық құрамдары негізінде жан-жақты сипатталып, ғылыми тұрғыда негізделген түрде стандартталды. Алынған нәтижелер бұл субстанцияларды фармакологиялық жағынан тиімді және өндірістік қолданысқа жарамды стандартталған өсімдік фармацевтикалық шикізат ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

4 ӨСІМДІК ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯЛАРЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІК ПРОФИЛІН ЗЕРТТЕУ

4.1 Өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың қауіпсіздігін *in vivo* әдісімен зерттеу

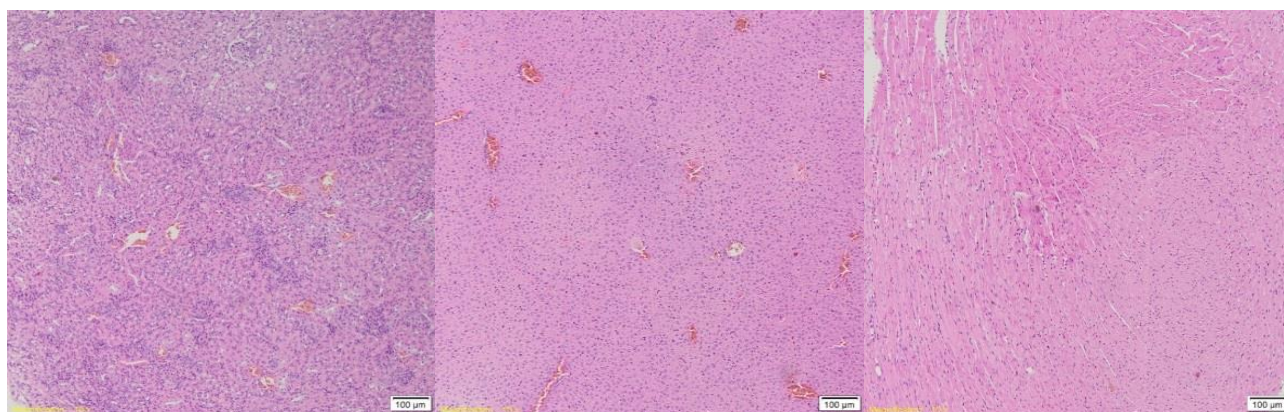
Өсімдіктер тіршілік ету үдерістерін қамтамасыз ету және экологиялық бейімделу механизмдерін жүзеге асыру мақсатында әртүрлі құрылымдық және функционалдық маңызды биологиялық қосылыстардың кең спектрін синтездей алады. Өсімдіктерде адам денсаулығын сақтау мен нығайтуға ықпал ететін түрлі фармакологиялық белсенділік байқалғанымен, оларды толықтай уытсыз деп біржақты бағалауға болмайды [123]. Өсімдік негізіндегі дәрілік заттардың қауіпсіздігін бағалауда уыттылықты зерттеу жетекші рөл атқарып, олардың клиникалық қолданысқа жарамдылығын айқындайды [124]. Осы себепті *A. tianschanica* мен *A. aestivalis* сығындыларын зерттеу барысында стандартты эксперименттік үлгілерді пайдалана отырып, желілік емес зертханалық тышқандарға ішке енгізу арқылы жедел және жеделге жуық (28 күндік) уыттылықты зерттеу жүргізілді. Бір реттік қабылдау кезінде және 28 күндік созылмалы енгізу барысында пероральды енгізудің жедел емес уыттылығын бағалау үшін өсіп отыратын дозалар (500, 1000 және 2000 мг/кг/тәу) қолданылды.

Зерттеу нәтижелері бойынша, *A. tianschanica* сығындысының 500 мг/кг-нан 2000 мг/кг-ға дейінгі бір реттік пероральды енгізілуі барлық зертханалық жануарларда мінез-құлықтық, қозғалыстық және вегетативтік реакциялардың өзгерістеріне, сондай-ақ өмір үшін маңызды функциялардың патологиялық бұзылыстарына әкелген жоқ. Су мен азық тұтыну деңгейінде өзгерістер байқалмады, дене салмағының динамикасы бастапқы көрсеткіштерден елеулі ауытқыған жоқ. Бірінші тәулікте көрсетілген дозаларда жедел уланудың клиникалық белгілері тіркелмеді. Бақылау кезеңінің барлық мерзімдерінде зерттелетін топ пен бақылау тобы арасында жалпы жағдайы мен әртүрлі тітіркендіргіштерге реакциялары бойынша айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ.

Тәжірибелік топтағы жануарларға жүргізілген ішкі ағзалардың макроскопиялық зерттеуі анатомиялық өзгерістердің болмағанын көрсетті. Сонымен қатар, сығындылар енгізілген топтардағы өмірлік маңызды ағзаларда патологиялық әсерлердің қандай да бір белгілері байқалған жоқ.

Ішкі ағзаларды макроскопиялық тексеру нәтижесінде патологиялық өзгерістер анықталған жоқ. Сонымен қатар, сығынды енгізілген топтардың өмірлік маңызды ағзаларында морфологиялық зақымдану белгілері де анықталмады.

Тянь-шань адонисі шөбінің сығындысының жедел уыттылығы кезінде ең жоғары зерттелген дозада нысана-ағзаларға жүргізілген гистологиялық зерттеудің нәтижелері 18-суретте ұсынылған.



а)

б)

в)

а – бүйрек, б – бауыр, в – жүрек.

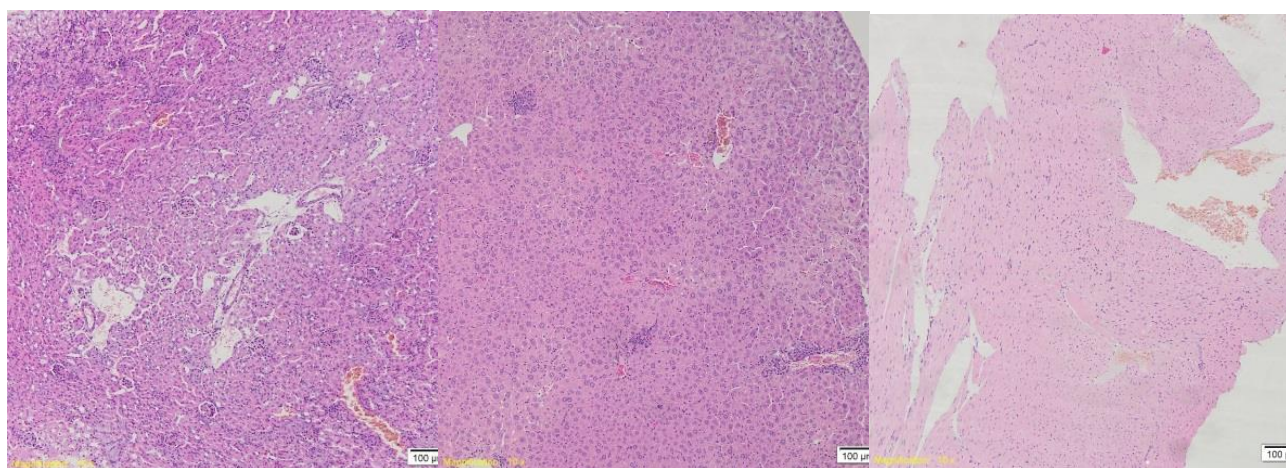
Сурет 18 – Тянь-шань адонисі шөбінің сығындысының жедел уыттылығы кезінде 2000 мг/кг дозада нысана-ағзаларға жүргізілген гистологиялық зерттеу

Бүйрек тінінің гистологиялық зерттеуі. Гистологиялық зерттеу нәтижесінде бүйрек тінінің құрылымының сақталғаны анықталды: қыртысты зат аймағында қалыпты құрылымды, ұсақ өлшемді шумақтар байқалды. Ми заты аймағында ирелендеген өзекше эпителийінің цитоплазмасында орташа дәрежелі құрылымдық біртектелу құбылысы байқалды. Интерстиций аймағында лимфоциттердің ұсақ шоғырлары және микроциркуляторлық арна тамырларының орташа деңгейде қанмен толуы байқалды..

Бауыр тінінің гистологиялық зерттеуі. Бауырдың үлестік құрылымы сақталған, бауыр бағаналары синусоидтармен бөлінген бір қатарлы гепатоциттер түрінде орналасқан. Гепатоциттер дәнді эозинофильді цитоплазмаға бай. Триада аймағында әлсіз білінетін лимфоцитарлық инфильтрация, сондай-ақ орталық веналар мен синусоидтардың айқын қанмен толуы байқалады.

Жүрек тінінің гистологиялық зерттеуі. Құлақша миокарды екі қабат кардиомиоциттерден тұрады. Ол беткі қабаты бойлық бағытталған, ал терең қабаты циркулярлы бағытталған бұлшықет қабаттарынан құралған. Эндокардқа жақын орналасқан кардиомиоциттер шоғыры бағытын өзгертіп, қиғаш орналасады. Сыртқы қабаттағы кардиомиоциттер шоғыры бойлық бағытта орналасқан. Құлақша миокардында кардиомиоцит қабаттарының арасындағы шекара әлсіз көрінеді, олар бір-біріне тығыз жанасқан. Миокардтың барлық бөлігінде бұлшықет талшықтары бағыттарын өзгерте отырып, бір-біріне еніп орналасады. Құлақшадағы кардиомиоциттер дәнекер тінінің талшықты құрылымдар шоғырымен қоршалған. Құлақша миокардында олардың бағыты әртүрлі болып келеді. Миокардтың ішкі қабатында коллаген талшықтарының шоғыры кардиомиоциттер арасындағы кеңістікте циркулярлы бағытта орналасқан.

Жазғы адонис шөбінің сығындысының жедел уыттылығын зерттеу барысында ең жоғары зерттелген доза – 2000 мг/кг мөлшерінде нысана-ағзаларға әсер етуі нәтижесінде алынған гистологиялық зерттеу деректері 19-суретте ұсынылған.



а)

ә)

б)

а – бүйрек, ә – бауыр, б – жүрек

Сурет 19 – Жазғы адонис сығындысының 2000 мг/кг дозасындағы жедел уыттылығын зерттеу барысында алынған нысаналық ағзалардың гистологиялық зерттеулері

Бүйрек пен бауыр тіндерінің гистологиялық зерттеуі. Зерттеу нәтижелері бүйрек пен бауырдың құрылымы мен морфологиясында Тянь-шань адонисінің әсеріндегідей ұқсас гистологиялық көріністер байқалғанын көрсетті.

Жүрек тінінің гистологиялық зерттеуі. Жүрек құлақшаларының қабырғасы қалыңдығы бойынша біркелкі емес сипатқа ие. Құлақша эндокарды бір қабатты эндотелий жасушаларынан тұрады. Эндотелий жасушаларының ядролары дөңгелек пішінді. Құлақша эндокардында коллаген талшықтарының шоғырлары әртүрлі тығыздықта орналасқан. Құлақша қуысына жақын орналасқан дәнекер тін талшықтарының шоғырлары бос орналасқан, ал құлақша миокардына жақын жатқан талшықтар тығыз орналасып, өзара тығыз жанасады. Бұл талшықтар құлақша миокардының ішкі қабатындағы кардиомиоциттер арасындағы дәнекер тінінің талшықты құрылымдарымен өріліп жатады.

Сығындылардың жеделге жуық уыттылығын бағалау үшін тәжірибелік топтағы зертханалық тышқандарға төмен (500 мг/кг), орташа (1000 мг/кг) және жоғары (2000 мг/кг) дозалар күн сайын 28 күн бойы енгізілді. Эксперимент кезеңі барысында Тянь-шань адонисі және жазғы адонис шөптерінің сығындылары төмен дозада енгізілгенде клиникалық немесе мінез-құлықтық өзгерістер, азық пен су тұтыну бұзылыстары, сондай-ақ зертханалық жануарлар арасында өлім-жітім байқалған жоқ. Дене салмағының динамикасында 1-ші аптадан бастап біртіндеп шамалы ұлғаю үрдісі тіркелді.

Зертханалық тышқандардың өлімі енгізілетін дозаның 1000 мг/кг-ға дейін артуы кезінде тіркелді (Тянь-шань адонисы тобының құрамында бір жануар), ал 2000 мг/кг дозасында өлім көрсеткіші жоғарылады (Тянь-шань адонисы тобында — екі жануар, жазғы адонис тобында — бір жануар). Уытты әсер белгілері сығындыларды күн сайын пероральды енгізудің екі аптасынан кейін байқала бастады. Олар белсенділіктің төмендеуімен, азық пен суды тұтынудың азаюымен, атаксиямен, одан кейін адинамияның дамуымен (жануарлардың

жатып қалуы) сипатталды. Интоксикация белгілері жоғары доза енгізілгенде айқынырақ байқалды. Зерттеліп отырған сығындылардың жеделге жуық уыттылығы кезінде анықталған LD₅₀ көрсеткіштері 23-кестеде келтірілген.

СЫҒЫНДЫ түрі	LD ₅₀ , мг/кг
СЫҒЫНДЫ <i>A. tianschanica</i>	2853,7
СЫҒЫНДЫ <i>A. aestivalis</i>	5012,8

Гистологиялық зерттеу нәтижелері сығындының ағза құрылымдарына ықтимал уытты әсері туралы сапалы ақпарат берді. *A. tianschanica* сығындысын жоғары дозада қолданған жағдайдағы нысана-ағзаларда байқалған микроскопиялық өзгерістер 20-суретте бейнеленген.

Сурет 20 – Тянь-шань адонисі шөбінің сығындысының жеделге жуық уыттылығын зерттеу кезінде 2000 мг/кг дозада нысана-ағзаларға жүргізілген гистологиялық зерттеу

Жазғы адонис шөбінің сығындысының жеделге жуық уыттылығы кезінде нысана-ағзаларда гистологиялық зерттеу нәтижесінде анықталған морфологиялық өзгерістер 21-суретте ұсынылған.

а) б) в)
а – бүйрек, ә – бауыр, б – жүрек

Сурет 21 – Жазғы адонис шөбінің сығындысын 2000 мг/кг дозада енгізген кездегі жеделге жуық уыттылығын зерттеу жағдайында нысана-ағзалардың гистологиялық зерттеу нәтижелері

Сығындылар әсерінен кейінгі ағзаларды зерттеу нәтижесінде ұқсас гистологиялық көріністер анықталды. Бүйрек тінін зерттеу кезінде ағзаның қанға толуы және тамыр шумақтарының бұзылуы байқалды. Бауырды зерттеу барысында қанға толу, жалпы құрылымда үлестік құрылымның жойылуы, бауыр бағаналарының дисконкомплексациясы, гепатоциттердің вакуолизациясы және деструкциясы анықталды. Жүрек тінінде де ағзаның айқын қанға толуы тіркелді.

Барлық жануарларда мінез-құлықтық реакциялар мен басқа да жағымсыз клиникалық белгілердің патологиялық өзгерістері анықталмағаны ерекше атап өтілуі тиіс. Бүйрек, бауыр және жүрек тіндеріне жүргізілген гистологиялық зерттеу нәтижелері де патологиялық өзгерістердің жоқтығын көрсетті. Бұған дейінгі зерттеулерде LD₅₀ көрсеткіші 2000 мг/кг-нан жоғары дәрілік заттардың салыстырмалы түрде қауіпсіз болып табылатыны хабарланған [125]. Бұл зерттеліп отырған сығындыларды қауіпсіз заттар қатарына жатқызуға мүмкіндік береді.

Жеделге жуық уыттылығын зерттеу барысында сығындыларды күнделікті пероральды енгізу кезінде 1000 мг/кг және 2000 мг/кг тәрізді салыстырмалы түрде жоғары дозалар тәжірибелік топтағы зертханалық жануарларда уытты әсерлердің пайда болуына, сондай-ақ жекелеген өлім жағдайларының тіркелуіне себеп болды. Тянь-шань адонисінің сығындысы үшін анықталған LD₅₀ мәні – 2853,7 мг/кг, бұл ЭЫДҰ жіктемесіне сәйкес IV уыттылық класына жатады. Алынған эксперименттік деректерге сүйене отырып, жазғы адонис сығындысының LD₅₀ көрсеткіші 5012,8 мг/кг-ды құрап, оны ЭЫДҰ жіктемесіне сәйкес V уыттылық класына жатқызуға негіз береді. Осыған байланысты, сығындыларды ұзақ уақыт бойы қолдану да қауіпсіз болуы мүмкін деген

қорытынды жасауға болады. Сонымен қатар, кеміргіштер пероральды енгізілген заттарға уытты әсер тұрғысынан адамға қарағанда анағұрлым сезімтал екендігі атап өтіледі [126].

Бұрынғы зерттеулерде адонис туысына жататын өсімдіктердің құрамында жүрек гликозидтері бар болуына байланысты жылқылардың, шошқалардың, бұзаулардың, қояндар мен қойлардың улану жағдайлары тіркелгені хабарланған. Жазғы адониспен уланған жылқыларда интоксикацияның клиникалық белгілері негізінен асқазан-ішек жолдарының бұзылыстарымен сипатталған. Сонымен қатар, кардиоуытты қосылыстар жүрек ритмінің түрлі бұзылыстарына себеп болуы мүмкін [127].

A. aestivalis-пен улану жағдайлары шошқаларда да тіркеліп, оларда азықтан бас тарту, құсу және енгізу белгілері байқалған [128]. Басқа бір зерттеуде екі апта бойы ұнтақталған адонисты бір реттік және күнделікті енгізу кезінде қойларда интоксикацияның клиникалық белгілері байқалмаған. Алайда, сынақтар барысында жүректің функционалдық, өтпелі өзгерістері анықталған, бірақ жүрек немесе басқа тіндерде макроскопиялық және микроскопиялық зақымданулар болмаған [129].

Жазғы адонистың уыттылығын зерттеу барысында оның ауа бөліктерінен дайындалған су-этанолды сығындысын ішінара енгізілуі кезінде де, біздің зерттеуіміздегідей, дозаның жоғарылауымен бірге өлім көрсеткіші арта түскені байқалды. Тышқандарға қатысты LD₅₀ көрсеткіші 2150 мг/кг деңгейінде болған. Уланудың патологиялық белгілері қатарына сілекейдің бөлінуі, гипоактивтілік, атаксия, артқы аяқтардың салдануы, тәбеттің төмендеуі мен салмақ жоғалту кірді; бұл белгілер жоғары дозаларда айқынырақ байқалды.

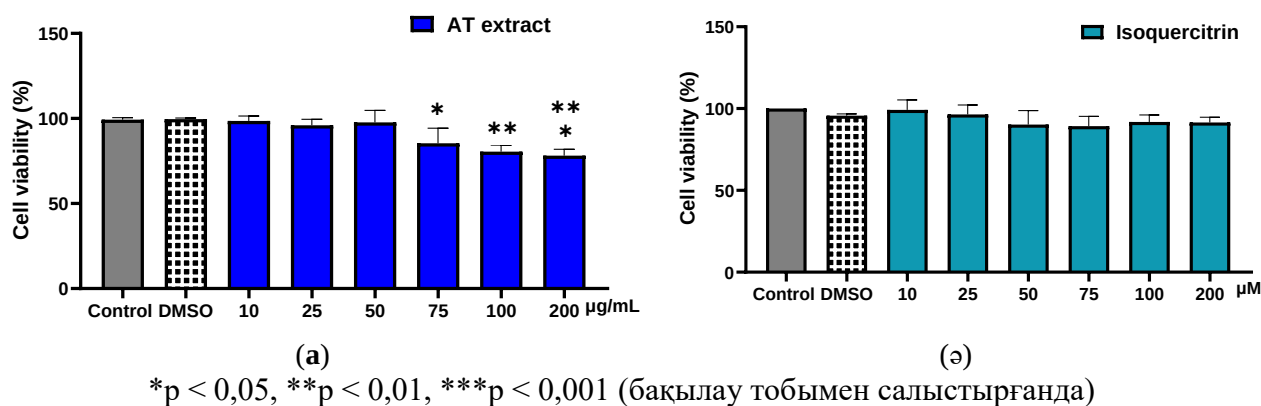
Аталған өсімдікпен уланудың клиникалық белгілері қояндарда негізінен қан айналым жүйесінде, асқазан-ішек жолында және жүйке-бұлшықет жүйесінде байқалады. Гистологиялық зақымданулар жүрек тіндерінде анықталып, олар гиалинді дегенерация және миокард фибриллдерінің некрозы түрінде көрініс берген. Өз кезегінде, өсімдіктегі жүрек гликозидтерінің әсерінен туындайтын жүрек жеткіліксіздігі бауырға уытты заттың тікелей әсерімен байланысты болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда жүйке-бұлшықет жүйесінің әртүрлі бұзылыстары – бұлшықет әлсіздігінен бастап тремор мен параличке дейін, кейде қайтымды сипатта – байқалған.

Жазғы адонисқа қарағанда, Тянь-шань адонисының уытты әсерін зерттеу бойынша әдеби деректерде нақты мәліметтер кездеспейді. Осы зерттеу жедел және жеделге жуық уыттылығын бағалау мақсатында зертханалық тышқандарға жүргізілді, алайда алынған нәтижелерді растайтын ұсақ зертханалық жануарларға қатысты мағыналы жарияланымдар жоқ, тек ірі жануарларға жүргізілген бақылаулар туралы деректер бар. Жедел уыттылықты бағалау нәтижелері Тянь-шань және жазғы адонис сығындыларының желілік емес зертханалық тышқандарға пероральды енгізу кезінде улану белгілерін туындатпайтынын және сынақтан өткен дозалардың ешқайсысында өлім жағдайлары болмағанын көрсетті. Жеделге жуық уыттылығын 28 күндік бақылау кезеңінде төмен дозаларда жануарлардың мінез-құлқында, азық пен суды тұтынуында жағымсыз өзгерістер байқалмады. Алайда дозаның

ұлғаюымен бірге жекелеген өлім жағдайлары тіркеліп, баяу дамидын уыттылық белгілері байқалды. Тянь-Шань адонисы мен жазғы адонис сығындыларының сәйкесінше 2853,7 мг/кг және 5012,8 мг/кг мөлшеріндегі LD₅₀ көрсеткіштері оларды ЭБДҰ жіктемесіне сәйкес IV және V уыттылық класына жатқызуға мүмкіндік береді және пероральды енгізу жолымен қолданғанда қауіпсіз деп бағалауға негіз болады.

4.2 Тянь-шань адонисі өсімдік фармацевтикалық субстанциясының фармакологиялық белсенділік профилін зерттеу

Цитоуыттылықты анықтау сынамасы арқылы жасушалардың тіршілік қабілетін бағалау. Цитотоксикологиялық талдау нәтижелері бойынша *A. tianschanica* сығындысы мен одан бөлініп алынған изокверцитрин флавоноиды RAW 264.7 жасуша желісіне тиісінше 50 мкг/мл және 50 мкМ концентрацияларына дейін айқын цитоуытты әсер көрсетпегені анықталды. ССК-8 ол тестін қолдану зерттелетін үлгілердің әсерінен кейін жасушалардың тіршілік қабілетін сандық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік берді (22-сурет).



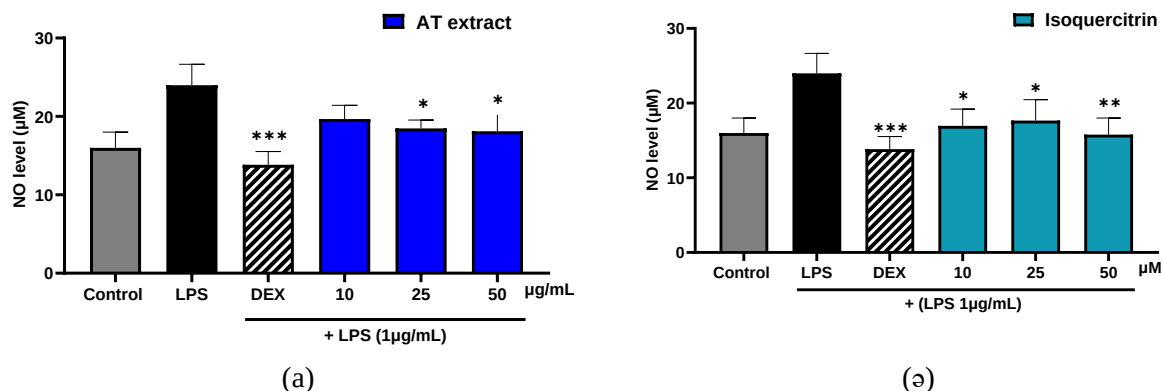
Сурет 22 – *A. tianschanica* (а) мен изокверцитриннің (б) RAW 264.7 жасушаларының өміршеңдігіне әсері

22а-суретте *A. tianschanica* сығындысының әсерінен макрофагтардың тіршілік қабілетінің дозаға тәуелді төмендеуі көрсетілгенімен, тіпті ең жоғары концентрацияда (50 мкг/мл) тіршілік деңгейі 85 %-дан жоғары сақталған, бұл оның жақсы биологиялық төзімділігін білдіреді. Сонымен қатар, 22ә-суреттен көрініп тұрғандай, изокверцитрин зерттелген концентрациялар диапазонында (100 мкМ қоса алғанда) цитотоксикалық әсер көрсетпеген, бұл оның биологиялық қауіпсіздігін және белсенді фармацевтикалық компонент ретінде одан әрі қолдануға болатынын растайды.

NO өнімін анықтау

A. tianschanica сығындысы мен оның флавоноидты компоненті — изокверцитриннің қабынуға қарсы потенциалын бағалау мақсатында, олардың белсендірілген макрофагтармен өндірілуге тән негізгі қабыну медиаторы болып табылатын азот тотығының түзілуін тежей алу қабілеті зерттелді. NO деңгейінің жоғарылауы жедел және созылмалы қабыну үдерістерінің дамуымен тығыз

байланысты екені белгілі, сондықтан оның сандық анықталуы қабыну реакциясының айқындылық көрсеткіші ретінде қолданылады. Осы зерттеуде RAW 264.7 жасуша желісінде азот тотығының түзілуі LPS стимуляциялаудан кейін және зерттелетін заттармен инкубация жүргізілген соң өлшенді. Алынған нәтижелер 23-суретте ұсынылған.



Сурет 23 – *A. tianschanica* сығындысы (а) және изокверцитрин (ә) қосылысының RAW 264.7 жасушаларындағы NO өндірісіне әсері

Ұсынылған мәліметтерге сәйкес, макрофагтарды липополисахаридпен стимуляциялау нәтижесінде азот тотығының деңгейі айтарлықтай артқан (23,99 мкМ дейін), бұл индуцирленген қабыну жауабының қалыптасуын көрсетеді. Бақылау тобымен салыстырғанда (15,99 мкМ), бұл айырмашылық анық көрінеді. Оң бақылау ретінде қосылған дексаметазон (5 мкМ) NO өнімін 42,37 %-ға төмендетіп, 13,83 мкМ-ге дейін азайтты, бұл қолданылған қабыну моделінің тиімділігін растайды.

A. tianschanica сығындысы дозаға тәуелді тежегіш әсер көрсетті: 50 мкг/мл концентрациясында азот тотығының өнімділігі 18,10 мкМ-ге дейін төмендеді, бұл LPS тобымен салыстырғанда шамамен 24,54 %-ға азаюды білдіреді. Ал изокверцитрин анағұрлым айқын әсер көрсетіп, 50 мкМ концентрациясында NO деңгейін 15,77 мкМ-ге дейін төмендетті, бұл шамамен 34,26 %-ға азайғанын көрсетіп, дексаметазон әсеріне жақын нәтижеге жетті.

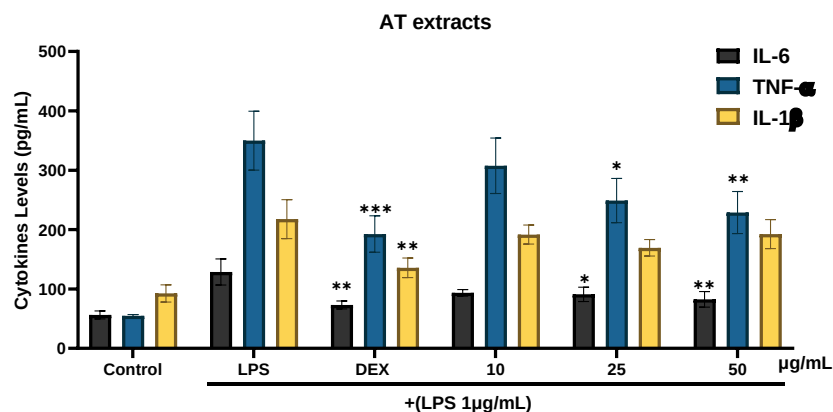
Екі қосылыс та LPS-пен белсендірілген жасушаларда NO өнімін дозаға тәуелді түрде төмендететінін көрсетті. Әсіресе, изокверцитриннің әсері айқын, ол нитрит концентрациясын бақылау тобының деңгейіне дейін төмендетіп, оның жоғары қабынуға қарсы белсенділігін көрсетті.

Осылайша, *A. tianschanica* сығындысы мен изокверцитрин азот тотығының түзілуін тиімді түрде тежей отырып, фитопрепараттардың қабынуға қарсы компоненттері ретінде болашағы зор екенін дәлелдейді.

Жасуша супернатантындағы цитокин өндірісін анықтау

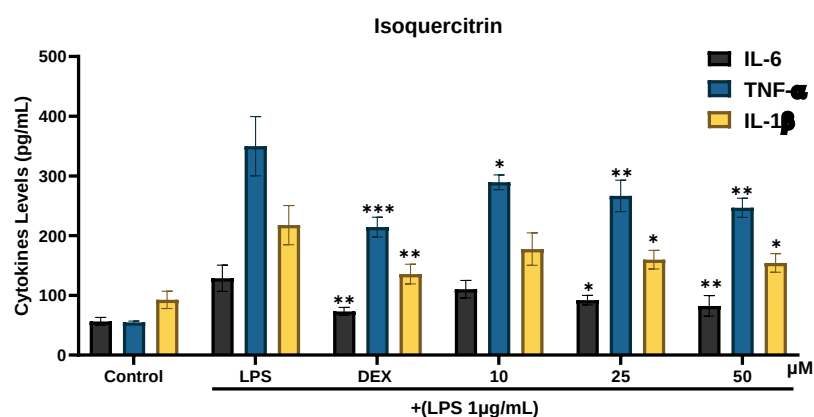
Зерттеудің келесі кезеңі *A. tianschanica* сығындысы мен оның негізгі флавоноиды – изокверцитриннің қабынудың негізгі медиаторлары болып табылатын IL-6, TNF- α және IL-1 β түзілуіне әсерін анықтауға арналды. Аталған цитокиндер қабыну реакциясының дамуында маңызды рөл атқарады, олар иммундық жасушалардың белсендірілуі мен қабыну каскадын реттеу үдерістерін модуляциялайды.

Цитокиндік жауапты бағалау үшін липополисахаридпен белсендірілген RAW 264.7 макрофагтар үлгісі қолданылды. Зерттелетін заттармен инкубациядан кейін IL-6, TNF- α және IL-1 β деңгейлері жасуша супернатантында иммуноферменттік талдау (ELISA) әдісімен анықталды. Алынған нәтижелер 24 және 25-суреттерде ұсынылған.



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (ЛПС-пен өңделген жасушалармен салыстырғанда)

Сурет 24 – RAW 264.7 жасушаларында цитокиндер түзілуіне *A. tianschanica* сығындысының әсері



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (ЛПС-пен өңделген жасушалармен салыстырғанда)

Сурет 25 – RAW 264.7 жасушаларында цитокиндер түзілуіне изокверцитриннің әсері

Ұсынылған графиктерден көрініп тұрғандай, LPS-пен стимуляция барлық үш цитокиндік деңгейін бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай арттырған, бұл қабыну жауабының қалыптасуын растайды. Дексаметазонмен өңдеу цитокиндердің түзілуін сенімді түрде тежеп, оң бақылау ретінде қолданылды.

A. tianschanica сығындысы IL-6, TNF- α және IL-1 β секрециясын дозаға тәуелді түрде айтарлықтай төмендететінін көрсетті. 50 мкг/мл

концентрациясында IL-6 деңгейі LPS тобымен салыстырғанда 60 %-дан астамға, TNF- α — 35 %-ға, ал IL-1 β — 21,2 %-ға төмендегені байқалды. Өз кезегінде, изокверцитрин IL-1 β деңгейін 52,7 %-ға дейін төмендетіп, сонымен қатар TNF- α мен IL-6 деңгейлерін де тиімді түрде азайтты.

Бұл деректер өсімдік кешенді сығынды ретінде де, жеке флавоноидтық компонент ретінде де изокверцитриннің қабынуға қарсы белсенділігінің айқындылығын дәлелдейді және олардың әсері негізгі қабыну цитокиндерінің түзілуін тежеу арқылы жүзеге асатынын көрсетеді. Алынған нәтижелер азот тотығының өнімін төмендету әсері жөніндегі бұрынғы мәліметтерді толықтыра отырып, *A. tianschanica* сығындысы қабынуға қарсы әсерге ие перспективалық фитопрепарат жасау үшін фармакологиялық тұрғыдан әлеуетті құрал бола алатынын растайды.

A. tianschanica өсімдігінен бөлініп алынған негізгі қосылыс — изокверцитрин осы зерттеуде айқын қабынуға қарсы әсерлерді көрсетті, әсіресе азот тотығының (NO) түзілуін төмендету және IL-6, TNF- α және IL-1 β секілді прокабыну цитокиндерінің секрециясын тежеу арқылы. Бұл нәтижелер Lee және әріптестері [130] жүргізген зерттеулермен сәйкес келеді. Олар изокверцитриннің NF- κ B сигналы жолын тежейтіні және NF- κ B-ның негізгі тежегіші — I κ B α протеинінің деградациясының алдын алатынын анықтаған. NF- κ B активациясын тежей отырып, изокверцитрин iNOS пен COX-2 сияқты қабыну медиаторларының экспрессиясын төмендетеді, нәтижесінде NO және PGE₂ сияқты простагландиндердің түзілуі азаяды. Бұл механизм біздің зерттеуімізде байқалған айқын қабынуға қарсы әсерді түсіндіретін ықтимал биологиялық негіз болып табылады.

Сонымен қатар, бұрынғы зерттеулерде изокверцитриннің MCP-1 экспрессиясын модуляциялау қабілеті анықталғаны [131] оның қабынуға қарсы әсерінің ауқымды болуын көрсетеді, себебі бұл молекула моноциттердің тартылуын және макрофагтардың дифференциациясын реттеуге қатысады. Бұл зерттеуде MCP-1 деңгейі анықталмағанымен, IL-1 β , TNF- α және IL-6 секілді негізгі қабыну цитокиндерінің тежелуі аталған реттеуші механизмді қолдайтын айғақ бола алады. Сонымен қатар, COX-2 және iNOS экспрессиясын тежей алу қабілеті изокверцитриннің терапиялық әлеуетін одан әрі күшейтіп, оны қабыну ауруларын емдеуде перспективалы қосылыс ретінде ұсынады.

A. tianschanica сығындысы IL-6 және TNF- α деңгейлерін төмендету арқылы қалыпты қабынуға қарсы әсер көрсетті, алайда оның IL-1 β цитокиніне әсері онша айқын болмады. Сығынды құрамында болатын полифенолдар мен флавоноидтардың кең спектрі оның белсенділігіне ықпал етуі мүмкін, бірақ бұл әсер жеке қолданылған изокверцитринге қарағанда әлсіздеу көрінді. Бұл құбылыс полифенолдарға бай сығындылардың, бір қосылыстың концентрациясы төмен болғанымен, бірнеше биологиялық жолдарды модуляциялау арқылы жинақталған қабынуға қарсы әсер көрсете алатыны туралы тұжырыммен үйлеседі.

Осы жүргізілген *in vitro* зерттеулердің нәтижелері бойынша, *A. tianschanica* сығындысы мен оның флавоноидты компоненті - изокверцитрин иммунокомпетентті жасушаларға цитоуытты әсер етпестен, айқын қабынуға

қарсы потенциалға ие екені анықталды. Зерттелген екі үлгі де липополисахаридпен индуцирленген жағдайда азот тотығы мен прокабыну цитокиндерінің (IL-6, TNF- α , IL-1 β) өнімін сенімді түрде төмендетіп, дексаметазонмен салыстыруға болатын биологиялық белсенділік көрсетті. Алынған деректер *A. tianschanica* негізінде қабынуға қарсы фитопрепараттар әзірлеу үшін перспективалық фармацевтикалық субстанция ретінде қолдануға болатынын растайды.

4.3 Жазғы адонис өсімдік фармацевтикалық субстанциясының антиоксиданттық белсенділігін зерттеу

A. aestivalis өсімдігінің жер үсті бөліктерінің сығындылардың антиоксиданттық қасиеттері үш бірін-бірі толықтыратын *in vitro* әдістер — DPPH, ABTS және CUPRAC арқылы зерттелді. Антиоксиданттық белсенділікті бағалау нәтижелері 24-кестеде ұсынылған.

Кесте 24 – *A. aestivalis* сығындысының антиоксиданттық белсенділігі

Атауы	Антиоксиданттық белсенділігі ($\mu\text{g/mL}$)		
	DPPH (IC ₅₀)	DPPH (IC ₅₀)	DPPH (IC ₅₀)
<i>A. aestivalis</i> сығындысы	14.07 $\pm$ 0.10	14.07 $\pm$ 0.10	14.07 $\pm$ 0.10

DPPH әдісі антиоксиданттардың тұрақты радикал — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH)-ді тотықсыздандыру қабілетіне негізделген, бұл оның оптикалық тығыздығының төмендеуіне әкеледі. Радикалдық белсенділіктің 50 %-ын тежеу үшін қажет сығынды концентрациясын көрсететін IC₅₀ мәні 14,07 $\pm$ 0,10 мкг/мл-ді құрады. Бұл көрсеткіш сығындының жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие екенін және оның әсері танымал табиғи антиоксиданттармен салыстыруға болатынын дәлелдейді.

ABTS әдісі — 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолин-6-сульфон қышқылы) (ABTS⁺) катион-радикалын бейтараптандыруға негізделген және антиоксиданттық қасиеттерді су мен органикалық ортада бағалауға мүмкіндік береді. *A. aestivalis* сығындысы үшін анықталған IC₅₀ мәні — 10,75 $\pm$ 0,11 мкг/мл, бұл оның еркін радикалдарды белсенді түрде инактивациялау қабілетін көрсетеді. Бұл көрсеткіш DPPH әдісіндегі мәннен сәл төмен, бұл өз кезегінде сығынды құрамындағы кейбір компоненттердің әсер ету механизмінің ерекшелігін көрсетуі мүмкін.

CUPRAC әдісі (Cupric Reducing Antioxidant Capacity) антиоксиданттардың әсерінен мыс(II)-ты мыс(I)-ге дейін тотықсыздандыру қабілетіне негізделген, бұл олардың электрон доноры ретіндегі белсенділігін сипаттайды. A_{0.5} мәні (мыс иондарының 50 % максималды тотықсыздануын қамтамасыз ететін концентрация) 45,00 $\pm$ 0,88 мкг/мл-ді құрады. Бұл көрсеткіш DPPH және ABTS әдістеріндегі IC₅₀ мәндерінен жоғары, бұл өз кезегінде сығындыдағы кейбір қосылыстардың мыс(II) иондарына қатысты тотық-тотықсыздану

белсенділігінің төменірек екенін, бірақ еркін радикалдарды ұстау қабілетінің басымырақ екенін көрсетуі мүмкін.

Зерттеу нәтижелері *A. aestivalis* сығындысының жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие екенін көрсетеді. Сығынды еркін радикалдарды бейтараптандыру реакцияларында (DPPH, ABTS) және тотықсыздану процестерінде (CUPRAC) айтарлықтай тиімділік танытты. Сығындының жоғары антиоксиданттық қасиеттері оның құрамында полифенолдық қосылыстардың, әсіресе изокверцитрин секілді флавоноидтардың болуымен байланысты болуы мүмкін. Әдеби деректерге сәйкес, изокверцитрин айқын антиоксиданттық және қабынуға қарсы белсенділікке ие.

Төртінші бөлім бойынша тұжырым

1. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінің су-этанолды сығындыларына жүргізілген жедел және жеделге жуық уыттылықты зерттеу нәтижелері олардың салыстырмалы түрде төмен уыттылыққа ие және пероральды енгізу үшін қауіпсіз екенін көрсетті. LD₅₀ мәндері бойынша *A. tianschanica* сығындысы – 2853,7 мг/кг, ал *A. aestivalis* сығындысы – 5012,8 мг/кг құрап, ЭИДҰ (OECD) критерийлері бойынша тиісінше IV және V уыттылық класына жатқызылды. 28 күндік бақылау барысында жоғары дозаларда кейбір уытты белгілер тіркелгенімен, орташа және төмен дозаларда айқын клиникалық немесе мінез-құлықтық ауытқулар байқалмады. Гистоморфологиялық зерттеулер бауыр, бүйрек және жүрек тіндерінде айтарлықтай патологиялық өзгерістердің жоқтығын көрсетті, бұл зерттелген сығындылардың биологиялық қауіпсіздігін жан-жақты растады.

2. RAW 264.7 макрофаг жасуша желісінде жүргізілген *in vitro* зерттеу нәтижелері *A. tianschanica* сығындысы үшін 50 мкг/мл дейін, ал одан бөлінген изокверцитрин үшін 100 мкМ дейінгі концентрация аралығында цитоуытты әсер байқалмағанын көрсетті. Барлық зерттелген концентрациялар жағдайында жасушалардың тіршілік қабілеті 85 %-дан жоғары деңгейде сақталып, бұл қосылыстардың иммундық жасушалармен жоғары биологиялық үйлесімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдейді.

3. *A. tianschanica* сығындысы мен изокверцитриннің қабынуға қарсы әсері LPS-пен индуцирленген макрофагтар моделінде зерттелді. Нәтижесінде азот тотығы (NO) және қабыну цитокиндерінің – IL-6, TNF- α және IL-1 β – түзілуі сенімді түрде төмендегені анықталды. *A. tianschanica* сығындысы NO өнімін 24,5 %-ға, ал IL-6 деңгейін 60 %-ға дейін төмендетті. Изокверцитриннің әсері анағұрлым айқын болып, NO деңгейін 34,3 %-ға, IL-1 β деңгейін 52,7 %-ға төмендетті. Бұл нәтижелер зерттелген заттардың iNOS және қабыну цитокиндерінің экспрессиясын тежеу арқылы қабыну каскадына әсер ете алатынын көрсетеді.

4. *A. aestivalis* сығындысының антиоксиданттық белсенділігі DPPH, ABTS және CUPRAC әдістері арқылы зерттелді. IC₅₀ мәндері сәйкесінше 14,07 $\pm$ 0,10 мкг/мл (DPPH) және 10,75 $\pm$ 0,11 мкг/мл (ABTS) құрады, ал CUPRAC әдісі бойынша A_{0.5} = 45,00 $\pm$ 0,88 мкг/мл болды. Бұл көрсеткіштер сығындының жоғары антиоксиданттық қасиетке ие екенін және оның құрамында биологиялық

белсенді полифенолдық қосылыстар, соның ішінде изокверцитрин флавоноиды бар екенін айқындайды.

Жүргізілген зерттеулер *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінен алынған субстанциялардың жоғары биологиялық белсенділікке және қауіпсіздік деңгейіне ие екенін көрсетті. Бұл нәтижелер аталған субстанцияларды қабынуға қарсы және антиоксиданттық әсері бар жаңа фитопрепараттар әзірлеуге арналған перспективалы фармацевтикалық шикізат ретінде пайдалануға толық негіз береді.

5 GACP ТАЛАПТАРЫНА СӘЙКЕС ТЯНЬ-ШАНЬ АДОНИСІН КУЛЬТИВАЦИЯЛАУДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ ЖӘНЕ ТЕХНИКА-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ

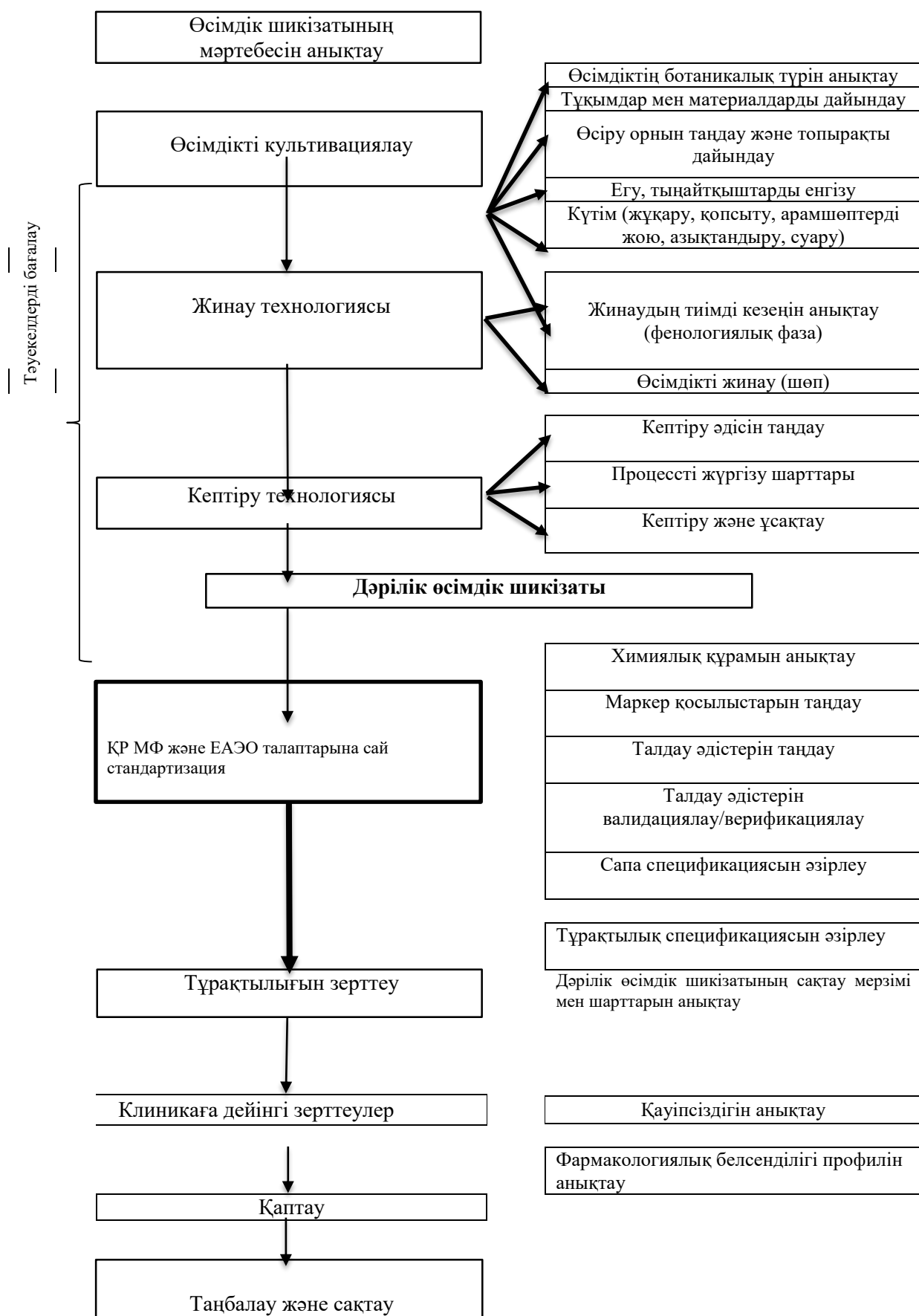
5.1 *Adonis L.* туысы өсімдіктерінен өсімдік фармацевтикалық субстанциясын жасау әдіснамасы

Фармацевтикалық өсімдік субстанциясын әзірлеу – бұл фармакопеялық стандарттарға, клиникалық тиімділікке және қауіпсіздік талаптарына толықтай сәйкес келетін, белгіленген сапа көрсеткіштеріне ие дайын өнім алуға бағытталған күрделі және көпсатылы үдеріс болып табылады. Бұл үдерістің ғылыми және технологиялық негіздері шикізаттың ботаникалық және химиялық біртектілігін қамтамасыз ету, биологиялық белсенді қосылыстардың құрамын тұрақтандыру, сондай-ақ өндірістік кезеңдердегі сапаны бақылауға бағытталған жүйелі шараларды қамтиды.

Дәрілік өсімдік субстанцияларының табиғаты күрделі, құрамындағы компоненттер мен олардың арақатынасы айтарлықтай өзгеріп отыруы мүмкін болғандықтан, шикізатты бастапқы кезеңнен — яғни интродукция, өсіру, жинау, бастапқы өңдеу және сақтау – соңғы өнімге дейінгі барлық сатыларда мұқият бақылау қажеттілігі туындайды. Шикізат сапасына әсер ететін негізгі факторлар қатарына – нақты ботаникалық түр мен жоғары сапалы отырғызу материалының дұрыс таңдалуы, өсірудің агротехникалық шарттары, соның ішінде тыңайтқыштар мен су режимі, өсімдіктердің фитосанитарлық жағдайы, сондай-ақ жинау кезеңінің дұрыс белгіленуі (фенофаза) жатады. Аталған факторлар соңғы субстанцияның биологиялық белсенділігі мен тұрақтылығының қайталануына және репродукциялануына тікелей ықпал етеді.

Жоғары және қайталанатын сапаға ие дәрілік өсімдік шикізатын қамтамасыз ету мақсатында Қазақстандағы фармацевтикалық кәсіпорындардың өндірістік мүмкіндіктеріне бейімделген әдістеме әзірленді. Бұл әдістеме *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктер негізінде алынатын фармацевтикалық субстанцияны кезең-кезеңімен стандарттауды қарастырады. Ол шикізаттың ботаникалық идентификациясынан бастап, сапалық және сандық анализдер, субстанцияны тұрақтандыру және сақтау шараларын қамтитын толық жүйені сипаттайды. Жүйелендірілген стандарттау әдістемесі 26-суретте көрнекі түрде ұсынылған.

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияны әзірлеу барысында сапаны қамтамасыз ету тұжырымдамасы халықаралық деңгейде танылған GxP стандарттарына негізделеді. Бұл GACP (тиісті ауылшаруашылық және жинау практикасы), GLP (тиісті зертханалық практика), GMP (тиісті өндірістік практика), GDP (тиісті тарату практикасы) және GSP (тиісті сақтау практикасы) талаптарын интеграциялауды қамтиды. Сонымен қатар, әзірлеу процесі сапаға негізделген жобалау (Quality by Design, QbD) қағидаттарына сәйкес жүргізіліп, ICH (Халықаралық үйлестіру кеңесі) нұсқаулықтарымен үйлестіріледі. Бұл құжаттар фармацевтикалық әзірлеу, сапаға байланысты тәуекелдерді басқару (ICH Q9), сапа жүйесін құру (ICH Q10), субстанцияны әзірлеу мен өндіру (ICH Q11), сондай-ақ оның тұрақтылығын зерттеу (ICH Q1) сияқты негізгі аспектілерді қамтиды.



Сурет 26 – Өсімдік фармацевтикалық субстанциясын әзірлеу сызбасы

Ұсынылған алгоритм дәрілік өсімдік шикізатының өмірлік циклінің негізгі кезеңдерін қамтиды – бастапқы өсімдік шикізатының мәртебесін анықтаудан бастап оның қапталуы мен сақталуына дейінгі үдерістер. Алғашқы кезеңде ботаникалық түрді таңдау, тұқымдық және отырғызу материалының дайындалуы, сондай-ақ өсіру аймағын анықтау арқылы өсімдік объектісін сәйкестендіру және іріктеу жүргізіледі. Бұл кезеңнен кейін өсімдіктерді күтіп-баптауға бағытталған агротехникалық шаралар – тұқым себу, тыңайтқыш енгізу, арамшөптерден тазарту, топырақты қопсыту, суару, зиянкестер мен аурулардан қорғау жұмыстары жүргізіледі. Аталған іс-шаралардың барлығы GACP қағидаттарына сәйкес жүзеге асырылады.

Келесі кезең жинау технологиясын қамтиды, мұнда дайындауға ең қолайлы фенологиялық кезең анықталады, өсімдіктің мақсатты бөлігі жиналып, алғашқы сұрыптау жүргізіледі. Одан кейін шикізатты кептіру процесі жүзеге асырылады: табиғи немесе мәжбүрлі әдіс таңдалып, температуралық режим оңтайландырылады және шығатын өнімнің ылғалдылық деңгейі бақыланады.

Кептірілген күйдегі алынған шикізат дәрілік өсімдік шикізаты ретінде қарастырылып, ол Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы (ҚР МФ) мен ЕАЭО-ның нормативтік құжаттарының талаптарына сәйкес жан-жақты стандарттауға жатады. Осы кезеңде фармакопеялық сапа көрсеткіштерінің кешені анықталады, биологиялық белсенді заттардың құрамы зерттеледі, аналитикалық әдістемелердің валидациясы жүргізіледі, сондай-ақ сапаға қойылатын спецификациялар әзірленіп, бекітіледі.

Одан кейін тұрақтылықты бағалау жүргізіледі, бұл кезеңде тұрақтылық критерийлері әзірленіп, сақтау шарттары мен мерзімдері анықталады. Бұл шаралар субстанцияның ұзақ сақтау кезіндегі қасиеттерін болжауға және оның сапасының тұрақтылығын қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Қосымша түрде шикізаттың қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділігін растауға бағытталған клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізіледі.

Қорытынды кезеңдерге шикізатты фармакопеялар мен GMP стандарттарына сәйкес қаптау және таңбалау, сондай-ақ сақтау мен тасымалдау кезінде дайын өнімге бақылау жүргізуге мүмкіндік беретін қадағалау жүйесін енгізу жатады.

Тәуекелге негізделген тәсілді қолдану өсімдік шикізатын өсіруден бастап оны стандарттау, тұрақтылығын, қауіпсіздігін бағалау және таңбалау кезеңдеріне дейінгі барлық кезеңде потенциалды тәуекелдерді барынша азайтуға мүмкіндік береді. Мұндай интеграцияланған әдістеме тек ұлттық және халықаралық талаптарға сәйкестікті қамтамасыз етіп қана қоймай, сонымен қатар фармацевтикалық мақсатта қолданылатын түпкі өнімнің сапасының тұрақтылығына кепілдік береді. Әзірленген әдістемеге № 53681 авторлық куәлік 2025 жылғы 21 қаңтарда берілді.

5.2 Тянь-шань адонисін дәрілік мақсатта өсірудің технологиялық негіздері және онтогенетикалық даму сатылары

Бұл өсімдіктер негізінде дәрілік препараттар өндіруге арналған тұрақты шикізат базасын қалыптастыру және олардың өсімдік шикізатының сапасының

тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін өсімдікті GACP – «Өсімдік шикізатын өсіру, жинау, өңдеу және сақтау жөніндегі тиісті практика» стандарттарына сәйкес өсіру үдерісін енгізу қажет.

Культивациялау өсіру жағдайларын бақылауға мүмкіндік беріп, жоғары сапалы өсімдік шикізатын алуға жағдай жасайды, сондай-ақ оның химиялық құрамына климаттық және маусымдық факторлардың әсерін барынша азайтады. Сонымен қатар, мұндай тәсіл өсімдіктердің бейімделуін қамтамасыз етіп, нысаналы биологиялық белсенді заттардың жиналуына қолайлы орта қалыптастыруға ықпал етеді.

Өсімдік шикізатын өсіру және жинау бойынша халықаралық GACP стандарты өсімдіктерді өсіру мен жинауға байланысты туындайтын мәселелерді еңсеруге, сондай-ақ тұрақты әрі қолжетімді сапалы шикізатты қамтамасыз етуге бағытталған қауіпсіздік пен сапаны қамтамасыз ету шараларын көздейді. Фитопрепараттарды өндіруге қойылатын талаптардың көлемі өсімдік субстанцияларының күрделі әрі айнымалы табиғатымен айқындалады және олар тиісті практика стандарттарында және Еуропалық дәрілік заттар агенттігінің (EMA) әдістемелік нұсқауларында мазмұндалған.

Adonis L. туысына жататын кейбір түрлерді өсіру, жинау және бастапқы өңдеу технологиясын әзірлеу ғылыми әдебиеттерге және GACP стандартының үшінші және төртінші бөлімдерінде қамтылған қағидаттарға — «Дәрілік өсімдіктерді жинаудың тиісті практикасы» және «Дәрілік өсімдіктерді өсіру мен жинаудың тиісті практикасының жалпы техникалық аспектілері» — негізделе отырып жүргізілді. Сонымен қатар, 2018 жылғы 26 қаңтардағы Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің №15 шешімімен бекітілген «Өсімдік шикізатын өсіру, жинау, өңдеу және сақтау жөніндегі тиісті практика қағидалары» қолданылды.

Химиялық құрамды талдау нәтижелері *A. tianschanica* өсімдігінің жер үсті бөлігінде биологиялық белсенді заттардың жоғары мөлшерде кездесетінін көрсетті. Бұл түр эндемикалық болып табылатындықтан, оны сақтау және ұтымды пайдалану ерекше маңызға ие. Осыған байланысты 2019–2024 жылдар аралығында бұл өсімдіктің өсіп-өнуінің биологиялық ерекшеліктерін, жаңа өсу жағдайларына бейімделу механизмдерін, биологиялық белсенді заттардың жинақталу динамикасын, сондай-ақ табысты өсіруге мүмкіндік беретін агротехникалық параметрлерді зерттеуге бағытталған интродукция жұмыстары жүргізілді. Зерттеу барысында GACP стандарттарын қолдануға ерекше назар аударылып, соның ішінде топырақ-климаттық жағдайларды дұрыс таңдау және тыңайтқыштарды қолдануды бақылау маңызды рөл атқарды.

Әдеби деректерді талдау нәтижелері бойынша, *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктердің табиғи ортада тұқымның өнгіштігі (шамамен 1,5 %) және тіршілікке қабілеттілігі (26,0 %-ға дейін) өте төмен деңгейде екені анықталған. Бұл түрлерді өсіру барысында негізгі қиындық көбейту процесімен байланысты, өйткені тұқымдары қатты ұйқы күйінде болады, ал вегетативті жолмен көбейту (тамырсабақты бөлу) тек отырғызылғаннан кейінгі 4–5 жылдан соң ғана мүмкін болады. *A. tianschanica* түрін культивациялау кезінде осы анықталған заңдылықтар мен шетелдік зерттеушілер ұсынған әдістемелік ұсыныстар

ескерілді.

Тұқым жинау және себуге дайындау. Себу материалы 2018 жылғы маусым айында Алматы облысының аумағында тұқымның толық пісу фазасында жиналды. Әдеби деректерге сәйкес, ең жоғары өнгіштік 6–7 жылдық өсімдіктерден алынған тұқымдарға тән. Тұқымдардың өнгіштігін тез жоғалтуына байланысты, оларды жинағаннан кейін бірден себу ұсынылады.

Жиналған тұқымдар үш ай бойы бөлме температурасында сақталып, кейіннен жетілген және толыққанды үлгілері іріктелді. Себуге дейінгі өңдеу ретінде 0,001% янтар қышқылының ерітіндісі қолданылды. Тұқым себу жұмыстары қыркүйек айында жүргізілді, себу үшін субстрат толтырылған көшет жәшіктері пайдаланылды. Субстрат құрамына «Fitoleum» ЖШС плантациясынан алынған топырақтың екі-үш бөлігі (өсімдіктерді кейіннен өсіруге жоспарланған жерден), бір бөлік құм және бір бөлік биогумус қосылды. Тұқым себу тереңдігі 1–2 см құрады.

Өнгіштікті ынталандыру мақсатында салқын стратификация әдісі қолданылды: тұқым себілген жәшіктер ақпан айының соңына дейін салқын жағдайда ұсталды, содан кейін жылы бөлмеге ауыстырылды. Алғашқы көктер үш аптадан кейін – наурыз айының ортасында пайда болды. Тұқымның өнгіштігі 57% құрап, бұл табиғи жағдайларда тіркелген көрсеткіштерден айтарлықтай жоғары болды.

Отырғызу алаңдарын дайындау. *A. tianschanica* өсімдігінің өсуі мен дамуына әртүрлі тыңайтқыш түрлерінің әсерін бағалау мақсатында көлемі 1 м³ болатын үш тәжірибелік алаң таңдап алынды: 1-алаң – дренаждалған құрылымды топырақ, құрамына биогумус қосылған; 2-алаң – дренаждалған құрылымды топырақ, құрамына нитроаммофос енгізілген; 3-алаң (бақылау) – қосымша тыңайтқышсыз дренаждалған топырақ.

Мұндай тәсіл органикалық және минералдық тыңайтқыштардың көшеттердің тіршілікке бейімделуі мен өсуіне әсерін салыстырмалы түрде талдауға мүмкіндік берді (25-кесте).

Кесте 25 – Топырақ құрамы мен тыңайтқыштардың *A. tianschanica* өсімдігінің тіршілікке бейімделуі мен өсуіне әсері

Алаң	Топырақ пен тыңайтқыштардың сипаттамасы	Тіршілікке бейімделу деңгейі (%)	Өсу және даму ерекшеліктері
№1	Биогумуспен байытылған дренаждалған топырақ	86%	Жоғары өсу қарқыны, жақсы қоректену және қолайлы микробиота
№2	Нитроаммофоспен байытылған дренаждалған топырақ	81%	Жылдам өсу байқалады, алайда өсу динамикасы біркелкі емес, топырақтың тұздану қаупі бар
№3 (бақылау)	Тыңайтқышсыз дренаждалған топырақ	67%	Өсу қарқыны баяу, қоректік заттардың жетіспеушілігі байқалады, өсім дамуы тежелген

1-алаңда биогумуспен байытылған топырақта тіршілікке бейімделу деңгейі 86% құрап, жақсы қоректік орта мен микрофлораның арқасында жоғары өсу қарқыны байқалды. Тамыр жүйесінің дамуы мен биомассаның ұлғаюы да оң нәтиже көрсетті. 2-алаңда тіршілікке бейімделу бірінші жылы 81 % болды, бастапқы кезеңде қарқынды өсу тіркелгенімен, екінші жылы өсу динамикасының баяулауы байқалды. Бұл құбылыс тыңайтқыштардың шайылуы мен топырақта тұз жиналу қаупімен байланысты болуы мүмкін. 3-бақылау алаңында (тыңайтқышсыз дренаждалған топырақ) тіршілікке бейімделу ең төменгі деңгейде – 67 % болды. Қоректік заттардың болмауы көшеттердің белсенді өсуіне кедергі келтірді.

Көшеттер ашық топыраққа олардың жеткілікті даму дәрежесіне жеткеннен кейін, сәуір айының соңында отырғызылды. Қайта отырғызылған өсімдіктердің тіршілікке бейімделуі қоршаған орта жағдайларына және олардың жасына байланысты болды: көшеттер жылыжай жағдайында ювенильді фазада неғұрлым ұзақ болса, ашық топыраққа шыққаннан кейін соғұрлым жақсы бейімделгені байқалды.

Көшеттер 25–30 см аралықпен отырғызылып, тамыр жүйесінің өсуі мен дамуына қолайлы кеңістік қамтамасыз етілді. Тереңдігі 8–10 см болатын отырғызу шұңқырлары өсімдіктің тамырлары еркін, иілместен орналастырылатын етіп дайындалды. Отырғызудан кейін мол суару жүргізіліп, топырақтың ылғалын сақтау және кеуіп кетуін болдырмау мақсатында оның беті шымтезекпен жабылды.

Адонис өсімдігін өсіру үдерісі үнемі суғаруды қажет етеді. Наурыз және сәуір айларындағы жауынды кезеңдерде суару жүргізілмеді, ал мамыр айының соңынан қыркүйекке дейін өсімдіктер айына бір рет суарылды. Топырақтың беткі қабатында пайда болған қабыршақты құрылым қопсыту арқылы жойылып отырды, ал бұталар жаңару бүршіктерін топырақпен жауып, уақытылы түптеу әдісімен өңделді. Көктем мезгілінде қосымша қоректендіру жүргізілді: ювенильді және имматурлы даму сатыларында өсімдіктің тамыр жүйесінің өсуі мен дамуын ынталандыру мақсатында биогумус пен нитроаммофос қолданылды.

A. tianschanica өсімдігінің онтогенезі үш негізгі кезеңді қамтиды: латенттік, виргинильді және генеративті.

– *Латенттік кезең* (se) 2018 жылдың қыркүйегінен 2019 жылдың сәуіріне дейін жалғасып, тұқымдардың физиологиялық тыныштық күйімен сипатталды. Жабық топырақ жағдайында бұл кезеңнің ұзақтығы 8,5 айды құрады. *A. tianschanica* тұқымдарына тән терең экологиялық-физиологиялық тыныштық фазасын еңсеру үшін қосарланған өну стимуляциясы қолданылды: 2–3 ай бойы 4 °C температурада жүргізілген салқын стратификация және 0,001–0,01% янтар қышқылы ерітіндісімен өңдеу. Салқын стратификация ферментативтік процестерді белсендіреді, өнуге кедергі келтіретін ингибиторларды ыдыратады және тұқымның қысқы тыныштық жағдайын еліктей отырып, физиологиялық даму тежелуі бар тұқымдардың өнгіштік пайызын арттырады. Янтарь қышқылын қолдану жасушалық метаболизмді белсендіру, митохондриялық процестерді және АТФ синтезін ынталандыру, абиотикалық стресс факторларына

төзімділікті арттыру қабілетімен негізделеді. Бұл факторлардың жиынтығы тұқым өнуін жеделдетіп, көшеттердің өсуін жақсартады. Мұндай біріктірілген әдістеме қиын өнетін *Adonis L.* туысы тұқымдарына және өнуі күрделі дәрілік өсімдіктердің тұқымдарын стратификациялау кезінде сыналған.

– *Виргинильді кезең* (v) (2019 жылғы сәуір – 2024 жылғы мамыр) үш бірізді кезеңнен тұрады.

– *Өскін кезеңі* (p) (2019–2020) – стратификациядан кейін тұқымдар өне бастады, нәтижесінде семядольді жапырақтар мен бастапқы тамыр жүйесі қалыптасты. Мәдени жағдайда өскіндер 2–3 саусақша тілімделген жапырақ түзді, ал негізгі тамыр ұзындығы 4,5–5,2 см-ге жетті.

– *Ювенильді кезең* (j) (2020–2022) – вегетативтік мүшелердің белсенді дамуы байқалды. Ашық топырақ жағдайында 2020 жылғы көктемнен бастап өсімдіктерде өркендер пайда болды, ал 2021 жылғы көктемде негізгі өркеннің ұзындығы 10,2 см-ге жетіп, 6–8 жапырақ түзілді. Тамыр жүйесі ұлғайғанымен, шашақ тамырлар мен тік орналасқан тамырсабақ әлі байқалмады. Кезең соңында алғашқы жанама тармақтану тіркелді.

– *Имматурлы кезең* (im) (2022–2023) – өсімдіктерде бірінші және екінші реттік өркендер мен ассимиляциялық жапырақтар, тік орналасқан тамырсабақ және шашақ тамыр жүйесі қалыптасты. Өсімдіктің биіктігі 10,3–12,8 см, жапырақтар саны 8–10 болды. Жапырақтардың ірі әрі етті болуы өсімдіктердің мәдени ортаға жоғары бейімділігін көрсетті.

– *Генеративті кезең* (g) (2024 жылдан қазіргі уақытқа дейін) алғашқы генеративті мүшелердің түзілуінен басталды. 2024 жылғы мамырда бірінші реттік негізгі өркендерде алғашқы гүл бүршіктері пайда болды. *Adonis L.* туысының көпжылдық өсімдіктерінде генеративтік фаза ондаған жылдарға, кейде 100 жылға дейін жалғасуы мүмкін. *A. tianschanica* түрінің мәдени ортадағы гүлдену және тұқым арқылы көбею ерекшеліктерін нақтылау үшін әрі қарай бақылау жүргізілуде.

5.3 Дәрілік өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау технологиясын әзірлеу

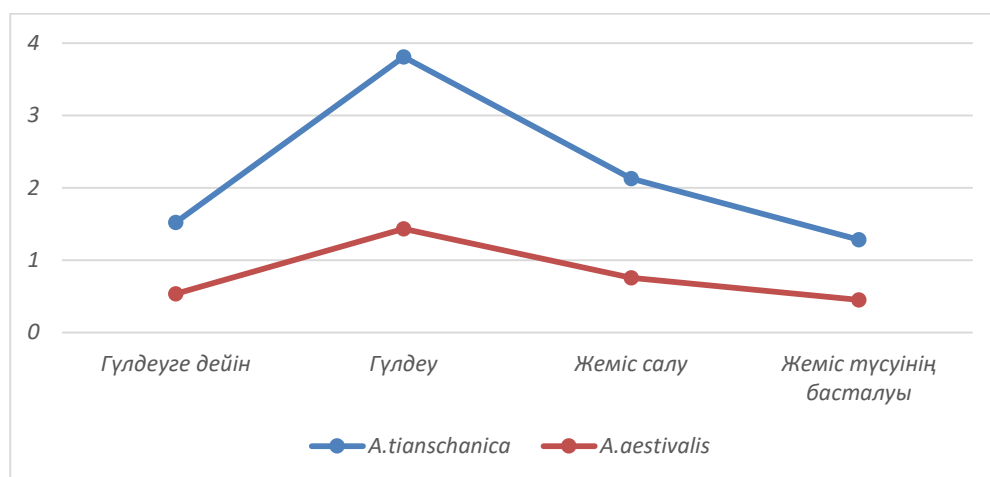
Әдеби деректерге сәйкес, жүрек гликозидтерін қамтитын өсімдіктер табиғатта және мәдени дақылдар ретінде кең таралған. Алайда, мұндай өсімдік шикізатын жинау мен кептіру үдерісі бірқатар ерекшеліктерге ие, себебі стероидты қосылыстардың деградациясы гликозидазалаар әсерінен және ылғалдылықтың жоғары болуына байланысты жүруі мүмкін.

Биологиялық белсенді заттардың бұзылуын болдырмау үшін шикізатты жинағаннан кейін бірден кептіру қажет немесе жинау мен кептіру арасындағы уақытты барынша қысқарту ұсынылады. Ферменттерді инактивациялау мақсатында өсімдік шикізаты 50–70 °C температурада кептіріледі. Алынған фитосубстанциялар құрғақ, күн сәулесінен және ылғалдан қорғалған жерде сақталады, себебі бұл факторлар жүрек гликозидтерінің гидролизін белсендіруі мүмкін [132–134].

Дәрілік өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясын әзірлеу барысында ең алдымен технологиялық үдерістің негізгі кезеңдері және шикізат

сапасының бақылау параметрлері анықталды. Оларға шикізатты жинау – жинау уақыты, кептіру – температуралық режим және кептіру ұзақтығы, қаптау мен таңбалау – ыдыс түрі және таңбалау сапасы, әрі қарай сақтау – температура мен ылғалдылық деңгейі жатады.

A. tianschanica және *A. aestivalis* түрлерінен алынатын шикізатты жинаудың оңтайлы мерзімін анықтау үшін өсімдіктердің биологиялық белсенді заттарды (флавоноидтарды) жинақтау динамикасы зерттелді. Бұл зерттеу өсімдіктің гүлдену алдындағы кезеңінен бастап тұқымның шашылуына дейінгі аралықты қамтыды (27-сурет).



Сурет 27 – Жинау уақытына тәуелді флавоноидтардың мөлшері

Зерттеу нәтижелері бойынша, өсімдіктерді жинаудың оңтайлы мерзімі әдеби деректерге сәйкес келеді және гүлдеу кезеңіне, яғни жеміс салу басталғанға дейінгі уақытқа сәйкес келеді. Осыған байланысты зерттеу нысандарын жинау мерзімі мамыр-маусым айларындағы гүлдеу кезеңіне, ашық әрі құрғақ ауа райына белгіленді.

Флавоноидтар шикізат құрамында негізінен гликозидтер түрінде болатындықтан, шикізатты әдетте 50-60 °C температурада кептіргіштерде немесе жақсы желдетілетін бөлмелерде ауа-көлеңке тәсілімен кептіреді. Сонымен қатар, *Adonis* L. және *Convallaria* L. тұқымдастарына жататын өсімдіктер үшін 40-50 °C температурада ауа-көлеңке немесе жасанды кептіруге рұқсат берілгені туралы деректер бар.

Осыған сәйкес, дәрілік өсімдік шикізатын кептірудің үш түрлі режимін апробациялау үшін таңдап алынды. Оралма материалы ретінде салмағы 5 кг-ға дейінгі дәрілік өсімдік шикізатын буып-түюге арналған бірқабатты крафт-қағаз пакеттері пайдаланылды.

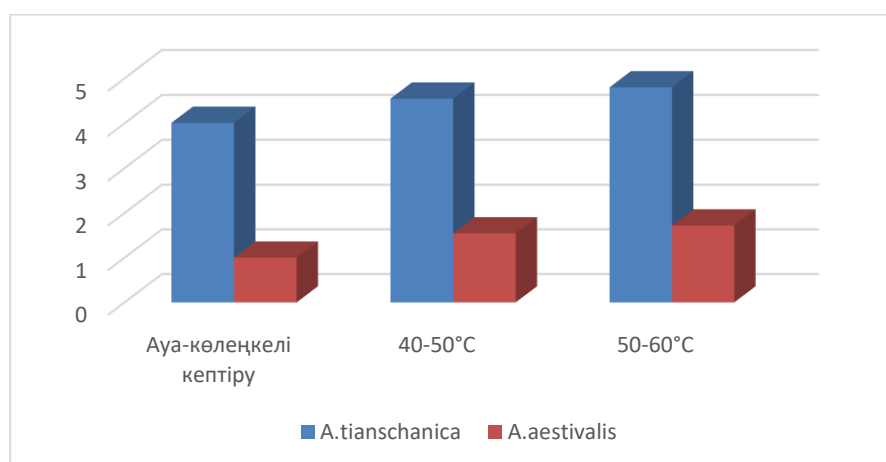
Adonis L. туысының кейбір түрлерінен алынған дәрілік өсімдік шикізатын жинау, өңдеу және кептірудің оңтайлы технологиясын әзірлеу мақсатында алты технологиялық модель қалыптастырылып, олардың тиімділігі зерттеу барысында бағаланды. Кептірудің ең тиімді жағдайларын анықтау үшін гүлдеу кезеңінде жиналған Тянь-шань адонисі және жазғы адонис шөбі үш тең бөлікке бөлініп, әрқайсысы түрлі үш тәсілмен кептірілді. Бұл кептіру технологиясы

модельдерінің сипаттамасы 26-кестеде келтірілген.

Кесте 26 – Дәрілік өсімдік шикізатын дайындаудың тәжірибелік-технологиялық сериялары

Үлгі	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Кезеңдер						
Шикізатты жинау	Гүлдеу басталған сәттен бастап жемістің пісіп-жетілуінің басталуына дейінгі кезең					
Шикізатты кептіру	Ауа-көлеңкелі кептіру		40-50°C температурада кептіру		50-60 °C температурада кептіру	
Қаптау және таңбалау	Крафт-қағаздан жасалған қаптама		Крафт-қағаздан жасалған қаптама		Крафт-қағаздан жасалған қаптама	

Кептіру жүргізілгеннен кейін ылғалдылықтың белгіленген деңгейіне жеткен соң, әр партиядан сынама алынып, флаваноидтардың жалпы мөлшері сандық тұрғыда анықталды. Зерттеу нәтижелері 28-суретте ұсынылған.



Сурет 28 – Кептірілген дәрілік өсімдік шикізатындағы флаваноидтардың жалпы мөлшері (изокверцитринге қайта есептегенде) сандық тұрғыда анықталды.

A. tianschanica және *A. aestivalis* түрлерінің дәрілік өсімдік шикізатында биологиялық белсенді заттардың сақталуына кептіру режимдерінің әсерін зерттеу нәтижелері көрсеткендей, ауа-көлеңкеде кептіру кезінде олардың көп бөлігі жойылады. Ал 40-50 °C және 50-60 °C температурада кептірілген шөп құрамында флаваноидтардың жоғары мөлшері сақталады. Бұл, өз кезегінде, биологиялық белсенді қосылыстарды ыдырататын ферменттердің белсенділігін жылдам тежеу үшін жоғары температуралық режимді қолданудың тиімділігін дәлелдейді.

Осыған байланысты, *Adonis L.* туысына жататын кейбір түрлердің дәрілік

өсімдік шикізатын кептірудің ең қолайлы режимі ретінде 50-60 °C температура таңдалды. Бұл температурада кептірілген шикізат сапасы жоғары фитосубстанция алуға мүмкіндік береді және әрі қарайғы зерттеулерде қолдануға ұсынылады.

Adonis L. туысына жататын өсімдіктердің кептірілген дәрілік өсімдік шикізатын фармакопоя талаптарына сай буып-түю үшін қолданылған орама түрі: массасы 1000 г өлшеніп салынған крафт-қағаз пакеттер.

Орамалау әдістерінің тиімділігі шикізаттың сақтау барысында сапалық көрсеткіштерін сақтау қабілетіне негізделіп бағаланды. Бұл мәліметтер диссертациялық жұмыстың 3.5-бөлімінде сипатталған тұрақтылықты зерттеу нәтижелеріне сүйенеді.

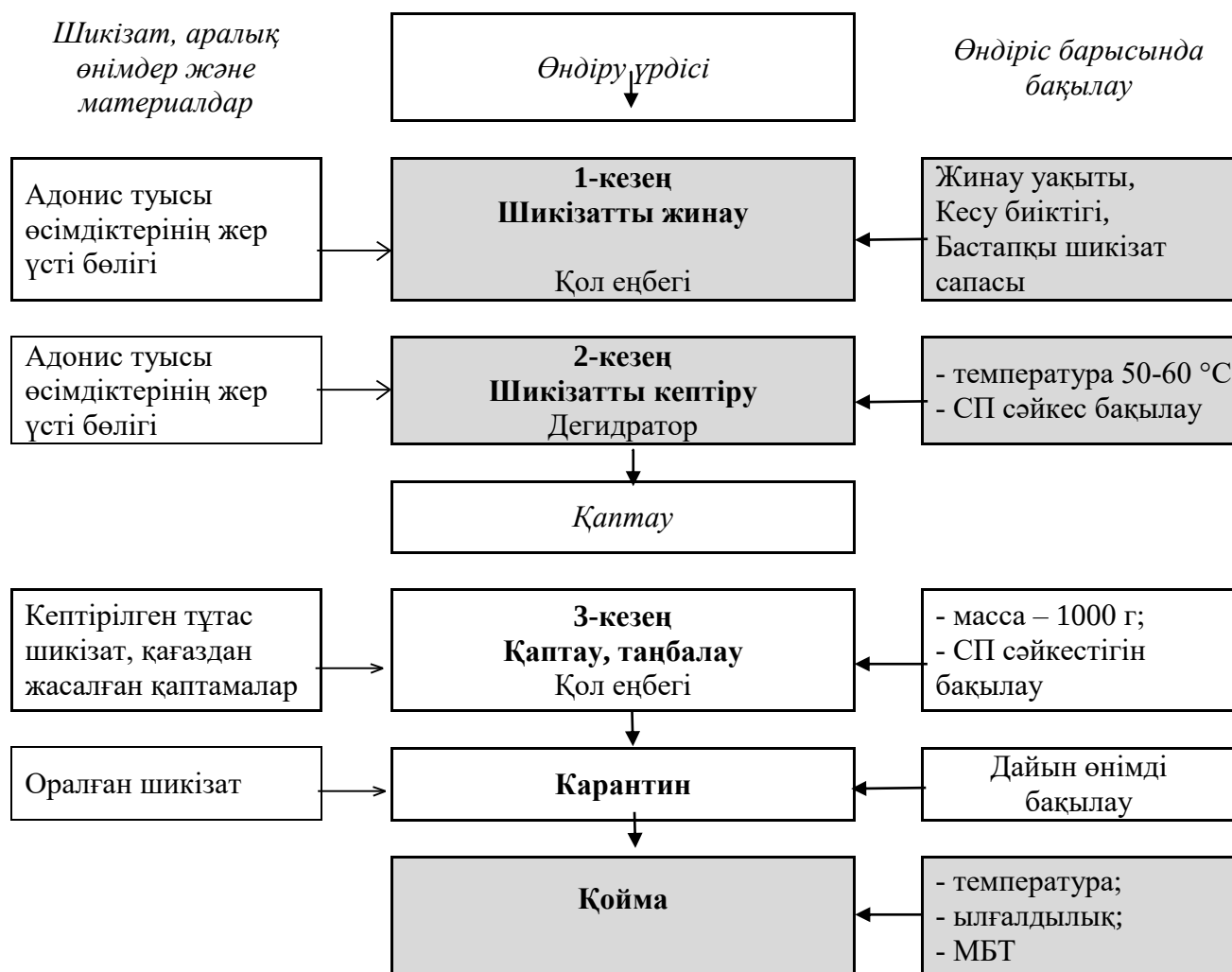
A. tianschanica түрінің дәрілік өсімдік шикізатын жинау, бастапқы өңдеу және сақтау технологиялық аспектілері кешенді зерттеулер негізінде оңтайландырылды. Ол шикізатты жинау, кептіру, буып-түю, таңбалау және сақтау тәртібі сияқты негізгі технологиялық сатыларды қамтиды.

A. tianschanica түріне жататын өсімдіктердің биомассасын жинау үшін ең тиімді кезең ретінде гүлдеу фазасының басынан бастап жеміс түзу кезеңіне дейінгі аралық анықталды. Жинау кезінде өсімдіктің жер үсті бөлігі топырақтан 8–10 см биіктікте кесіліп алынады. Бұл тәсіл өсімдіктің вегетативтік бөлігін, атап айтқанда тамыр жүйесі мен жаңару бүршіктерін сақтауға мүмкіндік береді, нәтижесінде өсімдік популяциясының қайта қалпына келу мүмкіндігі қамтамасыз етіледі.

Жиналған өсімдік массасы бастапқы өңдеуден кейін вакуумды дегидраторда 50-60 °C температурада кептіріледі. Бұл температура режимі биологиялық белсенді заттардың термолабильділігіне байланысты олардың деградациясын барынша азайтуға мүмкіндік береді. Дайын шикізаттағы қалдық ылғалдылық мөлшері 13 %-дан аспауы тиіс. Шикізатты жинау мен кептіру арасындағы уақыт аралығы 6 сағаттан аспауға тиіс, себебі бұл кезеңде гидролитикалық ферменттердің белсенділігі жоғарылайды, нәтижесінде биологиялық белсенді заттардың ыдырау қаупі артады.

Кептірілген өсімдік шикізатының сапасы алдын ала әзірленген спецификациялар мен Қазақстан Республикасының фармацевтикалық саласына қатысты нормативтік-құқықтық актілерге сәйкес бағаланады. Сапа талаптарына сай келетін өнім дайын түрде 1000 г өлшеммен крафт-қағаз пакеттерге салынады. Буып-түю мен таңбалау рәсімі 2016 жылғы 3 қарашадағы №76 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің техникалық регламентіне толық сәйкес жүргізіледі [135].

Сапалы буып-түйілген және дұрыс таңбаланған Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис түрлерінің дәрілік өсімдік шикізаты ұзақ мерзімді сақтау тұрақтылығына жүргізілген зерттеу нәтижелерімен белгіленген оңтайлы шарттарда белгіленген жарамдылық мерзімі ішінде сақталады. Бұл тәсіл шикізаттың фармакологиялық белсенділігін, органолептикалық сипаттамаларын және физика-химиялық тұрақтылығын қамтамасыз етуге бағытталған. Осы зерттеулер нәтижесінде әзірленген және өндірістік жағдайларда қолдануға бейімделген технологиялық сұлба 29-суретте көрнекі түрде ұсынылған.



Сурет 29 – *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктердің жер үсті бөлігін дайындаудың технологиялық сызбасы

Осылайша, адонис туысына жататын өсімдіктердің жер үсті бөлігінен алынатын дәрілік өсімдік шикізатын жинаудың биологиялық белсенді заттардың жоғары деңгейін сақтауға мүмкіндік беретін оңтайлы технологиясы әзірленді.

Зерттеу нәтижелері негізінде Тянь-шань адонисі мен жазғы адонис дәрілік өсімдік шикізатын дайындау технологиясына арналған стандартты операциялық процедура (СОП) және Технологиялық нұсқаулықтар әзірленіп, «Fitoleum» ЖШС-де бекітілді.

5.4 Өсімдік фармацевтикалық субстанцияны алудың техника-экономикалық негіздемесін әзірлеу

A. tianschanica өсімдік фармацевтикалық субстанциясына негізделген фитосубстанцияны өндірісте енгізудің экономикалық тиімділігін бағалау мақсатында шикізатқа, қосалқы материалдарға, энергияға, еңбек ресурстарына және әкімшілік шығындарға жұмсалатын шығындарды қамтитын өндірістік өзіндік құнның егжей-тегжейлі есебі жүргізілді. Есеп көлемі 10 000 дана өнімге есептелді (27-кесте).

Кесте 27 – Өнім бірлігінің құнын есептеу

А. ӨНДІРІСТІК ӨЗІНДІК ҚҰН					өнімнің 500 бірлігі
1	2	3	4	5	6
№	Атауы	Өлш. Бірлігі	Шығын нормасы	БАҒАСЫ (теңге)	ҚҰНЫ
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	Adonis tianschanica тұқымдары	кг	5	15000,00	75000,00
2					
Барлығы негізгі шикізат					75000,00
ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР					
1	Органикалық тыңайтқыштар	т	150,00	7500,00	1 125 000
2	Крафт-қағаздан жасалған қораптар	шт.	100,00	200,00	20000
3	Этикетка	шт.	100,00	80,00	8000
4	Қораптар	шт.	20,00	350,00	7000
5	фирмалық жабысқақ таспа	шт.	10,00	120,00	1200,00
6	Топтық этикетка	шт.	10	60	600
7	Басқа қосымша материалдар			40000	40000
Барлығы қосымша материалдар					1 201 800,00
БАСҚА ӨНДІРІСТІК ШЫҒЫНДАР					
9	Жалақы + аударымдар				3 200 000,00
10	Жер телімін жалға алу				1 000 000,00
11	Арнайы техниканымен жұмыс				850 000,00
12	Коммуналдық шығындар (су, электр тоғы)				500 000,00
13	Басқа да шығындар				400 000,00
Барлығы басқа шығындар					5 950 000,00
БАРЛЫҒЫ ӨНДІРІСТІК ӨЗІНДІК ҚҰН					7 226 800,00
Б. ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					
Өндірістің өзіндік құны					7 226 800,00
Әкімшілік шығындар				30 %	2 168 040,00
Коммерциялық шығындар				10 %	722 680,00
БАРЛЫҒЫ ТОЛЫҚ ҚҰНЫ					10 117 520,00

27 - кестенің жалғасы

1	2	3
Өнімнің бірлігінің жеке өз құны		20 235,04
В. ЕСЕПТЕЛГЕН ЕҢ ТӨМЕН САТУ БАҒАСЫ		
Толық өзіндік құны		10 117 520,00
Минималды табыстылығы (рентабельность)	15 %	1 517 628,00
БАРЛЫҒЫ ЕСЕПТІК МИНИМАЛДЫ БАҒАСЫ 500 дана		11 635 148,00
Өнім бірлігінің құны, 50 гр.		23270,52

A. tianschanica шөбі - биологиялық белсенді заттардың жоғары құрамымен сипатталатын негізгі шикізат болып табылады. Базалық шикізат ретінде қолданылған 5 кг шикізаттың құны 75 000 теңге құрап, өнімнің өзіндік құны құрылымындағы ең үлкен үлесті иеленеді. Қаптама, тұрақтандырғыштар мен таңбалауды қоса алғанда, қосалқы материалдарға жұмсалған шығындар 1 201 800 теңгені құрады.

Сонымен қатар, өзге өндірістік шығындар да ескерілді: жалақы мен әлеуметтік аударымдар (3 200 000 теңге), жалға алу, амортизация, коммуналдық қызметтер, қалдықтарды жою және басқа да шығындар жалпы сомасы 5 950 000 теңге. Өнімнің бір бірлігінің (1000 г) өндірістік өзіндік құны 20 235,04 теңге болды.

Әкімшілік (30 %) және коммерциялық (10 %) шығындарды ескере отырып, толық өзіндік құн 20 235,04 теңгені құрайды, ал 10 % рентабельділікті ескере отырып есептелген ең төменгі сату бағасы – 23 270, 52 теңге болып есептелді.

Жобаның бәсекеге қабілеттілігін бағалау үшін Қазақстан және ТМД елдерінің фармацевтикалық нарығында ұқсас фитотерапиялық өнімдерге талдау жүргізілді. Ұқсас кардиотоникалық және седативтік қасиеттерге ие импорттық фитосубстанциялардың бағасы 1000 г үшін 26000-36000 теңге аралығында. Жергілікті шикізатты және бейімделген технологияны пайдалану өнімнің өзіндік құнын төмендетуге мүмкіндік береді, бұл *A. tianschanica* негізіндегі субстанцияны ішкі нарықта да, экспорттық әлеует тұрғысынан да экономикалық жағынан тиімді етеді.

Бесінші бөлім бойынша тұжырым

1. Фармацевтикалық өсімдік субстанциясын әзірлеу — бұл өнімнің сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігіне қойылатын фармакопоялық және нормативтік талаптарға сәйкестендірілген, ғылыми негізделген көпсатылы үдеріс болып табылады. Осы бағытта *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктер негізінде фармацевтикалық субстанцияны стандарттауға арналған кезең-кезеңімен жүргізілетін әдістеме әзірленіп, оны отандық фармацевтикалық өндіріс жағдайларына бейімдеу мүмкіндігі қарастырылды. Аталған әдістеме 2025 жылғы 21 қаңтарда № 53681 авторлық куәлікпен тіркеліп, зияткерлік меншік нысаны ретінде құқықтық қорғауға ие болды.

2. «Fitoleum» ЖШС фармацевтикалық кәсіпорнының плантациясындағы тәжірибелік-өнеркәсіптік учаскелерде жүргізілген зерттеу нәтижелері *A. tianschanica* түрін мәдени жағдайда өсірудің биологиялық және агротехникалық негіздерін кешенді түрде айқындауға мүмкіндік берді. Фармацевтикалық мақсатта сапалы өсімдік шикізатын алуды қамтамасыз ету үшін тұқымның стратификациясы, субстрат құрамы, тыңайтқыштардың түрлері мен суару тәртібі сияқты агротехникалық факторлардың әсері GACP стандарты талаптарына сәйкес жан-жақты бағаланды. Зерттеу барысында өсімдіктің онтогенезінің барлық негізгі сатылары – латенттік, виргинильді және генеративті кезеңдері толық сипатталды. Биогумус қолданылған жағдайда көшеттердің тіршілікке бейімделу деңгейі мен өсу қарқыны ең жоғары нәтижелермен сипатталды (86 %). Алынған ғылыми деректер *A. tianschanica* түрінен фармацевтикалық субстанция алуға қажетті тұрақты шикізат базасын қалыптастыру үшін өсімдікті мәдени жағдайда өсіру технологиясын енгізудің тиімділігін растайды. Зерттеу қорытындысы бойынша «Тянь-шань адонисін өсіру, жинау, кептіру және сақтау» стандартты операциялық рәсімі мен «Тянь-Шань адонисінің шөбінен өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алу» бойынша технологиялық регламент әзірленді және аталған кәсіпорын тарапынан бекітілді.

3. Жүргізілген зерттеу нәтижесінде *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінің жер үсті бөлігінен алынатын дәрілік шикізатты жинау, кептіру және сақтау технологиясы ғылыми тұрғыдан негізделді. Флавоноидтардың ең жоғары мөлшері гүлдену мен жеміс салу кезеңінде тіркеліп, кептірудің тиімді температурасы 50–60 °C аралығы деп анықталды, бұл режимде олардың ыдырауы 4 %-дан аспады (салыстыру үшін ауа-көлеңкелі кептіруде – 18 %). Вакуумды дегидраторларды қолдану және жинау мен кептіру арасындағы уақытты 6 сағаттан аспай шектеу биологиялық белсенді қосылыстардың тұрақтылығын сақтауға мүмкіндік берді. 1000 г көлемдегі крафт-қағазда сақталған субстанциялардың 24 айлық жарамдылық мерзімі ғылыми түрде негізделді.

4. *A. tianschanica* негізіндегі өсімдік фармацевтикалық субстанциясын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі бұл өнімнің өндірістік тиімділігі жоғары әрі коммерциялық тұрғыдан жүзеге асыруға қолайлы екенін көрсетті. 500 дана өнімге есептелген талдау нәтижесінде толық өзіндік құны 20 235,04 теңгені құрап, 15 % рентабельділікпен есептелген ең төменгі сату бағасы 23 270,52 теңге деңгейінде айқындалды.

Сонымен, жүргізілген зерттеулердің нәтижелері *A. tianschanica* негізінде дәрілік заттар өндіруге арналған отандық өсімдік субстанциясын фармацевтикалық нарыққа ұсынуға негіз болды. Культивацияның оң нәтижелері тұрақты шикізат базасын қалыптастыру мүмкіндігін көрсетіп, субстанцияның сапасы мен экономикалық тиімділігі оның өндірістік енгізілу әлеуетін дәлелдеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Әдеби шолу нәтижелері *Adonis* L. туысына жататын өсімдіктердің морфологиялық, химиялық, фармакологиялық және агробиологиялық ерекшеліктерін жүйелеуге мүмкіндік берді. Зерттеу нысаны ретінде алынған *A. aestivalis* түрі шектеулі деректермен ғана сипатталған болса, *A. tianschanica* - қазіргі ғылыми әдебиеттерде іс жүзінде зерттелмеген. Осыған байланысты, аталған екі түрді тереңірек зерттеу қажеттігі анық негізделді.

2. Фармацевтикалық өсімдік субстанциясын әзірлеу — бұл өнімнің сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігіне қойылатын фармакопоялық және нормативтік талаптарға сәйкестендірілген, ғылыми негізделген көпсатылы үдеріс болып табылады. Осы бағытта *Adonis* L. туысына жататын өсімдіктер негізінде фармацевтикалық субстанцияны стандарттауға арналған кезең-кезеңімен жүргізілетін әдістеме әзірленіп, оны отандық фармацевтикалық өндіріс жағдайларына бейімдеу мүмкіндігі қарастырылды. Аталған әдістеме 2025 жылғы 21 қаңтарда № 53681 авторлық куәлікпен тіркеліп, зияткерлік меншік нысаны ретінде құқықтық қорғауға ие болды.

3. *A. tianschanica* мен *A. aestivalis* түрлері макро- және микроскопиялық құрылымы бойынша бір-бірінен айқын ерекшеліктері анықталды. Зерттеу нәтижелері бойынша қарастырылған екі түрдің құрамындағы жүрек гликозидтерінің концентрациясы фармакопоялық түрмен (*A. vernalis*) салыстырғанда айтарлықтай төмен деңгейде екені анықталды (*A. tianschanica* - 0.0002 ± 0.001 % және *A. aestivalis* - 0.00017 ± 0.002 %). Бұл дерек оларды жүрек гликозидтерінің перспективалы көзі ретінде қарастыруға негіз бермейді. Флавоноидтар мен басқа да полярлы метаболиттерді тиімді экстракциялау мақсатында су, 50 % және 96 % этанол сияқты еріткіштердің экстракциялық қабілеті салыстырылды. Алынған сығындылардың химиялық құрамы HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен анықталды. Зерттеу нәтижелері 50 % этанолдың флавоноидтар алу үшін әмбебап және тиімді экстрагент екенін көрсетті. Хроматографиялық талдау негізінде *A. tianschanica* үлгісінде 27, ал *A. aestivalis* үлгісінде 21 қосылыс идентификацияланды. Екі зерттелген түрдің де химиялық құрамының негізін флавоноидтар құрап, олардың арасында кемпферол, кверцетин және изокверцитрин туындылары басым болды. Сонымен қатар, жүрек гликозидтері тобына жататын строфантин мен цимариннің іздік мөлшерлері, сондай-ақ алкалоидтар тобының өкілі ретінде эмбелин қосылысы анықталды. Екі үлгіде де бес атомды спирт — адонитолдың жоғары концентрациясы тіркелді, бұл қосылыс *Adonis* L. туысына тән хемотаксономиялық маркер ретінде қарастырылады.

4. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінен алынған фармацевтикалық субстанцияларды стандарттау кезінде биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) сандық анықтау флавоноидтар мен адонитолдың жиынтық мөлшерін есепке ала отырып жүргізілді. Флавоноидтардың жалпы мөлшерін анықтау изокверцитринге қайта есептеу арқылы жүзеге асырылып, әдістің валидациясы ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісімен жүргізілді. Алынған спектрлік деректер

флавоноидтар кешенінің жұтылу спектрі мен таза изокверцитриннің спектрінің сәйкес жағдайларда толық ұқсас екендігін көрсетті. Жұтылу максимумының мәні ($\sim\lambda = 410$ нм) стандартпен үйлесім тапты, бұл қолданылған әдістің флавоноидтарды селективті түрде анықтаудағы тиімділігін және жарамдылығын растайды. Өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу 24 ай бойы стандартталған ұзақ мерзімді сақтау жағдайында жүргізіліп, әрбір субстанция үш тәуелсіз серияда 1000 г мөлшермен қағаз қаптамаларға буып-түйілді.

5. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінің су-этанолды сығындыларына жүргізілген жедел және жеделге жуық уыттылықты зерттеу нәтижелері олардың салыстырмалы түрде төмен уыттылыққа ие және пероральды енгізу үшін қауіпсіз екенін көрсетті. LD₅₀ мәндері бойынша *A. tianschanica* сығындысы – 2853,7 мг/кг, ал *A. aestivalis* сығындысы – 5012,8 мг/кг құрап, ЭЫДҰ (OECD) критерийлері бойынша тиісінше IV және V уыттылық класына жатқызылды. Гистоморфологиялық зерттеулер бауыр, бүйрек және жүрек тіндерінде айтарлықтай патологиялық өзгерістердің жоқтығын көрсетті, бұл зерттелген сығындылардың биологиялық қауіпсіздігін жан-жақты растады. RAW 264.7 макрофаг жасуша желісінде жүргізілген *in vitro* зерттеу нәтижелері *A. tianschanica* сығындысы үшін 50 мкг/мл дейін, ал одан бөлінген изокверцитрин үшін 100 мкМ дейінгі концентрация аралығында цитоуытты әсер байқалмағанын көрсетті. Барлық зерттелген концентрациялар жағдайында жасушалардың тіршілік қабілеті 85 %-дан жоғары деңгейде сақталып, бұл қосылыстардың иммундық жасушалармен жоғары биологиялық үйлесімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдейді. *A. tianschanica* сығындысы мен изокверцитриннің қабынуға қарсы әсері LPS-пен индуцирленген макрофагтар моделінде зерттелді. Нәтижесінде азот тотығы (NO) және қабыну цитокиндерінің – IL-6, TNF- α және IL-1 β – түзілуі сенімді түрде төмендегені анықталды. *A. tianschanica* сығындысы NO өнімін 24,5 %-ға, ал IL-6 деңгейін 60 %-ға дейін төмендетті. Изокверцитриннің әсері анағұрлым айқын болып, NO деңгейін 34,3 %-ға, IL-1 β деңгейін 52,7 %-ға төмендетті. Бұл нәтижелер зерттелген заттардың iNOS және қабыну цитокиндерінің экспрессиясын тежеу арқылы қабыну каскадына әсер ете алатынын көрсетеді. *A. aestivalis* сығындысының антиоксиданттық белсенділігі DPPH, ABTS және CUPRAC әдістері арқылы зерттелді. IC₅₀ мәндері сәйкесінше $14,07 \pm 0,10$ мкг/мл (DPPH) және $10,75 \pm 0,11$ мкг/мл (ABTS) құрады, ал CUPRAC әдісі бойынша $A_{0.5} = 45,00 \pm 0,88$ мкг/мл болды. Бұл көрсеткіштер сығындының жоғары антиоксиданттық қасиетке ие екенін және оның құрамында биологиялық белсенді полифенолдық қосылыстар, соның ішінде изокверцитрин флавоноиды бар екенін айқындайды.

6. «Fitoleum» ЖШС фармацевтикалық кәсіпорнының плантациясындағы тәжірибелік-өнеркәсіптік учаскелерде жүргізілген зерттеу нәтижелері *A. tianschanica* түрін мәдени жағдайда өсірудің биологиялық және агротехникалық негіздерін кешенді түрде айқындауға мүмкіндік берді. Биогумус қолданылған жағдайда көшеттердің тіршілікке бейімделу деңгейі мен өсу қарқыны ең жоғары нәтижелермен сипатталды (86 %). Алынған ғылыми деректер *A. tianschanica* түрінен фармацевтикалық субстанция алуға қажетті

тұрақты шикізат базасын қалыптастыру үшін өсімдікті мәдени жағдайда өсіру технологиясын енгізудің тиімділігін растайды. Зерттеу қорытындысы бойынша «*Adonis tianschanica* түрін өсіру, жинау, кептіру және сақтау» стандартты операциялық рәсімі мен «Тянь-шань адонисінің шөбінен өсімдік фармацевтикалық субстанция алу» бойынша технологиялық регламент әзірленді және аталған кәсіпорын тарапынан бекітілді. *A. tianschanica* негізіндегі өсімдік фармацевтикалық субстанциясын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі бұл өнімнің өндірістік тиімділігі жоғары әрі коммерциялық тұрғыдан жүзеге асыруға қолайлы екенін көрсетті. 10 000 дана өнімге есептелген талдау нәтижесінде толық өзіндік құны 11 433 600,00 теңгені құрап, 10 % рентабельділікпен есептелген ең төменгі сату бағасы 1257,70 теңге деңгейінде айқындалды. Импорттық аналогтардың (фитошайлар мен фитосубстанциялар) нарықтық құны 1000 г үшін 2000-2500 теңге аралығында екені ескерілген жағдайда, жергілікті өсімдік шикізаты мен бейімделген технологияларды қолдану арқылы өнімнің ішкі нарықтағы да, экспорттық бағыттағы да бәсекеге қабілеттілігі жоғары болатыны дәлелденді.

Сонымен, жүргізілген кешенді ғылыми зерттеулер нәтижесінде *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінен алынған фармацевтикалық субстанциялар морфологиялық және анатомиялық диагностикалық белгілері, фармакопоялық талаптарға сай сапа көрсеткіштері, сондай-ақ биологиялық белсенді заттардың сандық құрамдары негізінде жан-жақты сипатталып, ғылыми тұрғыда негізделген түрде стандартталды. Бұл нәтижелер *A. tianschanica* негізінде дәрілік заттар өндіруге арналған отандық өсімдік субстанциясын фармацевтикалық нарыққа ұсынуға негіз болды. Культивацияның оң нәтижелері тұрақты шикізат базасын қалыптастыру мүмкіндігін көрсетіп, субстанцияның сапасы мен экономикалық тиімділігі оның өндірістік енгізілу әлеуетін дәлелдеді.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Президент Республики Казахстан. Указ от 30 июля 2024 г. № 611 «Об утверждении Национального плана развития Республики Казахстан до 2029 года и признании утратившими силу некоторых указов Президента Республики Казахстан» // Информационно-правовая система «Әділет». // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U2400000611> 13.05.2025.
- 2 Orhan I. E. Adonis sp., Convallaria sp., Strophanthus sp., Thevetia sp., and Leonurus sp. -cardiotonic plants with known traditional use and a few preclinical and clinical studies / Orhan, I. E., Gokbulut, A., and Senol, F. S. // Curr. Pharm. Design. – 2017. – P. 1051–1059.
- 3 The plant list / The Plant List, 2013. // <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=adonis> / 12.03.2020.
- 4 Орынбекова С.О., Келеке А.С., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н. Перспективное лекарственное растение – *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch // Инновации в здоровье нации: VI Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. уч. (14-15 ноября, 2018). – СПб., 2018. – С. 268-270.
- 5 Сиротин А.А., Сиротина С.С. Адонисы: учебно-методическое пособие; «Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Белгород, 2012. – С.212-215
- 6 Shang X., Miao X., Yang F. The Genus Adonis as an important cardiac folk medicine: a review of the ethnobotany, phytochemistry and pharmacology et al. // Front. Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – Article 25. – P. 19.
- 7 Kuroda M., Kubo S., Masatani D., Matsuo Y., Sakagami H., Mimaki Y. Aestivalosides A-L, twelve pregnane glycosides from the seeds of *Adonis aestivalis* // PHYTOCHEMISTRY. – 2018. – Vol.150. – P. 75-84.
- 8 Kubo S., Kuroda M., Matsuo Y., Masatani D., Sakagami H., Mimaki Y. New Cardenolides from the Seeds of *Adonis aestivalis* // CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN. – 2012. – Vol. 60, Issue 10. – P. 1275-1282.
- 9 Худоногова Е. Г. Биоморфологические особенности адониса сибирского (*Adonis Sibirica* Patr. ex Ledeb.) на территории иркутской области // Сельскохозяйственная биология. – 2012. – Т. 47, № 2. – С. 80-86.
- 10 Отрадных И.Г., Съедина И.А., Кокорева И.И. Популяционные и морфологические особенности редкого вида *Adonis tianschanica* (Adolf) Lipsch. (Ranunculaceae) // Проблемы ботаники Южной Сибири и Монголии. – 2015. – С. 280-283.
- 11 Sultangazina G.J., Kuprijanov A.N., Kuprijanov O.A., Beyshov R.S. Coenoflora of *Adonis vernalis* L. in Northern Kazakhstan // Bulletin of The National Academy of Sciences of The Republic of Kazakhstan. – 2020. – Issue 1. – P. 33-41.
- 12 Kropf M., Bardy K., Hohn M., Plenk K. Phylogeographical structure and genetic diversity of *Adonis vernalis* L. (Ranunculaceae) across and beyond the Pannonian region // Flora. – 2020. –262 p.
- 13 Папина О.Н., Фотьева Н.С. Сезонное развитие адониса пушистого (*Adonis villosa* Ledeb.) в условиях интродукции // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2008. – С. 23-30.

- 14 Булыгина Н. Н., Кашин А. С. Исследование способности к апомиктичному способу репродукции у *Trollius europaeus* L., *Adonis wolgensis* Stev. Ex DC и *Anemonoides ranunculoides* Holub. (Ranunculaceae) // Бюллетень Ботанического Сада Саратовского Государственного Университета. – 2013. – № 11. – С.184-191.
- 15 Серегин А. П. (ред.) Цифровой гербарий МГУ: – М.: МГУ, 2020. // <https://plant.depo.msu.ru/> 07.04.2020.
- 16 Pauli Gf. Adoligos, oligosaccharides of rare sugars from *Adonis-aleppica* // Journal of Natural Products. – 1995. – Vol. 58. – Issue 4. – P. 483-494.
- 17 Pauli Gf., Junior P., Berger S., Matthiesen U. Alepposides, cardenolide oligoglycosides from *Adonis-aleppica* // Journal of Natural Products. – 1993. – Vol. 56. – Issue 1. – P. 67-75.
- 18 Park D.W.; Ham Y.M.; Lee Y-G.; et al. Multioside, an active ingredient from *adonis amurensis*, displays anti-cancer activity through autophagosome formation // Phytomedicine. – 2019. – Vol. 65. – 9 p.
- 19 Kandemir A., Igci B.K., Aytac Z., Fisne A. Contributions to the Systematics of the Genus *Adonis* L. (Ranunculaceae) in Turkey // Gazi University Journal of Science. – 2019. – Vol. 32. – Issue 4. – P. 1105-1111.
- 20 Di Pietro R., Pelino G., Stanisci A., Blasi C. Phytosociological features of *Adonis distorta* and *Trifolium noricum* subsp *praetutianum*, two endemics of the Apennines // Acta Botanica Croatica. – 2008. – Vol. 67. – Issue 2. – P. 175-200.
- 21 Di Cecco V., Catoni R., Puglielli G., Di Martino L., Frattaroli A.R., Gratani L. Ecophysiology of *Adonis distorta*, a high-mountain species endemic of the Central Apennines // Lazaroa. – 2018. – Vol. 37. – P. 125-134.
- 22 Kolodziejek J. Seed Dormancy in Cereal Weed *Adonis flammea* Jacq. (Ranunculaceae) // Journal of Agricultural Science and Technology. – 2018. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 109-120.
- 23 Izumi-Nakaseko H., Li W., Cao X. et al. In vivo and in vitro effects of *Adonis mongolica* (Ranunculaceae) on cardiovascular system of guinea pigs // Journal of Pharmacological Sciences. – 2016. – Vol. 130. – Issue 3. – 118 p.
- 24 Son D.C., Kim Y.Y., Park B.K., Lee B.S., Chang K.S. An updated checklist of *Adonis* (Ranunculaceae) from Korea, with a new locality record for *Adonis multiflora* // Journal of Asia-Pacific Biodiversity. – 2018. – Vol. 11. – Issue 3. – P. 462-467.
- 25 Baek Y.S., Jung J.W., Lee S.H., Baek N.I., Park J.H. A new pregnane hexaglycoside from *Adonis multiflora* // Journal of The Korean Society for Applied Biological Chemistry. – 2015. – Vol. 58. – Issue 6. – P. 895-899.
- 26 Jung J.W., Baek N.I., Hwang-Bo J Two New Cytotoxic Cardenolides from the Whole Plants of *Adonis multiflora* Nishikawa & Koki Ito // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – Issue 11. – P. 20823-20831.
- 27 Li Y., Zheng C.S., Zhao Z.H. Characterization of *Phoma adonidicola* causing a spot blight on *Adonis palaestina* // European Journal of Plant Pathology. – 2013. – Vol. 137. – Issue 1. – P. 127-136.

- 28 Horibata S., Hasegawa S.F., Kudo G. Cost of reproduction in a spring ephemeral species, *Adonis ramosa* (Ranunculaceae): Carbon budget for seed production // *Annals of Botany*. – 2007. – Vol. 100. – Issue 3. – P. 565-571.
- 29 Hossein-Pour A., Karahan F., Ilhan E., Ilcim, A; Haliloglu, K Genetic structure and diversity of *Adonis* L. (Ranunculaceae) populations collected from Turkey by inter-primer binding site (iPBS) retrotransposon markers // *Turkish Journal of Botany*. – 2019. – Vol. 43. – Issue 5. – P. 585-596.
- 30 Joubert J. P. J. Cardiac glycosides // *Toxicants of plant origin*. – CRC Press, 2023. – C. 61-96.
- 31 Fürst R., Zündorf I., Dingermann T. New knowledge about old drugs: the anti-inflammatory properties of cardiac glycosides // *Planta Medica*. – 2017. – T. 83, №. 12/13. – C. 977-984.
- 32 Joubert J. P. J. Cardiac glycosides // *Toxicants of plant origin*. – CRC Press, 2023. – C. 61-96.
- 33 Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 458 с.
- 34 Bartnik M., Facey P. Glycosides // *Pharmacognosy*. – Academic Press, 2024. – C. 103-165.
- 35 DagerAlbalawi M. A. Chemistry, spectroscopic characteristics and biological activity of natural occurring cardiac glycosides // *IOSR J. Biotechnol. Biochem*. – 2016. – T. 2. – C. 20-35.
- 36 Soto-Blanco B. Cardiac Glycosides // *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. – Cham : Springer International Publishing. - 2022. – C. 410-414.
- 37 Soto-Blanco B. Herbal glycosides in healthcare // *Herbal biomolecules in healthcare applications*. – Academic Press. - 2022. – C. 239-282.
- 38 Akera T. Effects of cardiac glycosides on Na⁺, K⁺-ATPase // *Cardiac Glycosides: Part I: Experimental Pharmacology*. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1981. – C. 287-336.
- 39 Akera T. Effects of cardiac glycosides on Na⁺, K⁺-ATPase // *Cardiac Glycosides: Part I: Experimental Pharmacology*. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1981. – C. 287-336.
- 40 Lee K. S. et al. Studies on the mechanism of cardiac glycoside action // *Biochemical Pharmacology*. – 1970. – T. 19. – C. 1055-1069.
- 41 Babula P. et al. From Na⁺/K⁺-ATPase and cardiac glycosides to cytotoxicity and cancer treatment // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. – 2013. – T. 13, №. 7. – C. 1069-1087.
- 42 Winnicka K., Bielawski K., Bielawska A. Cardiac glycosides in cancer research and cancer therapy // *Acta Pol Pharm*. – 2006. – T. 63, №. 2. – C. 109-115.
- 43 Newman R. A. et al. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents // *Molecular interventions*. – 2008. – T. 8, №. 1. – 36 c.
- 44 Calderón-Montaña J. M. et al. Evaluating the cancer therapeutic potential of cardiac glycosides // *BioMed research international*. – 2014. – T. 2014, №. 1. – C. 1-9.
- 45 Morsy N. Cardiac glycosides in medicinal plants // *Aromatic and Medicinal Plants—Back to Nature*; Intechopen: London, UK. – 2017. – C. 29-45.
- 46 Erdogan Orhan I. et al. *Adonis* sp., *Convallaria* sp., *Strophanthus* sp., *thevetia*

sp., and *Leonurus* sp.-cardiotonic plants with known traditional use and a few preclinical and clinical studies // *Current Pharmaceutical Design*. – 2017. – T. 23, №. 7. – C. 1051-1059.

47 Patel S. Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart ailments and cancer management // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – T. 84. – C. 1036-1041.

48 Kreis W., Müller-Uri F. Biochemistry of sterols, cardiac glycosides, brassinosteroids, phytoecdysteroids and steroid saponins // *Annual Plant Reviews Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. – 2010. – Vol.40. – C. 304-363.

49 Theurer C. et al. Glycosylation in cardenolide biosynthesis // *Primary and Secondary Metabolism of Plants and Cell Cultures III: Proceedings of the workshop held in Leiden, The Netherlands, 4–7 April 1993*. – Springer Netherlands. - 1995. – P. 327-335.

50 Shikov A. N. et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications // *Journal of ethnopharmacology*. – 2014. – T. 154, №. 3. – C. 481-536.

51 Krenn L., Kopp B. Bufadienolides from animal and plant sources // *Phytochemistry*. – 1998. – T. 48, №. 1. – C. 1-29.

52 Jha S. Bufadienolides // *Phytochemicals in Plant Cell Cultures*. – 1988. – C. 179-191.

53 Junginger M., Wichtl M. New Cardenolide Glycosides and Adenosine from *Adonis vernalis* // *Planta medica*. – 1989. – T. 55, №. 01. – C. 107-107.

54 Latté K. P. *Adonis vernalis* L. das frühlingssadonisröschen // *Z. Phytother.* – 2018. – T. 39. – C. 45-51.

55 Genkina G. L. et al. Spectrophotometric determination of the cardenolides in the epigeal part of *Adonis chrysocyathus* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1972. – T. 8, №. 6. – C. 728-730.

56 Komissarenko N. F. et al. Chemical investigation of *Adonis turkestanicus* // *Rastitel'nye Resursy*. – 1973. - Vol. 9, № 4. – P. 532-535.

57 Evdokimov P. K. Composition of *Adonis leiosepala* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1979. – T. 15, №. 5. – C. 653-653.

58 Plant *Adonis mongolica* in Guinea Pigs in vivo and in vitro // *Toho Journal of Medicine*. – 2017. - Vol. 3, № 4. – P. 31-41.

59 Zhang X. Y. et al. Complete chloroplast genome of *Adonis pseudoamurensis* WT Wang (Ranunculaceae) // *Mitochondrial DNA Part B*. – 2023. – T. 8, №. 9. – C. 981-984.

60 Taherkhani M. Evaluation of Antioxidant activity, Total phenolic and Flavonoid content of the extract of *Adonis aestivalis* L. collected from Lorestan Province // *Applied Biology*. – 2016. – T. 6, №. 23. – C. 33-41.

61 Drozd G. A. et al. Vitexin—A new flavone glycoside of *Adonis vernalis* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1971. – T. 7, №. 4. – C. 506-506.

62 Chang C. S. et al. Flavonoids chemistry of the *adonis amurensis* complex in eastern Asia // *Forest Science and Technology*. – 2008. – T. 4, №. 1. – C. 5-13.

63 Jin Y. J. et al. Bioactive chemical constituents of *Adonis amurensis* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2022. – T. 58, №. 1. – C. 116-118.

64 Üçüncü O. et al. Biological activities and phytochemical screening of ethanol

extracts from *Adonis paryadrica* (Ranunculaceae) // *Farmacia*. – 2020. – T. 68, №. 6. – P. 1062-1068.

65 Guo X. et al. Phytochemical profiling and antioxidant, enzyme-inhibitory, and toxic activities of extracts from *Adonis ramosa* Franch // *Natural Product Research*. – 2023. – T. 37, №. 13. – C. 2269-2273.

66 Pauli G. F., Junior P. Phenolic glycosides from *Adonis aleppica* // *Phytochemistry*. – 1995. – T. 38, №. 5. – C. 1245-1250.

67 Heyl F. W., Hart M. C., Schmidt J. M. An examination of the leaves of *Adonis vernalis* // *Journal of the American Chemical Society*. – 1918. – T. 40, №. 2. – C. 436-453.

68 Katz A., Reichstein T. Glycosides and aglycons; adonitoxin, the second strong cardiac glycoside from *adonis vernalis* // *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. – 1947. – T. 22, №. 7-8. – C. 437-459.

69 Deng S. H., Li C. T., He G. B. Cardiogenic action of a glycosidal substance obtained from *Adonis brevistyla* French // *Acta pharmaceutica Sinica*. – 1963. – T. 10. – C. 677-680.

70 Woods L. W. et al. Evaluation of the toxicity of *Adonis aestivalis* in sheep // *Veterinary Record*. – 2011. – T. 168, №. 2. – C. 49-49.

71 Maham M., Sarrafzadeh-Rezaei F. Cardiovascular effects of *Adonis aestivalis* in anesthetized sheep // *Veterinary Research Forum: an International Quarterly Journal*. – 2014. – T. 5, №. 3. – 193 p.

72 Tooba Lateef T. L. et al. Antihyperlipidemic effect of *Adonis vernalis*. // *Acta pharmaceutica* – 2012. – T. 10. – C. 47-51.

73 Karahan F. et al. Comparative study on phytochemical profiles, antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activities of *adonis* species from Turkey // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – T. 56, №. 5. – C. 667-678.

74 Dai L. et al. The Nutritional Properties, Chemical Compositions, and Functional Characteristics of the Aerial Parts of *Adonis coerulea* // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – T. 9. – 850714 p.

75 Cüce M. Antioxidant and antimicrobial activities of methanol extracts from *Adonis paryadrica* (Ranunculaceae)—a critically endangered endemic species growing in the Turkish flora // *International Journal of Secondary Metabolite*. – 2023. – T. 10, №. 1. – C. 147-157.

76 Mohadjerani M., Tavakoli R., Hosseinzadeh R. Fatty acid composition, antioxidant and antibacterial activities of *Adonis wolgensis* L. extract // *Avicenna Journal of Phytomedicine*. – 2014. – T. 4, №. 1. – C. 108-115

77 Han H. S. Anticancer Effects of the Extracts of *Adonis multiflora* // *Korean Journal of Plant Resources*. – 2015. – T. 28, №. 5. – C. 561-567.

78 You Y. J., Kim Y., Ahn B. Z. Chemical constituents of *Adonis amurensis* and their inhibition of tube-like formation of HUVE Cells // *Proceedings of the PSK Conference*. – The Pharmaceutical Society of Korea, 2000. – C. 179.3-180.

79 Hosseini M., Taherkhani M., Ghorbani Nohooji M. Introduction of *Adonis aestivalis* as a new source of effective cytotoxic cardiac glycoside // *Natural product research*. – 2019. – T. 33, №. 6. – C. 915-920.

80 Abd-Alla H. I. et al. Potential protein antiglycation, antiproliferation, and in

silico study on the antidiabetic enzymes of bioactive metabolites from *Adonis microcarpa* DC and their ADMET properties // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2021. – Т. 12, №. 1. – С. 106-119.

81 Maoka T. et al. Anti-oxidative, anti-tumor-promoting, and anti-carcinogenic activities of adonirubin and adonixanthin // *Journal of Oleo Science*. – 2013. – Т. 62, №. 3. – С. 181-186.

82 Государственная фармакопея Республики Казахстан : в 3 т. – Алматы : изд. дом «Жибек жолы», 2008–2014. – Т. 1. – 592 с.; Т. 2. – 804 с.; Т. 3. – 872 с.

83 Государственная Фармакопея Союза Советских Социалистических Республик. – Изд. 11-е. – М.: «Медицина», 1990. – Вып.2. – С. 300-303.

84 Indian Pharmacopoeia. – 6th edition. – Indian Pharmacopoeia Commission, 2010. – Vol. 3. - С. 114-116.

85 Pharmacopée française. 11e edition. / droit d'auteur ANSM, 2017. // www.ansm.sante.fr 12.03.2020.

86 United States Pharmacopeia. – 39th edition. – The United States Pharmacopeial Convention, 2016. – P. 3487-3495.

87 European Pharmacopoeia. – 8th edition. – Council of Europe, 2014. – 3655 p.

88 Pharmacopoeia Of The People's Republic Of China. – People's Medical Publishing House. Beijing, 2015. – Vol. 5. – P.211-213

89 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний гонтр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4—. Харків: Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2011. — 540 с.

90 British Pharmacopoeia. – London. - 2014. – P. 10962.

91 Государственная фармакопея Российской Федерации [Фармакопея; Электронный ресурс]. – XIV изд. – В 4 т. – Москва : Федеральная электронная медицинская библиотека, 2011-2020. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (дата обращения: 12.03.2020).

92 Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Контроль качества фармацевтических субстанций [Фармакопея] / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск : Минский гос. ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. – Т. 1-3. – 2293 с.

93 Japanese Pharmacopoeia [Фармакопея]. – 17-е изд. – Токио : Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии, 2016. – 2131 с.

94 Homoeopathic Pharmacopoeia of India [Фармакопея]. — Combined volume I–IX. – New Delhi, 2016. – 2293 с.

95 German Homoeopathic Pharmacopoeia [Фармакопея]. – 10-е изд. – Штутгарт : Medpharm Scientific, 2013.

96 Kreis W. The foxgloves (*Digitalis*) revisited // *Planta Med*. — 2017. — Т. 83. – С. 962–976.

97 Shang X.F. et al. The Genus *Adonis* as an Important Cardiac Folk Medicine: A Review of the Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – Vol.10. - Article 25. - 19 p.

98 Lofton A. Encyclopedia of Toxicology (Second Edition). – 200. - P.719-720.

- 99 Ohara M., Araki K., Yamada E., Kawano S. Life-history monographs of Japanese plants. 6: *Convallaria keiskei* Miq. (Convallariaceae) // Plant Species Biology. – 2006. – Т. 21. – С. 119–126.
- 100 Tobyn G., Denham A., Whitelegg M. Medical Herbs. – Oxford: Churchill Livingstone Elsevier, 2011. – С. 155–164.
- 101 Кароматов И.Д., Аминова Л. Олеандр как лекарственное средство // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». - 2017. - №3. - С. 111-123
- 102 Mulula A., Ntumba K., Mifundu M.M., Taba K.M. Phytochemical screening, antibacterial and antioxidant activities of aqueous and organics stem extracts of *Strophanthus hispidus* DC. // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (IJPSR). – 2017. – Vol. 8, № 1. – С. 95–100.
- 103 Лосева И.В. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование. – Учебно-методическое пособие. – Караганда. – 2008. – 110 с.
- 104 Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов. Кн. 1. Интродукция, фармакогнозия и технология возделывания новых лекарственных растений [Сборник статей] / под ред. С. М. Адекенова. – Алматы : Гылым, 2004. – 208 с.
- 105 Сиротин А. А., Сиротина Л. В., Сиротина С. С. Интродукция адониса летнего как источника астаксантина // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2008. – Т. 2, №. 2. – С. 31-34.
- 106 Сиротин А. А., Дейнека В. И., Сиротина С. С. Разработка элементов технологии возделывания и исследование этапов органогенеза Адониса летнего (*Adonis aestivalis* L.) как источника астаксантина // Региональные геосистемы. – 2009. – Т. 9, №. 11 (66). – С. 30-39.
- 107 Саидова Н.В. Влияние эколого-ценотических условий на структуру и организацию ценопопуляций *Adonis vernalis* L. на территории Республики Татарстан: автореф. дис. ... канд.биол.наук: 03.00.16. – Казань, 2009. – 29 с.
- 108 Zhumagul M. Z. et al. A study of the cenopopulations and ontogenetic structure of *Adonis wolgensis* in the Akmola region // Bulletin of the Karaganda University “Biology medicine geography Series”. – 2023. – Т. 112, №. 4. – С. 134-141.
- 109 Jung H. H., Kim K. S. Flowering and growth of *Adonis amurensis* as influenced by temperature and photosynthetic photon flux density // Horticulture environment and biotechnology. – 2010. – Т. 51, №. 3. – С. 153-158.
- 110 Wang Y. et al. Potential distribution of the spring ephemeral plant *Adonis amurensis* in Northeast China under future climate change // Ecosphere. – 2023. – Т. 14, №. 5. – 4519 с.
- 111 Nina C. Ex situ conservation of rare medicinal plants in the Botanical Garden (Institute) of Academy of Sciences of Moldova // Acta Horti Bot. Bucurest. – 2013. – Т. 40. – С. 43-48.
- 112 Дагвадоржийн М. Биологическое обоснование введения в культуру адониса монгольского - *Adonis mongolica* Sim.: автореф. дис. ...канд. биол.наук: 03.00.05. – Улан-Батор, 1995. – 29 с.

113 Папина О. Н., Фотьева Н. С. Сезонное развитие адониса пушистого (*Adonis villosa* Ledeb.) в условиях интродукции // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2008. – №. 1 (2). – С. 23-30.

114 Худоногова Е.Г., Белоусова С.С. Эколого-биоморфологические особенности *Adonis sibirica* Patr. ex Ledeb. На территории Предбайкалья // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2010. – Т. 66, №. 4. – С. 35-39.

115 Прокопьев А. С., Катаева Т. Н. Эколого-биологические особенности *Adonis arvensis* L. (*Ranunculaceae*) на юге Томской области // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2024. – №. 1. – С. 32-41.

116 Методы контроля. Химические факторы. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище: руководство Р 4.1.1672-03. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

117 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. В 2 ч. / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.

118 Томилова Т. А. Влияние факторов среды на накопление вторичных метаболитов у растений семейства *Plantaginaceae* // Физиология растений. – 2022. – Т. 69, № 3. – С. 491–498.

119 Krvavych A., Konechna R. Optimization of parameters of the extraction process of biologically active substances of grass *Adonis vernalis* // Technology audit and production reserves. – 2021. – Т. 3, №. 3. – 59 с.

120 Park H. J., Kim H. N., Kim C. Y. и др. Synergistic Protection by Isoquercitrin and Quercetin against Glutamate-Induced Oxidative Cell Death in HT22 Cells via Activating Nrf2 and HO-1 Signaling Pathway: Neuroprotective Principles and Mechanisms of *Dendropanax moribifera* Leaves // Antioxidants. – 2021. – Т. 10. – С. 554. – DOI: 10.3390/antiox10040554.

121 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2) [Руководящий документ]. — Женева : International Conference on Harmonisation, 2003. – 24 с.

122 Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств и медицинских изделий: Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25 августа 2015 года № 680 / РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан» Министерства юстиции Республики Казахстан, 2012. // http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500012133_12.03.2024.

123 Ali Esmail Al-Snafi *Adonis aestivalis*: pharmacological and toxicological activities - A review // Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology. - 2016. - Vol 6, Issue 2. - С. 96-102.

124 Parasuraman S. Toxicological screening // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 74–79. – DOI: 10.4103/0976-500X.81895.

- 125 Ebbo A. A., Sani D., Suleiman M. M. и др. Acute and sub-chronic toxicity evaluation of the crude methanolic extract of *Diospyros mespiliformis* Hochst. ex A. DC. (Ebenaceae) and its fractions // *Toxicology Reports*. – 2020. – Т. 7. – С. 1138-1144. – DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.08.028.
- 126 Van Miert A. S. Extrapolation of pharmacological and toxicological data based on metabolic weight // *Arch. Exp. Veterinarmed.* – 1989. – Т. 43, № 4. – С. 481-488.
- 127 Woods L. W., Filigenzi M. S., Booth M. C. и др. Summer pheasant's Eye (*Adonis aestivalis*) poisoning in three horses // *Vet Pathol.* – 2004. – Т. 41. – С. 215-220.
- 128 Davies R. L., Whyte P. B. D. *Adonis microcarpa* (pheasants eye) toxicity in pigs fed field pea screenings // *Aust. Vet. J.* – 1989. – Т. 66. – С. 141-143.
- 129 Woods L. W., Puschner B., Filigenzi M. S., Woods D. M., George L. W. Evaluation of the toxicity of *Adonis aestivalis* in sheep // *Veterinary Record*. – 2011. – Т. 168. – С. 49.
- 130 Lee E.H. et al. Isoquercitrin isolated from newly bred Green ball apple peel in lipopolysaccharide-stimulated macrophage regulates NF- κ B inflammatory pathways and cytokines // *3 Biotech.* – 2022. – Vol. 12, № 4. – Article 100. – doi:10.1007/s13205-022-03118-1.
- 131 Li Y. et al. Protective effect of isoquercitrin on UVB-induced injury in HaCaT cells and mice skin through anti-inflammatory, antioxidant, and regulation of MAPK and JAK2-STAT3 pathways // *Photochemistry and Photobiology*. – 2024. – Vol. 100, № 5. – С. 1507–1518. – doi:10.1111/php.13919.
- 132 С.А. Минина, И.Е. Каухова *Химия и технология фитопрепаратов*. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 397-415.
- 133 Худоногова Е.Г., Худоногов И.А., Худоногов А.М. Влияние инфракрасно-конвективно-вакуумного способа сушки на содержание биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье // *Вестник КрасГАУ*. – 2012. – № 5. – С.343-346.
- 134 Куркин В.А. *Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов): для студентов, обучающихся по специальности 060108 (040500) - "Фармация"*. М-во образования и науки Российской Федерации [и др.]. - 2-е изд., перераб. и доп. - Самара: Офорт, 2007. – С. 480-528.
- 135 Евразийская экономическая комиссия. Совет. Технический регламент «О требованиях к безопасности упаковки»: утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016. - № 76. // <https://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depsanmer/regulation/Documents> s 13.05.2024.

ҚОСЫМША А

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігін зерттеу нәтижелері

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальная комиссия по биоэтике	Заключение
	Редакция: 1 Страница 1 из 2	

Заключение

Локальная комиссия по биоэтике
НАО «Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова»

1.	ФИО докторанта	Орынбекова Сауле Оразмуханқызы
2.	Специальность (образовательная программа) докторантуры	8D07201 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»
3.	Период обучения в докторантуре	2018-2021 гг.
4.	Тема диссертации, дата утверждения	Тема: « <i>Adonis L.</i> тұқымдасының кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың теориялық және практикалық аспектілері» Дата утверждения: Приказ №1812 «Об утверждении тем диссертации и научных руководителей PhD докторантов» от 22.11.2018 г.
5.	Данные о научных консультантах – Ф.И.О. (при его наличии), должности и места работы, ученые степени, гражданство	Научные консультанты: - Сакипова З.Б. – д.фарм.н., профессор, декан Школы фармации; - Нургожин Т.С. – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, академик НАН РК. Зарубежный научный консультант: Fabio Boylan – PhD, Ass.Professor school of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin
6.	Объекты исследования	адонис тяньшанский (<i>Adonis tianschanica</i> (Adolf.) Lipsch.) и адонис летний (<i>Adonis aestivalis L.</i>)
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

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігін зерттеу нәтижелері

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Локальная комиссия по биоэтике	Заключение

Результат: 1	
Страница 2 из 2	

9.	Каким образом проводилась защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования (в случае наличия объектов живой природы и среды обитания)?	Защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования проводилась по соблюдению руководств по проведению доклинических исследований лекарственных средств по Миронову А.Н.
----	--	---

Председатель



Шамсутдинова А.Г.

ҚОСЫМША Б

Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын жасаудың толық циклінің әдістемесіне алынған куәлік

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК
2025 жылғы «21» қаңтар № 53681

Автордың (лардың) жөні, аты, әжесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ОРЫНБЕКОВА САУЛЕ ОРАЗМУХАНҚЫЗЫ, САКИПОВА ЗУРИЯ ДДА БЕКТЕМИРОВНА, РАХИМОВА
НАРГІЗ АХМЕТЖАНОВНА**

Авторлық құқық объектісі: **әдеби туынды**

Объектінің атауы: **МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ РАСТИТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
СУБСТАНЦИИ ПОЛНОГО ЦИКЛА**

Объектіні жасаған күні: **17.01.2025**

Құжат түпнұсқасының http://www.kazpatent.kz/nz_dokumenty/kz
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеріле береді <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов



ҚОСЫМША В

Adonis L. туысы өсімдіктерін фитоинтродукциялау әдісіне алынған
пайдалы модельге патент

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН
REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**ПАТЕНТ
PATENT**

№ 7727

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL



(21) 2022/0756.2
(22) 06.09.2022
(45) 13.01.2023

(54) *Adonis L.* тегіне жататын өсімдіктердің фитоинтродукциясының тәсілі
Способ фитоинтродукции растений рода *Adonis L.*
Method of phyto-introduction of plants of the genus *Adonis L.*

(73) Орынбекова Сауле Оразмұханқызы (KZ)
Orynbekova Saule Orazmukhankyzy (KZ)

(72) Сакипова Зүриядда Бектемировна (KZ) Sakipova Zuriyadda Bektemirovna (KZ)
Ибрагимова Лилия Николаевна (KZ) Ibragimova Liliya Nikolayevna (KZ)
Келеке Анель Сатжанқызы (KZ) Keleke Anel Satzhankyzy (KZ)



ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Е. Оспанов
Е. Оспанов
Y. Ospanov

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

ҚОСЫМША Ғ

Adonis tianschanica Adolf. Lipsch. өсімдігін культивациялау әдісін «Fitoleum» ЖШС-не енгізу актісі

г. Алматы

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 1

«28» май 2025 г.

способа культивирования растения *Adonis tianschanica* Adolf. Lipsch.

1. **Наименование:** «Технология культивирования *Adonis tianschanica* Adolf. Lipsch. методом семенного размножения в соответствии правилами GACP»

2. **Название организации:** ТОО «ФитОлеум», г. Есик. ул. М.Маметова. 25.

3. **Область применения:** фармация, технология лекарственных средств.

4. **Основное содержание внедрения,** разработанного в рамках PhD диссертационной работы: Разработка посвящена интродукции *Adonis tianschanica* Adolf. Lipsch. методом семенного и вегетативного размножения с соблюдением требований GACP. В ходе работы была разработана технология, включающая этапы сбора, заготовки и идентификации семян, выбор экспериментального участка на основе анализа почвы и климатических условий, а также проведение агротехнических мероприятий по подготовке почвы и посеву. Посевной материал высевался в установленные сроки с учётом температурного и светового режима, обеспечивающего оптимальные условия для прорастания и роста растений. При достижении определённой стадии развития осуществлялась пересадка рассады, а в случае размножения делением куста — высадка сформированных растений в подготовленные лунки с соблюдением агротехнических параметров.

Применённая методика соответствует требованиям надлежащей практики культивирования и сбора лекарственных растений (GACP) и обеспечивает получение растительного сырья стабильного качества. Проведённый контроль подтвердил соответствие полученного сырья нормативам по содержанию тяжёлых металлов, радионуклидов и пестицидов, установленным Государственной Фармакопеей Республики Казахстан, Европейской фармакопеей и Фармакопеей США.

5. **Формы и методы внедрения:** В рамках реализации разработанной технологии были подготовлены и утверждены технологические карты процесса семенного размножения *A. tianschanica*. Сформированы производственные инструкции и внутренние регламенты, отражающие последовательность агротехнических операций и параметры контроля в соответствии с принципами надлежащей агрокультурной и заготовительной практики (GACP). Документация адаптирована под условия локального производства и обеспечивает соблюдение требований при масштабировании технологии.

6. **Эффективность внедрения:** Внедрение производства полного цикла, соответствующего международным требованиям GACP и GMP, обеспечивает получение растительного сырья и готовых форм лекарственных средств с гарантированными показателями качества, эффективности и безопасности. Технология способствует расширению номенклатуры отечественной фитопродукции, повышению её конкурентоспособности и снижению зависимости от импортных источников сырья. Реализация проекта создаёт предпосылки для выхода казахстанских производителей на международные рынки и укрепления фармацевтической независимости страны.

Директор ТОО «ФитОлеум»

О. В. Сермухамедова

Руководитель отдела фитоинтродукции

В. А. Тышкевич

Руководитель департамента по качеству

И. В. Персверьева

Протокол № от «27» май 2025 г.

«27» май 2025 г.



ҚОСЫМША Д

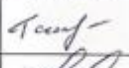
«Тянь-шань адонисін культивациялау, жинау, кептіру және сақтау» стандартты операциялық рәсімі (СОП)

 Fitoleum Since 1992	КУЛЬТИВИРОВАНИЕ, СБОР, СУШКА И ХРАНЕНИЕ АДОНИСА ТЯНЬШАНСКОГО	
СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА		
ФСК – СМК – СОП – КЛР – НИОКР – АТТ – 0029	Версия 01	Страница 1 из 16

«**С**ТВЕРЖДАЮ»
Директор ТОО «ФитОлеум»
Сермухамедова О.В.
_____ 20__ г.



**КУЛЬТИВИРОВАНИЕ, СБОР, СУШКА И ХРАНЕНИЕ
АДОНИСА ТЯНЬШАНСКОГО**

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО с 1-15 стр.	Тышкевич В.А.	«15» <i>май</i> 20 <i>24</i> г.	
	Руководитель ОФИ		
РАЗРАБОТАНО с 1-15 стр.	Келеке А.С.	«17» <i>май</i> 20 <i>24</i> г.	
	Руководитель ОНР		
	Орынбекова С.О. PhD-докторант		

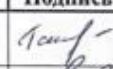
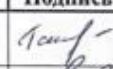
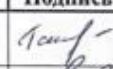
Введение в действие: «*20*» *май* 20*24* г.

Дата пересмотра: «__» _____ 20__ г.

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

ҚОСЫМША Ж

«Тянь-шань адонисі шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алуға технологиялық регламент

 Fitoleum Since 1992	ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПОЛУЧЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ «АДОНИСА ТЯНЬШАНСКОГО ТРАВА»																								
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ																									
НИОКР – ТР – АТТ – 2024	Версия 01	Страница 1 из 15																							
Для служебного пользования. Экз. № 1  «УТВЕРЖДАЮ» Директор ТОО «ФитОлеум» Сермухамедова О.В. (Подпись) _____ 20 ____ г ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПОЛУЧЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ «АДОНИСА ТЯНЬШАНСКОГО ТРАВА» <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 20px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 30%;">Фамилия И.О., должность</th> <th style="width: 20%;">Дата</th> <th style="width: 20%;">Подпись</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: top;"> СОГЛАСОВАНО с 1-15 стр. </td> <td>Тышкевич В.А.</td> <td>« 5 » сентября 20 24г.</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">  </td> </tr> <tr> <td>Руководитель ОФИ</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: top;"> РАЗРАБОТАНО с 1-15 стр. </td> <td>Келеке А.С.</td> <td>« 5 » сентября 20 24г.</td> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">  </td> </tr> <tr> <td>Руководитель ОНР</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Орынбекова С.О.</td> <td>« 5 » сентября 20 24г.</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>PhD-докторант</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> Введение в действие « 06 » сентября 20 24г. Дата пересмотра « » 20 г.				Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись	СОГЛАСОВАНО с 1-15 стр.	Тышкевич В.А.	« 5 » сентября 20 24г.		Руководитель ОФИ		РАЗРАБОТАНО с 1-15 стр.	Келеке А.С.	« 5 » сентября 20 24г.		Руководитель ОНР		Орынбекова С.О.	« 5 » сентября 20 24г.			PhD-докторант		
	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись																						
СОГЛАСОВАНО с 1-15 стр.	Тышкевич В.А.	« 5 » сентября 20 24г.																							
	Руководитель ОФИ																								
РАЗРАБОТАНО с 1-15 стр.	Келеке А.С.	« 5 » сентября 20 24г.																							
	Руководитель ОНР																								
	Орынбекова С.О.	« 5 » сентября 20 24г.																							
	PhD-докторант																								

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

ҚОСЫМША И

«Тянь-шань адонисі шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанциясының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
Сипаттамасы	<i>Adonis tianschanica</i> (Adolf.) Lipsch. көпжылдық шөптесін өсімдігінің гүлдеу кезеңінде, жемістері түсе бастамай тұрып жиналған және кептірілген шөбі.	ҚР МФ, 1-том, жалпы мақала «Дәрілік өсімдіктердің морфологиялық топтарын анықтау»
Идентификация: А. Макроскопия	Нақты деректерге сәйкес	ҚР МФ I, т. 1
В. Микроскопия	Нақты деректерге сәйкес	ҚР МФ I, т. 1
С. ЖЭСХ - флаваноидтар - адонитол	Изокверцитриннің ұсталу уақыты – 17,69 мин Адонитолдың ұсталу уақыты – 1.93 мин	НҚ сәйкес
Бөгде қоспалар	5 %-дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.2
Кептіру кезіндегі масса жоғалту	13,0 %-дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күл	12,0 % -дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I 1-томындағы 5.1.4 жалпы мақала талаптарына сай 4А санатына сәйкес болуы тиіс. Өміршең аэробты микроағзалардың жалпы саны 1 г үлгіде: бактериялар - 10^7 артық емес; ашытқы саңырауқұлақтары - 10^5 артық емес; <i>E. coli</i> – 10^2 -ден (яғни 100-ден) артық емес.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау - флавоноидтардың жалпы мөлшері изокверцитринге есептегенде - адонитол	3.0 % кем емес 1.0 % кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25
Қаптау	Ұнтақталған өсімдік шикізаты түріндегі субстанция ылғалдан, жарықтан және ластанудан қорғайтын крафт-қаптамаларға 1000 г-нан қапталады. Тасымалдау кезінде сақталуын қамтамасыз ету үшін топтық тасымалдау қаптамасын қолдануға рұқсат етіледі.	НҚ сәйкес
Таңбалау	Белгілеудің бекітілген үлгісіне сәйкес қараңыз	НҚ сәйкес
Тасымалдау	ҚР ДСМ бұйрығы № ҚР ДСМ-19, 16.02.2021 ж.	НҚ сәйкес
Сақтау	Жарық пен ылғалдан қорғалған жерде сақтау қажет	НҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы құрал	НҚ сәйкес

ҚОСЫМША К

«Жазғы адонисі шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанциясының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
Сипаттамасы	<i>Adonis aestivalis</i> L. біржылдық шөптесін өсімдігінің гүлдеу кезеңінде, жемістері түсе бастамай тұрып жиналған және кептірілген шөбі.	ҚР МФ, 1-том, жалпы мақала «Дәрілік өсімдіктердің морфологиялық топтарын анықтау»
Сәйкестендіру: А. Макроскопия	Нақты деректерге сәйкес	ҚР МФ I, т. 1
В. Микроскопия	Нақты деректерге сәйкес	ҚР МФ I, т. 1
С. ЖЭСХ - флаваноидтар - адонитол	Изокверцитриннің ұсталу уақыты – 18.01 мин Адонитолдың ұсталу уақыты – 1.81 мин	НҚ сәйкес
Бөгде қоспалар	5 %-дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.2
Кептіру кезіндегі масса жоғалту	13,0 %-дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күл	12,0 % -дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I 1-томындағы 5.1.4 жалпы мақала талаптарына сай 4А санатына сәйкес болуы тиіс. Өміршең аэробты микроағзалардың жалпы саны 1 г үлгіде: бактериялар - 10^7 артық емес; ашытқы санырауқұлақтары - 10^5 артық емес; <i>E. coli</i> – 10^2 -ден (яғни 100-ден) артық емес.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау - флавоноидтардың жалпы мөлшері изокверцитринге есептегенде - адонитол	1.0 % кем емес 1.0 % кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25
Қаптау	Ұнтақталған өсімдік шикізаты түріндегі субстанция ылғалдан, жарықтан және ластанудан қорғайтын крафт-қаптамаларға 1000 г-нан қапталады. Тасымалдау кезінде сақталуын қамтамасыз ету үшін топтық тасымалдау қаптамасын қолдануға рұқсат етіледі.	НҚ сәйкес
Таңбалау	Белгілеудің бекітілген үлгісіне сәйкес қараңыз	НҚ сәйкес
Тасымалдау	ҚР ДСМ бұйрығы № ҚР ДСМ-19, 16.02.2021 ж.	НҚ сәйкес
Сақтау	Жарық пен ылғалдан қорғалған жерде сақтау қажет	НҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Антиоксиданттық құрал	НҚ сәйкес

ҚОСЫМША Л

С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасында оқу үрдісіне енгізу акті

«Утверждаю»
Декан Школы фармации
НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»
Сакипова З.Б.
20 февраля 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 2

г. Алматы

«01» февраля 2023 г.

результатов диссертационной работы Орынбековой Сауле Оразмуханкызы
«Теоретические и практические аспекты получения фитосубстанций из некоторых видов
рода *Adonis L.*»

1. **Наименование:** «Сравнительная оценка фармакопейных требований к лекарственному растительному сырью, содержащему сердечные гликозиды»

2. **Название кафедры:** кафедра фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова».

3. **Область применения:** учебный процесс для подготовки специалистов в области фармации и технологии фармацевтического производства.

4. **Основное содержание внедрения,** разработанного в рамках PhD диссертационной работы, посвящена сравнительной оценке фармакопейных требований к лекарственному растительному сырью, содержащему сердечные гликозиды для применения в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами, магистрантами и докторантами, а также в научно-исследовательской работе.

Основное содержание внедрения включает анализ и интерпретацию международных фармакопейных стандартов для лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды следующих стран: Европейская фармакопея, Германская гомеопатическая фармакопея, Государственная фармакопея Республики Беларусь, Государственная фармакопея Республики Казахстан, Государственная фармакопея Российской Федерации, Гомеопатическая фармакопея Индии, Индийская фармакопея, Японская фармакопея, Французская фармакопея и Фармакопея США.

5. **Формы и методы внедрения:** Организация занятий, направленных на изучение требований фармакопей различных стран к лекарственному растительному сырью, содержащему сердечные гликозиды. Использование данных сравнительного анализа в дипломных проектах студентов, а также в магистерских и докторских диссертациях.

6. **Эффективность внедрения:** Внедрение позволяет улучшить профессиональную подготовку специалистов, развивая у студентов аналитическое мышление и практические навыки в области стандартизации сырья, а также повышая квалификацию преподавателей за счёт внедрения новейших данных и подходов. Кроме того, результаты исследования активно используются в научной деятельности, включая курсовые, дипломные и диссертационные работы, что способствует расширению научного потенциала образовательного учреждения и созданию базы для дальнейших исследований в области унификации фармакопейных стандартов.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники

Допцент кафедры
Зам.председателя КОП

Жумашева Г.Т.

Ахелова А.Л.
Курманалиева Ш.М.

ҚОСЫМША М

С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасында оқу үрдісіне енгізу акті

«Утверждаю»
Декан Школы фармации
НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»
Сахипова З.Б.
13 ноября 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 3

г. Алматы

«13» ноября 2023 г.

результатов диссертационной работы Орынбековой Сауле Оразмуханқызы
«Теоретические и практические аспекты получения фитосубстанций из некоторых видов
рода *Adonis* L.»

1. **Наименование:** «Методология создания растительной фармацевтической субстанции полного цикла»

2. **Название кафедры:** кафедра фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова».

3. **Область применения:** учебный процесс подготовки специалистов в области фармации и технологии фармацевтического производства.

4. **Основное содержание внедрения.** В основе методологии создания растительной фармацевтической субстанции полного цикла лежит комплексный подход к разработке продукта, который соответствует установленным фармакопейным требованиям, а также требованиям безопасности и эффективности. Процесс разработки фармацевтической субстанции представляет собой многоэтапный цикл, включающий контроль качества на каждом этапе — от выбора исходных материалов до получения готового продукта.

Методология создания растительной субстанции руководствуется концепцией обеспечения качества «Качество путем разработки» (Quality by Design), изложенной в документах Международного совета по гармонизации (ICH). Применение рекомендаций ICH Q8, Q9, Q10, Q11 и Q1 обеспечивает интеграцию качественных подходов в процесс разработки и минимизацию потенциальных рисков. Рискориентированный подход позволяет идентифицировать и устранить факторы, которые могут негативно повлиять на качество и стабильность растительной субстанции, начиная с этапа культивирования и заканчивая этапом стандартизации и хранения.

5. **Формы и методы внедрения:** внедрение в учебные программы лекционных и практических занятий, где рассматриваются ключевые этапы создания фармацевтической растительной субстанции, включая выбор исходных материалов, условия их интродукции, хранения и переработки, а также стандартизацию готового продукта.

6. **Эффективность внедрения:** улучшение качества образования и подготовки специалистов, готовых к решению задач в области разработки, производства и контроля качества фармацевтических растительных субстанций. Внедрение данной методологии позволяет студентам освоить комплексный подход к созданию лекарственных средств, что соответствует актуальным международным стандартам и требованиям фармацевтической промышленности.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой фармацевтической и
токсикологической химии,
фармакогнозии и ботаники

Доцент кафедры

Председатель КОП

Ахелова А.Л.

Калдыбаева А.К.

Курманалпева Ш.М.

ҚОСЫМША Н

Медицина университеті фармацевтикалық микробиология кафедрасына
(Люблин қ., Польша) енгізу акты

АКТ

on the implementation of the results of Saule Orynbekova's dissertation work
"Theoretical and practical aspects of obtaining phytosubstances from some
species of the genus *Adonis* L.", presented for the degree of Doctor of
Philosophy (PhD) in specialty 6D074800 - "Technology of pharmaceutical
production"
at the Department of Pharmaceutical Microbiology, Medical University of
Lublin (Poland)

1. Title of the scientific development for implementation: "Phytochemical analysis and biological activity profile of ethanolic extracts from the aeral part of *Adonis tianschanica* Adolf. Lipsch. in the framework of a dissertation research on the theme "Theoretical and practical aspects of obtaining phytosubstances from some species of the genus *Adonis* L.".

2. Name and address of the organization in which the implementation was carried out: Department of Pharmaceutical Microbiology of the Lublin Medical University, 1, 20-093 Chodzki str. Lublin (Poland).

3. The area of application: Implementation of the results of phytochemical analysis of ethanol extract from the aeral part of *Adonis tianschanica* Adolf. Lipsch. is implemented in the educational process, in particular, in educational programs aimed at training specialists in the field of pharmaceutical chemistry, pharmacognosy and related disciplines. This includes lectures, practical classes and laboratory work, where students learn methods of analyzing plant raw materials, as well as conduct their own research and analysis.

4. Efficiency of implementation: expanding the base of scientific information available to students and teachers. Students will be able to use the obtained data for in-depth study of the chemical composition of *Adonis tianschanica* and other plant extracts, which can become the basis for the development of new scientific projects and publications.

The results of the research work are presented in the following publications:

- - Orynbekova, S.; Kukula-Koch, W.; Sakipova, Z.; Alsharif, B.; Rafferty, B.; Nurgozhin, T.; Allambergenova, Z.; Dreher, P.; Glowinski, K.; Boylan, F. Phytochemical Profile and Biological Activity of the Ethanol Extracts from the Aerial Parts of *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch. Growing in Kazakhstan. *Molecules* 2024, 29, 5754. <https://doi.org/10.3390/molecules29235754>

Professor, Head of Department of Pharmaceutical
Microbiology, Medical University of Lublin

Anna Malm

UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej
20-093 Lublin, ul. dr W. Chodzki 1
tel./fax 81 448-71-00

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej

prof. dr hab. n. farm. Anna Malm

ҚОСЫМША П

Web of Science (Clarivate Analytics) және Scopus (Elsevier) Халықаралық ақпараттық ресурстарына кіретін ғылыми басылымдарда жарияланымдардың болуы туралы анықтама

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ
ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ

«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМИ-
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАПТАМА ОРТАЛЫҒЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КОМИТЕТ НАУКИ

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»

050026, Қазақстан Республикасы
Алматы қаласы, Бөгенбай батыр көшесі, 221
Тел.: +7 (727) 222-11-02
E-mail: info@ncste.kz <http://www.ncste.kz>

050026, Республика Казахстан
город Алматы, улица Бөгенбай Батыра, 221
Тел.: +7 (727) 222-11-02
E-mail: info@ncste.kz <http://www.ncste.kz>

№ 1492/16-03-02 от 05.03.2025

**Орынбекова Сауле
Оразмуханқызы**

АО «НЦГНТЭ» предоставляет информацию о наличии публикаций Орынбековой Сауле Оразмуханқызы в научных изданиях, входящих в международные информационные ресурсы Web of Science (Clarivate Analytics) и Scopus (Elsevier).

«Molecules» (Switzerland), E-ISSN 1420-3049, годы охвата в Web of Science Core Collection с 1997, в Scopus с 1996 года по настоящее время. Предметная область – химия: химия (разное), органическая химия, физическая и теоретическая химия, аналитическая химия; фармакология, токсикология и фармацевтика: лекарствоведение, поиск новых лекарств; биохимия, генетика и молекулярная биология: молекулярная медицина; биохимия и молекулярная биология; химия.

Статья Орынбековой С.О.:

Orynbekova Saule, Kukula-Koch Wirginia, Sakipova Zuriyadda, Alsharif Bashaer, Rafferty Beibhinn, Nurgozhin Talgat, Allambergenova Zoya, Dreher Piotr, Glowinski Kazimierz, Boylan Fabio. Phytochemical Profile and Biological Activity of the Ethanol Extracts from the Aerial Parts of *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch. Growing in Kazakhstan // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, Iss. 23. – Article number 5754.

Статья выявлена в базах данных Web of Science Core Collection и Scopus. В момент ее опубликования в 2024 году, и на момент защиты диссертации в 2025 году журнал «Molecules» имеет Impact Factor за 2023 год равный 4,2 и квартиль по биохимии и молекулярной биологии – Q2; квартиль по химии, междисциплинарным трудам – Q2. Имеет CiteScore за 2023 год равный 7,4 и процентиль по химии (разное) – 83; процентиль по органической химии – 81; процентиль по лекарствоведению – 81; процентиль по физической и теоретической химии – 80; процентиль по аналитической химии – 78; процентиль по поиску новых лекарств – 73; процентиль по молекулярной медицине – 68.

Заместитель Председателя Правления

С. Азамбаев

Исп.: Жандаулетова Ж.Р.
Тел.: 344-11-10 (406)

Согласовано

05.03.2025 11:01 Мамытбаева Шолпанай Галкиевна

05.03.2025 12:27 Раимханова Арайлым Дюйсеновна

05.03.2025 13:11 Еренов Ерлан Кумисбекович

05.03.2025 17:31 Елеукенова Камарсулу Агимедуллиевна

Подписано

05.03.2025 17:46 Азамбаев Серік Болатұлы



Данный электронный документ DOC ID KZSLSG82025100228770AC7D60 подписан с использованием электронной цифровой подписи и отправлен посредством информационной системы «Казахстанский центр обмена электронными документами» <https://documentolog.com/>. Для проверки электронного документа перейдите по ссылке: <https://documentolog.com/?verify=KZSLSG82025100228770AC7D60>

Тип документа	Исходящий документ
Номер и дата документа	№ 1492/16-03-02 от 05.03.2025 г.
Организация/отправитель	АО "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ"
	ОРЫНБЕКОВА САУЛЕ ОРАЗМУХАНҚЫЗЫ
Электронные цифровые подписи документа	 Согласовано: Мамытбаева Шолпанай Галкиевна без ЭЦП Время подписи: 05.03.2025 11:01
	 Согласовано: Раиымжанова Арайлым Дройсеновна без ЭЦП Время подписи: 05.03.2025 12:27
	 Согласовано: Еренов Ерлан Кулисбекович без ЭЦП Время подписи: 05.03.2025 13:11
	 Согласовано: Елеукунова Камарсулу Агимедуллиевна без ЭЦП Время подписи: 05.03.2025 17:31
	 Акционерное общество "Национальный центр государственной научно-технической экспертизы" Подписано: АЗАМБАЕВ СЕРИК MIIWcwYJ...I6moaELr Время подписи: 05.03.2025 17:46
	 Акционерное общество "Национальный центр государственной научно-технической экспертизы" ЭЦП канцелярии: АБДИРАИМОВА ЖАНАР MIIWzAYJ...pNFIA5VI= Время подписи: 05.03.2025 17:57



Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года N370-II «Об электронном документе и электронной цифровой подписи», удостоверенный посредством электронной цифровой подписи лица, имеющего полномочия на его подписание, равнозначен подписанному документу на бумажном носителе.

ҚОСЫМША Р

A.tianschanica өсімдігіне зерттеу жұмыстарын жүргізуге Алматы облысы
Кеген ауданы әкімінің рұқсаты

**АЛМАТЫ ОБЛЫСЫ
КЕГЕН АУДАНЫНЫҢ
ӘКІМІ**

041400, Қазақстан Республикасы Алматы облысы Кеген ауданы
Тел.: 8 (72777) 2-12-01, факс: 8 (72777) 2-12-70
e-mail: kegen_akim@mail.ru

2019 жыл 13 наурыз 01-11/161



**АКІМ
КЕГЕНСКОГО РАЙОНА
АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

041400, село Кеген, ул. Б. Момышұлы дом 9
Тел.: 8 (72777) 2-12-01, факс: 8 (72777) 2-12-70
e-mail: kegen_akim@mail.ru

**ҚР ҰҒА президенті
академик М.Жұрыновқа**

Сіздің 2019 жылдың 6 наурызындағы №6-20/13 хатыңызға сәйкес, С.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университетінің 2 курс доктаранттары Орынбекова Сауле Оразмуханқызы мен Адламбергеннова Зоя Бақбергенқызына, ағымдағы жылдың мамыр-тамыз айларында, Кеген ауданының жайылымдық жерлерінде өсетін «*Adonis tianschanica* Lipsch» және «*Scorpus alataviscus* L», өсімдіктерін зерттеу жұмыстарын жүргізуге рұқсат беремін.

Сонымен қатар, аудан әкімдігі тарапынан қажеттілікке қарай, көмек көрсетуге дайын екендігімізді хабарлаймын.

Аудан әкімі

Т.Байедилов

Орындаған: Е.Нарынбаев
Тел: 8-72-777-2-16-54
Ұжым: 87771309776

000662
299000

ҚОСЫМША С

ҚР БҒМ ҒК «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК
тарапынан берілген өсімдік түрін идентификациялау анықтамасы

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
Қазақстан Республикасы Білім және ғылым
Министрлігі ғылым Комитетінің
шаруашылық жүргізу құқығындағы
Республикалық мемлекеттік кәсіпорныны
«Ботаника және фитоинтродукция
институты»



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И
НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ
Республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного
ведения «Институт ботаники и
фитоинтродукции» КН Министерства
образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-08/59

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

20 » июль 2019 г.

Проректору по науке
АО «Национальный медицинский университет»
Жусупову Б.С.

Уважаемая Бауржан Сабитович!

В ответ на Ваше письмо об оказании содействия в идентификации дикорастущего вида растения рода: *Adonis* L. для научных исследований в области фармакогностического анализа вышеуказанного образца сообщаем, что в результате идентификации выявлено, что предоставленный образец соответствует виду: *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch.

Генеральный директор, д.б.н.



Ситпаева Г.Т.

Отв. исп.: Отрадных И.Г.
Сот. тел.: 87773294221

ҚР БҒМ ҒК «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК
тарапынан берілген өсімдік түрін идентификациялау анықтамасы

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ЭКОЛОГИЯ, ГЕОЛОГИЯ ЖӘНЕ ТАБИҒИ РЕСУРСТАР МИНИСТРЛІГІ Қазақстан Республикасының Экология, геология және табиғи ресурстар министрлігі Орман шаруашылығы және жануарлар дүниесі комитетінің "Ботаника және фитоинтродукция институты" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны		МИНИСТЕРСТВО ЭКОЛОГИИ, ГЕОЛОГИИ И ПРИРОДНЫХ РЕСУРСОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Институт ботаники и фитоинтродукции" Комитета лесного хозяйства и животного мира Министерства экологии, геологии и природных ресурсов Республики Казахстан
050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д», тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40	050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д», тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40	
№ <u>01-05/184</u>	« <u>21</u> » <u>июня</u> 2021 г.	
Зав.кафедрой «Инженерных дисциплин», к.фарм.н., асс. проф. Кожановой К.К.		
Уважаемая Калданай Каржауовна!		
В ответ на Ваше письмо об оказании содействия в идентификации дикорастущего вида растения рода: <i>Adonis</i> L. для научных исследований в области фармакогностического анализа вышеуказанного образца сообщаем, что в результате идентификации выявлено, что предоставленные образец соответствует виду: <i>Adonis aestivalis</i> L.		
Генеральный Директор		д.б.н. Ситпаева Г.Т.
Ответственный исполнитель снс. Отрадных И.Г.		

ҚОСЫМША Т

Кесте Т.1 - «Тянь-шань адонисі шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын зерттеудің қорытындысы

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Серия: 01АТ042019 Сынақ кезеңі: 04.2019 ж. - 04.2021 ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация С) ЖЭСХ - флаваноидтар - адонитол	Изокверцитриннің ұсталу уақыты Адонитолдың ұсталу уақыты	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2.0 % артық емес 0.5 % артық емес 0.5 % артық емес	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	11.2 %	11.5 %	10.9 %	11.3 %	11.6 %	11.2 %	11.0 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	5.83 %	5.78 %	5.73 %	5.75 %	5.77 %	5.85 %	5.79 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категориясына сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - флавоноидтар (изокверцитринге есептегенде) - адонитол	3.0 % кем емес 1.0 % кем емес	3.67 % 1.85 %	3.67 % 1.85 %	3.67 % 1.85 %	3.67 % 1.84 %	3.67 % 1.83 %	3.66 % 1.83 %	3.65 % 1.82 %

Т.1 – кестенің жалғасы

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Серия: 02АТ042019 Сынақ кезеңі: 04.2019 ж. - 04.2021 ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация С) ЖЭСХ - флаваноидтар - адонитол	Изокверцитриннің ұсталу уақыты Адонитолдың ұсталу уақыты	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2.0 % артық емес 0.5 % артық емес 0.5 % артық емес	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	11.2 %	11.5 %	10.9 %	11.3 %	11.6 %	11.2 %	11.0 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	5.83 %	5.78 %	5.73 %	5.75 %	5.77 %	5.85 %	5.79 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категория-сына сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - флавоноидтар (изокверцитринге есептегенде) - адонитол	3.0 % кем емес 1.0 % кем емес	3.96 % 1.31 %	3.96 % 1.31%	3.95 % 1.30%	3.95 % 1.28 %	3.95 % 1.28 %	3.94 % 1.25 %	3.94 % 1.25 %

Т.1 – кестенің жалғасы

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25 ± 2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Серия: 03АТ042019 Сынақ кезеңі: 04.2019 ж. - 04.2021 ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштерінің мәндері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация С) ЖЭСХ - флаваноидтар	Изокверцитриннің ұсталу уақыты Адонитолдың ұсталу уақыты	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
- адонитол		сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2.0 % артық емес 0.5 % артық емес 0.5 % артық емес	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	11.2 %	11.5 %	10.9 %	11.3 %	11.6 %	11.2 %	11.0 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	5.83 %	5.78 %	5.73 %	5.75 %	5.77 %	5.85 %	5.79 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категориясына сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - флавоноидтар (изокверцитринге есептегенде) - адонитол	3.0 % кем емес 1.0 % кем емес	3.83 % 1.62 %	3.83 % 1.62 %	3.82 % 1.61 %	3.82 % 1.60 %	3.82 % 1.62 %	3.79% 1.63 %	3.78 % 1.61 %

ҚОСЫМША У

Кесте У.1 - «Жазғы адонис шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанциясының тұрақтылығын зерттеудің қорытындысы

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Серия: 01AE042019 Сынақ кезеңі: 04.2019 ж. - 04.2021 ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация С) ЖЭСХ - флаваноидтар	Изокверцитриннің ұсталу уақыты Адонитолдың ұсталу уақыты	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
- адонитол		сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2.0 % артық емес 0.5 % артық емес 0.5 % артық емес	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	11.2 %	11.5 %	10.9 %	11.3 %	11.6 %	11.2 %	11.0 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	5.83 %	5.78 %	5.73 %	5.75 %	5.77 %	5.85 %	5.79 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категория-сына сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - флавоноидтар (изокверцитринге есептегенде)	1.0 % кем емес	1.72 %	1.72 %	1.72 %	1.72 %	1.72 %	1.71 %	1.69 %
- адонитол	1.0 % кем емес	1.85 %	1.85 %	1.85 %	1.84 %	1.83 %	1.83 %	1.82 %

У.1 – кестенің жалғасы

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Серия: 02АЕ042019 Сынақ кезеңі: 04.2019 ж. - 04.2021 ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация С) ЖЭСХ - флаваноидтар - адонитол	Изокверцитриннің ұсталу уақыты Адонитолдың ұсталу уақыты	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес	сәйкес сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2.0 % артық емес 0.5 % артық емес 0.5 % артық емес	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	11.2 %	11.5 %	10.9 %	11.3 %	11.6 %	11.2 %	11.0 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	5.83 %	5.78 %	5.73 %	5.75 %	5.77 %	5.85 %	5.79 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категория-сына сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - флавоноидтар (изокверцитринге есептегенде) - адонитол	1.0 % кем емес 1.0 % кем емес	1.84 % 1.31 %	1.84 % 1.31%	1.84 % 1.30%	1.84 % 1.28 %	1.84 % 1.28 %	1.83 % 1.25 %	1.83 % 1.25 %

У.1 – кестенің жалғасы

Орау: үш қабатты крафт-қағаздан жасалынған пакеттер Температура: 25 ± 2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5 %				Серия: 03АЕ042019 Сынақ кезеңі: 04.2019 ж. - 04.2021 ж.				
Көрсеткіштер	Спецификацияға сәйкес сапа көрсеткіштерінің мәндері	Бақылау мерзімділігі, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Спецификацияға сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация С) ЖЭСХ - флаваноидтар	Изокверцитриннің ұсталу уақыты Адонитолдың ұсталу уақыты	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
- адонитол		сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Бөгде қоспалар: - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2.0 % артық емес 0.5 % артық емес 0.5 % артық емес	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %	0.01 % - 0.02 %
Кептірген кездегі масса шығыны	12.0 % артық емес	11.2 %	11.5 %	10.9 %	11.3 %	11.6 %	11.2 %	11.0 %
Жалпы күлділік	10.0 % артық емес	5.83 %	5.78 %	5.73 %	5.75 %	5.77 %	5.85 %	5.79 %
Микробиологиялық тазалық	ДӨШ ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А категориясына сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау - флавоноидтар (изокверцитринге есептегенде) - адонитол	1.0 % кем емес 1.0 % кем емес	1.78 % 1.63 %	1.78 % 1.63 %	1.78 % 1.62 %	1.78 % 1.62 %	1.78 % 1.62 %	1.77% 1.61 %	1.76 % 1.60 %