

Ибадуллаева Ақтолқын Кинязбековнаның

6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «**Андыздың (*Inula*) кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың әдістемелік тәсілдемелері және олардың негізінде дәрілік қалыптар жасау**» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына

АҢДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық саласын дамыту мемлекеттік саясаттың стратегиялық басым бағыттарының бірі болып табылады. Мемлекет басшысы Қасым-Жомарт Тоқаев «Жасанды интеллект дәуіріндегі Қазақстан: өзекті мәселелер және оларды түбегейлі цифрлық трансформация арқылы шешу» атты бағдарламалық құжатында фармацевтика өнеркәсібін ілгерілету қажеттігін атап өтіп, елімізде өндірілетін дәрілік препараттардың ассортименті мен көлемін ұлғайтудың стратегиялық маңызын айқындады .

Пандемия кезеңі сыртқы жеткізілімдерге тәуелділіктің денсаулық сақтау жүйесіне төндіретін қауіптерін көрсетіп, отандық өндірісті дамыту ұлттық қауіпсіздік пен экономикалық тұрақтылықтың маңызды шарты екенін дәлелдеді.

Аталған міндеттерді жүзеге асыру фармацевтикалық өндірісті ғылыми негізде дамытуды, зерттеу нәтижелерін тәжірибеге енгізуді және саланың технологиялық әлеуетін арттыруды талап етеді. Бұл бағыттағы негізгі тетіктер «Денсаулық сақтау инфрақұрылымын дамытудың 2024-2030 жылдарға арналған тұжырымдамасында» және «Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспарында» айқындалған. Жоғарыда аталған құжаттарда өндірістік инфрақұрылымды жетілдіру, экономикалық және технологиялық қолдау механизмдерін іске асыру, сондай-ақ Қазақстан аумағында өсетін дәрілік өсімдіктер негізінде фармацевтикалық өнімдер өндіру негізгі басымдықтар ретінде белгіленген .

Қазақстан флорасы биологиялық белсенді қосылыстардың маңызды көзі болып табылады және жоғары ғылыми әлеуетке ие. Сонымен қатар, бірқатар өсімдік түрлерінің морфологиялық-диагностикалық ерекшеліктері, химиялық құрамы және фармакологиялық белсенділігі жеткілікті деңгейде жүйеленбеген әрі толық зерттелмеген.

Аталған жағдай перспективалы дәрілік өсімдіктерге кешенді зерттеулер жүргізудің, олардың сапа көрсеткіштерін ғылыми негіздеудің және стандарттау әдістерін әзірлеудің басым ғылыми міндет ретіндегі өзектілігін айқындайды.

Осы тұрғыда *Inula L.* туысының *Asteraceae* тұқымдасына жататын өкілдері ерекше ғылыми қызығушылық тудырады. *Inula helenium* бірқатар елдердің фармакопояларында сипатталғанына қарамастан, Қазақстан флорасында

таралған *Inula britannica* және *Inula caspica* түрлері бүгінгі күнге дейін кешенді фармакогностикалық және фитохимиялық зерттеулермен толық қамтылмаған .

Әдеби деректерге сәйкес, аталған өсімдіктер сесквитерпенді лактондардың, флавоноидтардың және фенолдық қосылыстардың жоғары мөлшерімен сипатталады, бұл олардың фармакологиялық тұрғыдан перспективалы екендігін және әрі қарай тереңдетілген зерттеулер жүргізудің ғылыми негізділігін айқындайды .

Күтілетін нәтижелер толық технологиялық цикл қағидатына негізделген фармацевтикалық өндірісті дамытуға, импортталатын субстанцияларға тәуелділікті төмендетуге және ұлттық фармацевтикалық индустрияның бәсекеге қабілеттілігін арттыруға ықпал етеді.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі мемлекеттік стратегиялық бастамалармен, салалық даму бағдарламаларымен және отандық шикізат базасын ғылыми негізде игеру қажеттілігімен тікелей өзара байланыста.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты

Қазақстанның табиғи флорасында таралған *Inula britannica* және *Inula caspica* түрлеріне кешенді фармакогностикалық зерттеу жүргізу және олардың негізінде стандартталған субстанциялар алу және тиімді әрі қауіпсіз дәрілік қалыптарды әзірлеудің ғылыми-әдіснамалық негіздерін қалыптастыру

Зерттеу міндеттері:

- *Inula britannica* және *Inula caspica* өсімдік шикізатына салыстырмалы морфологиялық-анатомиялық және фитохимиялық зерттеулер жүргізу.

- Аталған өсімдік шикізаттарының нормативтік құжат талаптарына сәйкес сапа көрсеткіштерін анықтау және сапа спецификациясын құрастыру;

- *Inula britannica* шикізатынан экстракттар алу технологиясын әзірлеу, оны валидациялау, стандарттау және тұрақтылығын бағалау;

- Алынған экстракттардың қауіпсіздігін және биологиялық белсенділік профилін зерттеу.

- Алынған экстракт технологиясын өнеркәсіптік өндіріске енгізудің техника-экономикалық тиімділігін бағалау.

Зерттеу әдістері

Қойылған міндеттерді шешу үшін фармакогностикалық (макро- және микроскопиялық талдау, ҚР МФ-на сәйкес сандық көрсеткіштерді анықтау), физика-химиялық (ГХ-МС, HPLC-ESI-QTOF-MS, ЖЖХ-ДМД, спектрофотометрия, атомдық-абсорбциялық спектрометрия) әдістер кешені қолданылды. Технологиялық зерттеулер экстракциялау процестерін және валидациялауды, сондай-ақ қайта өндірілу индексін есептеуді қамтыды. Қауіпсіздікті зерттеу нәтижелері клиникаға дейінгі (доклиникалық) деңгейде бағалау (*in vivo* жағдайында жедел және созылмалы уыттылық) және спецификалық белсенділікті (*in vitro* жағдайында микробқа қарсы әсері) зерттеу сертификатталған жасушалық культуралар мен зертханалық жануарларда

жүргізілді. Алынған эксперименттік деректер вариациялық талдау әдістерін қолдана отырып «STATISTICA» бағдарламалық пакеті арқылы статистикалық өңдеуден өткізілді. Сонымен қатар, ықтимал молекулалық әсер механизмдерін болжау мақсатында *in silico* зерттеулер жүргізілді: молекулалық докинг есептеулері PyRx бағдарламалық кешені негізінде жүзеге асырылып, AutoDock Vina алгоритмі қолданылды.

Зерттеу нысаны: Қазақстанның флорасынан жиналған *Inula britannica* L. және *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. өсімдіктерінің жерүсті бөліктері (шөбі); аталған өсімдіктерден алынған дәрілік қалыптар – сұйық және құрғақ экстракттар.

Зерттеу пәні : *Inula britannica* және *Inula caspica* өсімдіктерінің жерүсті бөліктеріндегі биологиялық белсенді заттар кешенін зерттеу, оларды тиімді экстракциялау заңдылықтарын анықтау, сұйық және құрғақ экстракттар алу технологиясын әзірлеу, алынған субстанциялардың сапа көрсеткіштерін стандарттау, қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділігін бағалау.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар

– ҚР МФ талаптарына сәйкес *Inula britannica* L. және *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. өсімдік шикізатының морфологиялық, анатомиялық және фитохимиялық ерекшеліктерін анықтау және оларды сапа көрсеткіштері бойынша стандарттау нәтижелері;

– *Inula britannica* экстракттарын алудың тиімді әдісін таңдау, фитохимиялық құрамын заманауи хроматографиялық әдістерімен зерттеу нәтижелері;

– Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділік профилін анықтау нәтижелері;

– Алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын дәрілік қалыптар ретінде сапа көрсеткіштерін бағалау нәтижелері және оларды фармакопея талаптарына сәйкес стандарттау.

Зерттеу нәтижелерінің негізгі сипаттамасы

Inula britannica L. және *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. түрлеріне жүргізілген кешенді фармакогностикалық зерттеу және олардың негізінде өсімдік субстанциясы мен дәрілік қалып әзірлеу нәтижесінде бірқатар ғылыми және практикалық маңызы бар деректер алынды.

Экспедициялық жұмыстар барысында екі түрдің шикізаты жиналды: *Inula britannica* L. (Ақтөбе облысы, Қарғалы ауданы) және *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. (Алматы облысы, Кеген ауданы). Макроскопиялық және микроскопиялық талдау нәтижесінде диагностикалық белгілері анықталды. *Inula britannica* сабағы мен жапырақтарының тығыз түктілігімен, көпжасушалы түктердің және эфир майлы бездердің болуымен сипатталады. Сабақтың анатомиялық құрылымында жақсы дамыған колленхима мен паренхима байқалады, бұл мезофиттің механикалық беріктігін қамтамасыз етеді. *Inula caspica* ксерофит-галофитке (тұзданған құрғақ топырақта өсетін өсімдікке) тән бейімделу белгілерімен

ерекшеленеді. Оның сабағы қаттылау, ұлпа құрылымы тығызырақ және *I. britannica*-мен салыстырғанда түктілігі әлсіздеу.

Химиялық құрамын ГХ-МС және ЖТСХ-МС әдістерімен салыстырмалы талдау түрлер арасында елеулі айырмашылықтар бар екенін көрсетті. *Inula britannica* сесквитерпенді лактондарға бай, олардың қатарында британнилактон, 1,6-О,О-диацетилбританнилактон және 1-О-ацетилбританнилактон анықталды. Сонымен қатар фенолды қосылыстардың – хлороген қышқылының, кверцетиннің, лютеолиннің және цинариннің мөлшері жоғары екені белгілі болды. Мұндай қосылыстар жиынтығы аталған түрдің жоғары фармакологиялық құндылығын айқындайды. Ал *Inula caspica* шикізатында *Inula* туысына тән сесквитерпенді лактондар іс жүзінде анықталмады. Оның орнына липидтік компоненттердің (линол және линолен қышқылдарының этил эфирлері) және спецификалық терпеноидтардың жоғары мөлшері табылды. Бұл жаңалық қабынуға қарсы және микробқа қарсы белсенділігі бар дәрілік препарат әзірлеу үшін негізгі шикізат көзі ретінде *I. britannica*-ны таңдауды ғылыми тұрғыдан негіздеуге мүмкіндік берді.

Inula britannica шөбінен ультрадыбыстық экстракция әдісін қолдана отырып құрғақ экстракт алу технологиясы әзірленіп, валидацияланды және оңтайлы параметрлері анықталды: экстрагент – 70% этил спирті, гидромодуль – 1:10, ультрадыбыстық өңдеу (35-40 кГц) 23–25 °С температурада 30 минут (3 цикл). Ұсынылған технология үдеріс уақытын дәстүрлі перколяция әдісіндегі 48 сағаттан 90 минутқа дейін қысқартуға және экстрактивті заттардың шығымын 10–15%-ға арттыруға мүмкіндік береді. Процесс үш тәжірибелік-өнеркәсіптік серияда расталды, қайта өндірілу көрсеткіштері (Ср, Срк > 1,33) технологияның тұрақтылығын дәлелдейді. Әдіске ҚР №10800.3.4 пайдалы модель патенті алынды.

I. britannica құрғақ экстрактының қауіпсіздігі мен белсенділігіне жүргізілген кешенді бағалау нәтижесінде оның OECD жіктемесіне сәйкес уыттылықтың V класына жататыны анықталды. Тышқандарға 5000 мг/кг дозада бір рет енгізгенде жануарлар өлімі тіркелмеді. Ұзақ уақыт қолдану барысында ішкі ағзалардың (бауыр, бүйрек, жүрек) құрылымында патологиялық өзгерістер және аллергиялық әсерлер байқалмады. *Helicobacter pylori*-ге қарсы айқын белсенділік (МИК 0,125–0,25 мг/мл) анықталды, бұл препаратты гастроэнтерологияда қолдану мүмкіндігін көрсетеді. Экстракт полифенолдардың жоғары мөлшеріне сәйкес келетін, стандартты үлгілермен салыстырмалы жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсетті.

Ғылыми жаңалығының негіздемесі

1. Алғаш рет Қазақстан флорасындағы аталған түрлердің шикізатын сенімді сәйкестендіруге мүмкіндік беретін *I. britannica* (жақсы дамыған колленхима, эфир майлы бездер) және *I. caspica* (ксероморфты бейімделу

құрылымдары) вегетативтік мүшелерінің микроскопиялық диагностикалық белгілері анықталып, жүйеленді.

2. Алғаш рет метаболомдық бейіндеріндегі іргелі айырмашылықтар айқындалды: *I. britannica*-ның құнды сесквитерпенді лактондардың (британнилактон) және флавоноидтардың (цимарин) көзі екені дәлелденді, ал *I. caspica*-ға туысқа тән лактондардың болмауы және спецификалық липидтер мен терпеноидтардың жиналуы тән екені анықталды.

3. *I. britannica*-дан құрғақ экстракт алудың ультрадыбыстық мацерация әдісіне негізделген ресурсүнемдеуші технологиясы ғылыми тұрғыдан негізделіп, тәжірибелік түрде әзірленді. Ұсынылған тәсілдің жаңалығы 19.03.2025 ж. берілген ҚР №10800 пайдалы модель патентімен расталды.

4. Алғаш рет *I. britannica* құрғақ экстрактының *Helicobacter pylori* бактериясына қатысты айқын спецификалық белсенділігі анықталды. Дәлелденген қауіпсіздігімен (уыттылықтың V класы) ұштаса отырып, бұл деректер жаңа отандық гастропротекторлық құрал әзірлеуге ғылыми негіз қалайды.

5. Алғаш рет *Inula britannica* құрғақ экстрактысы бар дәрілік қалыптың құрамы ғылыми тұрғыдан негізделіп, өндіріс технологиясы әзірленді; оның тұрақтылығы тәжірибелік зерттеулермен дәлелденіп, өнеркәсіптік өндірістің экономикалық тиімділігі есептік талдау нәтижелерімен айқындалды.

Алынған нәтижелердің практикалық маңызы

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері фармацевтикалық салада және білім беру үдерісінде кеңінен қолданылуда, бұл тиісті енгізу актілерімен расталған.

I. britannica және *I. caspica* дәрілік өсімдік шикізатын жинау, бастапқы өңдеу және сақтау технологиясы «Fitoleum» ЖШС өндірістік цикліне енгізілді (01.10.2025 ж. енгізу актісі).

I. britannica шөбінен құрғақ экстракт алу әдістемесі «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ технологиялық үдерісіне енгізілді.

Әзірленген инновациялық экстракция тәсілі қорғау құжатымен қорғалған: 19.03.2025 ж. тіркелген ҚР №10800 пайдалы модель патенті алынды.

Әзірленген әдістеме инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының «Химия-фармацевтикалық өндіріс үдерістері мен аппараттары» пәні аясында оқу үдерісіне енгізіліп, білім алушылардың білім беру, ғылыми-зерттеу және өндірістік практикасына интеграцияланды. Аталған әдістеме «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Фармация мектебі студенттерінің оқу қызметінде белсенді қолданылуда.

Inula экстрактілерінің микробқа қарсы және антиоксиданттық белсенділігі жөніндегі деректер Люблин қаласындағы Медициналық университеттің (Польша) фармацевтикалық микробиология кафедрасының ғылыми-білім беру бағдарламасына енгізілді.

Дайын субстанцияға (*I. britannica* құрғақ экстрактына) арналған сапа спецификациясының жобасы әзірленді.

Докторанттың жеке үлесі

Автор зерттеудің барлық кезеңдеріне тікелей әрі жетекші түрде қатысты.

Өз бетінше патенттік-ақпараттық ізденіс жүргізіп, эксперименттің әдіснамасын негіздеді және алынған деректерге сыни талдау жасады.

Экспедициялық жағдайда өсімдік шикізатын жинауды жеке өзі жүзеге асырып, макро- және микроскопиялық талдау жүргізді. Күрделі аналитикалық жабдықтарды (ГХ-МС, ЖТСХ-МС) қолдана отырып, фитохимиялық зерттеулердің толық циклін дербес орындады, экстракция параметрлерін іріктеу бойынша технологиялық эксперименттер жүргізді.

Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеп, ғылыми қорытындылар мен тұжырымдарды қалыптастырды. Барлығы 10 ғылыми жарияланым дайындады, оның ішінде рейтингтік халықаралық журналдарда мақалалар жариялап, патент алуға өтінім рәсімдеді.

ҚОРЫТЫНДЫЛАР

1. Макро- және микроскопиялық талдау барысында түрлерді сәйкестендіруге мүмкіндік беретін сенімді диагностикалық белгілер анықталды: *Inula britannica*-ға жақсы дамыған колленхима, көптеген эфир майлы бездер және қалың түктілік (мезофиттік белгілер) тән, ал *Inula caspica* ұлпаларының ықшам құрылымымен және қатты сабағымен (галофиттік белгілер) ерекшеленеді. Салыстырмалы фитохимиялық скрининг (ГХ-МС, ЖТСХ) нәтижесінде айқын хемотаксономиялық айырмашылықтар анықталды: *I. britannica* сесквитерпенді лактондардың (британнилактон) және флавоноидтардың (цимарин) бай көзі болып табылса, *I. caspica*-да лактондар анықталмады, есесіне липидтер мен спецификалық терпеноидтар басым екені белгілі болды.

2. *Inula britannica* және *Inula caspica* дәрілік өсімдік шикізаты үшін сапа көрсеткіштері әзірленіп, тәжірибелік тұрғыдан негізделді. Негізгі фармакогностикалық көрсеткіштер анықталды: ылғалдылығы – 13%-дан аспайды, жалпы күл мөлшері – 12%-дан аспайды, экстрактивті заттар мөлшері – кемінде 15%. Бұл көрсеткіштер ҚР және ЕАЭО Мемлекеттік фармакопеялары талаптарына сәйкес келеді және отандық шикізат сапасын сенімді бағалауға мүмкіндік береді.

3. *Inula britannica* шөбінен ультрадыбыстық мацерация әдісі арқылы (экстрагент – 70% этанол, гидромодуль – 1:10, температура – 23–25 °С, 30 минуттан 3 цикл) құрғақ экстракт алудың ресурсүнемдеуші технологиясы әзірленіп, валидацияланды. Әдіс биологиялық белсенді заттардың жоғары шығымын қамтамасыз етіп, үдеріс уақытын қысқартуға мүмкіндік береді. Валидациялық сынақтар үдерістің қайта өндірілуі мен тұрақтылығын растады (Ср, Срк > 1,33). Құрғақ экстрактқа арналған сапа спецификациясы әзірленіп,

оның 24 ай бойы сақтау кезіндегі тұрақтылығы дәлелденді. Әдістің жаңалығы ҚР №10800 патентімен расталды.

4. Кешенді фармако-токсикологиялық бағалау *Inula britannica* құрғақ экстрактының уыттылықтың V класына жататынын және ұзақ мерзімді қолдану кезінде қауіпсіз екенін көрсетті. Экстракттың *Helicobacter pylori*-ге қарсы жоғары спецификалық микробқа қарсы белсенділігі (МИК 0,125–0,25 мг/мл) және айқын антиоксиданттық белсенділігі анықталды, бұл оның емдік әлеуетін ғылыми тұрғыдан негіздейді.

5. Жүргізілген техникалық-экономикалық есептеулер *I.britannica* құрғақ экстрактысын өнеркәсіптік өндірудің экономикалық тұрғыдан негізділігін растады. 1000 құтының толық өзіндік құны 10 622 772 теңгені құрады, ал бір өнім бірлігінің өзіндік құны - 10 622,8 теңге болды. Белгіленген 30 % рентабельділік деңгейі жағдайында бір құтының ең төменгі босату бағасы 13 809,60 теңге мөлшерінде айқындалды. Алынған нәтижелер өндірістің табыстылығын және жобаның шамамен 3,33 жыл ішінде өтелетінін көрсетеді.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері халықаралық ғылыми конференцияларда баяндалып, талқыланды:

– «Қазақстан фармациясын жаңғырту жағдайындағы заманауи ғылыми-практикалық және білім беру тәсілдері» (Алматы, 2018).

– Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының құрылғанына 40 жыл толуына арналған «Медицина мен фармацияның заманауи аспектілері: білім, ғылым және практика» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Шымкент, 2019).

– IV Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Фармациядағы инновациялық технологиялар» (Прага, 2021).

– XI Халықаралық жастар ғылыми медициналық форумы «Ақ гүлдер» (Қазан, 2024).

Жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша 10 ғылыми еңбек жарияланған, оның ішінде Scopus және Web of Science дерекқорларында индекстелетін рецензияланатын журналда 2 мақала, ғылым және жоғары білім саласындағы уәкілетті орган ұсынған ғылыми басылымдар тізбесіне енгізілген 3 мақала, сондай-ақ халықаралық ғылыми конференциялар материалдары бар.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс 139 бет машиналық мәтін көлемінде баяндалған және кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінің сипаттамасынан, автордың өзіндік зерттеу нәтижелерінен, қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен 187 атау және қосымшалардан тұрады. Жұмыс 46 кестемен және 34 суретпен көрнекілендірілген.