

Келеке Анель Сатжанқызының
8D10102 – «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін ұсынылған «Семенов тиынтағын (*Hedysarum semenowii*
Regel & Herder) биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде
фармакогностикалық зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық
жұмысына
АҢДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Ұлттық даму жоспарының "Денсаулық сақтау" бөлімі мен Денсаулық сақтауды дамытудың 2029 жылға дейінгі тұжырымдамасының шеңберінде Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау және фармацевтика секторын дамыту саласындағы стратегиялық басымдықтары халықтың денсаулығын нығайтуға және сырқаттанушылықтың алдын алуға бағытталған, сондай-ақ мемлекеттің Біріккен Ұлттар Ұйымының орнықты даму мақсаттарына бейілділігін көрсетеді. Осы мақсаттарға қол жеткізу жолындағы маңызды қадам – Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған кешенді жоспарын іске асыру. Оның басымдықтарының бірі отандық өсімдік ресурстары негізінде бәсекеге қабілетті дәрілік заттар мен биологиялық белсенді қоспалар жасау болып табылады. Осыған байланысты Қазақстанның бірегей флорасы биологиялық белсенді заттардың жаңа көздерін іздеу үшін терең зерделеуді талап ететін құнды базаны құрайды. Өсімдіктердің әлеуетті түрлеріне фармакогностикалық зерттеулер жүргізу жаңа фармакопоялық шикізаттың ресурстық базасын кеңейту және оны фармацевтикалық жасауға енгізу үшін іргетас құруға мүмкіндік береді.

Қызығушылық тудыратын тұқымдардың бірі – біржылдық және көпжылдық шөптесін өсімдіктердің 200-ден астам түрі бар *Fabaceae* тұқымдасына жататын тиынтақ туысы (*Hedysarum* L.). Тиынтақтар негізінен солтүстік жарты шардың қоңыржай климаттық аймақтарында кездесіп, Азия, Еуропа, Солтүстік Африка және Солтүстік Америка континенттерін қамтиды. Қазақстанның кең аумағында 28 түрі өседі, олардың жартысынан көбі аз зерттелген. Дәстүрлі медицинада бұл өсімдіктер жүздеген жылдар бойы белсенді қолданылып келеді. *Hedysarum* туысының көптеген түрлері, мысалы, *H. polybotrys*, *H. alpinum*, *H. vicioider* және басқалары иммундық жүйені нығайту, дененің энергия қорын жоғарылату, зәр шығаруды және тіндердің регенерациясын арттыру үшін қолданылады. Әдеби дереккөздерге сәйкес, өсімдіктердің құрамына кіретін биологиялық белсенді заттар айқын жасартатын, вирусқа қарсы, антиоксидантты, ісікке қарсы және диабетке қарсы әсерге ие.

Зерттеу нысаны ретінде орталық Тянь-Шаньның эндемигі және жемшөп дақылдары ретінде белгілі Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) таңдалды. *H. semenowii* фармакопоялық *H. polybotrys* түріне хемотаксономиялық жақындығына қарамастан, бұл түрдің кешенді фармакогностикалық зерттеулері, қауіпсіздік профилін және фармакологиялық белсенділігін анықтау жүргізілген жоқ. Фармакогностикалық зерттеу *H. semenowii* қолдану аясын кеңейтуге, фармакопоялық шикізат тізіміне енгізуге

және одан әрі өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын алу үшін өсіруге ықпал етуі мүмкін.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: Семенов тиынтағын (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) фармакогностикалық зерттеу, өсімдік шикізатын стандарттау және оны фармацевтикалық қолдану перспективаларын анықтау.

Зерттеудің міндеттері:

- Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) өсімдік шикізатының морфологиялық-анатомиялық диагностикалық белгілерін анықтау;
- Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) өсімдік шикізатының кешенді химиялық құрамы мен макро -, микроэлементтік профилін зерттеу;
- Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) өсімдік шикізаты сапасының сандық көрсеткіштерін белгілеп және жарамдылық мерзімін анықтап стандарттауын жүзеге асыру;
- Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) өсімдік шикізатынан алынған сығындылардың қауіпсіздік профилі мен биологиялық белсенділігін зерттеу;
- Семенов тиынтағына (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) ресурстық бағалау жүргізу, фитоинтродукция тұжырымдамасын және фармацевтикалық субстанцияны алу технологиясын негіздеу.

Зерттеу әдістері: фармакопоялық және фармакопоялық емес әдістер (физикалық, физика-химиялық, фармацевтикалық-технологиялық, микробиологиялық), фармакологиялық, ресурстық және статистикалық әдістер.

Зерттеу нысаны: Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder), бұршақ тұқымдасының (*Fabaceae*) тиынтақ туысы (*Hedysarum* L.), оның дәрілік өсімдік шикізаты (шөбі мен тамырлары) және сығындылары.

Зерттеу пәні: Семенов тиынтағы шикізатының фармакогностикалық (морфологиялық-анатомиялық) белгілері, фитохимиялық профилі, ресурстық сипаттамалары, стандарттау көрсеткіштері, сондай-ақ оның негізіндегі фармацевтикалық субстанцияларды алу технологиясы, биологиялық белсенділігі және қауіпсіздік профилі.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар

– Стандарттау үшін диагностикалық морфологиялық-анатомиялық белгілердің, химиялық құрамның, сапа көрсеткіштерінің және жарамдылық мерзімдерінің белгіленген кешенін біріктіретін *Hedysarum semenowii* Regel & Herder дәрілік өсімдік шикізатын фармакогностикалық зерттеу нәтижелері.

– *Hedysarum semenowii* Regel & Herder сығындыларының қауіпсіздік профилін эксперименттік негіздеу және олардың антиоксиданттық және микробқа қарсы белсенділігін анықтау нәтижелері.

– Табиғи популяциялардың сақталуын қамтамасыз ететін және фармацевтикалық субстанцияны алу технологиясын жасауға негіз болатын *Hedysarum semenowii* Regel & Herder ресурстанушылық зерттеулердің және фитоинтродукциясы тұжырымдамасын жасаудың нәтижелері.

Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы

Микроскопиялық талдау *H. semenowii*-ді жақын туыстас түрлерден ажырататын және шикізаттың бұрмалануын (фальсификациясын) болдырмау үшін қажетті нақты диагностикалық белгілерді анықтауға мүмкіндік берді. Атап айтқанда, сабақ анатомиясы қырлы бұрыштарында жақсы жетілген склеренхимасы бар (6-7 қабатқа дейін) сопақша пішінмен, өзек паренхимасында трихомалар мен құрамында мангиферин бар идиобласттардың толық болмауымен сипатталады. Өсімдік жапырақтары кутикуланың айқын асимметриясына (абаксиальды жағы адаксиальды жағынан 1,5–2 есе қалың) және палисадты жасушалар қабаттарының саны аз (1-3 қабат) борпылдақ мезофиллге ие. *H. semenowii* тамыр жүйесі сарғыш-қоңыр түсті және дерлік цилиндр тәрізді пішінге ие.

Алдын ала фитохимиялық скрининг нәтижелері зерттелетін өсімдіктің жер үсті бөлігі тамырлармен салыстырғанда полифенолды қосылыстардың жоғары мөлшерімен сипатталатынын көрсетеді. Флавоноидтар кешенінің жеке компоненттерінің сапалық құрамын анықтау үшін жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясын (ЖТСХ) қолдана отырып, тереңдетілген хроматографиялық профильдеуді жүргізу қажет болды. Шикізатта 53 қосылыс сәйкестендірілді: шөбінде – 36, тамырында – 27. Шөп кверцетин мен кемпферол туындыларының басым болуымен сипатталады; тамырлар изофлавоноидтардың (формононетин, ононин, каликозин және афрормозин) және птерокарпандардың селективті жинақталу орны болып табылады. Медикарпин және оның 3-О-глюкозиді тек өсімдіктің тамырларында табылды, бұл оларды жерасты бөлігінің сенімді хемотаксономиялық маркерлері етеді. *H. semenowii*-дің жер үсті және жерасты бөліктерінде де ксантон – мангифериннің анықталуы маңызды ғылыми жаңалық болды, бұл аталмыш түр үшін алғаш рет тіркеліп отыр.

Бастапқы метаболиттерді талдау өсімдіктің таулы ортаның абиотикалық стресстеріне бейімделу механизмдерін анықтады. Шөпте 11, ал тамырда 13 амин қышқылы сәйкестендірілді. Пролиннің, сондай-ақ аргининнің және тармақталған лейцин, изолейцин және валин амин қышқылдарының жоғары деңгейде жинақталуы байқалды. Бұл қосылыстар өсімдіктің құрғақшылыққа төзімділігін және бейімделу әлеуетін арттыратын осмопротекторлар рөлін атқарады. Бастапқы газ-хроматографиялық скрининг барысында алынған май қышқылдарының профилі шөпте капрон қышқылының және тамырларда ұзын тізбекті қаныққан қышқылдардың (арахин қышқылы басым) басым екенін көрсетті.

Семенов тиынтағының жер үсті мүшелері В тобындағы дәрумендерді (ниацин, рибофлавин), макроэлементтерді (калий, кальций, фосфор, магний) және микроэлементтерді (темір, мыс, мырыш) белсенді түрде шоғырландырады. Жер үсті бөлігіндегі дәрумендердің жалпы концентрациясы тамырларға қарағанда жоғары болғанына қарамастан, тамыр жүйесі жасушаларды тотығу стрессінен қорғайтын Е дәруменінің (токоферол) спецификалық басымдылығымен ерекшеленеді.

Семенов тиынтағы шөбінің сапа спецификациясы әзірленді, оның аясында сәйкестендіру үшін шикізатты макроскопиялық және микроскопиялық зерттеу

деректері жүйеленді, флавоноидтарға цианидин сынамасы енгізілді және маркерлік компонент мангиферин бойынша жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдістемесі оңтайландырылды. Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясының және әмбебап сынақтар бөлігінде бекітілген нормативтік-құқықтық актілердің талаптарына сәйкес жарамдылық критерийлері белгіленді. Рутиндік талдау үшін «сандық анықтау» көрсеткіші 0,8 %-дан кем емес шекті белгілей отырып, рутинге шаққандағы флавоноидтар сомасын анықтаудың фармакопеялық әдістемесіне негізделген. Шөп үшін «сандық анықтаудың» негізгі сынақ әдісі ретінде кемінде 0,1 % негізделген нормативтік шегі бар ЖТСХ көмегімен мангиферин мөлшерін анықтау ұсынылды. Аналитикалық әдістеме толық көлемде валидацияланды: спецификалылығы, сызықтылығы, дұрыстығы, робасттылығы және прецизиондылығы расталды.

Осыған ұқсас Семенов тиынтағы тамырларының сапа спецификациясын әзірлеу іске асырылды, оларды сәйкестендіру шикізаттың макро- және микроскопиялық белгілерін анықтауды, ЖҚХ (изофлавоноидтар) жүргізуді және полисахаридтерді тұндыру арқылы сапалық реакцияны қамтиды. Спецификация ДӨШ (дәрілік өсімдік шикізаты) әмбебап сынақтарымен және ресми түр *H. polybotrys*-ке қойылатын фармакопеялық талаптармен әдіснамалық үйлестірілген «экстрактивті заттар» сапа көрсеткішін бағалаумен толықтырылды.

Реттелетін климаттық жағдайларда (температура 25 ± 2 °C, салыстырмалы ылғалдылық 60 ± 5 %) шөп пен тамыр тұрақтылығына ұзақ мерзімді сынақтар жүргізілді. 12 ай бойы жүргізілген мониторинг физика-химиялық қасиеттердің статистикалық маңызды деградациялық өзгерістерінің жоқтығын, сондай-ақ сәйкесінше флавоноидтар мен экстрактивті заттардың сандық мөлшерінің тұрақтылығын растады. Алынған нақты деректер мен ICH Q1E нұсқаулығының талаптары негізінде шикізаттың жарамдылық мерзімі 24 ай деңгейінде белгіленді. Қосымша қолданылған статистикалық болжау және регрессиялық талдау әдісі 60–70 айға жететін тұрақтылықтың жоғары теориялық предиктивті мерзімін көрсетті.

Микробқа қарсы скрининг барысында жер үсті бөлігінің сығындылары орташа және әлсіз бактерияға қарсы белсенділікке ие екендігі анықталды, олар грам-оң (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*) және грам-теріс (*Pseudomonas aeruginosa*) патогендік штаммдарға қатысты ең жоғары тиімділікті көрсетеді. Шөптің микробқа қарсы әсері оның бай флавонол профилімен корреляцияланады. Тамырлар, шөптен айырмашылығы, әлсіз бактерияға қарсы белсенділік танытты. Бұл ретте *Candida* туысының ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарына қатысты өсімдіктің екі бөлігінің сығындылары да эквивалентті фунгицидтік әлеуетті көрсетті.

Семенов тиынтағы шөбінің сығындылары, әсіресе этанолды және жоғары концентрацияланған метанолды сығындылар бос радикалдарды тежеу қабілетін көрсетті (антиоксиданттық белсенділік индексі 50 % этанол сығындысы үшін 2,07-ге жетті). Сонымен қатар, жерасты бөлігінен алынған барлық үлгілер антиоксиданттық белсенділіктің тұрақты төмен мәндерімен сипатталды, бұл тамырларда негізінен айқын антиоксиданттық әсері жоқ

изофлавоноидтардың жиналуымен түсіндіріледі.

Зертханалық жануарларда *in vivo* жүргізілген клиникаға дейінгі скринингтік зерттеулер *H. semenowii* шөбі мен тамырының сығындылары бір рет қабылдаған кезде аз уытты заттар класына жататынын көрсетті. Жедел уыттылықты зерттеу кезінде сығындыларды 5000 мг/кг дейінгі дозаларда пероральді енгізу өлімге немесе нейротоксикалық ауытқуларға әкелмеді, бұл LD₅₀ көрсеткішін 5000 мг/кг-нан асатын ретінде жіктеуге мүмкіндік береді.

Жартылай жедел уыттылықтың 28 күндік мониторингі нәтижелері бойынша соматикалық статустың динамикасы, соның ішінде дене салмағының өсуі, сондай-ақ тәжірибелік жануарлардың жем мен суды тұтыну көрсеткіштері физиологиялық норма шегінде сақталғаны анықталды ($p > 0,05$). Алайда бауыр мен бүйректі микроскопиялық зерттеу реактивті генездің дозаға тәуелді морфологиялық трансформацияларын анықтады. Бастапқы реакциялардың 500 мг/кг дозасында байқалуын ескере отырып, бұл сығындылар үшін NOAEL көрсеткіші 500 мг/кг-нан төмен орналасқан.

Жергілікті тітіркендіргіш әсерді бағалау сығындылардың жақсы дерматологиялық төзімділігін растады. 30 тәулік бойы күнделікті теріге жағу қабыршақтануды, микрожарықтарды немесе клиникалық маңызды эритеманы тудырмады (Дрейз шкаласы бойынша 0-ден 1 баллға дейін). Конъюнктивальды сынама әдісімен зерттелген жергілікті аллергиялаушы белсенділік те мардымсыз болып шықты: жекелеген дараларда пайда болған жеңіл дәрежедегі транзиторлық гиперемия жағдайлары өздігінен басылды.

Күнгей Алатау жотасы аумағындағы *H. semenowii* табиғи ценопопуляцияларын зерттеу жылына 46,2 кг ауа-құрғақ массасынан аспайтын шикізаттың төмен пайдалану қорын көрсетті. Негізгі шектеуші факторлар ретінде популяциялардың шағын ауданы (2,5-тен 4,5 га-ға дейін), даралардың таралуының шашыраңқы сипаты, генеративті өркендердің өсу тығыздығының төмендігі, сондай-ақ тік тау бөктеріндегі жинаудың күрделі логистикасы болып табылады. Бұл деректер жабайы өсетін өсімдіктерді дайындаудың тиімсіздігін және бұл түрді интродукциялау қажеттілігін ғылыми тұрғыдан негіздейді.

Семенов тиынтағы шикізатын бастапқы өңдеудің сенімді технологиясын әзірлеу үшін алғаш рет тәжірибелерді жоспарлау құралдарымен үйлесімде «Quality by Design» әдіснамасы сәтті қолданылды. Сапаның негізгі сыни көрсеткіші ретінде кептіру кезіндегі салмақ жоғалту параметрі бөлініп көрсетілді, оның жоғарғы шектері реттелген: шөп үшін 13,0 %-дан және тамыр үшін 16,0 %-дан аспауы тиіс. Парето графиктерін тұрғызу температуралық режимнің берілген ылғалдылық деңгейіне жетудегі ең маңызды фактор екенін дәлелдеді. Бағдарламалық үнқату оңтайландырғышының көмегімен конвективті кептірудің түпкілікті технологиялық параметрлері математикалық түрде тексерілді: шөп үшін – 60 °C температурада 5 сағат бойы, тамыр үшін – 60 °C температурада 12 сағат бойы. Осы үнемді температуралық оптимумды таңдау теориялық тұрғыдан термолабильді метаболиттердің барынша сақталуына ықпал етеді, алайда бұл фактіні тікелей аналитикалық растау одан әрі зерттеулердің міндеті болып табылады.

Түрдің биоэкологиялық сипаттамаларын талдау негізінде БҰҰ-ның

Тұрақты даму мақсаттары және GACP талаптарымен үйлестірілген «ФитОлеум» ЖШС өндірістік плантациялары базасында *H. semenowii*-ді мәдениетке енгізудің ғылыми негізделген тұжырымдамасы қалыптастырылды. Тұрақты табиғат пайдалану стратегиясы аясында жер үсті биомассасын басымдықпен жинау іргелі принцип ретінде танылды, өйткені ол құнды ксантон мангиферинді және бай флавоноидтар кешенін шоғырландырады. Құрылымдалған тұжырымдама келесі кезеңдерден тұрады: ботаникалық аутентификация және тұқым қорын қалыптастыру, топырақты талдау және дайындау, тұқымдарды егуге дайындау, отырғызу және күтім жасау, өсімдік шикізатын жинау және дайындау, қаптау, таңбалау және сақтау. Тұжырымдаманы әзірлеу аясында скарификацияның әртүрлі тәсілдерін қолдана отырып, Семенов тиынтағы тұқымдарының өнгіштігіне алдын ала бағалау жүргізілді, соның нәтижесінде тұқымдарды механикалық өңдеудің артықшылығы анықталды.

Семенов тиынтағы шөбінің биологиялық белсенді заттар кешенін тиісті түрде алу үшін фармацевтикалық субстанцияны алу тәсілі тұжырымдамалық түрде әзірленіп, оңтайландырылды. Экстрагент концентрациясының біртіндеп төмендеуімен және ультрадыбыстық өңдеумен градиентті үш кезеңді экстракция әдісі қолданылды. Одан кейінгі тазарту, үнемді температураларда (40–50 °C) вакуумды-буландырғышпен қоюлату және лиофилизациялау нативті қосылыстардың барынша алынуын және сақталуын қамтамасыз етеді. Бастапқы фармакологиялық скрининг жекелеген фракцияларда жүргізілгенін ескере отырып, алынған соңғы кешенді субстанцияның спецификалық белсенділігі мен қауіпсіздігін зерттеу зерттеулердің келесі кезеңдерінде тексерілуі тиіс.

Ғылыми жаңалығының негіздемесі

Алғаш рет:

1. *Hedysarum semenowii* Regel & Herder шөбі мен тамырының фармакопоялық морфологиялық-анатомиялық сәйкестендіру белгілері анықталды (20.02.2026 ж. № 67778 Авторлық құқық объектісі «Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) өсімдіктерінің макроскопиялық және микроскопиялық сипаттамасы»);

2. 53 сәйкестендірілген қосылыстан тұратын Семенов тиынтағының шөбі мен тамырларының екіншілік метаболиттерінің профилі анықталды. Ксантон мангиферин Семенов тиынтағының тек жер үсті бөлігінде ғана емес, сонымен қатар жерасты бөлігінде де жиналатыны дәлелденді, сондай-ақ медикарпин мен оның 3-О-глюкозидін тамырлардың өзіндік (спецификалық) хемотаксономиялық маркерлері ретінде пайдалану негізделді (17.04.2024 ж. № 44765 Авторлық құқық объектісі «Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) шикізатында мангиферинді анықтау»);

3. Семенов тиынтағының бастапқы метаболиттерінің, дәрумендерінің, сондай-ақ макро- және микроэлементтерінің құрамына кешенді профильдеу жүргізілді: шөпте 11 амин қышқылының және тамырда 13 амин қышқылының бар екендігі анықталды; жер үсті (9 қосылыс) және жерасты (16 қосылыс) бөліктеріндегі май қышқылдарының спектрі сипатталды; С (аскорбин

кышқылы), Е (токоферол) және В тобындағы (В1, В2, В3, В5, В6, Вс) дәрумендердің бар екендігі анықталды; 10 макро- және микроэлементтің (Fe, Cu, Zn, Na, Mg, Ca, K, P, Se, N) мөлшері анықталды (19.08.2026 ж. № 77564 Авторлық құқық объектісі «Семенов тиынтағының (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) химиялық құрамы»);

4. *Hedysarum semenowii* шөбі мен тамыры сығындыларының қауіпсіздік профилі және биологиялық белсенділігі ғылыми тұрғыдан негізделді: төмен жедел уыттылық ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) және клиникалық маңызды жергілікті тітіркендіргіш және аллергиялаушы әлеуетінің жоқтығы анықталды. Жартылай жедел уыттылықты бағалау нәтижелері бойынша алғаш рет байқалмайтын жағымсыз әсер деңгейі анықталды ($NOAEL < 500$ мг/кг). Шөп сығындыларының *Staphylococcus* және *Pseudomonas aeruginosa* патогенді штаммдарына қарсы айқын антиоксиданттық әсері мен орташа бактерияға қарсы белсенділігі дәлелденді;

5. Күнгей Алатау жотасының шатқалдарында Семенов тиынтағының табиғи шикізат қорларына ресурстық бағалау жүргізілді, оның нәтижелері бойынша олардың шектеулі көлемі анықталып, мәдениетке фитоинтродукциялау тұжырымдамасы әзірленді. Семенов тиынтағы шикізатын дайындау технологиясын оңтайландыру үшін алғаш рет «Quality by Design» фармацевтикалық парадигмасы қолданылды (03.08.2023 ж. № 38239 Авторлық құқық объектісі «Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) өсімдігінің бөліктерін жинау және өңдеу әдістемесі»);

6. Тәжірибелерді математикалық жоспарлау құралдарының көмегімен биологиялық белсенді заттар кешенін барынша және селективті түрде бөліп алуға мүмкіндік беретін градиентті үш кезеңді экстракцияны қолдана отырып, Семенов тиынтағы шөбінің құрғақ сығындысы түріндегі фармацевтикалық субстанцияны алу технологиясы әзірленді. Әзірленген тәсілдің жаңашылдығы № 9815 «Семенов тиынтағы (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) шөбінен өсімдік сығындысын алу тәсілі» пайдалы модельге патентпен расталды.

Алынған нәтижелердің практикалық маңызы

«ФитОлеум» ЖШС фармацевтикалық кәсіпорнында (Есік қ., Қазақстан) Семенов тиынтағының өсімдік шикізатын жинау және дайындау технологиясы әзірленіп, өндіріске енгізілді (03.08.2023 ж. № 38239 Авторлық құқық объектісі, 09.10.2023 ж. Енгізу актісі, «Семенов тиынтағын жинау, кептіру және сақтау» СОП (стандартты операциялық рәсімдер)).

Hedysarum semenowii Regel & Herder дәрілік өсімдік шикізатына сапа спецификациялары әзірленді, олардың негізінде «Семенов тиынтағының шөбі» және «Семенов тиынтағының тамырлары» сапасы бойынша нормативтік құжаттардың жобалары жасалды.

Күнгей Алатау жотасындағы Семенов тиынтағының табиғи популяцияларын ресурстық зерттеу нәтижелері «Көлсай көлдері» мемлекеттік ұлттық табиғи паркі» республикалық мемлекеттік мекемесіне енгізілді (Енгізу актісі).

«ФитОлеум» ЖШС фармацевтикалық кәсіпорнында (Есік қ., Қазақстан) *Hedysarum semenowii* Regel & Herder дәрілік өсімдік шикізатынан құрғақ

сығынды түріндегі фармацевтикалық субстанцияны алу тәсілі әзірленіп, енгізілді (№ 9815 пайдалы модельге патент және 08.04.2024 ж. Енгізу актісі).

Зерттеу нәтижелері «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының (27.10.2023 ж. Енгізу актісі), Люблин медицина университетінің фармацевтикалық микробиология кафедрасының (Енгізу актісі), «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ фармация ғылыми-зерттеу орталығы мен дәрілер технологиясы және фармакогнозия кафедрасының (07.08.2026 ж. Енгізу актісі), Локман Хеким университетінің фармакогнозия кафедрасының (Түркия, Енгізу актісі) оқу процесіне енгізілді. Сондай-ақ, Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Башқұрт мемлекеттік медицина университеті» жоғары білім беретін федералды мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесіндегі фармакогнозия курсы бойынша оқулыққа, Алматы қ. Қоғамдық денсаулық сақтау басқармасының «Жоғары медициналық колледжі» шаруашылық жүргізу құқығындағы коммуналдық мемлекеттік кәсіпорнына және «Профессор Рузуддиновтың Жоғары медициналық-стоматологиялық колледжі» ЖШС-не оқу үрдісіне енгізілді (Енгізу актілері).

Докторанттың жеке үлесі

Ұсынылған нәтижелер автордың өзіндік жұмысының қорытындысы болып табылады, ол мыналарды қамтыды: ғылыми әдебиеттерді талдау (Web of Science, Scopus, PubMed) және зерттеу дизайнын әзірлеу; далалық ресурстық ізденістерді жүргізу; шикізатты кешенді фармакогностикалық талдау (макро- және микроскопия, физика-химиялық әдістермен метаболиттерді профильдеу); микробқа қарсы, антиоксиданттық белсенділікті және уыттылықты бағалау; деректерді статистикалық өңдеу (Microsoft Excel, GraphPad Prism, Minitab), сондай-ақ жарияланымдарды дайындау. Алынған нәтижелер тиынтақтар туысы бойынша әлемдегі жетекші зерттеулердің деректерімен сәйкес келеді.

Қорытындылар

1. Семенов тиынтағын шынайы түрлік сәйкестендіру үшін қажетті шөппен тамырдың макро- және микроскопиялық белгілері алғаш рет жүйеленді. Өсімдік шөбі көлденең қимасында бұрыштық шығыңқы жерлері бар және түгінің толық болмауымен ерекшеленетін сабақтың сопақша пішінімен, 6-7 қабаттан тұратын жақсы жетілген мықты склеренхимасымен, идиобласттары жоқ ірі сфералық жасушалардан тұратын өзегімен, кутикуласының айқын асимметриясы бар жапырақтарының дөңгелек пішінімен, сондай-ақ ұзындығы 14 мм-ге жететін сары күлтесімен ерекшеленеді. Семенов тиынтағының тамырлары цилиндрлік пішінге және сыртқы қабығының өзіндік сарғыш-қоңыр түсіне ие, бұл оларды *H. polybotrys* және *H. neglectum* сияқты секцияның басқа ресми түрлерінің тамыр жүйелерінің қызғылт түсінен ажыратуға мүмкіндік береді.

2. Ажыратымдылығы жоғары масс-спектрометриясы бар ЖТСХ қолдана отырып, екіншілік метаболиттерге терең профильдеу жүргізілді. Барлығы 53 қосылыс сәйкестендірілді, бұл зерттелетін түрдің хемотаксономиясы туралы іргелі түсініктерді айтарлықтай кеңейтеді. Морфологиялық бөліктердің

айқын фитохимиялық гетерогенділігі дәлелденді: жер үсті бөлігі флавонолдар, фенол қышқылдары мен ксантондардың басым болуымен ерекшеленсе, жерасты бөлігінде оның әлеуетті биологиялық белсенділігінің векторын анықтайтын изофлавоноидтар, халкондар мен птерокарпандардың өзіндік (спецификалық) қатары сәйкестендірілді. Өсімдіктің жер үсті және жерасты бөліктерінде де ксантон мангиферинінің анықталуы маңызды ғылыми жаңалық болды, бұл осы эндемикалық түр үшін алғаш рет тіркеліп отыр. Сондай-ақ алғаш рет птерокарпан медикарпині мен оның 3-О-глюкозидін *H. semenowii* жерасты бөлігінің жоғары спецификалық және сенімді хемотаксономиялық маркерлері ретінде пайдалану негізделді.

Бастапқы метаболиттердің кең спектрін кешенді анықтаудың арқасында шикізаттың жоғары әлеуетті биологиялық құндылығы дәлелденді. Амин қышқылдарының (шөпте 11 қосылыс, тамырда 13), макро- және микроэлементтердің (кальций, калий және фосфор басым), сондай-ақ дәрумендердің профилі сәйкестендірілді. Басқа туыстас түрлермен салыстырғанда өсімдік құрамында аргинин мен пролиннің басым болуы, метионин, серин, лейцин және валиннің жиналуымен қатар, өсімдіктің биік таулы абиотикалық стресс факторларына биохимиялық бейімделу механизмдерімен тікелей корреляцияға ие. Май қышқылдарының профилі мембрананы тұрақтандыратын және тосқауылдық функцияларды орындайтын шөпте капрон қышқылының, ал тамырда өзіндік ұзын тізбекті қышқылдардың (арахин қышқылы) басым екендігін анықтады.

3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы мен Еуразиялық экономикалық одақ Фармакопеясының талаптары негізінде *H. semenowii* шөбі мен тамырларына арналған сапа спецификацияларының жобалары әзірленді. Сапаның негізгі параметрлері үшін негізделген сандық жарамдылық критерийлері анықталды. Шөп үшін маркерлік компонентті сандық анықтаудың прецизионды әдісі ретінде мангиферин мөлшерінің нормативтік шегі кемінде 0,1 % болатын ЖТСХ аналитикалық әдістемесі ұсынылды және валидацияланды. Әзірленген спецификациялар «ФитОлеум» ЖШС-нде бекітілген «Семенов тиынтағының шөбі» және «Семенов тиынтағының тамырлары» нормативтік құжаттар жобаларының негізін құрады.

Бекітілген ұлттық талаптарға сәйкес 12 ай бойы жүргізілген ағымдағы ұзақ мерзімді зерттеулердің деректері негізінде шикізаттың физика-химиялық және микробиологиялық тұрақтылығы дәлелденді. ICH Q1E ережелеріне сәйкес зерттеулердің ағымдағы кезеңінде шөп пен тамырдың нормативтік жарияланатын жарамдылық мерзімі 24 ай деңгейінде белгіленді. Қосымша, Stability Study Minitab модулін пайдалана отырып, сапаның негізгі көрсеткіштеріне регрессиялық талдауды қолдану арқылы 60–70 айға жететін (шөп – 70 ай, тамыр – 67 ай) шикізат тұрақтылығының теориялық предиктивті мерзімі негізделді, бұл нормативтік сақтау мерзімін одан әрі ұзартуға перспективалар ашады.

4. *In vivo* клиникаға дейінгі скринингтік сынақтар барысында *H. semenowii* сығындылары аз уытты заттар класына жататыны дәлелденді. Пероральді енгізу кезіндегі жедел уыттылық көрсеткіші (LD₅₀) 5000 мг/кг-нан

асатыны анықталды; сығындылардың клиникалық маңызды жергілікті тітіркендіруші және жергілікті аллергиялаушы әлеуеті жоқ. Жартылай жедел (28 күндік) уыттылықты бағалау кезінде жүйелік өлім тіркелмеді, жануарлардың физиологиялық көрсеткіштері қалыпты шектерде сақталды. Алайда, егжей-тегжейлі гистоморфологиялық зерттеу жоғары дозалық жүктемелер кезінде экскреторлық мүшелерде дозаға тәуелді реактивті өзгерістерді анықтады. Осы деректер негізінде алғаш рет байқалмайтын жағымсыз әсердің деңгейі 500 мг/кг-нан төмен екендігі анықталды, бұл болашақ зерттеулерді жоспарлау кезінде терапевтік терезені және эквивалентті дозаларды қауіпсіз есептеу үшін маңызды параметр болып табылады.

In vitro скрининг Семенов тиынтағының жер үсті бөлігінің сығындыларының айқын антиоксиданттық және орташа бактерияға қарсы белсенділігін анықтады. Флавонолды кешендердің жоғары мөлшеріне байланысты грам-оң және грам-теріс патогендік штаммдарға (*Staphylococcus* және *Pseudomonas aeruginosa*) қатысты ең жоғары тиімділік тіркелді. Өз кезегінде, Семенов тиынтағының тамырларынан алынған сығындылар тұрақты түрде әлсіз микробқа қарсы және мардымсыз антиоксиданттық белсенділікті көрсетті, бұл негізінен изофлавоноидтармен ұсынылған олардың фитохимиялық профилімен заңды түрде түсіндіріледі.

5. Далалық зерттеулер эндемиктің табиғи қорлары өнеркәсіптік қолдану үшін жеткіліксіз екенін көрсетті (жылдық пайдалану қоры – шамамен 46 кг), бұл жабайы өсетін популяцияларды пайдалануды экологиялық және экономикалық тұрғыдан тиімсіз етеді. Бұл мәселені шешу үшін нақты егіншілік қағидаттарына (Индустрия 4.0) және GACP мен GMP халықаралық стандарттарына негізделген «ФитОлеум» ЖШС өндірістік плантациялары базасында Семенов тиынтағын фитоинтродукциялаудың ғылыми негізделген тұжырымдамасы ұсынылды. Тұжырымдама аясында «Quality by Design» және тәжірибелерді математикалық жоспарлауды қолдана отырып, егін жинаудан кейінгі өңдеуді оңтайландыру жүргізілді. Олардың негізінде кептіру кезіндегі салмақ жоғалтудың берілген параметрлеріне қол жеткізуді қамтамасыз ететін шикізатты конвективті кептірудің оңтайлы жағдайлары тіркелді: шөп үшін – 60 °C температурада 5 сағат бойы, тамыр үшін – 60 °C температурада 12 сағат бойы.

Семенов тиынтағының жер үсті бөлігінен құрғақ сығынды түріндегі фармацевтикалық субстанцияны алу тәсілін тұжырымдамалық әзірлеу және оңтайландыру ұсынылды. Экстрагент концентрациясының біртіндеп төмендеуімен (сусыз этанол, 70% және 50% этанол) градиентті үш кезеңді экстракцияны ультрадыбыстық өңдеуді импульстік қолданумен үйлестіре пайдалану балласттық полисахаридтердің коагуляциясын болдырмай, гидрофобты және гидрофильді фракцияларды селективті түрде оқшаулауға мүмкіндік береді.

Осылайша, диссертациялық жұмыста жүзеге асырылған ресурстық бағалау мен фитохимиялық профильдеуден бастап *in vivo* сынақтарына және Quality by Design тұжырымдамасын қолдана отырып фитоинтродукцияның ғылыми негізделген тұжырымдамасы мен өсімдік субстанциясын алу технологиясын

әзірлеуге дейінгі зерттеулер кешені барлық қойылған міндеттердің орындалуын қамтамасыз етті. Алынған нәтижелер Семенов тиынтағының табиғи генофондын сақтау және оның негізінде фармация үшін жаңартылатын, стандартталған шикізат базасын құру үшін толыққанды ғылыми-тәжірибелік және нормативтік іргетас қалыптастырады.

Диссертация нәтижелерін апробациялау

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері халықаралық конференцияларда ұсынылды: VIII халықаралық ғылыми конференция "Research Retrieval and Academic Letters" (Варшава қ., Польша, 2025 ж.); XIII Халықаралық ғылыми-практикалық конференция "Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға" (Алматы қ., Қазақстан, 2024 ж.); Екінші халықаралық форум "Asfen.Forum, жаңа ұрпақ – 2024" (Алматы қ., Қазақстан, 2024 ж.); "Жас фармация – болашақтың әлеуеті" жастар ғылыми қоғамының халықаралық қатысуымен XIV Бүкілресейлік ғылыми конференция (Санкт-Петербург қ., Ресей, 2024 ж.); Профессор Р.А. Омарованың 70 жылдығына арналған "Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға" атты XII халықаралық ғылыми-практикалық конференция. (Алматы қ., Қазақстан, 2023 ж.); V халықаралық ғылыми-практикалық конференция , профессор Р.Ділбархановты еске алуға арналған "Фармацияның ғылыми мектебінің қалыптасуы мен даму болашағы: ұрпақтар сабақтастығы" (Алматы қ., Қазақстан, 2023 ж.); I халықаралық форум "Asfen.Forum, жаңа ұрпақ – 2023" (Алматы қ., Қазақстан, 2023 ж.); Әбуали ибни Сино атындағы ТММУ ГУ жас ғалымдары мен студенттерінің XVIII халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы "Медицинадағы ғылым мен инновация – 2023" (Душанбе қ., Тәжікстан, 2023 ж.); XI халықаралық ғылыми-практикалық конференция "Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға" (Алматы қ., Қазақстан, 2022 ж.).

Жарияланымдар

Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша келесі ғылыми жұмыстар жарияланды: Scopus дерекқорларында индекстелетін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдарда 2 мақала; ҚР ҒЖБМ ҒЖБСҚК ұсынған басылымдар тізбесіне кіретін журналдарда 2 мақала; халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялардың (Қазақстан, Тәжікстан, Ресей, Польша) материалдарында 9 мақала және тезистер; Қазақстан Республикасының пайдалы моделіне 1 патент; авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге 4 куәлік.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс компьютерлік терімдегі 168 бет машинамен басылған мәтінде баяндалған, 29 кесте, 38 сурет, 146 әдебиет көзі және 25 қосымшаны қамтиды. Жұмыстың құрылымы кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, эксперименталды зерттеулердің төрт тарауынан, тараулар бойынша тұжырымдардан және қорытындыдан тұрады.