

Орынбекова Сауле Оразмұханқызының
6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «**Адонис (*Adonis L.*)**
тұқымдасының кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың
теориялық және тәжірибелік аспектілері» тақырыбындағы
диссертациялық жұмысына
АНДАТПА

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 цитоутты 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 ¹³C-ЯМР спектрлерінің талдауы негізінде идентификацияланды. Бұл қосылыстың липополисахаридтер (ЛПС) әсерінен туындайтын азот тотығының (NO) түзілуін тежейтіні және IL-6, TNF-α және IL-1β секілді қабынуға қарсы цитокиндердің деңгейін төмендету арқылы қабынуға қарсы белсенділік танытатыны дәлелденді.

- *A. aestivalis* түрінің антиоксиданттық белсенділігі DPPH ($IC_{50} = 14.07 \pm 0.10$ мкг/мл), ABTS ($IC_{50} = 10.75 \pm 0.11$ 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 (SOP) 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 регламенті;

– «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 130 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.