

ИБАДУЛЛАЕВА АҚТОЛҚЫН КИНЯЗБЕКОВНА

Андыздың (*Inula*) кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың әдістемелік тәсілдемелері және олардың негізінде дәрілік қалыптар жасау

6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Философия докторы(PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:
Кожанова К.К. фарм.ғ.к.,
қауымдастырылған профессор
Бошкаева А.К., фарм.ғ.д.,
қауымдастырылған профессор
Жетерова С.К., фарм.ғ.к.
Рахимов К.Д., м.ғ.д., профессор,
ҚР ҰҒА академигі
Шетелдік ғылыми кеңесші:
Тернинко И.И., д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербург мемлекеттік
химия-фармацевтикалық университеті

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚЫРТУЛАР.....	6
КІРІСПЕ.....	7
1 INULA L. ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ КӨЗІ РЕТІНДЕ.....	12
1.1 <i>Inula</i> L. туысына жататын өсімдіктердің морфологиялық ерекшеліктері мен географиялық таралуы.....	12
1.2 <i>Inula</i> L. туысы өсімдіктерінің химиялық құрамы.....	15
1.3 <i>Inula</i> L. туысы өсімдіктерінің дәстүрлі медицинадағы қолданылуы және фармакологиялық белсенділігінің зерттелу деңгейі.....	23
Бірінші бөлім бойынша тұжырым.....	31
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ.....	33
2.1 Зерттеу материалдары.....	33
2.2 Зерттеу әдістері.....	36
3 INULA L. ТУЫСЫНЫҢ КЕЙБІР ТҮРЛЕРІН КЕШЕНДІ ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ.....	47
3.1 <i>Inula britannica</i> L. және <i>Inula caspica</i> F.K. Blume ex Ledeb шикізаттарын жинау және дайындау.....	47
3.2 <i>Inula britannica</i> және <i>Inula caspica</i> өсімдік шикізаттарының макроскопиялық және микроскопиялық талдау нәтижелері.....	49
3.3 <i>Inula britannica</i> және <i>Inula caspica</i> өсімдік шикізаттарының фитохимиялық құрамын талдау.....	61
3.4 <i>Inula britannica</i> және <i>Inula caspica</i> шикізаттарын стандарттау.....	65
3.5 <i>Inula britannica</i> және <i>Inula caspica</i> шикізаттарының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу	72
Үшінші бөлім бойынша тұжырым	73
4 INULA L. ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІНІҢ ЭКСТРАКТТАРЫН АЛУДЫҢ ТИІМДІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ ЖӘНЕ ОНЫ СТАНДАРТТАУ.....	75
4.1 <i>Inula britannica</i> және <i>Inula caspica</i> шикізатының фармацевтикалық-технологиялық параметрлерін анықтау.....	75
4.2 <i>Inula britannica</i> экстракттарын алу технологияларын әзірлеу және валидациялау.....	81
4.3 <i>Inula britannica</i> экстрактысының құрамын HPLC/ESI-QTOF-MS әдісімен талдау нәтижесі.....	94
4.4 <i>Inula britannica</i> экстракттарын стандарттау	101
4.5 <i>Inula britannica</i> шикізат экстракттарының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімдерін анықтау.....	105
4.6 Британ аңдызы құрғақ экстрактының техникалық экономикалық негіздемесі.....	106
Төртінші бөлім бойынша тұжырым.....	108

5	INULA BRITANNICA ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ	110
5.1	Британ аңдызы экстрактысының жалпы қауіпсіздігін клиникаға дейінгі бағалау.....	110
5.2	Британ аңдызы экстрактыларының биологиялық белсенділік профилін және цинариннің фармакологиялық әлеуетін зерттеу.....	114
	Бесінші бөлім бойынша тұжырым.....	122
	ҚОРЫТЫНДЫ	126
	ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	128
	ҚОСЫМШАЛАР	140

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер берілді:

Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1, шығ. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008. – 592 б.

Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 2, шығ. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. – 792 б.

Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 3, шығ. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. – 864 б.

Еуразиялық экономикалық одақтың фармакопеясы. Т. 1. Б. 1. – Мәскеу: Еуразиялық экономикалық комиссия, 2020.

Өсімдік тектес бастапқы шикізатты өсіру, жинау, өңдеу және сақтау жөніндегі тиісті практика қағидаларын бекіту туралы. Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 шешімі.

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

Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттар мен ветеринариялық дәрілік заттарды таңбалауға қойылатын талаптарды бекіту туралы. Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 76 шешімі.

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы. (13.12.2024 ж. енгізілген өзгерістер мен толықтырулармен).

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімі «Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практика қағидаларын бекіту туралы».

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2021 жылғы 14 шілдедегі № 65 шешімі «Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практика қағидаларына өзгерістер енгізу туралы».

Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а. 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығы.

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 бұйрығы.

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазан ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы

Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын гигиеналық нормативтерді бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 2 тамыздағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығы

Клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулердің материалдарын және оларды жүргізу шарттарының Қазақстан Республикасының және (немесе) Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті зертханалық практиканың талаптарына сәйкестігін бағалауды фармацевтикалық инспекция шеңберінде жүзеге асыру қағидаларын бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 4 қарашадағы № ҚР ДСМ-181/2020 бұйрығы

Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау және тасымалдау қағидаларын бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

Диссертацияда қолданылған белгілеулер мен қысқартулар:

АТСС	– Американдық мәдениет жинағы (<i>American Type Culture Collection</i>)
ББЗ	– биологиялық белсенді заттар
ГХ-МС	– Газды хроматография-масс-спектрометрия
ДӨШ	– Дәрілік өсімдік шикізаты
ЕАЭО	– Еуразиялық экономикалық одақ
ЖШС	– жауапкершілігі шектеулі серіктестік
КеАҚ	– Коммерциялық емес акционерлік қоғам
ҚазҰМУ	– Қазақ ұлттық медицина университеті
ҚР ДСМ	– Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі
ҚР МФ	– Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы
МЕСТ	– Мемлекеттік стандарт
МТК	– Минималды тежегіш концентрациясы
МБК	– Минималды бактерицидтік концентрациясы
МФК	– Минималды фунгицидтік концентрация
OECD	– Экономикалық ынтымақтастық және даму ұйымы
НҚ	– нормативтік құжат
DPPH	– DPPH радикалын бейтараптандыру (<i>2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl</i>)
FRAP	– темір (III) иондарын тотықсыздандыру арқылы антиоксиданттық қуатты анықтау әдісі (<i>Ferric Reducing Antioxidant Power</i>)
GMP	– тиісті өндірістік практика (<i>Good Manufacturing Practice</i>)
GAE	– Галл қышқылына шаққанда (<i>Gallic Acid Equivalent</i>)
LD ₅₀	– 50% өлім дозасы (<i>Lethal Dose 50 %</i>)
RSD	– салыстырмалы стандартты ауытқу (<i>Relative Standard Deviation</i>)
HPLC-ESI-QTOF-MS/MS	– электр спрейімен иондалған квадрупол-үшу уақытымен масс-спектрометрлі жоғары тиімді сұйық хроматография
SD	– стандартты ауытқу (<i>Standard Deviation</i>)
GACP	– дәрілік өсімдік шикізатын өсіру және жинаудың тиісті практикасы (<i>Good Agricultural and Collection Practice</i>)
IC ₅₀	– ингибирлеуші концентрацияның 50 %-дық деңгейі (<i>Half maximal inhibitory concentration</i>)

КІРІСПЕ

Диссертациялық жұмыстың сипаттамасы

Зерттеу Британ андызы (*Inula britannica* L.) және Каспий андызы (*Inula caspica* F.K. Blum. ex Ledeb.) өсімдіктері шикізаттарына кешенді фармакогностикалық талдау жүргізуге арналған. Ғылыми зерттеу барысында аталған өсімдіктердің морфологиялық, анатомиялық және микроскопиялық ерекшеліктері анықталып, олардың биологиялық белсенді заттарының құрамы зерттелді және стандарттау жүргізілді. Алынған өсімдік шикізатынан әртүрлі экстракция әдістері арқылы экстракттар дайындалып, оларды алу технологиясы әзірленді. Дайын өнімдердің сапасы мен қауіпсіздігі Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы (ҚР МФ) талаптарына сәйкес бағаланып, дәрілік қалыптар ретінде стандартталды. Биологиялық белсенділік бейіні анықталып, дәрілік қалыпты өндірудің техника-экономикалық негіздемесі жасалды.

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 [1].

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 [2, 3]. 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* тамыры

бірқатар елдердің фармакопеяларында сипатталғанына қарамастан, Қазақстан флорасында таралған *Inula britannica* және *Inula caspica* түрлері бүгінгі күнге дейін кешенді фармакогностикалық және фитохимиялық зерттеулермен толық қамтылмаған [4].

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 [5].

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.

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

Зерттеудің міндеттері:

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

2. ҚР Мемлекеттік фармакопеясы мен Еуразиялық экономикалық одақ талаптарына сәйкес сапа көрсеткіштерін әзірлеу;

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

4. Алынған экстракттардың қауіпсіздігін және биологиялық белсенділік профилін зерттеу.

5. 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, спектрофотометрия, атомдық-абсорбциялық спектрометрия) әдістер кешені қолданылды. Технологиялық зерттеулер экстракциялау процестерін және валидациялауды қамтыды. Қауіпсіздікті зерттеу нәтижелері клиникаға дейінгі деңгейде бағалау (*in vivo* жағдайында жедел және созылмалы уыттылық) және спецификалық белсенділікті (*in vitro* жағдайында микробқа қарсы әсері) зерттеу сертификатталған жасушалық культураларға 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 нысандары: 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.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет:

1. 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. Метаболомдық бейіндеріндегі іргелі айырмашылықтар айқындалды: британ аңдызының құнды сесквитерпенді лактондар (британнилактон) мен флавоноидтардың (цимарин) көзі екені дәлелденді, ал каспий аңдызында туысқа тән лактондардың болмауы және спецификалық липидтер мен терпеноидтардың жиналуы тән екені анықталды.

3. *Inula britannica* сұйық және құрғақ экстракттарын 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. *Inula britannica* 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. *Inula britannica* экстракттары дәрілік қалыптар ретінде стандартталып, олардың тұрақтылығы тәжірибелік зерттеулермен дәлелденіп, өнеркәсіптік өндірістің экономикалық тиімділігі есептік талдау нәтижелерімен айқындалды.

Диссертацияны қорғауға ұсынылатын негізгі қағидаттары:

– 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.

Зерттеудің практикалық маңызы:

– GACP талаптарына сәйкес *Inula britannica* және *Inula caspica* өсімдік шикізаттарын дайындау технологиясы әзірленіп, Қазақстан Республикасы, Есік қаласындағы «ФитОлеум» ЖШС фармацевтикалық кәсіпорнында практикалық қолданысқа енгізілді (енгізу актісі, 01.10.2025 ж.), (А қосымшасы);

– Британ аңдызы өсімдігінің жерүсті бөлігінен ультрадыбыстық экстракция әдісімен спиртті экстракт алу тәсілі әзірленіп, «Ғылыми орталық противоинфекциялық препараттар» АҚ тәжірибелік өндірісінде енгізілді. Ұсынылған технологиялық процесс *Inula britannica* шикізатынан экстракт алудың тиімді тәсілі ретінде тәжірибелік өндірісте апробацияланды (енгізу актісі, 10.10.2025 ж.), (Б қосымшасы);

– Сонымен қатар, әзірленген технологиялық шешімнің жаңалығы мен практикалық маңыздылығы «Британ аңдызы (*Inula britannica* L.) өсімдік шикізатынан сығынды алу тәсілі» атты пайдалы модельге берілген Қазақстан Республикасының патентімен расталды. Патенттелген тәсіл *Inula britannica* өсімдік шикізатынан экстракт алудың ғылыми негізделген әдісін сипаттап, оны фармацевтикалық субстанция алу үдерісінде қолдану мүмкіндігін көрсетеді (пайдалы модельге патент № 10800, өтінім № 2025/0440.2, 19.03.2025 ж.; жарияланған күні 20.03.2026 ж.), (В қосымшасы);

– Әзірленген әдістеме «Химия-фармацевтикалық өндіріс процестері мен аппараттары» пәні аясында оқу үдерісіне енгізіліп, «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Фармация мектебінің білім беру, ғылыми-зерттеу және өндірістік практикасында қолданылуда (енгізу актісі, 10.10.2025 ж.), (Г қосымшасы).

– *Inula britannica* өсімдігінен алынған этанолды және метанолды экстракттардың антимикробтық және антиоксиданттық белсенділігін анықтау әдістері Польша Республикасы, Люблин қаласындағы Медициналық университеттің фармацевтикалық микробиология кафедрасының ғылыми-білім беру бағдарламасына енгізілді. Аталған әдістер *Inula britannica* экстракттарының биологиялық белсенділігін *in vitro* жағдайында бағалауға мүмкіндік беріп, фармацевтикалық химия және фармакогнозия саласындағы ғылыми-зерттеу және оқу үдерісінде қолдануға бағытталған (енгізу актісі, Люблин медициналық университеті, Польша), (Д қосымшасы).

Автордың 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 және алынған экстракт 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.

Жұмыстың апробациясы. Диссертациялық зерттеу нәтижелері келесі басылымдарда: *Molecules* журналында «Chemical Profile and Biological Properties of Methanolic and Ethanolic Extracts From the Aerial Parts of *Inula britannica* L. Growing in Central Asia» атты мақала (2024, №29, 5749); *Research Journal of Pharmacy and Technology* журналында «Phytochemical Profiling of *Inula caspica* and *Inula britannica* Using GC–MS and HPLC–UV–MS: Biotechnological and Therapeutic Insights» атты мақала (2026, 19(1)); Қазақстан Республикасы ҒЖБМ ҒЖБССҚК ұсынатын басылымдарда «Қазақстан Республикасындағы аңдыз негізіндегі дәрі-дәрмектерге шолу» (ҚазҰМУ хабаршысы, 2018, №4, 174–176-б.); «Британ аңдызы (*Inula britannica* L.) дәрілік өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін анықтау» (Қазақстан фармациясы, 2020, №4, 22–23-б.); «Британ аңдызы және каспий аңдыз дәрілік өсімдік шикізатының минералдық құрамын зерттеу» (Қазақстан фармациясы, 2022, №1, 145–148-б.) атты мақалалар жарияланды. Сонымен қатар, диссертациялық жұмыстың жекелеген нәтижелері «Белые цветы» XI Халықаралық жастар ғылыми медициналық форумында (сәуір 2024 ж., Қазан қ., Ресей федерациясы); Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының 40 жылдығына арналған «Медицина мен фармацияның заманауи аспектілері: білім, ғылым және тәжірибе» атты Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (қараша 2019 ж., Шымкент қ., Қазақстан Республикасы); «Современные научно-практические и образовательные подходы в условиях модернизации фармации Казахстана» атты Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (желтоқсан 2018 ж., Алматы қ., Қазақстан Республикасы); «Инновационные технологии фармации» атты IV Халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда (сәуір 2021 ж., Прага қ., Чехия) апробацияланды. Зерттеу жұмысының ғылыми-инновациялық нәтижелері «Британ аңдызы (*Inula britannica* L.) өсімдік шикізатынан ультрадыбыстық экстракциялау тәсілімен сығынды алу» атты Қазақстан Республикасының пайдалы модельге патентімен қорғалды (патент №10800, 19.03.2025 ж.).

Жарияланымдар туралы мәліметтер

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.

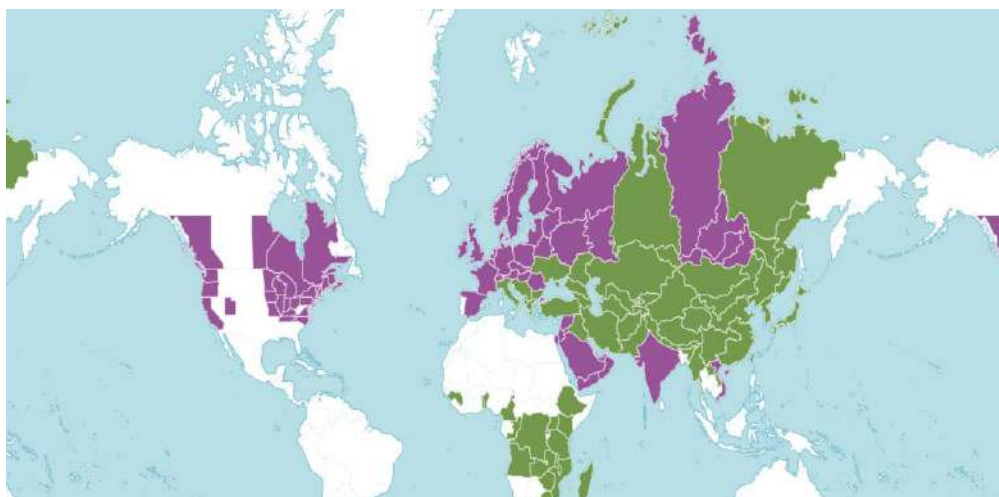
Диссертацияның құрылымы мен көлемі

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 43 кестемен және 31 суретпен көрнекілендірілген.

1 *INULA* L. ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ КӨЗІ РЕТІНДЕ

1.1 *Inula* L. туысына жататын өсімдіктердің морфологиялық ерекшеліктері мен географиялық таралуы

Inula L. туысына жататын өсімдіктер күрделігүлділер (*Asteraceae*) тұқымдасына кіретін көпжылдық шөптесін немесе жартылай бұталы тіршілік формаларымен сипатталады. *Plants of the World* және *Plantarium* онлайн-атластарындағы деректерге сәйкес, бұл туыс Еуропа, Азия және Африка құрлықтарында кең таралған және шамамен 100-ге жуық түрді қамтиды [6, 7]. Қазақстан флорасында *Inula* L. туысының 12 түрі тіркелген. Олардың бір бөлігі елімізде табиғи жағдайда (жабайы) өссе, кейбір түрлері интродукцияланған өсімдіктер ретінде таралған [8, 9]. *Inula* L. туысының жекелеген түрлерін интродукциялау және агротехникалық жолмен бейімдеу мәселелері бірқатар елдерде ғылыми зерттеулерде қарастырылған. Бұл бағыттағы жұмыстар дәрілік өсімдік ретінде пайдаланылатын шикізат базасын кеңейтуге мүмкіндік береді. Атап айтқанда, *Inula helenium* L. түрін мәдени жағдайда өсіру және бейімдеу мәселелері әртүрлі аймақтарда зерттелген. Мысалы, Байкал маңы өңірінде бұл түрдің биологиялық ерекшеліктері мен өнімділік көрсеткіштері анықталған [10], ал Ресейдің Приморье өлкесінде *Inula helenium* L. түрінің интродукциясы мен агротехникалық аспектілері қарастырылған [11]. Аталған зерттеулер бұл түрдің әртүрлі табиғи-климаттық жағдайларға бейімделу мүмкіндігінің жоғары екенін көрсетеді.



Ескертпе: жасыл түс – жабайы өсетін, күлгін түс – интродукцияланған

Сурет 1 – Дүниежүзі бойынша *Inula* L. туысы өсімдіктерінің географиялық таралуы

Қазақстан аумағында өсетін *Inula* L. туысының түрлері экологиялық жағдайларға бейімделу деңгейімен және морфологиялық ерекшеліктерімен сипатталады. Бұл қасиеттер әрбір түрдің таралу аймағы мен сыртқы

құрылымында көрінеді. Осы бөлімде Қазақстан флорасында кездесетін *Inula* L. туысының түрлеріне салыстырмалы ботаникалық сипаттама берілген.

Inula L. туысы түрлеріне жүргізілген әдеби шолу мен морфологиялық талдау нәтижелері бұл таксондардың Қазақстан флорасындағы сан алуандығын және олардың қоршаған орта жағдайларына бейімделу ерекшеліктерін айқындап берді. Зерттеу нысаны ретінде алынған он түрдің ішінде *Inula helenium* және *Inula grandis* түрлері бойының биіктігімен және қуатты тамыр жүйесімен окшауланады. Бұл түрлердің ірі жапырақ тақташалары мен биік сабақтары олардың өнімділігі жоғары шикізат көзі екенін растайды [12].

Ғылыми деректерге сүйенсек, өсімдіктердің түктену сипаты маңызды диагностикалық белгі болып табылады. *Inula oculus-Christi* және *Inula hirta* түрлерінің сабақтары мен жапырақтарындағы тығыз ақ түктер олардың транспирацияны реттеуге бейімділігін көрсетсе, *Inula salicina* мен *Inula caspica* түрлерінің жалаңаш немесе жылтыр жапырақтары олардың өзгеше экологиялық қуыстарда, соның ішінде сортаңды шалғындарда қалыптасқанын айғақтайды [13, 14].

Гүлшоғырларының құрылымы бойынша *Inula* L. туысының түрлері себеттердің саны мен орналасуына қарай жіктеледі. *Inula britannica* және *Inula caspica* түрлерінде гүлшоғырлары борпылдақ қалқанша түрінде кездесе, *Inula rhizcephala* түрінде себеттер бас тәрізді тығыз шоғырға жиналып, сабақсыз розетканың ортасында орналасады. Бұл морфологиялық ерекшеліктер таулы аймақтардың экстремалды жағдайларына бейімделудің нәтижесі болып табылады [15].

Экологиялық-фитоценодикалық талдау мәліметтері бойынша, зерттелген түрлердің таралу ареалы өте ауқымды. *Inula britannica* Қазақстанның барлық дерлік өңірлерінде кездесетін ең икемді түр ретінде сипатталса, *Inula sabuletorum* тек құмды массивтерде өсетін маманданған түр ретінде анықталды. Таулы аймақтарда, теңіз деңгейінен 2500-3500 метр биіктікке дейін *Inula grandis* пен *Inula rhizcephala* түрлері кездеседі, бұл олардың төменгі температура мен жоғары ультракүлгін сәулеленуге төзімділігін көрсетеді.

Жүргізілген әдеби талдау нәтижесінде *Inula* L. туысы түрлерінің гүлдеу және жеміс беру мерзімдері де нақтыланды. Түрлердің басым бөлігі маусым-шілде айларында гүлдеп, тамыз-қыркүйек айларында жеміс береді. Бұл мәліметтер дәрілік шикізатты жинаудың оңтайлы мерзімдерін белгілеу үшін маңызды болып табылады. Жалпы алғанда, он түрдің морфологиялық және экологиялық сипаттамалары олардың фитохимиялық мүмкіндігін зерттеуге және фармацевтикалық маңызын бағалауға толық негіз болады [16].

Түр борлы және әктасты беткейлерде өседі. Қазақстан аумағында Каспий маңы, Ембі өңірі, Солтүстік Үстірт, Маңғыстау және Қызылқұм аймақтарында таралған [17].

Алдағы зерттеу жұмыстары үшін *I. britannica* және *I. caspica* түрлері модельдік объектілер ретінде іріктелді. Оларды таңдаудың негізін аталған түрлердің Қазақстан аумағында таралуы, табиғи шикізат қорының жеткіліктілігі, фармацевтикалық тұрғыдан практикалық маңыздылығы және шикізатты ұтымды пайдалану мүмкіндігі құрады. Дәрілік өсімдіктердің перспективалы

түрлерін анықтауда бұл өлшемдер маңызды болып саналады және Қазақстанның дәрілік өсімдіктеріне арналған аннотацияланған тізімде көрініс тапқан [8].

Inula britannica Қазақстан аумағында (биік таулы аймақтарды қоспағанда) барлық дерлік өңірлерде таралған, экологиялық икемділігі жоғары түр болып табылады. Ол ылғалды шалғындарда, орман жиектерінде, жол бойларында, сондай-ақ егістік алқаптарында арамшөп ретінде де кездеседі. Мұндай экологиялық бейімделгіштік пен кең ареал түрдің табиғи шикізат көзі ретінде тұрақты қолжетімділігін қамтамасыз етеді және оны дәрілік өсімдік шикізатының ресурстық қорын бағалау үшін қолайлы нысанға айналдырады [18].

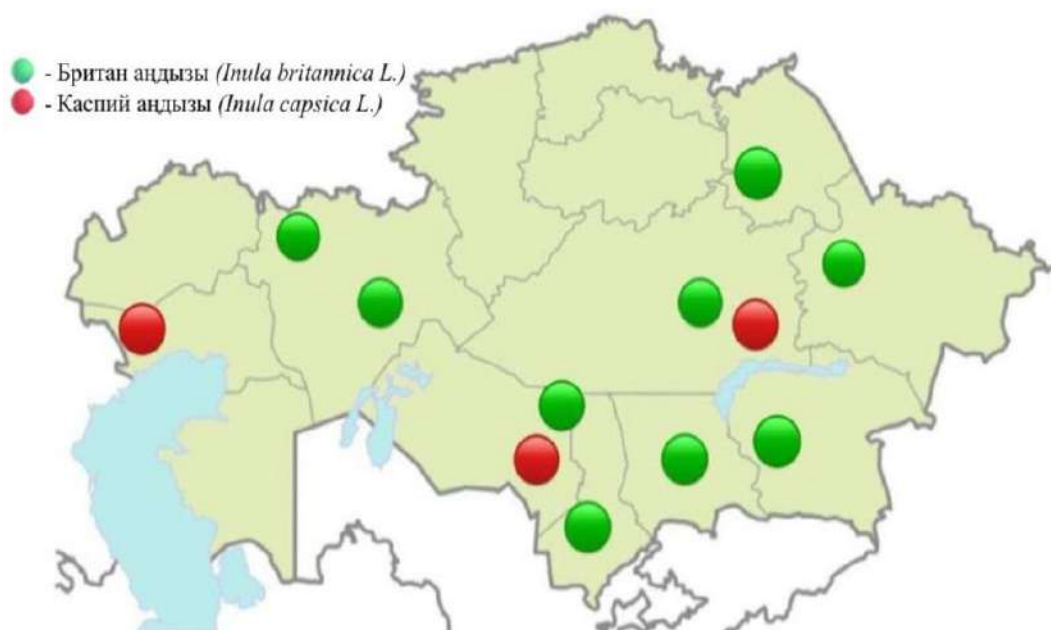
Inula caspica Қазақстан аумағында кең таралған түрлердің бірі болғанымен, оның таралуы негізінен сортаң және тұзданған топырақтармен, сондай-ақ тоғайлы және шалғынды экожүйелермен байланысты (2-сурет). Түрдің осындай ерекше экологиялық жағдайларда өсуі оның морфологиялық белгілерінің, бейімделу ерекшеліктерінің және шикізаттық өнімділігінің қоршаған орта факторларына тәуелділігін зерттеу үшін маңызды модельдік объект ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Осылайша, *Inula britannica* (кең экологиялық ауқымға ие, барлық өңірлерде кездесетін түр) мен *Inula caspica* (арнайы экологиялық жағдайларға бейімделген түр) бір мезгілде зерттеу нысаны ретінде таңдалуы

- дәрілік өсімдіктерді іріктеудің ресурстық қамтамасыз етілу қағидатына сәйкес келеді;

- туыстас түрлерді әртүрлі экологиялық-географиялық жағдайларда салыстырмалы түрде зерттеуге мүмкіндік береді;

- олардың дәрілік өсімдік шикізаты ретінде болашақта тиімді пайдаланылу перспективаларын бағалауға жағдай жасайды.



Сурет 2 – *I. britannica* және *I. caspica* өсімдіктерінің Қазақстан флорасында таралуы

Осы бөлімде *Inula* L. туысына жататын өсімдіктердің морфологиялық ерекшеліктері мен географиялық таралуы қарастырылды. Туыс өкілдерінің сыртқы құрылысы мен тіршілік формалары олардың әртүрлі экологиялық жағдайларға бейімделу деңгейін көрсетеді. Қазақстан флорасында кездесетін *Inula* түрлері табиғи аймақтардың кең ауқымында таралып, экологиялық икемділігі мен ресурстық белсенділігі жоғары екендігін дәлелдейді [19].

1.2 *Inula* L. туысы өсімдіктерінің химиялық құрамы

Inula L. туысына жататын өсімдіктердің фитохимиялық зерттелу деңгейі олардың екінші реттік метаболиттерге бай және құрылымдық алуантүрлілігі жоғары таксон екендігін дәлелдейді. Әдеби деректер бұл туыс өкілдерінің дәстүрлі медицинада кеңінен қолданылатынын және олардың фармакологиялық әсерлерінің эксперименттік зерттеулер арқылы негізделгенін көрсетеді. Аталған ғылыми мәліметтер аңыз түрлерінің химиялық құрамын жүйелі түрде зерделеудің өзектілігін айқындайды.

Бұл бөлімде *Inula* L. туысына жататын өсімдіктердің химиялық құрамы Sesa A.M.L. және бірлескен авторлардың [20] шолу мақаласында келтірілген мәліметтер негізінде талданды. Аталған еңбекте *Inula* туысының этнофармакологиялық қолданылуы, фитохимиялық құрамы және биологиялық белсенділігі жүйелі түрде қарастырылып, осы туыстың 16 түрінен 90 биологиялық белсенді қосылыс бөлініп алынғаны көрсетілген. Авторлар сесквитерпенді лактондарды *Inula* туысына тән негізгі және фармакологиялық тұрғыдан маңызды метаболиттер тобы ретінде сипаттайды. Осы деректерге сүйене отырып, *Inula* L. туысы өсімдіктерінен оқшауланған екінші реттік метаболиттердің химиялық табиғаты, құрылымдық ерекшеліктері және өсімдік мүшелері бойынша таралу заңдылықтары жүйелендірілді. Әсіресе эудесманолиттер, гвайанолиттер, псевдогвайанолиттер және олардың туындылары *Inula* туысына тән фармакологиялық белсенді қосылыстар ретінде қарастырылып, олардың цитоуытты, қабынуға қарсы және антимикробтық әсерлермен байланысы әдеби деректер негізінде сипатталды.

Эудесманолиттер – эудесман типті көміртек қаңқасына негізделген сесквитерпенді лактондардың қосалқы класы. Олардың молекулалық құрылымы үш изопрен бірлігінен түзілген 15 көміртек атомынан (C15) тұратын эудесман қаңқасын және 6–6 типті бициклдік сақиналық жүйені қамтиды. Құрылым құрамындағы лактонды сақина мен α -метилден- γ -лактон фрагменті биологиялық белсенділікті айқындайтын негізгі функционалдық элементтер болып саналады. Фитохимиялық жіктелуі бойынша эудесманолиттер терпеноидтар (изопреноидтар) тобына жатады және *Inula* туысы өсімдіктерінің химиялық құрамында жиі кездесетін фармакологиялық тұрғыдан маңызды метаболиттер қатарына кіреді.

Әдеби мәліметтерге сәйкес, α -метилден- γ -лактон құрылымдық фрагментінің болуы көптеген эудесманолиттерге ісікке қарсы, қабынуға қарсы және антимикробтық белсенділік тән болуын қамтамасыз етеді [21, 22]. Сонымен қатар, 6-6 типті сақиналық жүйе олардың молекулалық тұрақтылығына ықпал

етеді. *Inula* туысының жекелеген түрлерінен бөлініп алынған эудесманолиттер туралы мәліметтер 1 - кестеде жүйеленіп берілген.

Кесте 1 - *Inula* туысы өсімдіктерінен бөлініп алынған эудесманолиттер

№	Қосылыстардың атауы	Түрдің аты	Өсімдік бөлігі	Дерекөздер
1	4а-5а-Эпоксиалантолактон	<i>I. helenium</i>	Тамыры	[23]
2	Диплофиллин	<i>I. helenium</i>	Тамыры	[24]
3	5а-Эпоксиалантолактон	<i>I. helenium</i>	Тамыры	[25]
4	2а-Гидроксиэдесма-4,11 (13) - диен-12,8 п-олид	<i>I. racemosa</i>	Тамыры	[26]
5	11а-13-Дигидроалантолактон	<i>I. racemosa</i>	Тамыры	[27]
6	(4S, 8S, 10R)-12-гидрокси-эудесма-56), 7 (11) - диен-12,8-олид	<i>I. racemosa</i>	Тамыры	
7	6а-Гидрокси-эудесма-4(5),11(13)-диен-12,8 п-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөлігі	[28]
8	6а-Гидроксиизо-аллоаллоалантолактон	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөлігі	
9	6а-гидрокси-4-эписептуплинолид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөлігі	
10	Гранилин	<i>I. falconeri</i>	Жерүсті бөлігі	[29]
11	5а, Н-Юдесма-4(15),11(13)-диль-12, 8b-олид	<i>I. japonica</i>	Жерүсті бөлігі	[30]
12	1,6-О,О-Диацетил-британилактон	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	[31]
13	Британилактон	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	
14	1-О-Ацетилбританилактон	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	

Кесте деректері бойынша *Inula* туысы өсімдіктерінде эудесманолиттер негізінен тамыр және жерүсті бөліктерінде жинақталатыны анықталады, әсіресе *Inula helenium* және *Inula racemosa* түрлерінде бұл қосылыстардың әртүрлі туындылары кеңінен сипатталған, бұл олардың фитохимиялық тұрғыдан жақсы зерттелгенін көрсетеді. Ал *Inula britannica* үшін эудесманолиттер негізінен гүлдерінен анықталып, зерттеу деңгейі салыстырмалы түрде шектеулі екені байқалады.

Гвайанолидтер – гвайан типті көміртек қаңқасына негізделген және 5 және 7 мүшелі сақиналардан тұратын бициклдік жүйемен сипатталатын сесквитерпенді лактондар тобына жататын қосылыстар. Бұл қосылыстар да С15 құрылымды терпеноидтар қатарына кіреді, алайда олардың сақиналық жүйесінің асимметриялы әрі кеңістіктік тұрғыдан «кернеулі» құрылымы химиялық реакциялық қабілетінің жоғары болуына ықпал етеді.

Фитохимиялық зерттеулер гвайанолидтердің бірқатар өкілдері айқын биологиялық белсенділікке ие екенін, әсіресе цитоуытты және қабынуға қарсы әсер көрсету қабілетімен ерекшеленетінін дәлелдейді. 5 және 7 мүшелі сақиналардан құралған бициклдік жүйе гвайанолидтерді эудесманолиттерден құрылымдық тұрғыдан ажыратып, олардың фармакологиялық әсерінің жоғары болуына ықпал ететін маңызды ерекшелік болып табылады. *Inula* туысының кейбір түрлерінен бөлініп алынған гвайанолидтер 2-кестеде жүйеленіп ұсынылған.

Кесте 2 - *Inula* туысы өсімдіктерінен бөлініп алынған гвайанолидтер

№	Қосылыстардың атауы	Түрдің аты	Өсімдік бөлігі	Дерекөздер
1	5а,6а-Эпокси-2а-ацетокси-4а-гидрокси-1β,7а-гуайя-11(13)-ен-12,8а-олид	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	[32]
2	14-Ацетокси-1f,5а,7аН-46-гидрокси-гуайя-9(10),11(13)}-диен-12,8а-олид	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	
3	Гайллардин	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	
4	2а-Ацетокси-инувисколид	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	
5	Инучиненолид В	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	
6	2а-Ацетокси-4а,6а-дигидрокси-1β,5аН-гуайя-9(10),11(13)-диен-12,8а-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	[33]
7	8-эпи-Инувисколид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
8	4-эпи-изоинувисколид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
9	6а-гидроксиинувисколид	<i>I. falconeri</i>	Жерүсті бөліктері	[34]
10	4а,6а-дигидрокси-1,5а,7аН-гуайя-9 10),11(13)-диен-12,8а-олид	<i>I. falconeri</i>	Жерүсті бөліктері	
11	4а,5а-эпокси-10а,14Н-1-эпи-инувисколид	<i>I. falconeri</i>	Жерүсті бөліктері	
12	Инувисколид	<i>I. viscosa</i>	Жапырақтары	[35]

Кесте деректері гвайанолидтердің басым бөлігі *I. hookeri* және *I. hupehensis* түрлерінде анықталғанын көрсетеді, әсіресе *I. hookeri* үшін бұл қосылыстар өсімдіктің барлық мүшелерінен табылған. Зерттеу нәтижелері олардың негізінен жерүсті бөліктерінде жинақталатынын айқындайды. *Inula* L. туысының басқа түрлеріне қатысты мәліметтердің шектеулілігі бұл бағыттағы зерттеулерді кеңейтудің қажеттілігін көрсетеді.

Псевдогвайанолидтер – гвайанолидтерге құрылымдық жағынан жақын болғанымен, көміртек қаңқасының ішкі қайта ұйымдасуымен сипатталатын сесквитерпенді лактондардың жеке тобына жатады. Бұл қосылыстар биогенетикалық тұрғыдан үш изопрен бірлігінен түзіліп, құрамында 15 көміртек атомы (C15) бар терпеноидтар қатарына кіреді. Молекулалық құрылымында лактонды сақинаның болуы олардың негізгі айрықша белгісі болып табылады.

Псевдогвайанолидтер 5–7 типті бициклдік сақиналық жүйені сақтай отырып, гвайанолидтерден метил тобының орынбасу ерекшелігімен ажыратылады: аталған топ C-5 көміртек атомында емес, C-4 позициясында орналасады. Осы құрылымдық ерекшелік оларды дербес қосалқы класс ретінде бөліп қарастыруға негіз болады. Қаңқаның мұндай қайта конфигурациялануы молекуланың кеңістіктік құрылымын өзгертіп, оның физика-химиялық сипаттамаларына және фармакологиялық белсенділігіне әсер етеді.

Ғылыми жарияланымдарда псевдогвайанолидтердің бірқатар өкілдеріне қабынуға қарсы, цитоуытты және иммуномодуляциялық қасиеттер тән екендігі

көрсетілген. *Inula* туысының кейбір түрлерінен оқшауланған псевдогвайанолидтер туралы мәліметтер 3 - кестеде жүйеленіп ұсынылған.

Кесте 3 - *Inula* туысы өсімдіктерінен бөлініп алынған псевдогвайанолидтер

№	Қосылыстардың атауы	Түрдің аты	Өсімдік бөлігі	Дерекөздер
1	2	3	4	5
1	Инучиненолид С	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	[36]
2	(15,2S,5R,6S,7R,8S,10R)-6-ацетокси-2-метокси-4-оксопседогуай	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
3	Карпезиолин	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
4	Гравеолид (2,3-дигидроароматицин)	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
5	Конфертин	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
6	Бурродин	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
7	(1R,5R,6S,7R,8S,10R)-8-гидрокси-4-оксопседогуай-2(3),11-(13)-диен-12, 6-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
8	(1R,5R,6S,7S,8S,10R,11S)-6-гидрокси-4-оксопседогуай-2(3)-ен-12, 8-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
9	(1S,5S,7R,8S,10R)-14-Ацетокси-4-оксопсевдогуай-11(13)-ен-12,8-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
10	(1S,2R,5R,6S,7S,8S,10R)-6-гидрокси-2-метокси-4-оксопседогуай11(13)-ен-12, 8-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
11	(1S,2R,5R,6S,7S,8S,10R)-6-гидрокси-2-этокси-4-оксопсевдогуай11(13)-ен-12,8-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
12	(1S,2R,5R,6S,7R,8S,10R)-6-ацетокси-2-метокси-4-оксопседогуай11(13)-ен-12, 8-олид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
13	Британин	<i>I. linearifoliac</i> <i>I. japonica</i> <i>I. aucheriana</i>	Жерүсті бөліктері Гүлдері Гүлдері	[37] [38] [39]
14	2-О-Ацетил-4-эпи-пульчеллин	<i>I. linearifolia</i>	Жерүсті бөліктері	[40]
15	2-Дезокси-4-эпи-пульчеллин	<i>I. linearifolia</i>	Жерүсті бөліктері	
16	Аромацицин	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	[41]

3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
17	8-эпи-Геленалин	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	
18	(1S,2R,5R,6S,7R,8S,10R)-6-ацетокси-2-этокси-4-оксопседогуай-11(13)-ен-12,8-олид	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	
19	Эрголид	<i>I. falconeri</i> <i>I. britannica</i>	Жерүсті бөліктері Гүлдері	[42] [43]
20	2 α -Ацетокси-4 β -гидрокси-1 α H,10 α H-псевдогуай-11(13)-ен-12,8 α -олид	<i>I. japonica</i>	Жерүсті бөліктері	[44]
21	Бигеловин	<i>I. helianthus-aquatica</i>	Жапырақтары, гүлдері	[45]

Кестеде келтірілген деректер бойынша псевдогвайанолидтердің басым бөлігі *Inula hupehensis* түрінен бөлініп алынғанын көрсетеді, бұл аталған түрдің осы қосылыстар класы бойынша тереңірек зерттелгенін айғақтайды. Қосылыстардың негізгі жинақталу орны ретінде өсімдіктің жерүсті бөліктері анықталады, ал жекелеген жағдайларда *I. hookeri* олар барлық морфологиялық мүшелерінде кездеседі. Псевдогвайанолидтердің таралуы түрлік ерекшеліктерге тәуелді сипатқа ие, бұл *Inula* туысының басқа өкілдері үшін аталған қосылыстардың зерттелу деңгейінің жеткіліксіздігін көрсетеді.

Гермакранолидтер – гермакран типті көміртек қаңқасына негізделген сесквитерпенді лактондардың дербес қосалқы тобы. Бұл қосылыстар 10 мүшелі макроциклді сақиналық құрылымымен сипатталады және биогенетикалық тұрғыдан үш изопрен бірлігінен түзілетін, құрамында 15 көміртек атомы (C15) бар терпеноидтарға жатады. Молекула құрамындағы лактонды сақина олардың маңызды құрылымдық белгісі болып табылады. Құрылымдық ерекшеліктеріне байланысты гермакранолидтер эудесманолидтерге тән 6–6 типті бициклдік жүйеден және гвайанолидтер мен псевдогвайанолидтерге тән 5–7 типті сақиналық құрылымнан түбегейлі ерекшеленеді. Олардың негізгі қаңқасы бір ғана ірі әрі конформациялық икемді 10 мүшелі макроциклден тұрады. Мұндай құрылым молекуланың кеңістіктік ұйымдасуының өзгергіштігін қамтамасыз етіп, рецепторлармен әрекеттесу мүмкіндігін арттырады.

Әдеби деректер гермакранолидтердің бірқатар өкілдеріне ісікке қарсы және қабынуға қарсы белсенділік тән екенін көрсетеді. Бөлініп алынған гермакранолидтер жөніндегі мәліметтер 4 - кестеде жүйеленіп ұсынылған.

Кесте 4 - *Inula* туысы өсімдіктерінен бөлініп алынған гермакранолидтер

№	Қосылыстардың атауы	Түрдің аты	Өсімдік бөлігі	Дерекөздер
1	2	3	4	5
1	Эпоксигермакранолид	<i>I. verbascifolia</i>	Жерүсті бөліктері	[46]

4 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
2	Партенолид	<i>I. montbretiana</i>	Жерүсті бөліктері	[47]
3	Инуласалсолид	<i>I. salsoloides</i>	Жерүсті бөліктері	[48]
4	4 α ,5 β -Эпоксиэупатолид	<i>I. salsoloides</i>	Жерүсті бөліктері	
5	Инулакапполид	<i>I. cappa</i>	Барлық бөліктері	[49]
6	Инеупатолид	<i>I. cappa</i>	Жерүсті бөліктері	[50]
7	9 β -Ацетокси-эупатолид	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	[51]
8	11(13)}-Дегидроиваксиллин	<i>I. hupehensis</i> <i>I. hookeri</i>	Жерүсті бөліктері Барлық бөліктері	[52]
9	Ацетил необриттанилактон В	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	[53]
10	Эупатолид	<i>I. japonica</i> <i>I. britannica</i>	Жерүсті бөліктері	[54] [55]
11	Изокостунолид	<i>I. helenium</i>	Тамыры	[56]
12	[1(10)E]-5 β -Гидроксигермакра-1(10),4(15),11-триен-8,12-олид	<i>I. racemosa</i>	Тамыры	[57]

Кесте деректері гермакранолидтердің *Inula* туысының әртүрлі өкілдерінде анықталғанын көрсетеді, бұл олардың кең таралған қосылыстар класына жататынын айқындайды. *I. hupehensis*, *I. cappa* және *I. salsoloides* түрлері бойынша мәліметтердің басымдығы байқалады. Қосылыстар негізінен өсімдіктің жерүсті бөліктерінде жинақталатыны анықталғанымен, жекелеген түрлерде *I. helenium* және *I. racemosa* тамыр жүйесінде де кездеседі.

Ксантанолиттер – гвайан типті көміртек қаңқасының биогенетикалық қайта ұйымдасуы нәтижесінде түзілетін сесквитерпенді лактондардың жеке қосалқы класы. Олардың түзілуі 4–5 көміртек атомдары арасындағы байланыстардың үзілуімен сипатталады, бұл молекуланың құрылымдық қайта конфигурациялануына әкеледі. Ксантанолиттер үш изопрен бірлігінен түзілген, құрамында 15 көміртек атомы (C15) бар терпеноидтық қосылыстарға жатады және молекула құрылымында лактонды сақинаның болуымен ерекшеленеді.

Құрылымдық тұрғыдан ксантанолиттер ашық немесе жартылай ашық қаңқалы жүйемен сипатталады. Осы ерекшелік оларды 5–7 типті сақиналық жүйеге ие гвайанолидтерден және 6–6 типті бициклдік құрылымдағы эудесманолиттерден айқын ажыратады. Сақинаның үзілуіне байланысты пайда болатын құрылымдық икемділік молекуланың кеңістіктік конфигурациясын өзгертіп, оның биологиялық белсенділігінің спектріне ықпал етеді.

Әдеби мәліметтерге сәйкес, ксантанолиттердің жекелеген өкілдері қабынуға қарсы, ісікке қарсы және иммуномодуляциялық қасиеттер көрсетеді. Бөлініп алынған ксантанолиттер жөніндегі деректер 5-кестеде жүйеленіп ұсынылған.

Кесте 5 - *Inula* туысы өсімдіктерінен бөлініп алынған ксантанолиттер

№	Қосылыстардың атауы	Түрдің аты	Өсімдік бөлігі	Дерекөздер
1	6-гидрокситоментозин	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	[51]
2	6а-гидрокситоментозин	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
3	Инучиненолит А	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
4	Карабон	<i>I. hupehensis</i>	Жерүсті бөліктері	
5	4Н-томентозин	<i>I. hookeri</i>	Барлық бөліктері	[58]

Кестедеге деректер бойынша ксантанолиттердің негізінен *I. hupehensis* түрінде анықталатынын және олардың көбіне жерүсті бөліктерінде жинақталатынын көрсетеді. Сонымен қатар, басқа түрлер бойынша мәліметтердің шектеулілігі бұл қосылыстардың зерттелу деңгейінің жеткіліксіздігін айқындайды.

Димерлі сесквитерпендер – екі сесквитерпендік бірліктің ($C_{15} + C_{15}$) ковалентті байланысуы нәтижесінде түзілетін, жалпы молекулалық құрамы C_{30} болатын күрделі терпеноидтық қосылыстар тобы. Құрылымында екі сесквитерпен қаңқасының болуы оларды моносесквитерпенді лактондардан ажыратып, молекулалық ұйымдасуының күрделілігін арттырады. Екі фрагменттің қосарлануы көпсақиналы, кеңістіктік құрылысы күрделі және стереохимиялық конфигурациясы әртүрлі жүйелердің түзілуіне әкеледі. Мұндай құрылымдық ерекшеліктер олардың физика-химиялық қасиеттері мен биологиялық белсенділік спектріне әсер етеді. Әдеби деректерге сәйкес, димерлі сесквитерпендердің кейбір өкілдері қабынуға қарсы, ісікке қарсы және цитоуытты белсенділік танытады. Осыған байланысты олар фармакологиялық тұрғыдан перспективалы табиғи қосылыстар ретінде қарастырылады. Мәліметтер 6-кестеде жүйеленіп ұсынылған.

Кесте 6 - *Inula* туысы өсімдіктерінен бөлініп алынған димерлі сесквитерпендер

№	Қосылыстардың атауы	Түрдің аты	Өсімдік бөлігі	Дерекөздер
1	Йапонион Е	<i>I. japonica</i>	Жерүсті бөліктері	[59]
2	Йапонион F	<i>I. japonica</i>	Жерүсті бөліктері	
3	Йапонион J	<i>I. japonica</i>	Жерүсті бөліктері	
4	Неойапонион А	<i>I. japonica</i>	Жерүсті бөліктері	[60]
5	Йапонион М	<i>I. japonica</i>	Жерүсті бөліктері	[61]
6	Инуланолит В	<i>I. britannica</i>	Жерүсті бөліктері	[55]
7	Инуланолит С	<i>I. britannica</i>	Жерүсті бөліктері	

Кесте деректері димерлі сесквитерпендердің негізінен *I. japonica* түрінде анықталғанын, ал *I. britannica* үшін мәліметтердің шектеулі екенін көрсетеді. Қосылыстардың барлығы дерлік өсімдіктің жерүсті бөліктерінде жинақталатыны байқалады.

Inula L. туысы өсімдіктерінің екінші реттік метаболиттері арасында сесквитерпенді лактондардан кейінгі маңызды топтардың бірі – флавоноидтер.

Бұл қосылыстар құрылымдық алуантүрлілігімен ерекшеленеді және флавоноидтар, флавонолдар, сондай-ақ олардың гликозидті туындыларын қамтиды. Әдеби деректер флавоноидтердің *Inula L.* туысының көптеген өкілдерінде кездесетінін және көбіне өсімдіктің гүлдері мен жерүсті бөліктерінде жинақталатынын көрсетеді. Мұндай таралу ерекшелігі олардың өсімдік ағзасындағы қорғаныштық функциясымен және экстракттардың фармакологиялық белсенділігінің қалыптасуындағы рөлімен байланысты.

I. britannica құрамынан лютеолин, кемпферол, изорамнетин, непитрин, патулетин және олардың туындылары анықталған. Ал, *Inula viscosa* үшін 7-О-метиларомадендрин, сакуранетин және 3,3'-ди-О-метилкверцетин тәрізді метилденген флавоноидтар мен флаванондардың болуы тән.

Эксперименттік зерттеулер *Inula L.* туысы флавоноидтерінің айқын антиоксиданттық, қабынуға қарсы және антимикробтық белсенділік көрсететінін дәлелдейді. Сонымен қатар, сесквитерпендермен салыстырғанда бұл қосылыстар тобының фитохимиялық және фармакологиялық сипаттамасы жеткілікті деңгейде жүйеленбеген. Аталған жағдай флавоноидтерді терең әрі кешенді зерттеудің ғылыми өзектілігін айқындайды.

Кесте 7 - *Inula* туысы өсімдіктерінен бөлініп алынған флавоноидтар

№	Қосылыстардың атауы	Түрдің аты	Өсімдік бөлігі	Дерекөздер
1	2	3	4	5
1	7-О-метиларомадендрин	<i>I. viscosa</i>	Жерүсті бөліктері	[62]
2	Сакуранетин	<i>I. viscosa</i>	Жерүсті бөліктері	
3	3-ацетил-7-О-метиларомадендрин	<i>I. viscosa</i>	Жерүсті бөліктері	
4	3,3'-ди-О-метилкверцетин	<i>I. viscosa</i>	Жерүсті бөліктері	[63]
5	Кверцитрин	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	[64, 65]
6	Спинацетин	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	
7	Изорамнетин	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	
8	Лютеолин	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	
9	Непетин	<i>I. britannica</i>	Гүлдері	
10	Рамноцитрин	<i>I. viscosa</i>	Гүлдері	[63]
11	Патулитрин	<i>I. britannica</i>	Жерүсті бөліктері	[67]
12	Патулетин 7-О-(6"-изобутирил)глюкозид	<i>I. britannica</i>	Жерүсті бөліктері	

Кесте деректері флавоноидтардың негізінен *I. viscosa* және *I. britannica* түрлерінде анықталғанын көрсетеді. Қосылыстар көбіне гүлдер мен жерүсті бөліктерінде жинақталады, бұл олардың биологиялық белсенділігінің қалыптасуында осы мүшелердің маңызды рөл атқаратынын айқындайды.

Inula туысы өсімдіктеріне қатысты әдеби мәліметтерді талдау олардың химиялық құрамында сесквитерпенді лактондардың басым топ болып табылатынын және аталған қосылыстардың қазіргі таңда ең жан-жақты зерттелген екінші реттік метаболиттер қатарына жататынын көрсетеді. Ал флавоноидтер кең таралуымен және айқын биологиялық белсенділігімен сипатталғанымен, сесквитерпендермен салыстырғанда олардың зерттелу деңгейі

жеткіліксіз. Әсіресе сандық құрамын анықтау және фармакологиялық әсер ету механизмдерін түсіндіру бағытында деректер шектеулі болып отыр.

Әдеби шолу нәтижелері *Inula* L. туысы өсімдіктерінің химиялық құрамы фармакологиялық белсенді екінші реттік метаболиттерге, әсіресе сесквитерпенді лактондарға бай екенін көрсетті. Дегенмен, туысқа жататын түрлердің зерттелу деңгейі біркелкі емес. *I. britannica* бойынша бірқатар фитохимиялық мәліметтер болғанымен, Қазақстан аумағында өсетін үлгілерінің толық метаболиттік профилі жеткілікті зерттелмеген. Ал *I. caspica* түріне қатысты химиялық құрам жөніндегі деректер өте шектеулі. Осы жағдайлар аталған екі түрді әрі қарай кешенді зерттеу үшін таңдауға негіз болды. Олардың екінші реттік метаболиттік құрамын салыстырмалы зерделеу Қазақстан флорасындағы перспективалы дәрілік өсімдік шикізатын ғылыми негізде бағалауға және фармацевтикалық практикада қолдану мүмкіндігін айқындауға бағытталған.

1.3 *Inula* L. туысы өсімдіктерінің дәстүрлі медицинадағы қолданылуы және фармакологиялық белсенділігінің зерттелу деңгейі

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректері бойынша, әлем тұрғындарының едәуір бөлігі, шамамен 80 %-ы, алғашқы медициналық көмек деңгейінде өсімдік текті дәрілік құралдарға жүгінеді. Қазіргі уақытта бірқатар фитопрепараттардың клиникалық тиімділігі ғылыми тұрғыдан дәлелденіп, олар заманауи медициналық практикада қолданылатын фармакотерапиялық құралдар қатарына енгізілген. Осыған байланысты дәрілік өсімдіктерді зерттеу тек халық медицинасының тарихи тәжірибесін жалғастыру ғана емес, сонымен қатар жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен фитопрепараттарды әзірлеудің маңызды ғылыми бағыты ретінде қарастырылады.

Дәстүрлі медицина жүйелерінде екі мыңнан астам өсімдік түрі емдік мақсатта пайдаланылатыны белгілі, олардың қатарында *Inula* L. туысының өкілдері де бар. Бұл туысқа жататын өсімдіктердің халық медицинасында әртүрлі ауруларды емдеуде қолданылуы олардың биологиялық белсенді заттарға бай болуымен және фармакологиялық әлеуетімен байланысты. Сондықтан этнофармакологиялық мәліметтер *Inula* L. туысы түрлерін фитохимиялық құрамы, биологиялық белсенділігі және фармацевтикалық қолдану мүмкіндігі тұрғысынан терең зерттеуге негіз болады.

Қытай фармакопоялық көздерінде *Inula* L. туысының 20-дан астам түрі сипатталған, олардың ішінде *Tumuxiang*, *Xuanfuhua* және *Jinfeicao* атауларымен белгілі үш түрі ресми дәстүрлі дәрілік өсімдіктер ретінде тіркелген. Бұл өсімдіктер негізінен қақырық түсіргіш, жөтелге қарсы, диафоретикалық, құсуға қарсы және бактерицидтік әсерлерімен сипатталады. Қытай дәстүрлі медицинасында кеңінен қолданылатын түрлер қатарына *Inula helenium*, *Inula japonica*, *Inula hupehensis* және *Inula britannica* жатады. Мәселен, *Inula hupehensis* бронхит, қант диабеті және бронхиалды астма кезінде пайдаланылса, *Inula japonica* тыныс алу жолдарының ауруларында, қабыну процестерінде және жөтелде қолданылатыны әдеби деректерде көрсетілген [68].

Inula sarpa өсімдігінің жерүсті бөліктері мен тамыры дәстүрлі медицина тәжірибесінде ревматоидты артрит, безгек, дизентерия және гепатитті емдеуде

қолданылғаны әдеби деректерде көрсетілген [69]. Сонымен қатар, аталған түрдің тамыры Dai этникалық тобы пайдаланатын «Ya-Jiao-Ha-Dun-San» атты көпкомпонентті дәрілік қоспаның құрамына енеді. Бұл фитокомпозиция қызба, метеоризм және менструалдық циклдің бұзылыстары кезінде қолданылатыны сипатталған [70].

Inula carpa жапырақ шырыны Үндістанның Субгималай белдеуіне кіретін Мизорам өңірінің жергілікті тұрғындары арасында сарғаюды емдеу мақсатында пайдаланылады [71]. Бұдан бөлек, Қытай халық медицинасында бұл түр ревматизм, ларинготрахеит және абдоминальды ауырсыну кезінде қолданылатыны жөнінде деректер бар [72].

Inula royleana D.C. Пәкістанның Баттеграм округіндегі Нандиар Хуварр алабында таралған және жергілікті дәстүрлі медицинада, әсіресе гипотензивтік әсері үшін кеңінен қолданылатын өсімдік ретінде сипатталады [73].

Ладакх аймағында кең таралған *Inula obtusifolia*, *Inula racemosa* және *Inula royleana* түрлері антигельминттік, антисептикалық, қақырық түсіретін, диуретикалық және гипотензивтік қасиеттерімен белгілі. Сонымен қатар, олардың ішек перистальтикасын ынталандырушы әсері атап өтіледі. Тибет дәстүрлі медицина жүйесінде *Inula obtusifolia* асқазан-ішек жолы инфекцияларын, көмей қабынуын және ревматоидты артритті емдеу үшін пайдаланылады [74].

Аюрведальық медицинада *Inula racemosa* негізінен бронхтарды кеңейтетін және қақырық түсіретін құрал ретінде қолданылады. Сонымен қатар, ол туберкулез терапиясында және тері ауруларын жергілікті емдеуде пайдаланылады [75]. Аталған түр Аюрведальық фармакопеяда «Puskara» атауымен тіркелген және Үндістанда «pushkarmool» деген халықтық атаумен белгілі. Өсімдіктің тамырынан алынған ұнтақ аюрведальық тәжірибеде бронхиалды астмаға ұқсас жағдайларда ұсынылады [76]. Сондай-ақ гипополидемиялық әсер көрсету, қан айналымын жақсарту, стенокардия мен еңтігуді емдеу мақсатында және кардиотоникалық құрал ретінде қолданылады [77–79]. Бұдан басқа, *Inula racemosa* қант диабеті терапиясында да пайдаланылатыны туралы мәліметтер бар [80].

Қытай халық медицинасында *Inula racemosa* «manu» атауымен белгілі және ұзақ уақыт бойы асқазан қызметін реттеуші, анальгетикалық және антимиқробтық құрал ретінде қолданылып келеді [81]. Сонымен қатар, әдеби деректерде бұл өсімдіктің афродизиақтық қасиеттері де сипатталған [82].

Inula salsoloides (Turc.) Ostenf. Қытайдың батыс және солтүстік өңірлерінде кең таралған түр болып табылады. Дәстүрлі медицина тәжірибесінде бұл өсімдік гүлдеу кезеңіне дейін жиналып, қызбаны төмендету және диурезді күшейту мақсатында қолданылатыны көрсетілген [83].

Inula nervosa Wall. ex DC., Қытайдың оңтүстік-батыс аймақтарында таралған, халық медицинасында асқазан-ішек жолы ауруларын емдеу және ревматизм симптомдарын жеңілдету үшін пайдаланылады [84].

Қытайда дәстүрлі дәрілік өсімдік ретінде танылған тағы бір түр – *Inula helianthus-aquatica* C.Y. Wu. Бұл өсімдік негізінен Юньнань провинциясының халықтық шөп медицинасында өңеш, асқазан, тоқ ішек, сүт безі, қызыл иек және

ми ісіктері сияқты кейбір онкологиялық ауруларды емдеуде қолданылатыны әдеби деректерде сипатталған [85].

Inula confertiflora A. Rich. Эфиопияда вирустық этиологиялы тері ауруларын, жараларды және экзематозды зақымдануларды емдеу үшін пайдаланылатыны белгілі [86].

Inula helenium туыс ішіндегі дәстүрлі медицинада ең кең таралған түрлердің бірі болып табылады және «элекампан» атауымен белгілі. Тарихи деректерге сәйкес, бұл өсімдік созылмалы тері зақымдануларын емдеуде қолданылған. Антикалық дәуірде Гиппократ оны созылмалы дерматоздар мен қышынууды емдеуге арналған тиімді құрал ретінде сипаттаған. Орта ғасырларда элекампан негізінде дайындалған «Rotio Sancti Pauli» («Сент-Поль қоспасы») атты шарап тұнбасы бас, өкпе және асқазан ауруларына қарсы әмбебап дәрі ретінде және жұқпалы індеттерден қорғаныс құралы ретінде қарастырылған.

Сонымен қатар, андыздың (*Inula helenium*) әртүрлі ауырсыну түрлерін, соның ішінде суық тиюден немесе жануар шағудан туындаған ауырсынууды жеңілдетуге қабілетті екендігі туралы мәліметтер бар. Дәстүрлі медицинада бұл өсімдік әртүрлі дәрілік формаларда кеңінен қолданылып келген және қазіргі уақытта да өз маңызын жоғалтпаған [87]. Ортағасырлық (XII–XV ғғ.) медициналық қолжазбаларда өсімдіктің жерүсті бөліктері зәйтүн майы мен шарапта қайнатылып, жаралар мен күнге күйген тері аймақтарына жағуға арналған май дайындау үшін пайдаланылғаны сипатталған, сондай-ақ бас терісінің қышынуын азайту мақсатында қолданылғаны көрсетілген [88].

Inula helenium Венгрия халық медицинасында эфир майының көзі ретінде тыныс алу және ас қорыту жүйесі патологияларын емдеуде пайдаланылатыны туралы деректер бар [89]. 2011 жылы жарияланған шолу мақаласында аталған өсімдіктің тамыры мен гүлдерінің эмфизема, бронхит және бронхиалды астма кезінде қолданылатыны көрсетілген [90]. Бұл деректер өсімдіктің жерүсті бөліктерін де терапиялық мақсатта қолдану тәжірибесінің бар екенін айғақтайды, дегенмен халық медицинасында көбіне тамыры пайдаланылатыны атап өтіледі.

Inula helenium тамырлары дәстүрлі медицинада кең спектрлі ауруларды емдеу үшін қолданылған. Әдеби мәліметтерге сәйкес, олар астма, жөтел, бронхит, өкпе аурулары, туберкулез, ас қорыту бұзылыстары, созылмалы энтерогастрит, сондай-ақ жұқпалы және гельминттік аурулар кезінде пайдаланылған [91]. Сонымен қатар, бұл өсімдік тамырынан дайындалған препараттар дерматит, тері дақтары және герпестік зақымданулар кезінде бальзам ретінде қолданылғаны көрсетілген [92].

Монтенегро аумағындағы Проклетие тауларында *Inula helenium* тамырлары псориазды емдеу мақсатында емдік ванналар құрамына қосылады [93]. Ал Босния және Герцеговинада өсімдіктің тамырынан дайындалған шай етеккір циклін реттеу үшін қолданылатыны сипатталған [94].

Америка Құрама Штаттары мен Әзербайжанның дәстүрлі медицина тәжірибесінде де *Inula helenium* тамыры балалар арасында кездесетін әртүрлі ауруларды емдеуде пайдаланылған. Атап айтқанда, асқазан-ішек жолы аурулары, тұмау, бронхит кезінде, сондай-ақ антигельминттік және қақырық түсіретін құрал ретінде қолданылғаны жөнінде деректер келтірілген [95].

Inula helenium өсімдігінің тамыры мен жер асты сабақтары қазіргі уақытта да дәстүрлі және фитотерапиялық тәжірибеде әртүрлі дәрілік формаларда (шырын, ұнтақ, шарап, шәрбат) қолданылады. Әдеби деректерге сәйкес, олар бактериялық және саңырауқұлақтық дерматиттер кезінде антисептикалық құрал ретінде, құрғақ тері зақымдануларында қышуды басу мақсатында, сондай-ақ зәр шығару және ас қорыту функцияларын ынталандыру үшін пайдаланылады [96]. Бұдан бөлек, аталған шикізат симптоматикалық жөтел мен бронхитті емдеуде, диспепсиялық бұзылыстарда, бауыр мен өт жолдарының дискинезиясы кезінде, сондай-ақ гипергликемия мен семіздікке қарсы кешенді терапия құрамында қосымша құрал ретінде қолданылатыны көрсетілген.

«Инула тамырлары» атауымен белгілі дәрілік өсімдік шикізаты *Inula helenium* немесе *Inula racemosa* өсімдіктерінің кептірілген тамырларын қамтиды. Бұл шикізат бірқатар еуропалық фармакопеяларға әртүрлі атаулармен енгізілген: Франция фармакопеясында – *Aunée*, Нидерланды фармакопеясында – *Radix Helenii*, Неміс фармакопеясында – *Rhizoma Helenii*, ал Британдық гомеопатиялық фармакопеяда – *Elecampane (Helenii rhizoma)*.

Жерорта теңізі өңірінде *Inula viscosa* дәстүрлі медицинада ұзақ уақыт бойы пайдаланылып келеді. Бұл өсімдік қабынуға қарсы, қызуды түсіретін, антисептикалық, бальзамдық және қышымаға қарсы қасиеттерімен белгілі, сондай-ақ асқазан-ішек жолы бұзылыстарын емдеуде қолданылады [97,98]. Грек-араб және ислам дәстүрлі медицина жүйесінде *Inula viscosa* тамыры «Тауон» атауымен белгілі және жөтел мен мұрын бітелуін емдеу үшін, антисептикалық және қақырық түсіретін құрал ретінде, сондай-ақ шырышты қабықтарды қорғау мақсатында пайдаланылады [99].

Inula viscosa араб елдерінің дәстүрлі медицинасында ерекше маңызға ие дәрілік өсімдіктердің бірі ретінде қарастырылады; кейбір деректерде оның 40-қа жуық ауру түрін емдеуде қолданылатыны көрсетілген [100]. Марокко халық медицинасында бұл өсімдік антигельминттік және диуретикалық құрал ретінде, анемия, ревматизм және туберкулез кезінде компресс түрінде, сондай-ақ қақырық түсіретін және бронхитке қарсы дәрі ретінде пайдаланылады [101]. Марокконың оңтүстік-шығыс аймақтарында жапырақтары мен тамырларының қайнатпасы артериялық гипертензияны емдеу мақсатында қолданылғаны жөнінде мәліметтер бар [102]. Сонымен қатар, *Inula helenium* және *Inula conyza* жапырақтары мен гүлдері қант диабетін емдеуге арналған дәстүрлі дәрілік өсімдіктер тізіміне енгізілген [103].

Иорданияның дәстүрлі медицина жүйесінде *Inula viscosa* бірнеше терапиялық бағытта пайдаланылады: ісікке қарсы, антигельминттік, бұлшықет босаңсытатын, қақырық түсіретін және диуретикалық құрал ретінде, сондай-ақ бронхит, туберкулез, анемия кезінде және ревматикалық ауырсынуларға қарсы компресс түрінде қолданылады. Палестинада аталған өсімдіктің жапырақтары бұлшықеттерді босаңсыту және бедеулікті емдеу мақсатында қолданылатыны көрсетілген [104].

Оңтүстік Италияның Калабрия аймағында *Inula viscosa* тамырының қайнатпасы аллергиялық сипаттағы тері тітіркенулерін емдеу үшін пайдаланылған, ал өсімдіктің жерүсті бөліктері жарадан қан кетуді тоқтату

мақсатында қолданылғаны хабарланған [105]. Сонымен қатар, бұл түр псориазды емдеуде қолданылатын дәстүрлі шөптік құралдардың құрамына да кіреді [106].

Inula britannica Еуропа, Солтүстік Америка және Шығыс Азия аумақтарында кең таралған және дәстүрлі медицинада қолданылған жабайы өсімдік ретінде сипатталады. Дәстүрлі қытай және Кампо медицинасында ол әртүрлі ауруларды, әсіресе астма, созылмалы бронхит және жедел плевритті емдеуде пайдаланылады [107]. Сонымен қатар, басқа өсімдіктермен бірге құсу, икем (ықылық) және артық қақырықты жою мақсатында қолданылғаны туралы деректер бар [108].

Inula japonica негізінен Солтүстік Қытайда таралған және Қытай фармакопееында (көбіне жерүсті бөліктері) фурункулез, жөтел, ас қорыту бұзылыстары, бронхит және қабыну процестерін емдеуге арналған дәрілік өсімдік ретінде сипатталған [109]. Бұл түрдің гүлдері ас қорыту жүйесі аурулары мен тыныс алу жолдарының қабынуында қолданылады [110]. Дәстүрлі қытай медицинасында *Inula britannica* және *Inula japonica* гүлдері ас қорыту бұзылыстары, бронхит, қабыну аурулары, бактериялық және вирустық инфекциялар (оның ішінде гепатит), сондай-ақ кейбір ісік түрлерін емдеуде пайдаланылады [111, 112].

Дәстүрлі және халық медицинасында *Inula L.* туысы өсімдіктерінің әртүрлі ауруларды емдеуде қолданылуы олардың фармакологиялық әлеуетіне ғылыми қызығушылықты арттырды. Кейінгі *in vitro* және *in vivo* зерттеулерде бұл туысқа жататын өсімдіктер экстракттары мен жеке қосылыстарының қабынуға қарсы, антимикробтық, антиоксиданттық, цитоуытты, антипаразиттік, қақырық түсіретін, диуретикалық және басқа да биологиялық әсерлері дәлелденген. Бұл белсенділіктер негізінен өсімдік құрамындағы сесквитерпенді лактондар, флавоноидтар, фенолдық қосылыстар, эфир майлары және басқа да екінші реттік метаболиттермен байланыстырылады. Осы бағыттағы негізгі зерттеу нәтижелері 8-кестеде берілген.

Кесте 8 - *Inula L.* туысы түрлерінің экстракттарының биоактивтілігіне жүргізілген *in vitro* және *in vivo* зерттеулер

Өсімдіктің бөлігі	Биологиялық белсенділігі	Сыналған материалдар	Нәтижелер	Сілте мелер
1	2	3	4	5
<i>Inula viscosa</i> жапырағы	Цитотоксикалық (<i>in vitro</i>)	Метанолды экстракты	Экстракт SiHa және HeLa жасуша желілеріне қарсы өсуін тежеуші әсер көрсетті, сәйкесінше HPV16 және HPV18 (IC ₅₀ = 54 және 60 мкг/мл)	[113]
<i>Inula viscosa</i> жапырағы	Антибактериялық (<i>in vitro</i>)	Этанолды экстракт	Экстракт клиникалық изоляттар мен резистентті бактерияларға қарсы сыналды; ең сезімтал микроорганизм <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болды (MIC 8,0 мг/мл)	[114]

8 – кестенің жалғасы

<i>Inula viscosa</i> жерүсті бөлігі	Антигерпестік (<i>in vitro</i>)	Гексан, ацетон және метанолды экстракттары	Экстракттар HSV-1 вирусына қарсы вирустық белсенділік көрсетті ($47,4 \pm 1,5\%$ ингибиция, 500 мкг/мл); ацикловирмен салыстырғанда төмен	[115]
<i>Inula viscosa</i> гүлдері	Антимикробтық (<i>in vitro</i>)	Этанолды экстракт	Метанолды экстракт <i>Salmonella typhimurium</i> , метициллинге төзімді <i>Staphylococcus aureus</i> және <i>Bacillus cereus</i> -ке қарсы төмен белсенділік көрсетті (MIC 125–250 мкг/мл), ал тетрациклин мен пенициллинге қарағанда 4–10 мкг/мл	[116]
<i>Inula britannica</i> жерүсті бөліктері	Акарицидтік	Мұнай эфирлі экстракт	Экстракт <i>Tetranychus cinnabarinus</i> кенесіне қарсы 92% өлім көрсеткішімен әсер етті (2 мг/мл концентрацияда)	[117]
<i>Inula britannica</i> жерүсті бөліктері	Антимутагендік (<i>in vitro</i>)	Этанолды экстракт	Экстракт HSP70 экспрессиясын орташа деңгейде арттырды, ал SI-80 мәнінде HSP70 экспрессиясын екі есе арттыратын қауіпсіз индукция индексі байқалды	[118]
<i>Inula japonica</i> жерүсті бөлігі	Қабынуға қарсы (<i>in vitro</i>)	60% этанолды экстракт	Экстракт LPS-индукцияланған NO өндірілуін тежеуде белсенді болды, ал гистаминді босатуды тежеу 1 мг/мл концентрацияда 86% құрады	[119]
<i>Inula japonica</i> гүлдері	Демікпеге қарсы (<i>in vivo</i>)	Этанолды экстракт	Экстракт OVA-индукцияланған тыныс жолдарының қабынуын төмендетті: лейкоцит инфильтрациясын, АHR, Th2 цитокиндерін, IgE деңгейін және шырыш гиперсекрециясын азайтты	[120]
<i>Inula japonica</i> гүлдері	Цитоуыттылық (<i>in vitro</i>)	Этанолды экстракт	Диэтил эфир фракциясы HT-29 жасушаларына қарсы ең жоғары цитоуытты белсенділік көрсетті, сондай-ақ SW620, HeLa және MCF-7 жасушаларына қарсы да белсенді болды	[121]
<i>Inula ensifolia</i> жерүсті бөліктері	Цитоуыттылық (<i>in vitro</i>)	Гексан, хлороформ, метанолды экстракттар	Гүлдерінен/жемістерінен алынған хлороформ экстракты HeLa-ға қарсы ең жоғары ісік жасушаларын тежейтін белсенділікті көрсетті	[122]
<i>Inula cuspidata</i> жапырағы	Қабынуға қарсы (<i>in vivo</i>)	Петролей эфирі, хлороформ, ацетон, метанол және су экстракттары	Максималды қабынуға қарсы әсер алдымен су экстрактында, содан кейін петролей эфирі экстрактында байқалды	[123]

8 – кестенің жалғасы

<i>Inula confertiflora</i> жапырағы	Вирусқа қарсы (<i>in vitro</i>)	80% метанолды экстракт	Тумау А және HSV-1 вирустарына қарсы белсенділік көрсетті: IC ₅₀ сәйкесінше 6,50 және 96,9 мкг/мл; HeLa, MDCK және GMK жасушаларында жақсы көтерімділік байқалды, CC ₅₀ >150 мкг/мл.	[124]
<i>Inula montbretiana</i> жерүсті бөліктері	Микробқа қарсы	Әр өсімдік бөлігінің этанол, ацетон және диэтил эфирі экстракттары	Микроорганизмдердің кең ауқымына қарсы әлсіз, бірақ кең белсенділік, бұл ретте жапырақтар мен сабақтың этанол экстракттары ең тиімді болды, негізінен <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> және <i>Candida albicans</i> -қа қарсы белсенділік көрсетті.	[125]
<i>Inula falconeri</i> жерүсті бөліктері	Аллелопатиялық және саңырауқұлаққа қарсы	Метанолды экстракты	<i>Alternaria alternata</i> және <i>Rhizoctonia</i> саңырауқұлақтарына қарсы 5 мг/диск концентрациясында 13,3 мм тежелу аймағын көрсетті.	[126]
<i>Inula crithmoides</i> жерүсті бөліктері	Иммуномодуляциялаушы (<i>in vitro</i>)	Петролей эфирі, хлороформ, этанол, 50% гидроэтанол және су	Экстракттар лимфоциттердің айқын активациясын немесе РНА-индукцияланған пролиферациясын туындатпады; петролей эфирі экстракты жоғары цитоубыттылық көрсетті — 59,622±6,177 %, РНА үшін — 25,058±5,059 %.	[127]
<i>Inula graveolens</i> гүлдері	Цитоубытты (<i>in vitro</i>)	Этанолды экстракт	Экстракт MCF-7 жасушалар желісіне қарсы күшті пролиферацияға қарсы (IC ₅₀) 3.83 мкг/мл) және цитоубытты (IC ₃₀) 5.83 мкг/мл) белсенділікті көрсетті, ал 50 мкг/мл дозада A549 және HL60 жасушаларына қарсы улы емес	[128]
<i>Inula graveolens</i> тамырлар, өркендер мен гүлдер	Аллелопатиялық	Гексан, хлороформ және метанол экстракттары	Өркен және гүл экстракттары, әсіресе хлороформды экстракттар, 6 мг/мл дозада зерттелген өсімдіктердің өну индексін төмендетіп, ал гүлдердің сулы экстракттары көшеттердің өсуін өркен экстракттарына қарағанда күштірек тежеді.	[129]
<i>Inula graveolens</i> жерүсті бөліктері	Бактерияға қарсы (<i>in vitro</i>)	Эфир майлары	Эфир майы <i>Staphylococcus aureus</i> -қа қарсы 5 мг/мл МИК мәнінде белсенділік көрсетіп, бактерияның плазмалық мембранасы мен жасуша қабырғасына деструктивті әсер етті.	[130]
<i>Inula helenium</i> тамырсабақтар мен тамырлар	Құрттарға қарсы (<i>in vitro</i>)	80% этанолды экстракт	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> инфективті үшінші сатылы личинкаларына қарсы әсер синтетикалық құрттарға қарсы Zentel-ге қарағанда жоғары болды	[131]

8 – кестенің жалғасы

<i>Inula helenium</i> тамырлар	Цитоуытты (<i>in vitro</i>)	Этилацетат және 50% метанолды экстракттар	Этилацетат және метанолды және метанолды экстракттар NRK52E эпителий жасушаларына уытты әсер көрсетпей, NRK49F жасушаларында апоптозды индукциялау арқылы бүйрек фиброзына қарсы перспективалы әсер танытты.	[132]
<i>Inula helenium</i> тамырлар	Стафилококкқа қарсы (<i>in vitro</i>)	Гидродистилденген эфир майы	<i>Staphylococcus aureus</i> -қа қарсы күшті, бірақ жылдам емес бактерицидті белсенділік (МИК 13.00 мкг/мл, МБК 26.00 мкг/мл), мембрана өткізгіштігінің жоғарылауымен	[133]
<i>Inula helenium</i>	Бактерияға қарсы (<i>in vitro</i>)	Сулы экстракттары	Экстракт бактерияға қарсы белсенділікті (МИК 10 мг/мл) көрсетті, <i>Bacillus</i> -қа қарсы натрий нитритімен синергетикалық әсері бар (МИК 2.5 мг/мл)	[134]
<i>Inula racemosa</i> тамырлар	Атеросклерозға қарсы әсері (Антиатерогенді)	Гександы және этанолды экстракттар	Этанолды экстракт бақылау тобымен салыстырғанда жалпы холестерин, триглицеридтер, ТТЛП-ХС және атерогендік индекс деңгейін төмендетіп, ТЖЛП-ХС мөлшерін арттырды. Гександы экстракт та плазмадағы ТЖЛП-ХС деңгейінің жоғарылауына ықпал етті.	[135-136]
<i>Inula racemosa</i> тамырлар	Жүректі қорғау әсері (Кардиопротекторлы)	50% және 70% метанолды экстракттар	Экстракттар тотығу стрессін азайтып, гемодинамика мен қарыншалардың жиырылу функциясын жақсарту арқылы миокард зақымдануына қарсы қорғаныш әсер танытты.	[137-138]

Кестеде келтірілген мәліметтер *Inula L.* туысы өсімдіктерінің микробқа қарсы, қабынуға қарсы, антиоксиданттық, цитоуытты, вирусқа қарсы, антипаразиттік, кардиопротекторлық және метаболизмді реттеуші әсерлерінің әртүрлі *in vitro* және *in vivo* модельдерде зерттелгенін көрсетеді. Бұл деректер аталған туыс өкілдерінің фармакологиялық әлеуеті жоғары екенін дәлелдейді. Алайда Қазақстан флорасында кездесетін *Inula britannica* және басқа да *Inula* түрлерінің биологиялық белсенділігі мен олардан алынатын фитопрепараттардың қолданбалы мүмкіндіктері жеткілікті деңгейде зерттелмеген. Сондықтан отандық өсімдік текті дәрілік субстанцияларды әзірлеу үшін Қазақстанда өсетін *Inula L.* туысы өкілдерін фармакогностикалық, фитохимиялық және биологиялық тұрғыдан кешенді зерттеу өзекті болып табылады.

Бірінші бөлім бойынша тұжырым

Жүргізілген әдеби-аналитикалық шолу нәтижесінде *Inula L.* туысына жататын өсімдіктердің ботаникалық, экологиялық, морфологиялық және фитохимиялық ерекшеліктері жүйеленіп, олардың дәрілік өсімдік шикізаты

ретіндегі ғылыми-практикалық маңызы айқындалды. Әдеби деректерге сәйкес, *Inula* L. туысы Asteraceae тұқымдасына жататын, дүниежүзінде кең таралған көпжылдық шөптесін өсімдіктерді қамтиды. Бұл туысқа шамамен 100-ге жуық түр кірсе, Қазақстан флорасында оның 12 түрі тіркелген, бұл олардың әртүрлі экологиялық жағдайларға бейімделу қабілетінің жоғары екенін көрсетеді. Морфологиялық деректер *Inula* туысы өкілдерінің сыртқы құрылымында айқын түрлік айырмашылықтар бар екенін дәлелдейді. Сабақ биіктігі, жапырақ тақтасасының өлшемі, түктену сипаты және гүлшоғырларының құрылысы негізгі диагностикалық белгілер ретінде қарастырылады. Экологиялық-фитоценодикалық мәліметтер бойынша *I. britannica* Қазақстан аумағында кең таралған, экологиялық икемділігі жоғары түр ретінде сипатталса, *I. caspica* негізінен сортаң және сорланған топырақтарда өсетін, тар экологиялық бейімделуі бар өсімдік ретінде ерекшеленеді. Бұл айырмашылықтар аталған түрлерді салыстырмалы фармакогностикалық және фитохимиялық зерттеулер үшін тиімді модельдік объектілер ретінде таңдауға мүмкіндік береді. Зерттеу нысандарын таңдауда олардың ресурстық әлеуеті, табиғи қорларының жеткіліктілігі және фармакологиялық перспективалылығы негізгі критерийлер ретінде алынды. *I. britannica*-ның кең таралуы мен табиғи жағдайда тұрақты кездесуі оны дәрілік өсімдік шикізаты ретінде қолжетімді ресурс көзі ретінде бағалауға негіз береді, ал *I. caspica*-ның ерекше экологиялық ортада өсуі оның морфологиялық, анатомиялық және биохимиялық ерекшеліктерін қоршаған орта факторларымен байланыстыра зерттеуге мүмкіндік береді.

Фитохимиялық деректер *Inula* L. туысы өсімдіктерінің биологиялық белсенді қосылыстарға бай екенін көрсетті. Әдеби мәліметтер бойынша бұл туыс өкілдерінен 70-ке жуық биологиялық белсенді заттар анықталған, олардың ішінде сесквитерпенді лактондар жетекші орын алады. Бұл қосылыстар эудесманолидтер, гвайанолидтер, псевдогвайанолидтер, гермакранолидтер және ксантанолидтер сияқты негізгі құрылымдық топтарға бөлінеді, ал олардың құрамындағы α -метилен- γ -лактон фрагменті жоғары биологиялық белсенділікті қамтамасыз ететін маңызды функционалдық элемент болып табылады. Сонымен қатар *Inula* туысы өсімдіктерінде флавоноидтар кең таралған қосылыстар тобы ретінде сипатталады. Лютеолин, кверцетин, кемпферол, непитрин және олардың гликозидтері өсімдіктің жерүсті бөліктерінде, әсіресе гүлдерінде жинақталып, антиоксиданттық, қабынуға қарсы және антимикробтық әсерлердің қалыптасуына ықпал етеді. Бұл фитохимиялық ерекшеліктер *Inula* L. туысы өкілдерін дәрілік өсімдік шикізаты ретінде кешенді зерттеудің ғылыми маңызын арттырады.

Осылайша, әдеби шолу *Inula* L. туысы өсімдіктерінің морфологиялық алуантүрлілігі, экологиялық бейімделгіштігі, биологиялық белсенді қосылыстарға бай химиялық құрамы және фармакологиялық әлеуеті олардың дәрілік өсімдік шикізаты ретінде құндылығын дәлелдейтінін көрсетті. Алынған мәліметтер *I. britannica* және *I. caspica* түрлерін зерттеу нысандары ретінде таңдаудың ғылыми негізін қалыптастырып, оларды әрі қарай фармакогностикалық, фитохимиялық, технологиялық және биологиялық тұрғыдан зерттеуге бағыт береді.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Зерттеу жұмысы барысында тәжірибелік, аналитикалық және салыстырмалы талдау әдістері кешенді түрде қолданылды. Барлық зерттеу рәсімдері Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясының (ҚР МФ), Еуразиялық экономикалық одақ (ЕАЭО) фармакопеясының және қолданыстағы нормативтік-құқықтық актілердің талаптарына сәйкес жүзеге асырылды.

Зерттеу барысында сапасы валидацияланған реактивтер, сертификатталған стандартты үлгілер және заманауи зертханалық жабдықтар пайдаланылды.

Жануарларға жүргізілген эксперименттік зерттеулер ҚазҰМУ жанындағы биоэтика жөніндегі жергілікті комиссияның рұқсаты негізінде және биоэтикалық талаптарды сақтай отырып орындалды.

2.1 Зерттеу материалдары

– *Inula caspica* F.K. Blume ex Ledeb – гүлдену кезеңінің басында жиналған тұтас жерүсті бөлігі (сабағы, жапырағы және гүлі Алматы облысының аумағында орналасқан табиғи таралу аймағындағы популяциялардан жиналды. Шикізатты жинау орны географиялық координаттар бойынша 43°59'21" солтүстік ендік және 79°33'55.9" шығыс бойлық нүктесіне сәйкес келеді.

– *Inula britannica* L. – түйіндену және гүлдену кезеңдерінде жиналған тұтас жерүсті бөлігі (сабағы, жапырағы және гүлі). Ақтөбе облысы Қарғалы ауданының табиғи шабындық алқаптарында орналасқан табиғи өсу ортасынан жиналды. Шикізатты жинау нүктесінің географиялық координаттары 50°52'48" солтүстік ендік және 58°09'00" шығыс бойлықты құрайды.

Жинақталған өсімдік материалдары ШЖҚ РМК «Ботаника және фитоинтродукция институтында» ботаникалық идентификациядан өткізілді. *Inula britannica* L. өсімдігінің № 01-09-205-1 (09.08.2019 ж.) таксономиялық сәйкестігін растайтын құжат (Қосымша Е), ал *Inula caspica* F.K. Blume ex Ledeb өсімдігінің № 01-09-205 (03.08.2020 ж.) таксономиялық сәйкестігін растайтын құжат (Қосымша Ж) келтірілген.

– *Inula caspica* экстракты құрғақ күйінде қоңыр-жасыл, біртекті құрылымды масса, текстурасы жұмсақ үгітілген немесе майда ұнтаққа ұқсас. Иісі өсімдікке тән, анық сезілетін, өзіндік ащылау әрі жеңіл емдік хош иіс береді.

– *Inula britannica* L. өсімдігінен алынған құрғақ экстракт қоңыр-жасыл түсті, біртекті құрылымды масса түрінде сипатталады; ол аздап үгітілген немесе ұнтақталған күйде болады. Иісі өсімдік шикізатына тән, айқын сезілетін, сәл ащы реңкті және әлсіз дәрілік хош иіспен сипатталады.

Көмекші заттар:

Этанол 96 % Р (ҚР МФ I т.2), C₂H₅ОН концентрацияларында қолданылды. Этанол – мөлдір, ұшқыш, өзіне тән иісі бар сұйықтық, суда жақсы ериді. Өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді қосылыстарды экстракциялау үшін кеңінен қолданылатын универсалды экстрагент болып табылады [139, б.577-583].

Тазартылған су Р Н₂О (ҚР МФ I, т.2) – фармакопеялық талаптарға сай дайындалған, механикалық және химиялық қоспалардан тазартылған су. Ол

экстракция, ерітінділер дайындау және талдау жүргізу барысында еріткіш ретінде қолданылды [139, б.475-477].

Метанол (CH₃OH) – ҚР МФ сәйкес түссіз, мөлдір, өзіне тән иісі бар, ұшқыш органикалық еріткіш болып табылады. Ол сумен және көптеген органикалық еріткіштермен шексіз араласады, айқын уытты әрі жанғыш зат ретінде сипатталады.

Гистологиялық зерттеулерге арналған реактивтер: 10 % бейтарап формалин ерітіндісі; этил спирті (70 %, 80 %, 90 %, 96 %), ксилол, парафин, гематоксилин, эозин.

Микробқа қарсы және фунгицидтік белсенділікті бағалауға арналған тест-штамдар

Зерттеу барысында стандартталған АТСС тест-штамдары қолданылды.

Грам-оң бактериялар ретінде: *Bacillus cereus* АТСС 10876, *Clostridioides difficile* АТСС 43593, *Enterococcus faecalis* АТСС 29212 және АТСС 51299, *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-1707 және АТСС 29213, сондай-ақ *Staphylococcus epidermidis* АТСС 12228, *Listeria monocytogenes* АТСС 19115, пайдаланылды.

Грам-теріс бактериялар қатарында: *Escherichia coli* АТСС 25922, *Salmonella typhimurium* АТСС 14028, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 27853, *Campylobacter jejuni* АТСС 33560 және *Helicobacter pylori* АТСС 43504 қолданылды.

Фунгицидтік белсенділікті анықтау үшін ашытқы тәрізді саңырауқұлақтардың келесі штамдары пайдаланылды: *Candida albicans* АТСС 10231, *Candida glabrata* АТСС 90030 және *Candida auris* CDC B11903.

Микроорганизмдерді өсіру үшін Мюллер-Хинтон агары мен Мюллер-Хинтон сорпасы қолданылды. *Helicobacter pylori* штаммы үшін *Brucella* сорпасы, қан сарысуы және қажетті селективті қоспалар пайдаланылды. Сонымен қатар стерильді физиологиялық ерітінді қолданылды.

Антиоксиданттық белсенділікті анықтауға арналған реактивтер:

Антиоксиданттық белсенділікті бағалау барысында 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH), 2,4,6-трипиридил-*s*-триазин (ТРТЗ), темір (III) хлориді (FeCl₃), темір (II) сульфаты (FeSO₄), ацетат буферлік ерітіндісі және стандарт ретінде галл қышқылы (GAE) қолданылды.

2.2 Зерттеу әдістері

Inula L. туысына жататын өсімдік шикізатының макро- және микроскопиялық сипаттамаларын зерттеу

Inula L. туысына жататын дәрілік өсімдік шикізатының макроскопиялық және микроскопиялық белгілерін бағалау Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясының (ҚР МФ) I томының талаптарына сәйкес жүргізілді. Морфологиялық талдау «Шөптер», «Жапырақтар» және «Гүлдер» фармакопеялық баптарына сай орындалды [139, 563б].

Дәрілік өсімдік шикізаты алдымен визуалды әдіспен, сондай-ақ 6 есе үлкейтетін ұлғайтқыш әйнек көмегімен мұқият қаралды. Талдау барысында анықталған бөгде қоспалар жеке бөлініп алынып, өлшенді және олардың

мөлшері жалпы үлгінің массасына қатысты пайыздық көрсеткішпен есептелді [139, б.226].

Өсімдік шикізатын 70 % этил спиртіде сақталды, ал жаңа жиналған үлгілер спирт, глицерин және судың 1:1:1 қатынасындағы Страсбургер–Флемминг ерітіндісімен бекітілді. Жапырақтардың морфо-анатомиялық ерекшеліктерін анықтау үшін толық жетілген, зақымданбаған өркендердің орта бөлігінен алынған үлгілер пайдаланылды. Бұл зерттеулер өсімдіктің дәрілік шикізат ретінде жиналатын гүлдеу кезеңінде жүргізілді.

Анатомиялық кесінділер қолмен және МС-2 (Ресей) тоңазытқыш микротомы көмегімен дайындалды. Дайындалған кесінділердің қалыңдығы 10-15 мкм аралығында болды. Микрофотосуреттер МБИ-6 микроскопына орнатылған арнайы фотоқұрылғы арқылы түсірілді (үлкейтуі 63 және 280 есе).

Морфометриялық өлшемдер окулярлық микрометр (МОВ-1) көмегімен жүргізілді (объектив $\times 8$, жалпы үлкейтуі – 15,4 есе).

Өсімдік шикізатының сабағы мен жапырағының анатомо-морфологиялық ерекшеліктерін сипаттау барысында Мухитдинов Н.М. және Уранов А.А. ұсынған морфо-анатомиялық зерттеу қағидалары негізге алынды [140,141].

Анатомиялық зерттеулер гүлдеу сатысында жиналған аймақтағы өсімдіктердің сабақтары мен жапырақтарына жүргізілді. Өсімдіктің вегетативтік бөліктерінен жалпы 150-200 шамасында қималар алынып, зерттеліп, фотосуретке түсірілді.

Макроскопиялық зерттеу кезінде өсімдіктің генеративтік және вегетативтік мүшелеріне бөлек өлшемдер жүргізіліп, олардың сенімділігін арттыру мақсатында әр өлшеу 10 реттен қайталанды. Эксперимент нәтижелері статистикалық әдістермен өңделіп, [142] дереккөздерге сүйене отырып, «STATISTICA» бағдарламасы арқылы талданды.

ДӨШ құрамындағы биологиялық белсенді заттар тобын сандық анықтау:

Полисахаридтерді анықтау

Полисахаридтердің бар-жоғын сапалық бағалау мақсатында зерттелетін сулы сығындыға 95% этил спирті қосылды. Спирт енгізілгеннен кейін ақ түсті тұнбаның түзілуі ерітінді құрамында полисахаридтердің болуын көрсетті, себебі аталған қосылыстар спирттік ортада ерімей, тұнбаға түседі.

Полисахаридтердің сандық мөлшері гравиметриялық әдіспен анықталды. Ұнтақталған өсімдік шикізатының дәл өлшенген навескасы 50 мл тазартылған сумен кері тоңазытқыш астында су моншасында 1 сағат бойы экстракцияланды. Экстракция дәл осындай жағдайда екі рет 30 минуттан қайталанды. Алынған сулы сығындылар біріктіріліп, сүзу арқылы 250 мл өлшемді колбаға ауыстырылды және көлемі тазартылған сумен белгісіне дейін жеткізілді.

Дайын ерітіндінің 25 мл аликвотасына 75 мл 95% этил спирті қосылып, қоспа 60 °С температурада ұсталды. Кейін ерітінді 5000 айн/мин жылдамдықта 30 минут бойы центрифугаланды. Түзілген тұнба алдын ала тұрақты массаға дейін кептірілген ПОР-16 шыны сүзгі арқылы сүзілді, 95% этил спиртімен жуылып, 100-105 °С температурада тұрақты массаға дейін кептірілді.

Абсолютті құрғақ шикізатқа шаққандағы полисахаридтердің мөлшері (Х, %) есептеу формуласы бойынша анықталды.

$$X = \frac{(m_1 \pm m_2) \times 100}{m \times (100 - W)} \quad (1)$$

мұндағы:

m_1 - сүзгінің массасы, г; m_2 - тұнбамен бірге сүзгінің массасы, г; m - шикізат навескасының массасы, г; W - шикізатты кептіру кезіндегі масса жоғалуы, %.

Аминқышқылдарын анықтау:

Аминқышқылдардың сапалық бар-жоғын анықтау үшін зерттелетін ерітіндіге 1 мл 1% нингидриннің спирттік ерітіндісі қосылып, қоспа 100-105 °С температураға дейін қыздырылды. Ерітіндінің күлгін түске боялуы аминқышқылдардың болуын көрсетті.

Аминқышқылдардың құрамын және мөлшерін анықтау газ-сұйық хроматография әдісімен «Carlo-Erba-4200» (Италия) хроматографында жалын-иондық детекторды қолдану арқылы жүргізілді. Детектор температурасы 300 °С, инжектор температурасы 250 °С деңгейінде орнатылды. Температуралық бағдарлама 110–250 °С аралығында жүзеге асырылды. Аминқышқылдарды бөлу үшін ұзындығы 400 мм және ішкі диаметрі 3 мм болатын тот баспайтын болаттан жасалған баған қолданылды. Стационарлы фаза ретінде карбовакс 20М, силар 5СР және лексан енгізілген WA-W-120–140 маркалы хромасорб пайдаланылды. Сандық есептеу «Altex» фирмасының сыртқы стандарт әдісі бойынша жүргізілді.

Ұсақталған өсімдік шикізатының 1,0 г навескасы 5 мл 6N HCl ерітіндісінде аргон атмосферасында 105 °С температурада 24 сағат бойы гидролизденді. Алынған гидролизат бірнеше рет буландырылып, құрғақ қалдық сульфосалицил қышқылында ерітіліп, центрифугаланды.

Супернатант катионалмасу шайыры (Dowex 50, H⁺-форма) арқылы өткізілді, бейтарап реакцияға дейін жуылып, аминқышқылдар 6N NH₄OH ерітіндісімен элюирленді. Элюат буландырылып, құрғақ қалдық пропанол ортасында SnCl₂ және 2,2-диметоксипропан қатысында қыздырылып дериватталды.

Кейін ацетилдеу реакциясы (сірке ангидридi – триэтиламин – ацетон қоспасы) жүргізіліп, үлгі толық құрғатылды. Соңғы кезеңде этил ацетат және қаныққан NaCl ерітіндісі қосылып, түзілген органикалық фаза газ-хроматографиялық талдауға пайдаланылды.

Аскорбин қышқылы мөлшерін анықтау:

50 мг субстанция 2 мл суда ерітіліп, оған 12,5% сұйылтылған азот қышқылының 0,2 мл және 1,7% күміс нитраты ерітіндісінің 0,5 мл қосылды. Қара түсті тұнбаның түзілуі зерттелетін заттың бар екендігін көрсетті.

С дәруменінің мөлшері титриметриялық әдіспен анықталды. Ол үшін 10,0 г ұсақталған өсімдік шикізаты 200 мл сумен 1 сағат бойы экстракцияланып, алынған ерітінді сүзілді. Талдау барысында конусты колбаға 1 мл 2% тұз қышқылы ерітіндісі, 1 мл зерттелетін экстракт және 13 мл су қосылды. Дайындалған қоспа 0,001 М 2,6-дихлорфенолиндофенолят натрий ерітіндісімен титрленді. Титрлеудің соңғы нүктесі ретінде ерітіндінің әлсіз қызғылт түстің тұрақты сақталуы қабылданды. С дәруменінің мөлшері жұмсалған титрант көлеміне сәйкес есептелді.

Илік заттарды анықтау (ҚР МФ, 1 т., 2.8.14):

Зерттелетін ерітіндіге 1 мл 1% темір-аммоний квасцы ерітіндісі қосылды. Ерітіндінің қара-көк түске боялуы құрамында илік заттардың (таниндердің) бар екендігін көрсетті.

Илік заттардың сандық мөлшері перманганометриялық титрлеу әдісімен анықталды. Осы мақсатта ұсақталған өсімдік шикізатының 1,0 г дәл өлшенген навескасы 100 мл көлемді конусты колбаға орналастырылып, үстіне 50 мл алдын ала қыздырылған тазартылған су құйылды. Колба қақпақпен жабылып, су моншасында 2 сағат бойы тұндырылды. Алынған сығынды сүзгіден өткізіліп, көлемі 100 мл-ге дейін тазартылған сумен жеткізілді. Сүзіндінің 10 мл аликвотасы 500 мл көлемді конусты колбаға ауыстырылып, оған 100 мл су және 10 мл индигосульфокышқыл ерітіндісі қосылды. Ерітінді үздіксіз араластыру жағдайында 0,02 М калий перманганаты ерітіндісімен әлсіз сарғыш түс тұрақты пайда болғанға дейін титрленді.

Бақылау тәжірибесі 10 мл индигосульфокышқыл ерітіндісін 100 мл суда жеке титрлеу арқылы жүргізілді.

Есептеу барысында 0,02 М калий перманганаты ерітіндісінің 1 мл көлемі 0,004157 г гидролизденетін танинге немесе 0,00582 г конденсацияланған танинге эквивалент деп қабылданды. Осы коэффициенттер негізінде өсімдік шикізатындағы жалпы илік заттардың мөлшері есептелді.

Кумариндерді анықтау:

Кумариндердің сапалық бар-жоғын анықтау мақсатында өсімдік шикізатынан алынған спирттік экстракт сілтілік ортада гидролизденді. Гидролизденген үлгі ультракүлгін сәуле ($\lambda = 365$ нм) әсерінде көкшіл флуоресценция көрсетуімен сипатталды, бұл кумариндердің болуын дәлелдейді.

Кумариндердің сандық мөлшері спектрофотометриялық әдіспен анықталды. Талдау барысында сілтілік ортада дайындалған ерітіндінің ультракүлгін аймақта (270-320 нм) оптикалық тығыздығы өлшенді. Алынған абсорбция мәндері негізінде тиісті есептеулер жүргізіліп, шикізаттағы кумариндердің мөлшері анықталды.

Фенолдық қосылыстардың жиынтық мөлшерін анықтау:

Өсімдік шикізаты 2 мм диаметрлі електен өтетіндей етіп ұсақталды. Дәл өлшенген шамамен 0,5 г үлгі 60% этил спиртінің 30 мл ерітіндісімен кері тоңазытқыш астында су моншасында 40 минут бойы экстракцияланды. Экстракция аяқталғаннан кейін ерітінді салқындатылып, буланған көлемі бастапқы массаға дейін толықтырылды. Алынған сығынды центрифугаланып, кейін 1:1 қатынасында сұйылтылды (ерітінді А).

Ерітінді А-ның 0,1 мл аликвотасына Фолин–Чокальтеу реактиві және натрий карбонаты ерітіндісі қосылып, жалпы көлемі 25 мл-ге дейін жеткізілді (ерітінді Б). Қоспа 40 минут бойы қараңғы жерде ұсталғаннан кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығы 760 нм толқын ұзындығында (кювета ұзындығы – 10 мм) өлшенді. Бақылау ретінде зерттелетін үлгісіз дайындалған реактивтік қоспа пайдаланылды.

Фенолдық қосылыстардың жалпы мөлшері хлороген қышқылына баламалы түрде және абсолютті құрғақ шикізатқа шаққанда (%) есептеу формуласы негізінде анықталды.

$$X = \frac{C \times V \times V_1 \times 2 \times 100 \times 100}{m \times V_2 \times (100 - W) \times 1000} \quad (2)$$

мұндағы:

C – калибрлеу графигі бойынша анықталған концентрация, мг/мл; V – экстракт көлемі, мл; V – алынған экстракт көлемі, мл; V_1 – өлшемді колба көлемі (25 мл); V_2 – алынған аликуота көлемі (0,1 мл); 2 – сұйылту коэффициенті; m – шикізаттың массасы, г; W – кептіру кезіндегі масса жоғалуы, %.

Флавоноидтарды анықтау:

Флавоноидтардың сапалық бар-жоғын анықтау үшін зерттелетін үлгіге 5% спирттік алюминий хлориді ерітіндісінің 2 тамшысы қосылды. Ерітіндінің сары түске боялуы флавоноидтардың болуын көрсетті. Флавоноидтардың сандық мөлшері спектрофотометриялық әдіспен анықталды. Ұнтақталған өсімдік шикізатының дәл өлшенген навескасы 1% тұз қышқылы қосылған 90% этил спиртімен экстракцияланды. Экстракция кері тоңазытқыш астында су моншасында 1 сағат бойы жүргізілді және үш рет қайталанды. Алынған сүзінділер біріктіріліп, көлемі 100 мл-ге дейін жеткізілді (ерітінді А).

Ерітінді А-ның 2 мл аликуотасына 1% алюминий хлориді ерітіндісі қосылып, көлемі 95% этил спиртімен 25 мл-ге дейін жеткізілді. Қоспа 20 минут бойы ұсталғаннан кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығы 430 нм толқын ұзындығында (қабат қалыңдығы – 10 мм) өлшенді.

Салыстыру ерітіндісі ретінде алюминий хлоридінен дайындалған экстракт ерітіндісі қолданылды.

Флавоноидтардың жалпы мөлшері кверцетинге баламалы түрде және пайызбен (%) есептеу формуласы негізінде анықталды.

$$X = \frac{D \times 100}{764.6 \times m \times (100 - W)} \quad (3)$$

мұндағы:

D – оптикалық тығыздық; 764.6 – кверцетин- $AlCl_3$ кешенінің меншікті сіңіру коэффициенті; m – навеска массасы, г; W – кептіру кезіндегі масса жоғалуы, %.

Каротиноидтарды анықтау

Каротиноидтардың сапалық бар-жоғын анықтау үшін үш хлорлы сүрменің хлороформадағы қаныққан ерітіндісімен жүргізілді. Зерттелетін үлгінің хлороформадағы ерітіндісіне 5 мл үш хлорлы сүрменің қаныққан ерітіндісі қосылып, қоспа су моншасында қыздырылды. Реакция нәтижесінде түстің өзгеруі каротиноидтардың болуын көрсетті. Каротиноидтардың жалпы мөлшері спектрофотометриялық әдіспен анықталды. Осы мақсатта 5,0 г ұсақталған өсімдік шикізаты 100 мл көлемді тығындалатын конусты колбаға салынып, үстіне гексан мен 96% этил спиртінің (1:1) қоспасынан 50 мл қосылды. Қоспа 2 сағат бойы үздіксіз араластыру жағдайында экстракцияланып, кейін сүзілді.

Сүзіндінің 15 мл аликуотасы 25 мл өлшемді колбаға ауыстырылып, көлемі гексан–96% этил спирті (1:1) қоспасымен белгісіне дейін жеткізілді. Ерітіндінің

оптикалық тығыздығы 450 нм толқын ұзындығында, жарық қабаты 10 мм кюветада өлшенді.

Салыстыру ерітіндісі ретінде гексан – 96% этил спирті (1:1) қоспасы қолданылды. Параллель түрде 450 нм-де калий бихроматының стандартты ерітіндісінің оптикалық тығыздығы анықталды.

Каротиноидтардың жалпы мөлшері пайызбен (%) есептеу формуласы негізінде анықталды.

$$X = \frac{D_1 \times 0.00208 \times 25 \times 50 \times 100 \times 100}{D_0 \times m \times 15 \times (100 - W)} \quad (4)$$

мұндағы:

D_1 – зерттелетін ерітіндінің 450 нм-дегі оптикалық тығыздығы; D_0 – калий бихроматы стандартты үлгі ерітіндісінің 450 нм-дегі оптикалық тығыздығы; 0.00208 – эталондық ерітіндіге сәйкес келетін каротиноидтар мөлшері, мг; m – шикізат навескасының массасы, г; W – шикізатты кептіру кезіндегі масса жоғалуы, %.

Калий бихроматының стандартты үлгі ерітіндісін дайындау: 0,0036 г (дәл өлшенген) калий бихроматы 1 л көлемді өлшемді колбада тазартылған суда ерітіліп, көлемі белгісіне дейін жеткізілді және мұқият араластырылды.

Эфир майларын анықтау:

Зерттелетін үлгіге хлороформда дайындалған 1 % бром ерітіндісінің 1 мл қосылғанда ерітіндінің көгілдірден көк түске дейін боялуы байқалды. Бұл құбылыс зерттелетін шикізат құрамында эфир майларының бар екендігін көрсетті.

Эфир майының мөлшері Гинзберг әдісі бойынша анықталды. Зерттеу үшін шамамен 1,00 г алдын ала ұнтақталған өсімдік шикізаты 300 мл көлемді дөңгелек түпті колбаға орналастырылып, үстіне 100 мл ыстық тазартылған су құйылды. Колба калибрленген қабылдағышы бар кері тоңазытқышпен жабдықталып, қоспа су буымен айдау әдісі арқылы 4 сағат бойы қыздырылды. Айдау барысында бөлінген эфир майы су буымен бірге қабылдағыштың өлшеуіш бөлігіне жиналды. Қондырғы бөлме температурасына дейін салқындатылғаннан кейін эфир майының көлемі қабылдағыштың калибрленген шкаласы бойынша анықталды.

Биологиялық белсенді заттар топтарын анықтау кезінде барлық талдаулар үш мәрте қайталанып жүргізілді. Алынған нәтижелердің салыстырмалы стандартты ауытқуы 5%-дан аспады, бұл әдістің қайталанымдылығы мен сенімділігін көрсетті.

Минералдық құрамды анықтау:

Минералдық элементтердің құрамын зерттеу атомды-абсорбциялық спектроскопия әдісімен жүзеге асырылды, бұл мақсатта «Карл Цейс» фирмасының (Германия) «ASSIN» маркалы жабдығы қолданылады. Аталған әдіс биологиялық белсенді қосылыстардағы микроэлементтердің концентрациясын дәл анықтауға мүмкіндік береді. Зерттеу нысаны ретінде алынған 300.0 мг күл үлгісі тұрақты ток доғасы жағдайында буландырылып, оның атомдық

құрамының спектрлік сипаттамасы алынды. Спектрлік жазбалар DFS-13 аспабында (Ресей) 2100–3600 А толқын ұзындығы аралығында тіркеледі, ал әдістің сезімталдық деңгейі 10^{-2} – 10^{-5} ауқымына сәйкестендірілді. Зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы ШМ-М ТСО 2962-84 және 2964-84 стандартты мыс шламдары үлгілерімен верификациялау арқылы тексеріледі.

Талдау жүргізу үшін 5.0 г өсімдік шикізатын фарфор тигельге салынып, түбіне біркелкі жайылады. Алдымен шикізат төмен температурада баяу қыздырылып, органикалық заттар біртіндеп жанып кетеді. Күл толық жанған соң, температура біртіндеп арттырылып, үлгіні салқындатады. Бұл кезеңде алынған қалдық сумен ылғалданып, су моншасында баяу буландырылады, содан кейін жоғары температурада қайта қыздыру арқылы толық жануы қамтамасыз етілді.

Кальцинация процесі 500 °С температурада жүргізіліп, күл тұрақты массаға жеткенше жалғасады, бұл кезеңде күлдің тигель қабырғаларына жабысып қалуына жол берілмейді. Қыздыру аяқталған соң тигель эксикаторда суытылады, ал күлдің соңғы массасы 600 °С температурада қыздырғаннан кейін тұрақты сұр түске жеткенше анықталады – бұл дайын үлгіні минералдық құрамды талдау үшін пайдалануға мүмкіндік береді.

Қорытынды кезеңде қыздырылған тұнбаға 5 мл (1:1) HNO_3 ерітіндісі қосылып, қоспа электрлік плитkada ылғалды тұздар түзілгенге дейін буландырылады. Бұл операция минералдық компоненттердің толық еруін қамтамасыз етіп, элементтердің ерітінді фазасына өтуіне жағдай жасайды. Одан әрі қалдық 15 мл 1Н HNO_3 ерітіндісінде ерітіліп, көлемі 25 мл-ге дейін жеткізіліп, өлшемді колбаға көшіріледі. Бақылау мақсатында сол қышқыл мен бірдей концентрация негізінде салыстырмалы ерітінді дайындалып, нәтижелердің нақтылығы мен салыстырмалылығы қамтамасыз етіледі.

Жалпы күлді анықтау (ҚР МФ I, 1 т., 2.4.16) 1.00 г ұнтақталған өсімдік шикізаты фарфорлы тигельде кептіріліп, кейін жоғары температурада жағылып, алынған күлдің массасы тұрақталғаннан кейін өлшенеді [139, б.129].

10% хлорсутек қышқылында ерімейтін күлді анықтау (ҚР МФ I, 1 т., 2.8.1)

Дәрілік өсімдік шикізатының қышқылда ерімейтін күлінің мөлшерін анықтау үшін 100,0 г шикізатқа 15 мл су Р және 10 мл 10% хлорсутек қышқылы ерітіндісі қосылып, қоспа қайнатылды. Қайнатудан кейін алынған қалдық толық қызарғанша күйдірілді, эксикаторда салқындатылып, тұрақты массаға дейін өлшенді. Осы деректер негізінде қышқылда ерімейтін күлдің пайыздық мөлшері есептелді.

Бөгде қоспаларды анықтау (ҚР МФ I том , 1 т., 2.8.2) талаптарына сәйкес жүргізілді. Өсімдік шикізаты 6 есе үлкейтетін әйнек көмегімен мұқият қаралды. Анықталған бөгде элементтер негізгі массадан бөлініп алынып, жеке өлшенді. Олардың жалпы мөлшері бастапқы сынама массасына қатысты пайызбен есептелді. .

Кептіру кезіндегі масса шығынын анықтау әдістемесі (ҚР МФ I том, 2.2.32; ЕАЭО Ф 2.1.2.31) бойынша үлгі белгіленген температурада тұрақты массаға дейін кептіріліп, ылғал мен ұшпа заттардың жалпы мөлшері масса айырмасы арқылы бағаланды.

Экстракттардың құрғақ қалдығы (ҚР МФ I, 1 т., 2.8.16) 2,0 г үлгіні жалпақ түпті ыдыста алдымен су моншасында буландыру, кейін 100–105 °С температурада 3 сағат бойы кептіру және эксикаторда салқындатқаннан кейін қалдық массасын анықтау арқылы есептелді.

Дәрілік өсімдік шикізатындағы экстрактивті заттардың мөлшері (ҚР МФ I, 1 т.) ұсақталған шикізатты тиісті экстрагентпен өндеп, алынған сығындыны буландыру және 102.5 ± 2.5 °С температурада тұрақты массаға дейін кептіру арқылы анықталды.

Ауыр металдардың мөлшері (ҚР МФ I, 1 т., 2.2.23, 2.4.8) атомдық-абсорбциялық спектрофотометрия әдісімен анықталды.

Микробиологиялық тазалық (ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13) көрсеткіштері бойынша дәрілік өсімдік шикізатындағы микроорганизмдердің сандық және сапалық құрамы бағаланып, санитарлық-гигиеналық қауіпсіздігі Категория 4А талаптарына сәйкестігі тексерілді.

Радионуклидтердің мөлшері шикізат пен экстракттарда анықталып, алынған нәтижелер қолданыстағы радиациялық қауіпсіздік нормаларымен салыстырылды (ҚР ДСМ 2022 жылғы 2 тамыздағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығына сәйкес). *Inula* L. туысына жататын өсімдік шикізатының технологиялық көрсеткіштері В.С. Чучалина ұсынған стандартталған әдістеме негізінде анықталып, ол *Inula britannica* және *Inula caspica* түрлерінің шикізатына бірдей қолданылды [143].

Экстрагентті сіңіру коэффициентін анықтау барысында ұсақталған аңдыз шикізаты әртүрлі концентрациядағы этил спиртімен, метанолмен және тазартылған сумен өңделді. Белгіленген уақыт өткен соң сүзілген экстрагент көлемінің бастапқы көлеммен айырмасы бойынша сіңірілген мөлшер есептелді.

Меншікті салмақты анықтау әдістемесі (ҚР МФ I, 1 т., 2.9.15) [139, б.250]. 5.0 г шикізатты 100 см³ көлемді өлшеуіш колбаға салынады, 2/3 бөлігіне дейін тазартылған сумен толтырылады, ауасы шығарылып араластырылады, содан кейін су моншасында 1.5–2 сағат қыздырылып, 20 °С-қа дейін суытылып, белгіге дейін су қосылып, алынған қоспаның салмағы өлшеніп, меншікті салмақ есептеледі.

Көлемдік салмақты анықтау әдісі (ҚР МФ I, 1 т., 2.9.16) [139, б.251]. 10.0 г ұсақталмаған өсімдік шикізатына 50 мл тазартылған су қосып, тез араластырып, алынған жалпы көлемді өлшеу арқылы шикізаттың көлемдік салмағы анықталады.

Себілу салмағын анықтау әдісі г/см³ (ҚР МФ I, 1 т., 2.9.16) [139, б.251]. Ұсақталған ДӨШ-ті өлшегіш цилиндрге салынып, сілкіп тегістелгеннен кейін, оның табиғи ылғалмен бірге алатын көлемі өлшеніп, грамм/см³ қатынасында себілу салмағы есептеледі.

Кеуектілік г/см³ бірлігінде шикізат бөлшектерінің меншікті салмағы мен көлемдік салмақ арасындағы айырмашылықтың сол меншікті салмаққа қатынасын есептеу арқылы анықталады және бұл көрсеткіш шикізат құрылымындағы бос кеңістіктің үлесін сипаттайды.

Бөлектілік (ПЖ) шикізаттың ішкі құрылымындағы бос орындарды сипаттайтын көрсеткіш болып табылады және ол меншікті салмақ пен көлемдік

салмақ арасындағы айырмашылықтың көлемдік салмаққа қатынасы арқылы есептеледі.

Шикізаттың бос көлемін анықтау әдісі. Бұл әдіс бөлшектер арасындағы бос кеңістікті сипаттайды. Бос көлем - бөлшектердің арасындағы алшақтықтар жиынтығы ретінде түсініледі. Ол меншікті салмақ пен себілу салмағының айырмашылығының меншікті салмаққа қатынасы арқылы салыстырмалы көлем ретінде анықталады. Яғни, бос көлем бөлшектердің жинақталу ерекшелігін, олардың аралық кеңістігін өлшеуге мүмкіндік береді және фармакогнозиялық зерттеулерде шикізаттың физикалық қасиетін бағалауда маңызды болып табылады.

Экстракт дайындау. Экстракция процесі *Inula L.* өсімдігінен ультрадыбыстық экстракция әдісі арқылы экстракт алу бойынша пайдалы модель патентіне (06.10.2022 ж., №7763, Ибадуллаева А.К. және басқалар) сәйкес жүзеге асырылды.

Ұсақталған өсімдік шикізатының жер үсті бөліктері 96 % көл/көл этанол мен метанолдың 1:10 қатынасында (40.00 г өсімдік шикізаты 400 мл еріткішке) экстракцияланды. Экстракция ультрадыбыстық моншада (Сонорекс, Банделин, Берлин, Германия) келесі жағдайларда: бастапқы температура 20 °С, 30 минут бойы және 756 Вт (ультрадыбыстық монша қуатының 90 %-ы) жүргізілді. Алынған экстракттар бөлме температурасында 12 сағат бойы тұрақтандырылып сақталды, содан кейін сүзілді (Whatman №10 қағаз фильтрі, Ситива, Марлборо, Массачусетс штаты, АҚШ). Еріткіштер төмен қысымда буландырылды, экстракттар мұздатылып, лиофильденді (Alpha 2-4 LD Plus лиофилизаторы, Христос, Остерод ам Харц, Германия). Экстракцияның шығымы экстракция үшін қолданылған құрғақ өсімдік шикізатына шаққандағы лиофильденген экстракттың граммына есептелді. Экстракцияның шығымы этанолды экстракт үшін 9.95 %, метанолды экстракт үшін 12.35 % болды. Экстракттардың биологиялық белсенділігіне еріткіштердің теріс әсерін болдырмау үшін еріткіштер (метанол немесе этанол) буландырылды (45 °С температурада 8 сағат бойы; Concentrator plus, Эппендорф, Бархаузенвег, Германия), қалған өнім әрі қарай талдау үшін қолданылды.

Экстракт құрамындағы полифенолдар және флавоноидтардың жалпы мөлшерлерін анықтау. Жалпы полифенолдардың мөлшері Фолин-Чокалтеу тестін қолдана отырып, спектрофотометриялық әдіспен өлшенді. Талдаудан бұрын құрғақ экстракт мен 50 мкЛ этанолды экстракт ерітіндісі 20 мкЛ Фолин-Чокалтеу реагентімен араластырылды. 5 минуттан кейін 200 мкЛ 100 г/л Na₂CO₃ ерітіндісі қосылды. Бөлме температурасында қараңғы жерде 90 минут инкубацияланғаннан кейін абсорбция мәні 725 нм толқын ұзындығында таза еріткішпен дайындалған бақылау ерітіндісімен салыстырыла отырып, полистиролдан жасалған 96 ұяшықты пластинада (FL Medical, Торреджлия, Италия) микропластиналық (Multiskan™ GO MICKroplate Spectrophotometer; Thermo Fisher Scientific, Уолтэм, Массачусетс, АҚШ) спектрофотометр көмегімен өлшенді. Есептеулер 10–200 мкг/мл концентрация аралығындағы галл қышқылының стандартты ерітінділері негізінде жүргізіліп, нәтижелер құрғақ

экстракттың 1 грамына шаққандағы галл қышқылының эквиваленті (мг ГАЕ/г) түрінде ұсынылды.

Жалпы флавоноидтар мөлшері фармакопеядағы әдіс негізінде алюминий хлоридімен жүргізілген спектрофотометриялық әдіс арқылы анықталды. Құрғақ экстракт 50 мкл аликвоты 2 % алюминий хлоридінің $AlCl_3$ (салм/көлем) этанолдағы ерітіндісінің 50 мкл көлемімен араластырылып бөлме температурасында қараңғы жерде 60 минут инкубацияланды. Инкубациядан кейін сіңіру мәні микропластиналарды оқу құрылғысы арқылы 420 нм толқын ұзындығында өлшенді. Нәтижелер жаңа кверцетин стандартты ерітінділері (20–400 мкг/мл) арқылы есептеліп, құрғақ экстракттың әр грамы үшін кверцетиннің эквиваленті миллиграмм түрінде ұсынылды.

Әрбір өлшем үш рет қайталанып жасалды. Өлшемдердің стандартты ауытқуы 5 %-дан төмен болды.

Экстракттың құрғақ қалдығының құрамы ҚР МФ I том, 2.8.16 сәйкес [139, б. 235].

Inula L. шикізатының (гүлі, сабағы, жапырақтары) құрғақ экстракттардың және *Inula caspica* жер үсті сипаттамасы сыртқы түрі бойынша ҚР МФ I том, Жалпы бап «Экстракттар» талаптарына сәйкес келуі тиіс [139 б.77].

Британ аңдызының және каспий аңдызының экстракттарын *сәйкестендіру* ҚР МФ I том, 2.2.27 сәйкес HPLC және GC-MS әдісімен анықталды [139, б. 695].

Кептіру кезіндегі массадағы шығындар *Inula britannica* шикізат экстракттарын (сабақ, жапырақтар) және *Inula caspica* өсімдігін яғни ҚР МФ I сәйкес 1, 2.2.32 [139, б. 91].

Ауыр металдар мөлшері британ аңдызының және каспий аңдызының шикізаты (сабақтары, жапырақтар) сәйкес ҚР МФ I том, 2.4.8, әдісі [139, б. 123].

Экстракттың микробиологиялық тазалығы сәйкес санаттарына *Inula britannica* және *Inula caspica* шикізат ҚР МФ I том, 5.1.4, 3 в, 2.6.12, 2.6.13 [139, б. 479].

Inula L. экстрактысындағы ұшқыш метаболиттер құрамын талдау. Зерттелген үлгілердің сапалық және сандық талдау хромато-масс-спектрометрия әдісімен жүргізілді. Талдау Agilent GC System 7890A газдық хроматографында, масс-селективті детекторы Agilent 5975C (MSD) көмегімен келесі жағдайларда орындалды: капиллярлық колонка HP-5MS (ұзындығы 30 м, диаметрі 0.25 мм, пленка қалыңдығы 0.25 мкм), пештің изотермалық режимі 40 °C-та 5 минут сақталып, кейін температура 40-тан 240 °C-қа дейін 5 °C/мин жылдамдықпен көтерілді және 240 °C-та 15 минут ұсталды, одан соң 240-тан 300 °C-қа дейін 5 °C/мин жылдамдықпен арттырылып, 300 °C-та 60 минут бойы тұрақтандырылды. Гелий газ тасымалдаушы ретінде пайдаланылды, оның ағын жылдамдығы 1 мл/мин-қа тең болды, ал ағынды бөлу қатынасы 10:1 деңгейінде орнатылды. Буландырғыш детектордың температурасы 230 °C шамасында ұсталды. Масс-спектрлер 70 эВ энергиясындағы ионизация жағдайында тіркеліп, m/z 10–650 диапазонындағы иондар сканерлеуден өткізілді. Деректерді өңдеу үшін Agilent Technologies MSD ChemStation бағдарламалық жасақтамасы AMDIS 32 және NIST 2017 (нұсқа 2.3) базасымен бірге қолданылды. Талдауға

арналған дәл өлшенген 0.025 г үлгі 2 мл этил спиртінде ерітілді. Хроматографқа енгізілген сынама көлемі 1 мкл болды.

Inula L. экстрактысының құрамын HPLC/ESI-QTOF-MS талдау әдісі. Экстракттардың сапалық құрамы жоғары тиімді сұйық хроматографияны (HPLC) электроспрей иондандырумен біріктірілген квадруполь-уақытша ұшу масс-спектрометриясы (ESI-QTOF-MS) арқылы зерттелді. Талдау үшін 6530V Accurate-Mass QTOF-MS масс-спектрометрі (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния, АҚШ) және ESI Jet Stream ион көзі пайдаланылды. Жүйе теріс иондар режимінде жұмыс істеді. Хроматографиялық бөлу Agilent 1260 жүйесінде жүзеге асырылды, ол DAD детекторымен, автоинжектормен, бинарлы градиентті сорғымен және бағана пешімен жабдықталған. Бөлу үшін Luna Omega Polar бағанасы (100 × 2,1 мм, бөлшек өлшемі 3 мкм; Phenomenex, Торранс, Калифорния, АҚШ) қолданылды. Ұтқыр фаза ретінде 0,1% құмырсқа қышқылы қосылған су (ерітінді А) және 0,1% құмырсқа қышқылы бар ацетонитрил (ерітінді В) пайдаланылды. Градиенттік элюция келесі режимде жүргізілді: 0-45 мин – 15-75% В; 45-46 мин – 75-95% В; 46-50 мин - 95% В; соңынан 10 минут ұстап тұру кезеңі қарастырылды. Талдаудың жалпы ұзақтығы 60 минутты құрады, ағын жылдамдығы 0,200 мл/мин деңгейінде ұсталды. Үлгіні енгізу көлемі 10 мкл болды. ESI-QTOF-MS жүйесінде ион көзі екі бағытты электроспрей режимінде (оң және теріс иондау) жұмыс істеді. Азот газының ағын жылдамдығы 12 л/мин, тұмандату қысымы 35 psig, буландыру температурасы 300 °С болды. Массалық сканерлеу m/z 50–1000 диапазонында Auto MS/MS режимінде жүргізілді. CID энергиясы 10–30 эВ аралығында орнатылды. Сканерлеу жылдамдығы 1 спектр/сек және 2 спектр/цикл режимінде орындалды. Құрылғы параметрлері: скример - 65 В, фрагментатор - 140 В, октополь RF шыңы - 750 В. Қосылыстарды сәйкестендіру бұрын жарияланған әдеби деректермен салыстыру және MS-DIAL бағдарламасының (нұсқа 4.70) көмегімен жүргізілді.

Inula L. экстрактысының құрамын RP-HPLC/DAD талдау әдісі. Экстракттардың сандық құрамы кері фазалы жоғары тиімді сұйық хроматография (RP-HPLC) әдісімен диодты-матрицалық детекторды (DAD) қолдану арқылы анықталды. Талдау үшін андыз өсімдігінен алынған 0,03 г құрғақ экстракт пайдаланылды. Үлгі метанол–су қоспасының (3:7, көл/көл) шағын бөліктерінде ерітіліп, кейін C18 типті SPE микробағанасы (BAKERBOND SPE Octadecyl 500 мг; Avantor Performance Materials BV, Нидерланд) арқылы тазартылды. Бұл кезең экстрактты балластты қосылыстардан арылтуға мүмкіндік берді. Хроматографиялық талдау Agilent Technologies 1100 сұйық хроматографында (DAD детектормен жабдықталған) жүргізілді. Бөлу үшін Zorbax Eclipse XDB C8 бағанасы (150 × 4,6 мм, бөлшек өлшемі 5 мкм) қолданылды. Бағана термостаты 25 °С температурада ұсталды. Ағын жылдамдығы 1,0 мл/мин болды. Тұтқыр фаза ретінде 1% сірке қышқылы бар су (компонент А) және ацетонитрил (компонент В) пайдаланылды. Градиенттік элюция 0 минутта 10% В-дан басталып, 50–55 минут аралығында 90% В-ға дейін біртіндеп арттырылды.

Зерттелетін қосылыстарды идентификациялау олардың ұсталу уақыттары мен стандартты ерітінділердің көрсеткіштері негізінде жүргізілді. Сонымен қатар UV-спектрлер $\lambda = 254, 280$ және 325 нм толқын ұзындықтарында тіркелді.

Сандық анықтау сыртқы стандарт әдісімен орындалды. Әдістің сызықтылығы фенол қышқылдарын анықтау кезінде бағаланды. Хроматографиялық деректер (шың аудандары мен ұсталу уақыттары) үш мәрте қайталанған талдаулардың ($n = 3$) нәтижелері бойынша статистикалық өңдеуден өткізілді.

Клиникаға дейінгі зерттеулерді жүргізу әдістері

Жедел уыттылықты анықтау әдісі. Жедел уыттылықты зерттеу салмағы 18-25 г болатын ақ тышқандарда жүргізілді. Зерттелетін экстракт аш қарынға асқазан зонды арқылы бір реттік пероральды жолмен енгізілді. Қолданылған дозалар: 500 мг/кг, 2000 мг/кг және 5000 мг/кг.

Экстракт енгізілгеннен кейін жануарлар алғашқы 24 сағат бойы үздіксіз бақылауда болып, кейінгі күндері клиникалық белгілер тәулігіне бір рет тіркелді. Жануарлардың жалпы жағдайы, мінез-құлқы, қозғалу белсенділігі және өлім-жітім көрсеткіштері 14 күн бойы бақыланды. Бақылау тобына эквивалентті көлемде тазартылған су енгізілді.

Созылмалы уыттылықты анықтау әдісі. Созылмалы уыттылықты зерттеу 30 күн бойы ақ тышқандарда жүргізілді. Зерттелетін экстракт пероральды жолмен, асқазан зонды арқылы күн сайын 500 мг/кг, 2000 мг/кг және 5000 мг/кг дозаларда енгізілді.

Тәжірибе барысында жануарлардың жалпы жағдайы, қозғалу белсенділігі, тамақ пен суды тұтынуы, тері жабындысының күйі және дене салмағы аптасына бір рет бақылауға алынды. Бақылау тобына эквивалентті көлемде тазартылған су енгізілді.

Аллергиялық қасиетін бағалау әдісі. Аллергиялық әсерді бағалау теңіз шошқаларында иммундық кешендер реакциясы әдісі арқылы жүргізілді. Тәжірибе әрқайсысы 6 жануардан тұратын тәжірибелік және бақылау топтарында орындалды.

Сенсибилизация кезеңінде зерттелетін экстракттың терапиялық дозасы және одан 10 есе жоғары дозасы 6 күндік аралықпен 5 рет тері астына енгізілді.

Соңғы сенсибилизациядан кейін 10 күн өткен соң жануарлардың қырқылған терісіне 0,5 мл экстракт енгізіліп, тері реактивтілігі визуалды түрде бағаланды.

In silico клиникалық зерттеу. *In silico* молекулалық докингтік зерттеу - дәрілік препараттарды әзірлеу немесе олардың регуляторлық бағалауы барысында қолданылатын дараланған компьютерлік модельдеуге негізделген зерттеу әдісі. Осы зерттеу аясында цинариннің фармакологиялық белсенділігін бағалау *in silico* молекулалық докинг әдісі арқылы PyRx бағдарламалық кешенін пайдалану жолымен жүргізілді. Докингтік есептеулер AutoDock Vina алгоритмі негізінде орындалды.

Зерттелетін лиганда ретінде өсімдік құрамындағы биологиялық белсенді қосылыс - цинарин таңдалды. Лиганда молекуласының үшөлшемді құрылымы ашық химиялық деректер қорынан жүктеліп, PyRx ортасында геометриялық

және энергетикалық оңтайландырудан өткізілді. Оңтайландырылған лиганда PDBQT форматында сақталды.

Экстракттың биологиялық белсенділік профилін анықтау

Антиоксиданттық белсенділік. Жалпы антиоксиданттық белсенділік FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) әдісімен, ал бос радикалдарды бейтараптандыру қабілеті DPPH тесті арқылы бұрын сипатталған әдістемелерге сәйкес жүргізілді (Svečnjak, 2020) [144]. FRAP әдісі. FRAP реагенті 10 ммоль/л TPTZ (2,4,6-три(2-пиридил)-s-триазин) ерітіндісін 20 ммоль/л темір (III) хлоридімен ацетат буферінде (рН 3,6) араластыру арқылы дайындалды. Талдау алдында зерттелетін экстракттар 20–200 есеге дейін сұйылтылды. Әрбір сынама үшін 20 мкл сұйылтылған экстракт 200 мкл FRAP реагентімен араластырылды. Өлшеулер 96 ұяшықты микропластиналарда (FL Medical, Италия) жүргізіліп, оптикалық тығыздық 593 нм толқын ұзындығында микропластиналық спектрофотометрде (Multiskan™ GO, Thermo Fisher Scientific, АҚШ) тіркелді. Нәтижелер 0,02–1,5 мкмоль/мл концентрация диапазонында дайындалған темір (II) сульфатының калибрлеу қисығы негізінде есептелді.

DPPH әдісі. Экстракттар 20–200 есеге дейін сұйылтылды. 20 мкл сұйылтылған үлгі 200 мкл 0,315 мМ DPPH-тың метанолдық ерітіндісімен араластырылып, қараңғы жерде бөлме температурасында 30 минут инкубацияланды. Өлшеу 96 ұяшықты микропластинада жүргізіліп, сіңіру көрсеткіші 517 нм-де анықталды.

Экстракттың антимикробтық және фунгицидтік әсерін анықтау

Антимикробтық белсенділік. *Inula L.* өсімдігінен алынған экстракттардың антимикробтық белсенділігі EUCAST ұсынымдарына сәйкес микробульондық сұйылту әдісі арқылы бағаланды [145,146].

Зерттеу барысында келесі көрсеткіштер анықталды: минималды тежегіш концентрация (МТК), минималды бактерицидтік/фунгицидтік концентрация (МБК/МФК), сондай-ақ МБК/МТК немесе МФК/МТК қатынасы. Егер бұл қатынас ≤ 4 болса, экстракт бактерицидтік немесе фунгицидтік әсер көрсетеді деп бағаланды, ал > 4 болған жағдайда әсер бактериостатикалық немесе фунгистатикалық ретінде қарастырылды. Зерттеу келесі тест-штамдарға қарсы жүргізілді: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (метициллинге сезімтал), *S. aureus* ATCC ВАА-1707 (MRSA), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (ванкомицинге сезімтал), *E. faecalis* ATCC 51299 (VRE), *Bacillus cereus* ATCC 10876, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 және *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Candida albicans* ATCC 10231, *C. glabrata* ATCC 90030 және *C. auris* CDC B11903. Бактерияларды өсіру үшін Мюллер–Хинтон сорпасы немесе агары (Biomaxima, Польша), ал ашытқылар үшін 2% глюкоза қосылған қоректік орталар пайдаланылды.

Еріткіштердің ықтимал әсерін болдырмау үшін метанол немесе этанол 45 °С температурада 8 сағат бойы буландырылды (Concentrator plus, Eppendorf, Германия). Құрғақ қалдық ДМСО-да ерітіліп, 100 мг/мл бастапқы ерітінді дайындалды және 4 °С температурада сақталды. Талдау алдында ерітінді тиісті қоректік ортада қажетті концентрацияға дейін сұйылтылды.

Экстракттардың антимикробтық белсенділігі 96 ұяшықты микропланшеттерде (Nunc, Дания) екі еселік сұйылту әдісімен 16–0,03125 мг/мл концентрация диапазонында анықталды. Әр ұяшыққа 0,5 МакФарланд стандартына сәйкес 100 есе сұйылтылған микробтық суспензия енгізілді; соңғы концентрация бактериялар үшін $1,5 \times 10^6$ КҚБ/мл, ашытқылар үшін $1,5 \times 10^4$ КҚБ/мл құрады. Микропланшеттерде оң бақылау, теріс бақылау және экстракт бақылауы қарастырылды. Инкубация 35 ± 2 °C температурада 24 сағат жүргізіліп, оптикалық тығыздық 600 нм-де спектрофотометриялық әдіспен анықталды (BioTek Instruments, АҚШ). МИК көзге көрінетін өсу байқалмаған ең төменгі концентрация ретінде тіркелді. МБК/МФК анықтау үшін әр ұяшықтан 5 мкл үлгі қатты қоректік ортаға себіліп, 35 ± 2 °C температурада 18–20 сағат инкубацияланды. Қосымша түрде асқазан-ішек жолы инфекцияларымен байланысты *Clostridioides difficile* ATCC 43593, *Campylobacter jejuni* ATCC 29428 және *Listeria monocytogenes* ATCC 19115 штамдарына қарсы белсенділік бағаланды. Олар 5 % дефибринделген жылқы қаны және 20 мг/л β -NAD қосылған Мюллер–Хинтон сорпасында өсірілді. *C. difficile* 35 ± 2 °C-та 48 сағат анаэробты, *C. jejuni* 41 ± 1 °C-та 48 сағат микроаэрофильді, ал *L. monocytogenes* 35 ± 2 °C-та 24 сағат аэробты жағдайда инкубацияланды; қажетті атмосфера GENbag жүйелерімен қамтамасыз етілді (bioMérieux, Франция). Бұл штамдар үшін МИК 10 мкл 0,04 % резазурин индикаторын қосу арқылы анықталды: көк түстің қызғылт түске өзгеруі микробтық өсуді көрсетті, ал түсі өзгермеген ең төменгі концентрация МИК ретінде қабылданды. *Helicobacter pylori* ATCC 43504 штамына қарсы белсенділік бұрын сипатталған әдістеме бойынша анықталды [147]. Барлық зерттеулер үш рет қайталанып, нәтижелер ең жиі қайталанған мән ретінде ұсынылды.

Статистикалық талдау. Шапиро–Уилк тесті және таңдама көлемінің шағын болуына байланысты Стьюденттің t-тесті арқылы жүргізілді (n=3). Статистикалық мәнділік деңгейі $p < 0,05$ деп қабылданып, деректер орташа мән \pm стандартты ауытқу ($M \pm SD$) түрінде берілді.

3 *INULA* L. ТУЫСЫНЫҢ КЕЙБІР ТҮРЛЕРІН КЕШЕНДІ ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

3.1 *Inula britannica* L. және *Inula caspica* F.K. Blume ex Ledeb шикізаттарын жинау және дайындау

Inula L. туысына жататын өсімдіктердің табиғи популяцияларын анатомия-морфологиялық құрылымы мен фитохимиялық құрамын кешенді зерттеу мақсатында 2019 жылғы маусым-шілде айларында жоспарлы далалық ботаникалық экспедиция жүргізілді.

Экспедициялық зерттеулер барысында зерттеу объектілері ретінде британ аңдызы (*Inula britannica* L.) және каспий аңдызы (*Inula caspica* F.K. Blum. ex Ledeb.) түрлерінің өсімдік шикізаты табиғи популяциялардан жиналды. *I. britannica* өсімдік шикізаты Ақтөбе облысы Карғалы ауданының шабындық алқаптарында орналасқан табиғи өсу ортасынан, географиялық координаттары 50°52.48" с.е. және 58°09.00" ш.б. нүктеден алынды. Ал, *I. caspica* түрінің өсімдік шикізаты Алматы облысы аумағындағы табиғи таралу аймағынан, 43°55'9.21 с.е. және 79°35'55.9" ш.б. координаттарына сәйкес келетін популяциялардан жиналды. Зерттелген аумақтардағы өсімдік популяцияларының нақты кеңістіктік орналасуы GPS-навигациялық құрылғыларды пайдалану арқылы дәл анықталып, тіркелді.

Өсімдік шикізаты маусым-шілде айларында қалыптасқан қолайлы метеорологиялық жағдайларда, яғни жауын-шашынсыз және күн сәулесі мол кезеңде, өсімдіктің вегетациялық дамуының аяқталу сатысында жиналды. Жинау жұмыстары экологиялық тұрғыдан қауіпсіз, елді мекендерден, ауыл шаруашылығы алқаптарынан және өндірістік инфрақұрылымнан жеткілікті қашықтықта орналасқан аумақтарда жүргізілді.

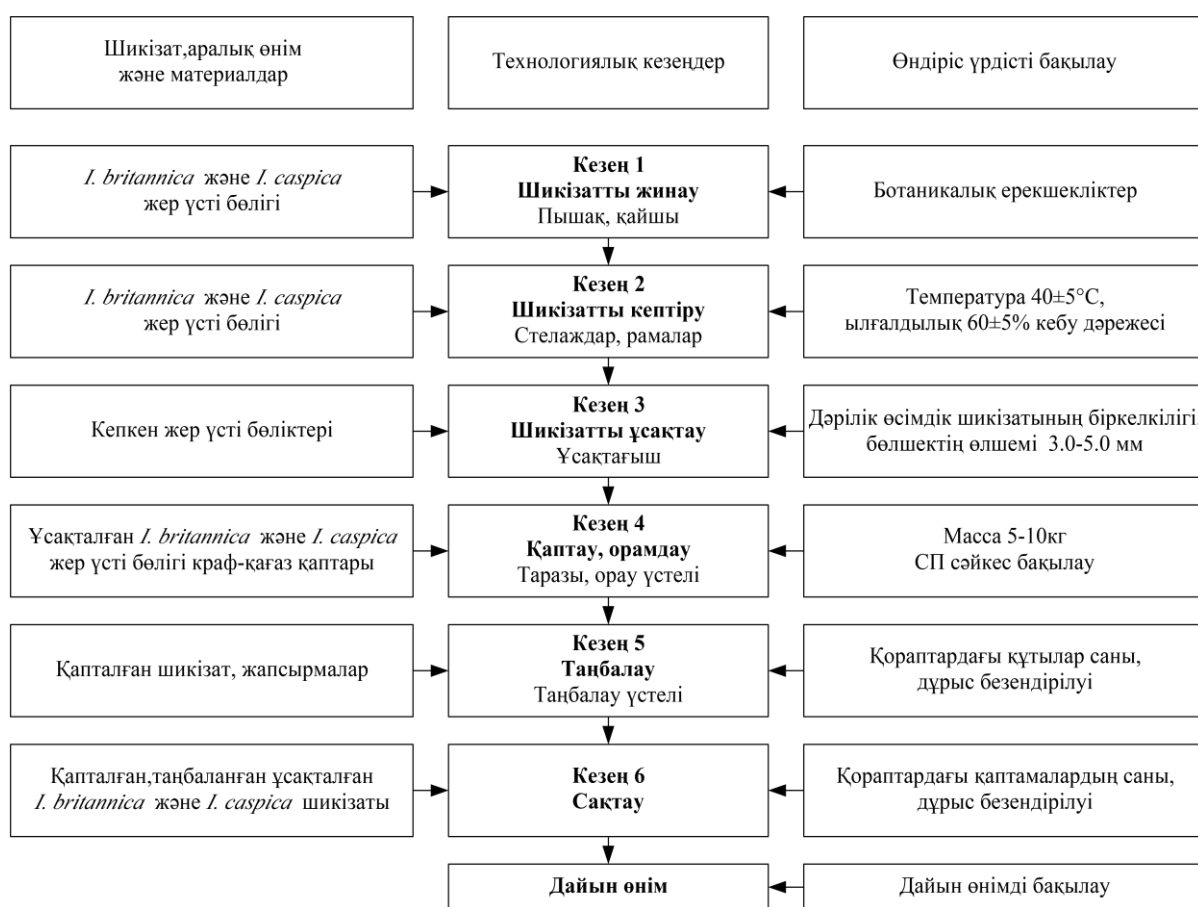
Далалық зерттеулер барысында жабайы өсетін өсімдіктердің табиғи популяцияларынан үлгілерді іріктеу кезінде биологиялық ресурстарды қорғау және оларды ұтымды пайдалану қағидаттары қатаң сақталды. Өсімдік ресурстарына антропогендік әсерді барынша азайту мақсатында биологиялық қалпына келу мүмкіндігін қамтамасыз ететін жинау әдісі қолданылды: өсімдіктің тек жер үсті органдары – сабағы, жапырақтары мен гүлшоғырлары - алынып, жерасты мүшелері, атап айтқанда тамыр жүйесі, табиғи өсу ортасында зақымдалмай қалдырылды. Бұл тәсіл өсімдіктер популяциясының тұрақтылығын сақтауға және табиғи экожүйенің экологиялық тепе-теңдігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді (сурет 3).



Сурет 3 – *Inula britannica* (а) және *Inula caspica* (б) өсімдік шикізаттары

Inula L. туысына жататын өсімдіктерден алынған дәрілік шикізатты жинау, кептіру және сақтау үдерістері оның бастапқы фитохимиялық құрамының тұрақтылығын қамтамасыз етуге және сапалық көрсеткіштерін сақтауға бағытталды. Технологиялық операциялардың барлық кезеңдері Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 шешімімен бекітілген өсімдік текті бастапқы шикізатты өсіру, жинау, өңдеу және сақтау жөніндегі тиісті практика (GACP) қағидаларына сәйкес ұйымдастырылды.

Аталған нормативтік құжат талаптарын негізге ала отырып, шикізатты жинау мен бастапқы өңдеу кезеңдерін қамтитын технологиялық сызба әзірленіп, төменде ұсынылды (сурет 4).



Сурет 4 – Өсімдік шикізатын жинау дайындау кезеңдерінің технологиялық сызбасы

Суретте ұсынылған технологиялық сызбаға сәйкес *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтауға дайындау үдерісі шикізат сапасын, морфологиялық тұтастығын және фитохимиялық құрамының тұрақтылығын сақтауға бағытталған бірізді технологиялық кезеңдерден тұрды.

Өсімдіктердің жерүсті бөліктері, яғни жапырақтары мен гүлшоғырлары, гүлдеу фазасында, күндізгі уақытта және құрғақ ауа райында жиналды. Жинау кезінде шикізат бөгде өсімдік бөлшектерінен, механикалық қоспалардан және

топырақ қалдықтарынан тазартылып, бастапқы өңдеуден кейін визуалды бақылаудан өткізілді.

Алдын ала өңделген шикізат көлеңкелі, жақсы желдетілетін үй-жайларда стеллаждар мен сөрелерде табиғи жағдайда кептірілді. Толық кептірілген өсімдік материалы электрлік ұсақтағыш арқылы 3,0–5,0 мм мөлшердегі біртекті фракцияға дейін ұсақталды.

Дайындалған шикізат МЕМСТ 2226–2013 талаптарына сәйкес екі қабатты крафт-қаптарға қапталды. Қаптамада өсімдіктің атауы, жиналған орны мен уақыты, таза салмағы және серия нөмірі көрсетілді. Таңбалау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығына сәйкес жүргізілді.

Қапталған өсімдік шикізаты құрғақ, жақсы желдетілетін үй-жайларда, (25 ± 2) °С температурада және (60 ± 5) % салыстырмалы ауа ылғалдылығында сақталды. Сақтау шарттары Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы талаптарына сәйкес қамтамасыз етілді.

3.2 *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізаттарының макроскопиялық және микроскопиялық талдау нәтижелері

Макроскопиялық талдау нәтижелері. I. britannica және *I. caspica* өсімдік шикізатына макроскопиялық талдау фармакопоялық талаптарға сәйкес, яғни бүтін және ұсақталған шикізатқа жүргізілді. Құрғақ шикізат зерттеу алдында қажет болған жағдайда бірнеше минут ыстық суға салу немесе ылғалды камерада ұстау арқылы жұмсартылды. Дайындалған өсімдік мүшелері (сабақ, жапырақ, гүл, жеміс) шыны пластинкаға салынып, табиғи жарықта, лупа (10×) көмегімен қаралды.

Жүргізілген макроскопиялық және морфометриялық талдаулар нәтижесінде *I. britannica* өсімдігіне тән негізгі морфологиялық көрсеткіштер айқындалып, олардың сандық сипаттамалары анықталды. Сабақтың ұзындығы, жапырақтарының мөлшері мен саны, гүл себеттерінің өлшемдері, гүлдерінің диаметрі және жемістерінің ұзындығы сияқты параметрлер өсімдік шикізатының түрге тән сыртқы морфологиялық ерекшеліктерін кешенді түрде сипаттауға мүмкіндік берді. Алынған нәтижелер зерттелген үлгілердің морфологиялық құрылымының салыстырмалы түрде тұрақты және біркелкі екенін көрсетті, бұл өз кезегінде олардың диагностикалық маңызын және стандарттау мақсатында қолдануға жарамдылығын дәлелдейді (кесте 9).

Кесте 9- *Inula britannica* L. өсімдігінің макроскопиялық көрсеткіштері

Өсімдіктің реттік саны	Өсімдік мүшелері					
	Сабақ ұзындығы (см)	Жапырақтар ұзындығы (см)	Жапырақ саны (дана)	Себеттің ұзындығы (см)	Гүлдің диаметрі (мм)	Жеміс ұзындығы (мм)
1	38	2.5	16.73	0.8	0.03	0.5
2	37	2.4	18.56	0.5	0.03	0.5

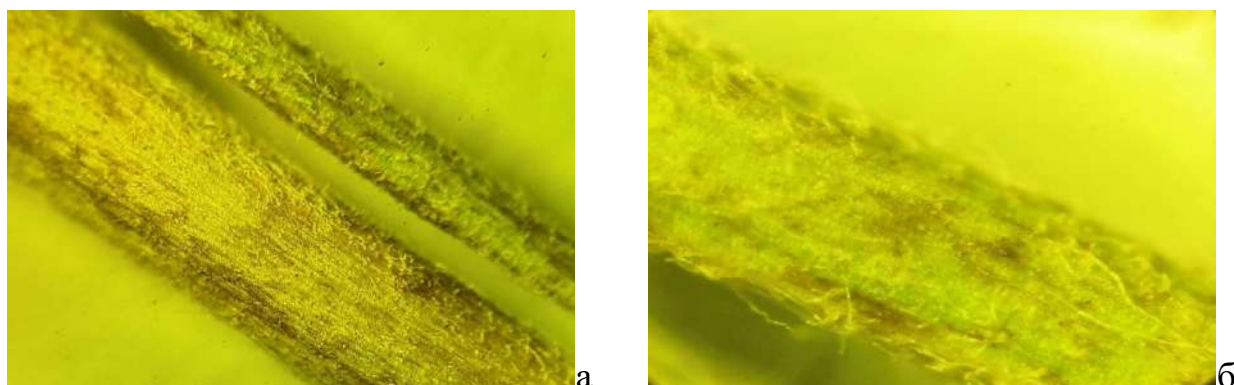
9 – кестенің жалғасы

3	36	2.12	19.45	0.6	0.04	0.4
4	38	2.16	17.86	0.8	0.05	0.3
5	39	2.28	16.84	0.6	0.04	0.4
6	40	2.30	17.69	0.7	0.06	0.5
7	41	2.40	18.57	0.8	0.7	0.4
8	40	2.38	19.69	0.9	0.05	0.4
9	35	2.37	20.01	0.9	0.04	0.5
10	34	2.26	17.86	0.5	0.05	0.5
Орташа мән	37.8 ± 2.3	2.32 ± 0.12	18.5 ± 1.2	0.71 ± 0.15	0.46 ± 0.01	0.44 ± 0.07

Кестеде келтірілген деректерге сәйкес, *I. britannica* өсімдігінің морфометриялық көрсеткіштері айтарлықтай ауытқусыз сипатта болды. Сабақтың орташа ұзындығы, жапырақтарының өлшемдері мен саны, сондай-ақ гүл себеттері мен жемістерінің мөлшері шектеулі диапазонда өзгеріп, популяцияның морфологиялық тұрғыдан біртектілігін көрсетті. Бұл көрсеткіштердің тұрақтылығы өсімдіктің өсу ортасының салыстырмалы түрде қолайлы екенін және морфологиялық белгілерінің тұрақты қалыптасқанын айғақтайды.

I. britannica бүтін шикізаты сабақтан, жапырақтардан, гүл себеттерінен және сирек жағдайда жемістерден тұрады.

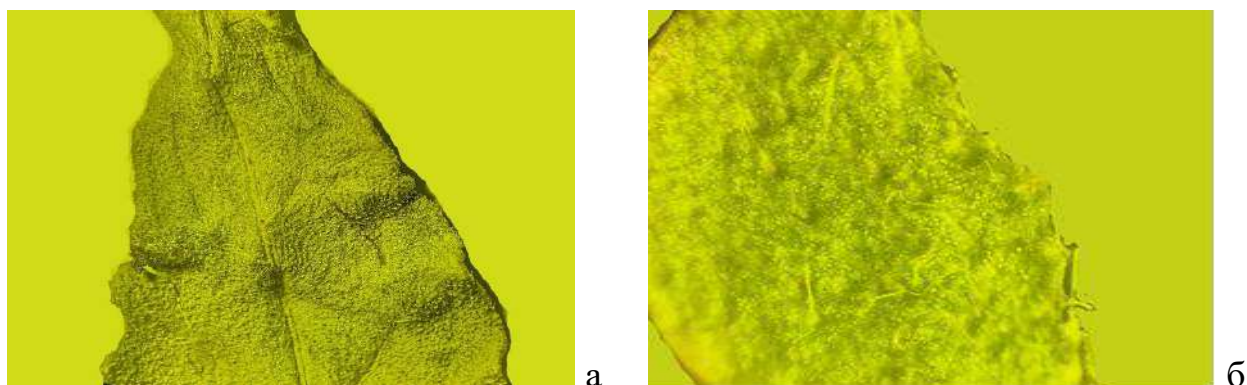
Сабағы тік, цилиндр тәрізді, жоғарғы бөлігінде айқын бұтақталған, сабақ бойы қырлы, беті қарапайым және безді түктермен жабылған. Түктердің арасында қызғылт-сары түсті безді төмпешіктер байқалады, бұл белгі түрге тән диагностикалық көрсеткіш болып табылады (сурет 5).



Сурет 5 – *Inula britannica* L. сабағының (а) және оның түктерінің (б) макроскопиялық ерекшеліктері

Макроскопиялық талдау нәтижелері *I. britannica* сабағының сыртқы беті салыстырмалы түрде тегіс және жылтыр екендігін көрсетті. Үлкейтіп қарау барысында сабақ эпидермисінде жай және безді түктердің айқын байқалуы анықталды. Морфометриялық зерттеулер бойынша сабақтың орташа ұзындығы $35,87 \pm 2,7$ см құрады.

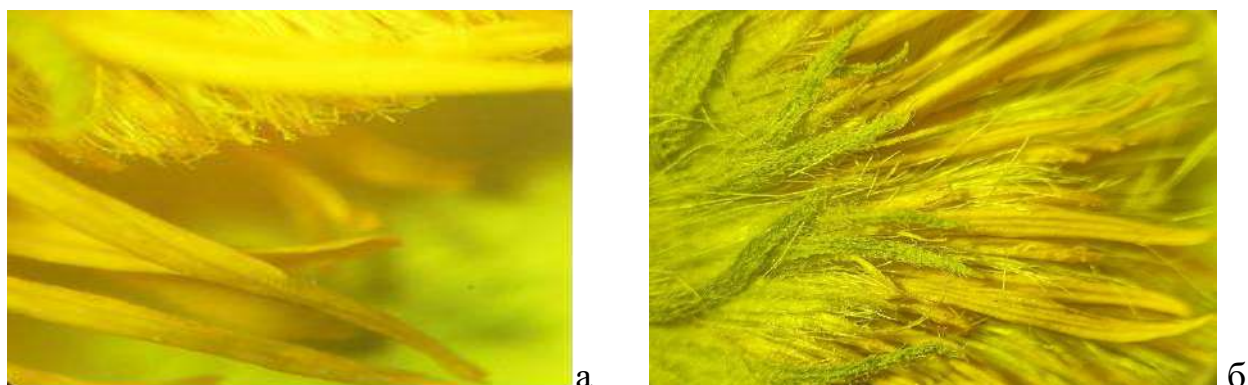
Жапырақтары сабақта кезектесіп орналасқан, пішіні ұзынша немесе сопақша-ланцет тәрізді, жиегі тегіс немесе әлсіз тісті. Жапырақ тақтасының үстіңгі беті тегіс әрі жылтыр, астыңғы беті сирек түктермен әлсіз жабылған.



Сурет 6 – *I. britannica* жапырағының үстіңгі (а) және астыңғы (б) беттерінің макроскопиялық ерекшеліктері

Морфометриялық талдау нәтижесінде жапырақ тақтасының орташа ұзындығы $2,3 \pm 0,2$ см құрайтыны анықталды. Бір өсімдіктегі жапырақтардың саны 16–20 дана аралығында өзгеретіні тіркелді.

Гүл себеттері ашық-сары түсті, айқын боялған және күн тәрізді сәулелі пішінмен сипатталады. Гүлдеу кезеңінде өсімдік декоративтік көрініс береді, себеттері сабақ ұшында шоғырланып орналасады. Гүлдері жалғыз немесе бір сабақта бірнешеу болып дамиды. Себеттердің орташа диаметрі 2–4 см аралығында анықталды.



Сурет 7 – *I. britannica* гүл себетінің күлте жапырақшалары (а) мен тостаған жапырақшаларының (б) көрінісі

Шеткі гүлдері бір қатарлы, күлте жапырақшалары тілшелі, орталық гүлдері түтікшелі болып келеді. Тостаған жапырақшалары айқын түкті, бұл белгі шикізатты сәйкестендіруде маңызды. Жемісі – ұсақ, цилиндр тәрізді, бір тұқымды, ұзындығы $0,4 \pm 0,02$ мм.

I. caspica табиғи жағдайда көбіне тұзданған топырақ аймақтарында таралған, бұл өсімдіктің морфологиялық құрылысының қалыптасуына

айтарлықтай ықпал етеді. Жүргізілген макроскопиялық және морфометриялық зерттеулер өсімдіктің сыртқы белгілерінде экологиялық бейімделуге тән бірқатар ерекшеліктердің бар екенін көрсетті. Атап айтқанда, сабақтарының жіңішке, көбіне дара болып қалыптасуы, төменгі бөлігінің ағаштануы және бетінің ұзын ақ түктермен қапталуы ылғалдың булануын азайтуға және тұзды орта жағдайында механикалық тұрақтылықты арттыруға бағытталған бейімделу белгілері ретінде қарастырылады.

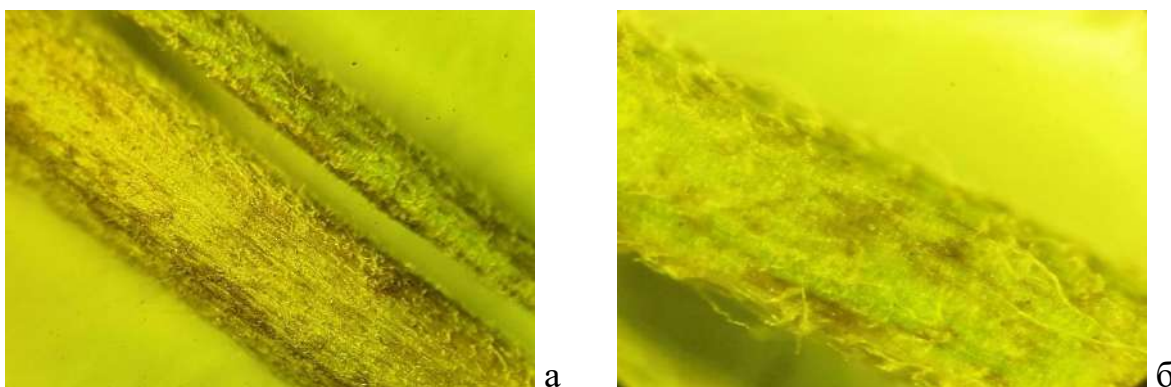
Морфометриялық деректер сабақтың ұзындығы, жапырақтарының өлшемдері мен саны, гүл себеттерінің параметрлері белгілі бір ауытқулармен сипатталатынын көрсетті, бұл *I. caspica* популяцияларының гетерогенді экологиялық жағдайларға икемделу қабілетін айғақтайды. Жапырақтарының пішіндік әркелкілігі, атап айтқанда төменгі жапырақтардың ланцет тәрізді, ал жоғарғы жапырақтардың сызықты болып келуі, сондай-ақ жапырақ тақталарының түктермен қапталуы тұзды топырақ пен жоғары инсоляция жағдайында фотосинтез процесінің қарқындылығын оңтайландыруға және жарықтық стресс әсерін төмендетуге ықпал етеді (кесте 10).

Кесте 10- *Inula caspica* өсімдігінің макроскопиялық көрсеткіштері

Өсімдіктің реттік саны	Өсімдік мүшелері					
	Сабақтың ұзындығы (см)	Жапырақ тақтасының ұзындығы (см)	Жапырақ саны (дана)	Себет ұзындығы (см)	Гүлінің диаметрі (мм)	Жемісінің ұзындығы (мм)
1	57.0	1.70	15.0	0.90	0.03	0.4
2	55.0	1.80	19.0	0.60	0.02	0.2
3	56.0	1.70	16.0	0.60	0.01	0.1
4	54.0	1.70	15.0	0.60	0.02	0.1
5	53.0	1.50	18.0	0.70	0.03	0.2
6	54.0	1.60	17.0	0.60	0.03	0.2
7	55.0	1.50	17.0	0.60	0.05	0.2
8	57.0	1.50	17.0	0.60	0.05	0.3
9	50.0	1.60	19.0	0.50	0.05	0.3
10	49.0	1.50	17.0	0.60	0.01	0.3
Орташа мәні	1.61 ± 0.11	1.61 ± 0.11	17.0 ± 1.5	0.63 ± 0.11	0.03 ± 0.015	0.23 ± 0.09

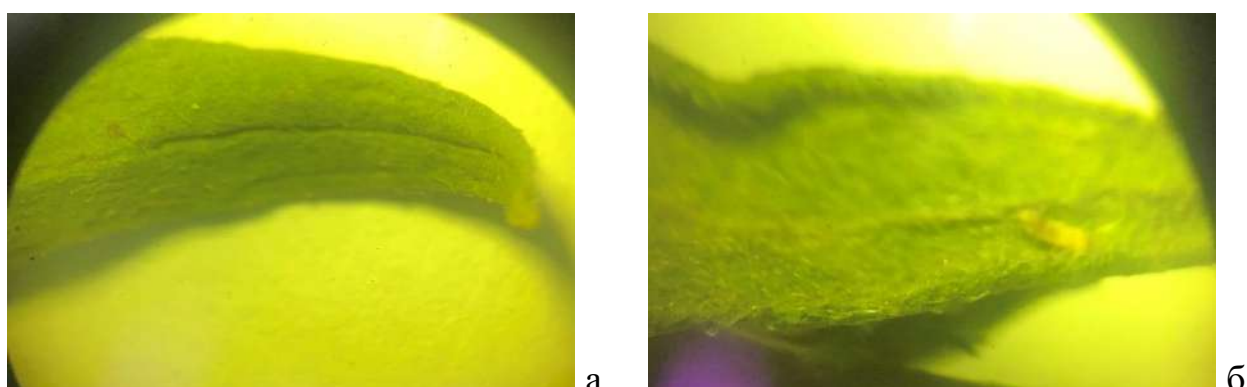
Кестеде келтірілген нәтижелер *I. caspica* өсімдігінің морфометриялық белгілері белгілі бір диапазонда өзгеретінін көрсетті. Сабақ ұзындығы мен жапырақтарының өлшемдері, гүл себеттерінің мөлшері және жеміс параметрлері бойынша алынған мәліметтер популяция ішіндегі морфологиялық әртүрліліктің шектеулі екенін айғақтайды.

Бүтін өсімдік шикізаты негізінен сабақтардан, жапырақтардан және гүл себеттерінен тұрады. Сабақтары көбіне дара, тік, жіңішке, төменгі бөлігінде қатайған, жоғарғы жағы әлсіз тармақталған. Сабақ бетінде орналасқан ұзын ақ түктер макроскопиялық талдау кезінде айқын байқалады және *I. caspica* түрін сәйкестендіруде маңызды диагностикалық белгі болып табылады (сурет 8).



Сурет 8 – *Inula caspica* сабағының (а) және оның түктерінің (б) макроскопиялық ерекшеліктері

Жапырақтары сабақта кезектесіп орналасқан және морфологиялық тұрғыдан айқын әркелкілікпен сипатталады. Төменгі және ортаңғы жапырақтарының ұзындығы 7–17 см, ені 0.8–2.5 см аралығында өзгерсе, жоғарғы жапырақтары негізінен сызықты пішінді болып келеді, олардың ұзындығы 5–6 см, ені шамамен 0.5 см. Қалған жапырақтары сызықты-ланцет тәрізді, диаметрі 2.0–3.5 см аралығында (сурет 9).



Сурет 9 – *Inula caspica* жапырағының үстіңгі (а) және астыңғы (б) беттерінің макроскопиялық ерекшеліктері

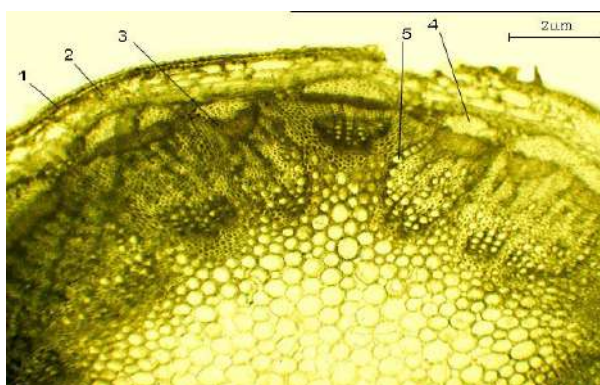
Суретте көрсетілгендей, жапырақ тақталарының беті ұзын ақ түктермен жабылған, олардың әсіресе жапырақ тақтасының астыңғы бетінде айқын және тығыз орналасуы байқалады.

Гүлдері борпылдақ гүлшоғырына жиналған. Барлық гүлдер сары түсті, тіл тәрізді, олардың ұзындығы негізінен 0,9-1,0 см, кейбір үлгілерде 1,4 см-ге дейін жетеді, ал түтік бөлігінің ұзындығы 3-4 мм шамасында. Тіл тәрізді гүлдер сызықты пішінді, ұзындығы шамамен 7 мм, ені 1 мм-ге жуық. Ортаңғы гүлдер кері конус тәрізді, ұзындығы орта есеппен 6 мм, сыртқы бетінде безді құрылымдардың болуы байқалады. Жемісі - ұсақ цилиндр тәрізді, бір тұқымды, ұзындығы шамамен $0,3 \pm 0,01$ мм.

Микроскопиялық талдау нәтижелері. I. britannica сабағының көлденең кесіндісі ұсақ көпқырлы, кей жерлерінде жұмырланған немесе сәл жалпақ

пішінді екені анықталды. Сабақ бірқабатты эпидермиспен қапталған, оның жасушалары дөңгелек немесе сопақша, қабықшалары қалыңдаған және кутин қабаты айқын дамыған. Эпидермис бетінде бірқатарлы жай түктер кездеседі, лептесіктер байқалмайды.

Эпидермис астында 1–2 қатарлы колленхима және 5–7 қатарлы паренхималық қабат орналасқан. Орталық бөлігінде шеңбер бойымен орналасқан, өзектік сәулелермен бөлінген 13–15 өткізгіш шоқ анықталды. Шоқтардың сыртқы бөлігінде флоэмалық талшықтардан түзілген склеренхималық қалпақшалар орналасады. Бұл белгілер *I. britannica* сабағының негізгі диагностикалық микроскопиялық сипаттамаларын айқындайды (10-сурет).



1 – эпидерма, 2 – колленхима, 3 – флоэма, 4 – крахмал қынапша, 5 – ксилема

Сурет 10 – *I. britannica* сабағының микроскопиялық ерекшеліктері

Сабақтың анатомиялық құрылымында камбий туындыларының айқын дифференциациясы байқалады: сыртқы жағында флоэма, ал ішкі бөлігінде ксилема элементтері қалыптасады. Алғашқы флоэма жұқа қабықшалы електі түтікшелерден тұрады, олардың жасушалары көлемі жағынан алғашқы ксилема элементтеріне қарағанда ұсақ болып келеді. Алғашқы ксилема түтікшелерінің саны 3-5 аралығында өзгеріп, диаметрі әркелкі дамыған. Ірі қуысты түтікшелердің диаметрі шамамен 33.2 мкм, ал ұсақтарының диаметрі 20.1 мкм құрайды. Бұл көрсеткіштер өткізгіш элементтердің морфологиялық әртүрлілігін және функционалдық бейімделуін айғақтайды (кесте 11).

Кесте 11 – *I. britannica* сабағының анатомиялық элементтерінің биометриялық сипаттамалары

Эпидерма қалыңдығы	Алғашқы қабық қалыңдығы	Колленхима қалыңдығы	Ксилема аймағы	Флоэма аймағы	Өткізгіш шоқ қалыңдығы	Өзек паренхима сы аймағы
0.09±0.01	0.47±0.03	0.33±0.03	0.12±0.01	0.36±0.03	1.22±0.12	6.49±0.06

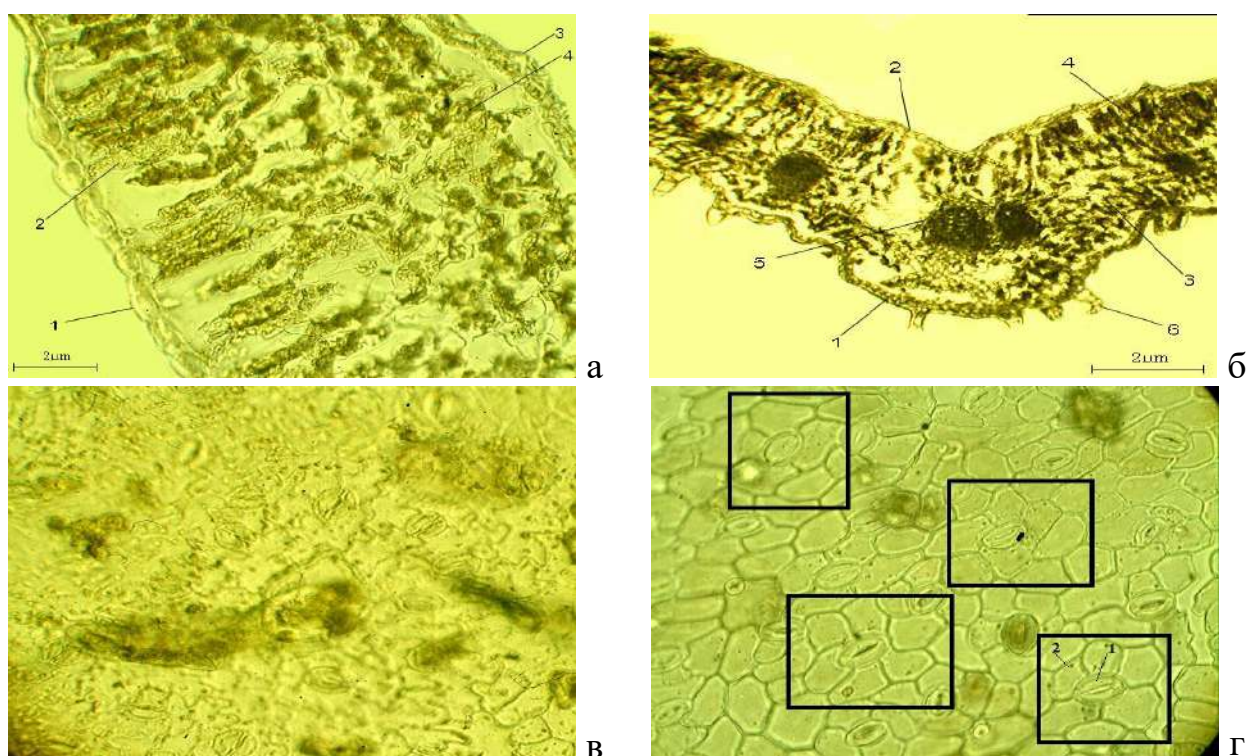
Өткізгіш шоқтар бір-бірінен 3-4 қатарлы жартылай сүректелген жасушалардан тұратын өзектік сәуле паренхимасымен бөлінген. Биометриялық талдау нәтижелері бойынша алғашқы қабықтың қалыңдығы 0.09±0.01 мкм,

колленхиманың қалыңдығы 0.33 ± 0.03 мкм, ксилема аймағы 0.12 ± 0.01 мкм, флоэма қалыңдығы 0.36 ± 0.03 мкм, өткізгіш шоқтың жалпы қалыңдығы 1.22 ± 0.12 мкм, ал өзек паренхимасы аймағының қалыңдығы 6.49 ± 0.06 мкм құрады.

Аталған анатомиялық және биометриялық көрсеткіштер *I. britannica* сабағының құрылымдық беріктігін, механикалық тұрақтылығын және су мен органикалық заттарды тасымалдауға бейімделгенін көрсетеді.

I. britannica жапырағының жоғарғы эпидермисі ірі, дөңгелек пішінді жасушалардан тұрып, қалың кутин қабатымен сипатталады. Эпидермис жасушаларының сыртқы қабырғаларының қалыңдауы жапырақтың қорғаныштық қызметін күшейтеді. Жапырақ құрылымында ксилема, флоэма және механикалық ұлпалар бірігіп, ассимиляциялық ұлпаға тіректік негіз болатын өткізгіш-механикалық жүйе түзеді.

Фотосинтездің негізгі аймағы болып табылатын мезофилл жоғарғы және төменгі эпидермис арасында орналасып, бағаналы және борпылдақ ұлпаға жіктеледі. Көлденең кесіндіде бағаналы мезофиллдің ұзынша, бір-біріне тығыз орналасқан және эпидермиске перпендикуляр бағытталған бір қатарлы жасушалардан тұратыны анықталды. Хлоропласттарға бай бұл қабат фотосинтездік белсенділіктің жоғары деңгейін қамтамасыз етеді және төменгі бөлікте борпылдақ мезофиллге біртіндеп өтеді (11-сурет).



1 - эпидерма, 2 - бағаналы мезофилл, 3 - төменгі эпидермис, 4 - борпылдақ мезофилл, 5 - өткізгіш шоқ, 6-трихома

Сурет 11 – *I. britannica* жапырағының көлденең кескіні (а, б) мен лептесік аппаратының (в, г) микроскопиялық талдауы

I. britannica жапырағының борпылдақ мезофилі пішіні мен көлемі әртүрлі, салыстырмалы түрде ретсіз орналасқан жасушалардан тұрады және жақсы дамыған жасушааралық кеңістіктерімен сипатталады. Мұндай құрылым газ алмасу үдерісіне қолайлы жағдай жасайды. Борпылдақ мезофилл 4–5 қатарлы болып, кейбір аймақтарында кең ауалық қуыстар байқалады.

Төменгі эпидермис жасушалары жоғарғы эпидермиске қарағанда ұсақтау, дөңгелек немесе сопақша пішінді, қабықшалары жұқалау және кутин қабаты әлсіз дамыған. Лептесік аппараты негізінен тетрацитті типке жатады, яғни лептесік саңылауы төрт жанама жасушамен қоршалған. Сонымен қатар жекелеген аймақтарда полицитті лептесіктер де анықталды, бұл *I. britannica* жапырағының түрге тән микродиагностикалық белгілерін сипаттайды (12-кесте).

Кесте 12 - *I. britannica* өсімдігінің жапырағының анатомиялық құрылысының биометриялық көрсеткіші

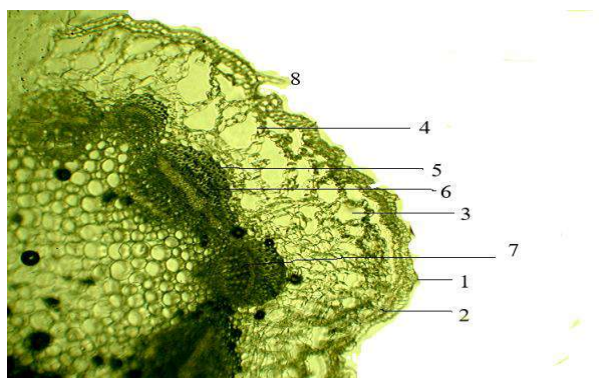
Эпидермис қалыңдығы мкм		Жапырақ тақтасының қалыңдығы мкм	Борпылдақ мезофилл, мкм	Бағаналы мезофилл, мкм	Өткізгіш шоқ
Жоғарғы	Төменгі				
0.12±0.01	0.16±0.02	1.96±0.09	0.67±0.04	1.69±0.06	0.051±0.05

Жоғарғы эпидермис қалыңдығы 0.12±0.01 мкм, төменгі эпидермис қалыңдығы 0.16±0.02 мкм құрайды. Бағаналы мезофилл қабатының қалыңдығы 1.69±0.06 мкм, ал борпылдақ мезофилл қабаты 0.67±0.04 мкм шамасында. Жапырақ тақтасының жалпы қалыңдығы 1.96±0.09 мкм.

Жапырақтағы өткізгіш шоқтар коллатеральды жабық типке жатады және жоғарғы әрі төменгі жағынан склеренхималық элементтермен қоршалған. Өткізгіш шоқтарды айнала орналасқан жекелеген жасушаларда биологиялық белсенді қосылыстардың жинақталуына тән белгілер байқалады. Өткізгіш ұлпалар жапырақ тақтасында жүйкелер жүйесін қалыптастырып, жапырақтың физиологиялық қызметін қамтамасыз етумен қатар, өсімдіктің систематикалық жіктелуінде маңызды диагностикалық белгі болып табылады.

I. caspica сабағының көлденең микроскопиялық кесіндісін талдау бұл түрге тән анатомиялық құрылымның қалыптасқанын көрсетті. Сабақ пішіні майда көпқырлы немесе сопақша болып келеді. Сыртқы қабаты бір қатарлы эпидермиспен түзілген, оның жасушалары ұсақ, дөңгелек пішінді, қабықшалары қалыңдаған және жақсы жетілген кутин қабатымен жабылған; эпидермис бетінде жай түктер байқалып, лептесіктер анықталмайды.

Эпидермис астында табақша тәрізді колленхиманың 1–2 қатары орналасқан, одан төмен жұқа қабықшалы, дөңгелек, сопақша немесе көпбұрышты пішінді ұсақ жасушалардан құралған қабық паренхимасы анықталады. Сабақтың орталық бөлігінде бір шеңбер бойымен орналасқан, үзілмелі типтегі өткізгіш шоқтар жүйесі байқалады; олардың саны 13–15 аралығында өзгеріп, бұл белгі *Inula caspica* сабағының түрлік диагностикасы үшін маңызды анатомиялық критерий болып табылады (сурет 12).



1 - эпидерма, 2 - колленхима, 3 - флоэма, 4 - крахмалды қынапша, 5 - ксилема

Сурет 12 – *Inula caspica* өсімдігі сабағының микроскопиялық ерекшеліктері

Өткізгіш шоқтардың көлемі әрқелкі, олардың сыртқы бөлігінде лубтық талшықтардан түзілген склеренхималық қалпақшалар орналасқан. Флоэма камбийден сыртқа, ал ксилема ішке қарай бағыттталып дамиды. Флоэманың електі түтікшелері жұқа қабықшалы және ксилема элементтерінен ұсақтау келеді. Алғашқы ксилема 3–5 түтікшеден тұрып, олардың қуыстарының диаметрі әртүрлі болады. Өткізгіш шоқтар 3–4 қатарлы жартылай сүректелген өзектік сәуле паренхимасымен бөлініп, сабақтың механикалық беріктігі мен тасымалдау қызметін қамтамасыз етеді (13-кесте).

Кесте 13 – *Inula caspica* сабағының анатомиялық құрылысының биометриялық көрсеткіші

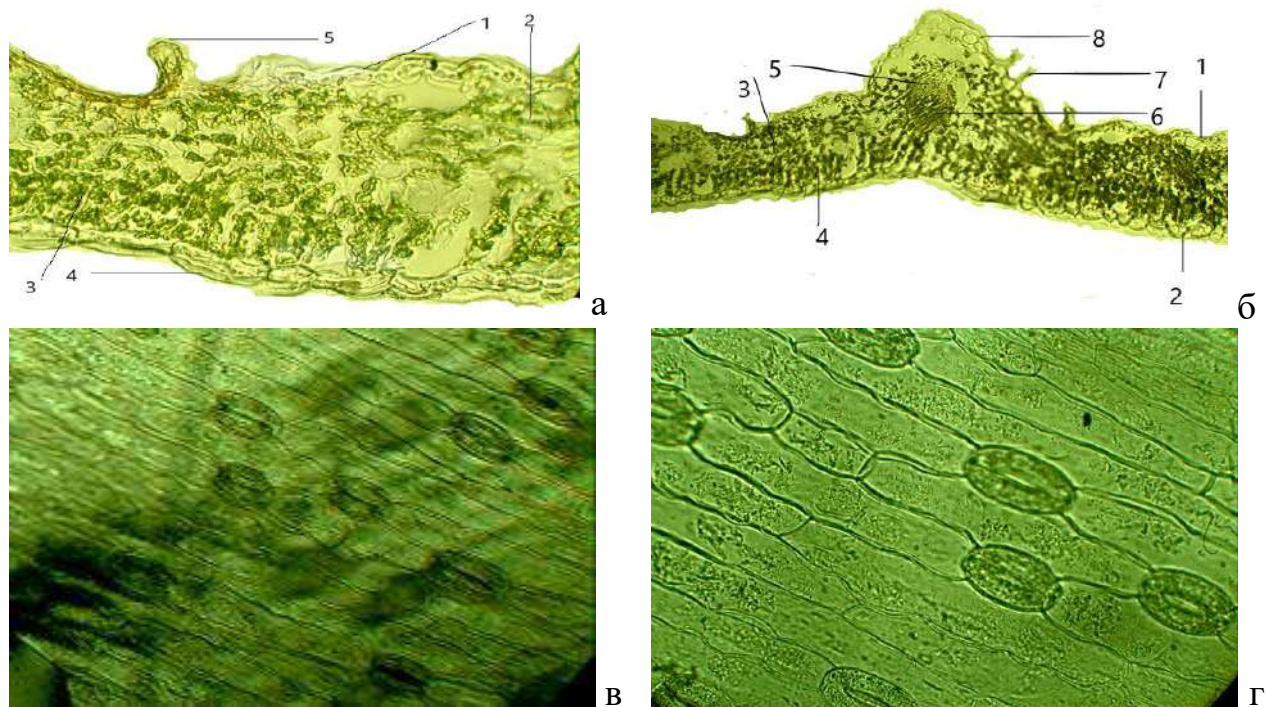
Эпидерма қалыңдығы	Алғашқы қабық қалыңдығы	Колленхима қалыңдығы	Ксилема аймағы	Флоэма аймағы	Өткізгіш шоқ қалыңдығы	Өзек паренхимасы аймағы
0.06±0.001	0.37±0.04	0.18±0.04	0.12±0.01	0.28±0.02	1.16±0.11	4.27±0.004

Кестеде келтірілген биометриялық деректер *I. caspica* сабағында алғашқы қабық, колленхима, ксилема және флоэма қабаттарының үйлесімді дамығанын көрсетіп, оның құрылымдық тұрақтылығы мен механикалық беріктігін сипаттайды.

I. caspica жапырағының микроскопиялық құрылысында да түрге тән белгілер анықталды. Жоғарғы эпидермис орташа көлемді, сопақша немесе әлсіз домалақ пішінді жасушалардан тұрып, жақсы дамыған кутин қабатымен қапталған. Жасуша қабырғаларының қалыңдауы жапырақтың қорғаныштық қызметін күшейтеді. Морфометриялық деректер бойынша жоғарғы эпидермис қалыңдығы $0,13 \pm 0,01$ мкм, төменгі эпидермис қалыңдығы $0,15 \pm 0,02$ мкм құрады.

Жапырақ мезофилі жоғарғы және төменгі эпидермис арасында орналасып, бағаналы және борпылдақ қабаттарға жіктеледі. Бағаналы мезофилл бір қатарлы, тік бағытталған, ұзынша сопақ жасушалардан тұрады және фотосинтездің негізгі аймағы болып табылады; оның қалыңдығы $1,58 \pm 0,04$ мкм. Борпылдақ мезофилл

4–5 қатарлы, пішіні әртүрлі жасушалардан құралған, жасушааралық кеңістіктері жақсы дамыған және газ алмасуға бейімделген; қабат қалыңдығы $0,48 \pm 0,03$ мкм құрады (13-сурет, а, б). Төменгі эпидермис ұсақтау, сопақ пішінді, жұқа кутин қабықшалы жасушалардан тұрады және сирек орналасқан лептесіктермен сипатталады. *I. caspica* жапырағында лептесік аппараты негізінен тетрацитті типке жатады, яғни лептесік саңылауы төрт жанама жасушамен қоршалған (13-сурет, в, г).



1 – эпидермис, 2 – бағаналы мезофилл, 3 – төменгі эпидермис қабаты, 4 – борпылдақ мезофилл, 5 – өткізгіш шоқ (ксилема және флоэма), 6 – трихомалар

Сурет 13 – *I. caspica* жапырағының көлденең кесіндісінің (а, б) және лептесік аппаратының(в, г) микроскопиялық талдауы

Жапырақтағы өткізгіш шоқтар коллатеральды жабық типке жатады және склеренхималық элементтермен қоршалған. Олар жапырақ тақтасында жүйкелер жүйесін түзіп, су мен органикалық заттардың тасымалдануын қамтамасыз етеді. Өткізгіш шоқтардың тармақталу ерекшелігі жапырақтың физиологиялық қызметімен қатар, түрлік диагностика үшін де маңызды морфологиялық-анатомиялық белгі болып табылады.

Микроскопиялық зерттеу нәтижесінде *Inula britannica*, *Inula caspica* және *Inula helenium* түрлерінің сабақ пен жапырақ ұлпаларының анатомиялық құрылымында айқын түрлік айырмашылықтар анықталды. Жабындық, тіректік, өткізгіш және ассимиляциялық ұлпалардың даму деңгейі әр түрге тән ерекшеліктермен сипатталды. Салыстырмалы биометриялық талдау эпидерма, колленхима, мезофилл және өткізгіш шоқтардың қалыңдығы мен құрылымдық ұйымдасуындағы айырмашылықтарды көрсетті.

Атап айтқанда, *I. helenium* түрінде өткізгіш шоқтар мен механикалық элементтер жақсы дамыған, ал *I. britannica* және *I. caspica* түрлерінде эпидерма мен мезофилл құрылымының өзіндік ерекшеліктері байқалды. Бұл морфологиялық-анатомиялық айырмашылықтар өсімдіктердің экологиялық бейімделуін және физиологиялық қызметтерінің ерекшелігін сипаттайды. Жинақталған салыстырмалы көрсеткіштер 14 - кестеде берілген.

Кесте 14 – *I. britannica*, *I. caspica* және *I. helenium* сабақтары және жапырақ тақталарының анатомиялық құрылыстарын салыстыру

Сабақтың және жапырақтың құрылымы	<i>Inula britannica</i> , (мкм)	<i>Inula caspica</i> , (мкм)	<i>Inula helenium</i> L, (мкм)
1	2	3	4
Эпидерма қалыңдығы	0,09 ± 0,001 – эпидерма қалыңдау, кутикуласы жақсы дамыған, қорғаныш қызметі айқын	0,06 ± 0,001 – эпидерма жұқалау, кутикуласы бар, бірақ ықшам	0,08 ± 0,001 сыртқы беті кутикуламен қапталған, жұқа әрі тығыз орналасқан.
Алғашқы қабық қалыңдығы	0,47 ± 0,03 – кең дамыған, тіректік және метаболикалық рөлі жоғары	0,37 ± 0,04 – салыстырмалы түрде тар, жасушалары ұсақтау	0,56± 0,06 салыстырмалы түрде жұқа әрі тығыз орналасқан.
Колленхима қалыңдығы	0,33 ± 0,03 – жақсы дамыған, сабақтың механикалық беріктігін арттырады	0,18 ± 0,04 – әлсіздеу дамыған, икемділік басым	0,08±0,15 аралығында, жасуша қабықшалары біркелкі емес
Ксилема аймағының қалыңдығы	0,11 ± 0,01 – өткізгіш элементтері толық қалыптасқан	0,12 ± 0,01 – қалыңдығы ұқсас, бірақ құрылымы ықшам	0,13 ± 0,01 – айқын қалыптасқан колленхима қабаты
Флоэма аймағының қалыңдығы	0,36 ± 0,03 – айқынырақ дамыған	0,28 ± 0,02 – салыстырмалы түрде жұқалау	0,48 ± 0,04 - салыстырмалы түрде жұқа қабат түзеді
Өткізгіш шоқтың жалпы қалыңдығы	1,22 ± 0,12 – ірі, күрделі ұйымдасқан өткізгіш жүйе	1,16 ± 0,11 – сәл кіші, құрылымы қарапайымдау	1,16 ± 0,11-сәл төмендеу, ал құрылымы салыстырмалы түрде қарапайым.
Өзек паренхимасы аймағының қалыңдығы	5,45 ± 0,005 – кең дамыған, механикалық тұрақтылықты қамтамасыз етеді	4,27 ± 0,004 – тарлау, ресурстарды үнемдеуге бейім	6,49 ± 0,006 мәні құрылымның жеткілікті деңгейде қалыптасқанын көрсетті

14-кестенің жалғасы

Жоғарғы эпидермис	Ірі, дөңгелек пішінді жасушалар; қабырғалары айқын қалыңдаған; қалың кутин қабаты бар	Орташа көлемді, сопақша немесе әлсіз домалақ пішінді; жақсы жетілген кутин қабаты бар	Жасушалары ірі, дөңгелек пішінді, қабықшалары айқын қалыңдаған, сыртқы жағында қалың кутин қабаты байқалады
Жоғарғы эпидермис қалыңдығы, мкм	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,01
Төменгі эпидермис	Ұсақтау, дөңгелек немесе сопақша пішінді; кутин қабаты әлсіз	Ұсақ, сопақ пішінді; жұқа кутин қабықшалы	Жасушалары ұсақ, сопақ пішінді, жұқа кутин қабатымен қапталған
Төменгі эпидермис қалыңдығы, мкм	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,16 ± 0,02
Лептесік аппаратының типі	Тетрацитті	Тетрацитті	Аномоцитті
Лептесіктердің орналасуы	Негізінен төменгі эпидермисінде	Негізінен төменгі эпидермисінде	астыңғы эпидермис қабатында
Бағаналы мезофилл	1 қатарлы, ұзынша бағана тәрізді, тығыз орналасқан; хлоропласттарға бай	1 қатарлы, ұзынша сопақ пішінді, тығыз орналасқан, хлоропластар аз	Айқын дифференциацияланған палисадты мезофилл
Бағаналы мезофилл қалыңдығы, мкм	1,69 ± 0,06	1,58 ± 0,04	1,59 ± 0,04
Борпылдақ мезофилл	4–5 қатарлы; жасушалары әртүрлі пішінді; жасушааралық кеңістіктері жақсы дамыған	4–5 қатарлы; жасушалары әртүрлі көлемді; жасушааралық кеңістіктері айқын	жасушалары ірі, ретсіз орналасқан және кең жасушааралық кеңістіктері
Борпылдақ мезофилл қалыңдығы, мкм	0,67 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,50 ± 0,05
Өткізгіш шоқ типі	Коллатеральды, жабық	Коллатеральды, жабық	коллатеральді типті
Өткізгіш шоқтардың қоршауы	Жоғарғы және төменгі жағынан склеренхимамен қоршалған	Склеренхималық элементтермен қоршалған	паренхималық қынаппен шектеледі, механикалық элементтер байқалады.
Жүйкелену сипаты	Жүйкелер жүйесі жақсы дамыған, физиологиялық және диагностикалық маңызы жоғары	Жүйкелену айқын, систематикалық диагностикада маңызды	Айқын торлы жүйкелену

Жүргізілген анатомиялық-биометриялық зерттеулер *I. britannica*, *I. caspica* және *I. helenium* түрлерінің сабақ пен жапырақ құрылымында айқын түрлік

айырмашылықтар бар екенін көрсетті. Сабак анатомиясы бойынша *I. britannica*-да эпидерма, алғашқы қабық, колленхима және өзек паренхимасы жақсы дамып, механикалық беріктік пен өткізгіш жүйенің тиімді ұйымдасуын сипаттайды. *I. caspica*-да бұл қабаттардың салыстырмалы жұқалығы құрғақ және тұзды орта жағдайларына бейімделу белгісі ретінде бағаланды, ал *I. helenium*-да өткізгіш шоқтар, флоэма және механикалық элементтердің айқын дамуы анатомиялық құрылымының тұрақтылығын көрсетеді.

Жапырақ анатомиясында үш түрге де коллатеральді өткізгіш шоқ типі тән болғанымен, эпидерма мен мезофилл қабаттарының дамуында ерекшеліктер анықталды. *I. britannica*-да бағаналы мезофиллдің жақсы жетілуі және борпылдақ мезофиллдегі ауалық қуыстар фотосинтетикалық белсенділікке, *I. caspica*-дағы жұқалау эпидерма мен қарапайым мезофилл су үнемдеуге, ал *I. helenium*-дағы айқын палисадты мезофилл, жақсы дамыған флоэма және торлы жүйкелену физиологиялық тұрақтылыққа бейімделгенін көрсетеді.

Осылайша, анықталған морфо-анатомиялық және биометриялық белгілер зерттелген *Inula* L. түрлерін сенімді диагностикалауға мүмкіндік беріп, олардың экологиялық-биологиялық ерекшеліктерін ғылыми тұрғыдан негіздейді.

3.3 *Inula britannica* және *Inula caspica* өсімдік шикізаттарының фитохимиялық құрамын талдау

Британ аңдызы мен каспий аңдызы өсімдік шикізаттарының фитохимиялық құрамы сапалық және сандық әдістерді қолдану арқылы кешенді түрде зерттелді. Өсімдік шикізатында биологиялық белсенді қосылыстардың негізгі топтарының болуын айқындау мақсатында екінші тарауда сипатталған стандартты сапалық реакциялар жүргізілді. Сапалық талдау нәтижелері 15 - кестеде жүйеленіп ұсынылған.

Кесте 15 - *I. britannica* және *I. caspica* биологиялық белсенді заттардың сапалық талдауы

ББЗ	Реактивтер	<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>
Полисахаридтер	96 % этил спирті	Ақ тұнба	Ақ тұнба
Амин қышқылдары	Нингидрин Р ерітіндісі	Күлгін түс	Күлгін түс
Аскорбин қышқылы	Натрия 2,6-дихлор-фенолиндофенолят ерітіндісі	Көк түстің түссізденуі	Көк түстің түссізденуі
Илік заттар	Аммоний-темір (III) ашудасы	Қара-көк түс	Қою көк түс
Кумариндер	10 % NaOH	Қызылт түс	Қызғылт-күлгін
Фенолкарбон қышқылдары	Бромкрезол жасылы	Сарғыш жасыл	Сарғыш жасыл
Флавоноидтар	Цианидин реакциясы	Ашық-қызғылт түс	Ашық-қызғылт түс
Каротиноидтар	Хлороформадағы үш хлорлы сурьма	Ашық көк	Көк түс
Эфир майлары	Хлороформадағы бром	Ашық көк	Ашық көк

Өсімдік шикізаттарындағы биологиялық белсенді қосылыстардың негізгі топтарының сандық мөлшері спектрофотометриялық әдіс арқылы келесі толқын ұзындықтарында анықталды: аминқышқылдары – 540 нм, аскорбин қышқылы – титриметриялық, кумариндер – 270 нм, фенол қышқылдары – 290 нм, флавоноидтар – 430 нм және каротиноидтар – 450 нм. Гидролизденетін илік заттардың мөлшері перманганатометриялық, полисахаридтер – гравиметриялық, ал эфир майлары Гинсберг әдістері бойынша айқындалды. Алынған нәтижелер 16-кестеде көрсетілген.

Кесте 16 – *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізатындағы биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының жалпы сандық талдауы

Биологиялық белсенді заттар тобы	<i>I. britannica</i> , %	<i>I. caspica</i> , %	Қолданылған әдістер
1	2	3	4
Полисахаридтер	3.67 ± 0.25	1.66 ± 0.25	Гравиметриялық
Амин қышқылдары	3.24±0.13	2.90±0.21	Спектрофотометриялық
Аскорбин қышқылы	0.48 ± 0.02	0.50 ± 0.03	Титриметриялық
Илік заттар	3.79 ± 0.07	2.02 ± 0.14	Перманганатометрия
Кумариндер	0.04 ± 0.04	0.94 ± 0.24	Спектрофотометриялық
Фенолды қосылыстар	5.89 ± 0.16	4.72 ± 0.32	Спектрофотометриялық
Флавоноидтар	2.33± 0.12	1.82± 0.09	Спектрофотометриялық
Каротиноидтар	3.02 ± 0.08	3.47 ± 0.11	Спектрофотометриялық
Эфир майлары	0.62 ± 0.09	0.46 ± 0.03	Гинзберг әдісі

Кестеде *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізаттарындағы биологиялық белсенді заттардың негізгі топтары бойынша сандық көрсеткіштер келтірілген. Алынған нәтижелер екі түрдің де фитохимиялық құрамы көпкомпонентті екенін көрсетті. Екі шикізатта да илік заттар мен полисахаридтер басым фракциялар ретінде анықталды: *I. caspica* құрамында илік заттар мөлшері жоғары болса, *I. britannica* үлгілерінде полисахаридтер мен флавоноидтардың көбірек жинақталуы байқалды. Сонымен қатар каротиноидтар мен эфир майларының болуы зерттелген өсімдік шикізаттарының компоненттік әртүрлілігін және фармакологиялық әлеуетін сипаттайды.

Дәрілік өсімдіктердің биологиялық әсері органикалық қосылыстармен қатар, макро- және микроэлементтердің құрамына да байланысты. Микроэлементтер метаболизмдік үдерістерге қатысып, ағзаның физиологиялық тұрақтылығын қамтамасыз етеді. Атап айтқанда, Fe^{2+}/Fe^{3+} иондары энергия түзілуі, ферменттік жүйелер, иммундық жауап және липидтік алмасу үшін маңызды; Zn^{2+} көптеген ферменттердің кофакторы ретінде ақуыз алмасуын реттейді; Cu^{2+} және Mg^{2+} жасушалық мембраналардың тұрақтылығын, иондық гомеостазды және осмостық тепе-теңдікті сақтауға қатысады [148].

Қазіргі уақытта микроэлементтердің тапшылығы немесе артық жиналуы салдарынан дамиды функционалдық бұзылыстар мәселесі өзекті болып отыр. Осыған байланысты дәрілік өсімдіктер минералды элементтердің табиғи әрі биожетімді көзі ретінде ғылыми-практикалық маңызға ие. Сондықтан *I.*

britannica және *I. caspica* шикізатының минералдық құрамын зерттеу олардың химиялық сипаттамасын толықтыру және перспективалы фитопрепараттардың фармакологиялық әлеуетін бағалау мақсатында жүргізілді. Макро- және микроэлементтердің сандық құрамы 2-бөлімде сипатталған әдістемеге сәйкес атом-абсорбциялық спектроскопия әдісімен анықталып, нәтижелері 17 - кестеде келтірілді.

Кесте 17 – *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізаттарының минералдық құрамы

№	Элемент	Мөлшері мг/кг	
Макроэлементтер			
		<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>
1	Калий (K)	17.04±1.3	11.15±1.2
2	Кальций (Ca)	20.11±1.2	10.60±0.9
3	Магний (Mg)	2.15±0.6	16.05±8.02
4	Натрий (Na)	8.69±2.4	8.50±5.01
Микроэлементтер			
5	Темір (Fe)	58.43±5.3	23.96±15.3
6	Мырыш (Zn)	51.84±4.0	51.84±20.3
7	Марганец (Mn)	47.03±21.1	33.79±20.2
8	Никель (Ni)	26.02±23.1	15.53±12.3
9	Мыс (Cu)	7.66±0.5	9.97±5.05

Жүргізілген талдау нәтижелері *I. britannica* өсімдік шикізатында калий иондары (K^+), кальций иондары (Ca^{2+}), сондай-ақ темір иондарының (Fe^{2+}/Fe^{3+}) салыстырмалы түрде жоғары деңгейде жинақталатынын көрсетті. Аталған иондар энергия алмасу процестеріне, ферменттік реакциялардың жүруіне, гемопоз процестеріне және иммундық жүйенің қалыпты қызметіне тікелей қатысады. Сонымен қатар, мырыш иондары (Zn^{2+}), марганец иондары (Mn^{2+}), мыс иондары (Cu^{2+}) және никель иондарының (Ni^{2+}) анықталуы зерттелетін шикізаттың биологиялық белсенділігін арттыратын маңызды фактор ретінде бағаланады.

I. caspica өсімдік шикізатында магний иондарының (Mg^{2+}) және натрий иондарының (Na^+) басым болуы байқалып, бұл олардың жасушалық мембраналардың тұрақтылығын қамтамасыз етуге, осмостық тепе-теңдікті реттеуге және ферменттік жүйелердің функционалдық белсенділігіне қатысуымен түсіндіріледі. Екі өсімдік түрінің де құрамында микроэлемент иондарының болуы олардың табиғи минералды кешендерге бай екенін және дәрілік өсімдік шикізаты ретінде практикалық құндылығын айқындайды.

Осылайша, *I. britannica* және *I. caspica* өсімдіктерінің минералдық құрамы олардың химиялық құрамын кешенді түрде сипаттап қана қоймай, фитопрепараттар әзірлеу барысында табиғи минералды элемент иондарының қосымша көзі ретінде қолдану мүмкіндігін негіздейді.

Аминқышқылдары ақуыздардың құрылымдық бірліктері ретінде нуклеин қышқылдары, көмірсулар және липидтермен қатар тірі ағзалардағы барлық

негізгі физиологиялық үдерістерге қатысады. Ақуыздардың құрамына енетін аминқышқылдармен қатар, жасушалар мен тіндерде бос күйде болатын аминқышқылдарының тұрақты қоры да кездеседі. Бұл қосылыстар көптеген алмасу реакцияларына қатыса отырып, динамикалық тепе-теңдік жағдайында болады. Аминқышқылдары фосфатидтердің, порфириндердің, нуклеотидтердің биосинтезінде маңызды рөл атқарады, ал тирозин мен фенилаланин өсімдіктерде флавоноидты қосылыстардың түзілуіне қатысады.

Осыған байланысты британ аңдызы мен каспий аңдызы шикізатының аминқышқылдық құрамы 2-тарауда баяндалған әдістемеге сәйкес газ-сұйық хроматография әдісімен зерттелді. Алынған нәтижелер 18-кестеде келтірілген.

Кесте 18 – *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттарындағы аминқышқылдары

№	Атауы	<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>
		Мөлшері мг/100г	
Алмастырылатын аминқышқылдары			
1	Глицин	0.04±0.02	0.03±0.03
2	Аргинин	0.05±0.01	0.04±0.05
3	Орнитин	0.02±0.04	0.06±0.04
4	Пролин	0.09±0.05	0.07±0.08
5	Тирозин	0.05±0.08	0.09±0.03
6	Серин	0.06±0.04	0.04±0.03
7	Аланин	0.09±0.08	0.07±0.06
8	ГлютаMAT	0.26±0.25	0.08±0.05
9	Аспарат	0.34±0.20	0.25±0.10
10	Цистин	0.22±0.15	0.20±0.03
		1.22±0.92	0.93±0.5
Алмастырылмайтын аминқышқылдары			
11	Фенилаланин	0.44±0.02	0.03±0.04
12	Треонин	0.30±0.31	0.02±0.03
13	Лизин	0.27±0.43	0.29±0.17
14	Триптофан	0.85±0.03	анықталмады
15	Лейцин	0.65±0.54	0.25±0.23
16	Изолейцин	0.55±0.49	0.30±0.20
17	Валин	0.48±0.49	0.20±0.11
18	Метионин	0.35±0.11	0.25±0.22
19	Гистидин	0.78±0.08	0.27±0.16
20	Оксипролин	0.17±0.02	0.90±0.81
	Жалпы мөлшері	4.84±4.01	2.51±1.97

Газ-сұйық хроматография әдісімен жүргізілген зерттеу нәтижесінде *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізаттарының құрамында 20 аминқышқылды анықталды, бұл олардың аминқышқылдық спектрінің кеңдігін және биологиялық құндылығын көрсетеді. Анықталған қосылыстардың ішінде алмастырылмайтын аминқышқылдар ерекше маңызға ие, себебі олар адам ағзасында синтезделмейді және сыртқы көздер арқылы түсуі қажет. Зерттеу барысында лейцин — 0,65 мг, изолейцин — 0,55 мг, лизин — 0,27 мг және фенилаланин — 0,44 мг мөлшерінде анықталды. Бұл аминқышқылдар ақуыз

синтезі, тіндердің қалпына келуі, гормондық реттелу және иммундық жүйенің қызметі үшін маңызды рөл атқарады [149].

Осылайша, жүргізілген фитохимиялық талдау *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізаттарының көпкомпонентті химиялық құрамын дәлелдеп, олардың фармакогностикалық құндылығын және фитопрепараттар әзірлеуге арналған перспективалы табиғи шикізат екенін негіздейді.

3.4 *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттарын стандарттау

Inula britannica және *Inula caspica* өсімдік шикізатын стандарттау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығына және қолданыстағы фармакопоялық нормативтік талаптарға сәйкес жүргізілді. Стандарттау кезінде сапа жөніндегі нормативтік құжаттарды әзірлеу және келісу тәртібі, сондай-ақ дәрілік өсімдік шикізатына қойылатын негізгі фармакопоялық талаптар ескерілді.

Өсімдік шикізаты идентификация, бөгде қоспалар мөлшері, кептіру кезіндегі масса шығыны, жалпы күл, тұз қышқылында ерімейтін күл, экстрактивті заттар мөлшері, микробиологиялық тазалық, сандық көрсеткіштер, ауыр металдар мен радионуклидтер, қаптау, таңбалау, сақтау және тасымалдау шарттары бойынша бағаланды. Идентификация макроскопиялық, микроскопиялық талдау және сапалық реакциялар арқылы жүргізілді.

Сапалық реакциялар фенолды қосылыстар мен эфир майлары тобына жүргізілді. Дәрілік өсімдік шикізатының экологиялық қауіпсіздігін бағалау мақсатында кадмий, қорғасын, сынап және күшән сияқты әлеуетті уытты элементтердің мөлшері анықталды. Ауыр металдар мөлшері ҚР МФ I томының 2.4.8-бөліміне сәйкес атомдық-абсорбциялық спектрометрия әдісімен бағаланды. Қолданыстағы нормативтік талаптарға сәйкес дәрілік өсімдік шикізатында міндетті түрде нормаланатын негізгі уытты элементтер ретінде қорғасын, кадмий, сынап және күшән қарастырылды. Олардың шекті мәндері 19-кестеде келтірілді.

Кесте 19 - *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттыңдарындағы ауыр металдар көрсеткіштері

Металдар атауы, мг/кг	НҚ бойынша нормасы	Нақты нәтижесі мг/кг	
	мг/кг	<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>
Қорғасын (Pb)	5.0	0.1373	0.1122
Кадмий (Cd)	1.0	0.012	0.059
Күшән (As)	0.5	Анықталған жоқ	Анықталған жоқ
Сынап (Hg)	0.1	Анықталған жоқ	Анықталған жоқ

Зерттеу нәтижелері бойынша талданған үлгілерде сынап (Hg) пен күшән (As) анықталмады, бұл олардың экологиялық тұрғыдан қауіпсіз екенін көрсетеді. Кадмийдің мөлшері *I. britannica* шикізатында 0,012 мг/кг, ал *I. caspica* үлгілерінде 0,059 мг/кг деңгейінде тіркелді. Қорғасынның мөлшері тиісінше *I. britannica* үшін 0,1373 мг/кг, *I. caspica* үшін 0,1122 мг/кг болды.

ҚР МФ III томы, 2.4.27-бөліміне сәйкес дәрілік өсімдік шикізатында ауыр металдардың рұқсат етілген шекті мөлшері кадмий үшін 1,0 мг/кг-нан, қорғасын үшін 5,0 мг/кг-нан, сынап үшін 0,1 мг/кг-нан және күшән үшін 0,5 мг/кг-нан аспауы тиіс. Алынған эксперименттік деректер көрсетілген нормативтік талаптарға толық сәйкес келеді.

Радиациялық ластану дәрілік өсімдік шикізатының сапасы мен қауіпсіздігін бағалауда маңызды экологиялық қауіп факторы болып табылады. Дәрілік өсімдіктер радионуклидтерді топырақтан және атмосфералық шөгінділерден жинақтауы мүмкін, бұл оларды қолдану кезінде ішкі сәулелену қаупін арттырады. Осыған байланысты зерттелетін өсімдік шикізатындағы радионуклидтер мөлшері гамма-сцинтилляциялық спектрометрия әдісімен анықталды. Зерттеу барысында радиациялық қауіп тұрғысынан маңызды цезий-137 және стронций-90 изотоптарының мөлшері бағаланып, алынған нәтижелер 20-кестеде келтірілді.

Кесте 20 – Зерттелетін шикізаттардағы радионуклидтер көрсеткіштері

Көрсеткіштерінің атауы, бк/кг	НҚ бойынша шекті дәреже	Нақты нәтижесі		НҚ
		<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>	
Цезий (Cs) - 137	600 дейін	1.84	1.71	МВИ № KZ 07 00 00304-2019
Стронций (Sr) - 90	200 дейін	9.54	6.07	МВИ № KZ 07 00 00303-2019

Жүргізілген зерттеулер *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттарындағы радионуклидтер мөлшері нормативтік шекті деңгейлерден аспайтынын көрсетті, бұл жиналған аймақтардың радиациялық қауіпсіздігін дәлелдейді.

Шикізаттың санитариялық-гигиеналық қауіпсіздігін бағалау мақсатында микробиологиялық тазалық ҚР МФ талаптарына сәйкес анықталып, нәтижелері 21-кестеде келтірілді.

Кесте 21 – *I. britannica* және *I. caspica* шикізатының микробиологиялық тазалығы

Көрсеткіштер атауы	Сынақ әдістеріне арналған НҚ	НҚ талаптары	<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>
Өміршең аэробты микроорганизмдердің жалпы саны, КТБ/г	ҚР МФ I том. 1, 176 бет	10^7 артық емес	1×10^7	1.7×10^5
Саңырауқұлақтар, КТБ/г	ҚР МФ I том. 1, 176 бет	10^5 артық емес	5×10^3	1.7×10^2
<i>E. coli</i> 1,0 г	ҚР МФ I том. 1, 181 бет	10^2 артық емес	анықталмады	анықталмады

Кесте деректері бойынша *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттарында өміршең аэробты микроорганизмдер, зен саңырауқұлақтары және *Escherichia coli* бойынша көрсеткіштер нормативтік шекті деңгейлерден аспады; *E. coli* анықталған жоқ. Бұл зерттелген шикізаттардың «Микробиологиялық тазалық» көрсеткіші бойынша ҚР МФ талаптарына сәйкес келетінін және фармацевтикалық мақсатта қауіпсіз қолдануға жарамды екенін дәлелдейді.

Дәрілік өсімдік шикізатындағы қалдық пестицидтерді бақылау пациент қауіпсіздігін қамтамасыз етудің маңызды көрсеткіші болып табылады. Осыған байланысты үлгілердегі хлорорганикалық пестицидтердің қалдық мөлшері газ-сұйықтық хроматография әдісімен анықталып, нәтижелері 22-кестеде келтірілді.

Кесте 22 – *I. britannica* және *I. caspica* шикізатындағы қалдық пестицидтерді анықтау

Сынама	Көрсеткіштердің атауы				
	(α -ГХЦГ)	(β -ГХЦГ)	(γ - ГХЦГ)	Дихлордифенил трихлорэтан	Гептахлор
<i>I. britannica</i>	Анықталған жоқ	Анықталған жоқ	0.00196	Анықталған жоқ	анықталған жоқ
<i>I. caspica</i>	0.001	0.001	0.001	0.002	анықталған жоқ

Шикізаттарда зерттелген хлорорганикалық пестицидтердің көпшілігі анықталмады немесе іздік мөлшерде ғана тіркеліп, нормативтік шекті деңгейлерден аспады.

ҚР МФ талаптарына сәйкес ұсақталған шикізат үшін әсер етуші заттар мөлшері, ылғалдылық, жалпы күл және тұз қышқылында ерімейтін күл сияқты негізгі сандық көрсеткіштер анықталып, нормативтік құжат жобасын әзірлеуге негіз болды. Зерттеу нәтижелері 23-кестеде келтірілді.

Кесте 23 – *I. britannica* және *I. caspica* сандық көрсеткіштері

№	Көрсеткіштердің атауы	Нақты нәтижесі, %		НҚ бойынша нормасы
		<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>	
1	Ылғалдылығы	4.21	4.09	13% артық емес
2	Кептіру кезіндегі масса жоғалту	4.93	6.58	13% артық емес
3	Жалпы күл	9.6	11.32	10% артық емес
4	Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл	1.69	1.61	4 % артық емес
5	Бөгде қоспалар: қара түсті қоспалардың бөлшектері	0.08	-	2% артық емес
	Органикалық қоспалар	0.02	0,02	0.5% артық емес
	Минералды қоспалар	0,01	0,03	0.5% артық емес

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізаттарының барлық сандық көрсеткіштері қолданыстағы нормативтік

құжаттарда белгіленген рұқсат етілген шектерге сәйкес келетіні дәлелденді. Алынған мәліметтер негізінде аталған дәрілік өсімдік шикізаттарын стандарттауға қажетті сапа көрсеткіштері кешенді түрде бағаланып, британ аңдызы мен каспий аңдызы шикізаттарына арналған сапа спецификациялары әзірленді. Әзірленген сапа спецификациялары тиісінше 24 және 25-кестелерде ұсынылған.

Кесте 24 - *Inula britannica* өсімдік шикізатының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Анықтамасы	Жеміс түзілуі басталғанға дейін гүлдеу кезеңінде жиналған <i>I. britannica</i> өсімдігінің кептірілген бүтін немесе ұсақталған жерүсті бөліктері.	ҚР МФ, 1 т. 567-571 б. «Шөптер» жалпы мақаласы
Сәйкестендіру А. Макроскопия	Сабағы тік өсетін, цилиндр тәрізді, қырлы, бұтақтанатын. Қарапайым және безді түктермен қапталған; диагностикалық белгісі – қызғылт сары безді төмпешіктердің болуы. Жапырақтары кезектесіп орналасқан, сопақша немесе сопақ-ланцет тәрізді. Жоғарғы беті тегіс және жылтыр, төменгі беті әлсіз түкті. Гүл себеттерінің диаметрі 2–4 см. Шеткі гүлдері тілше тәрізді, сары; орталық гүлдері түтікше тәрізді. Орама жапырақшалары айқын түкті. Жемісі – ұзындығы шамамен 0,4 мм цилиндр тәрізді тұқым.	ҚР МФ, 1 т., 563 б.
В. Микроскопия	<i>I. britannica</i> сабағының эпидермисі бірқабатты, қалың кутикуламен жабылған және қарапайым түктермен сипатталады. Өткізгіш шоқтар шеңбер бойымен 13–15 дана болып орналасып, өзектік сәулелермен бөлінген; флоэма үстінде склеренхималық қалпақшалар дамыған. Жапырағында жоғарғы эпидермис жасушалары ірі, кутикуласы қалың, ал төменгі эпидермис жасушалары ұсақтау және жұқа кутикулалы. Лептесіктер негізінен төменгі эпидермисте орналасқан және тетрацитті типке жатады. Мезофилл 1 қатарлы тығыз бағаналы ұлпадан және 4–5 қатарлы, ауа қуыстары жақсы дамыған борпылдақ ұлпадан тұрады. Өткізгіш шоқтар жабық коллатеральды типті, склеренхималық элементтермен қоршалған.	ҚР МФ, 1 т. 2.8.3 ҚР МФ, 1 т. 565 б.

24-кестенің жалғасы

1	2	3
С. Сапалық реакциялар - Фенолды қосылыстар - эфир майлары	Үлгінің сұйылтылған ерітіндісіне темір (III) хлориді ерітіндісін қосу нәтижесінде ерітінді қою күлгін түске боялды Үлгіге хлороформдағы 1% бром ерітіндісінің 1 мл қосылғанда, көгілдірден көк түске дейінгі боялу байқалды.	НҚ сәйкес
Бөгде қоспалар - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2 %-дан артық емес 0,5 %-дан артық емес 0,5 %-дан артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.8.2
Кептіру кезінде салмақ жоғалту	13 % артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.2.32
Жалпы күл	12 % артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.4.16
10 % хлорсутек қышқылында ерімейтін күл	1 % артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.8.1
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ 2.6.12 және 2.6.13 талаптарына сәйкес үлгідегі тірі микроорганизмдердің жалпы мөлшері 1 г өнімде бактериялар үшін 10^7 -ден, ал саңырауқұлақтар үшін 10^5 -тен аспауы тиіс; сонымен қатар <i>Escherichia coli</i> анықталмауы қажет.	ҚР МФ, 1 т., 2.6.12 ҚР МФ, 1 т., 2.6.13
Сандық анықтау: - фенолды қосылыстар хлороген қышқылына есептегенде - эфир майлары күрғақ шикізатқа есептегенде	5.0 % -дан кем емес 0,5 % -дан кем емес	ҚР МФ, 1 т., 2.2.25 ҚР МФ, 1 т., 2.8.12
Радионуклидтер	ҚР санитарлық-эпидемиологиялық талаптарына сәйкес	ҚР МФ, 1 т., 566 б.
Ауыр металдар	ҚР гигиеналық нормативтерге сәйкес	ҚР МФ, 1 т., 566 б.
Орау	Шикізат 100 г массамен қаптамаға салынады. Орау үшін үш қабатты крафт-қағаздан жасалған қаптар пайдаланылады, олар сақтау барысында шикізатты жарықтың, ылғалдың және шаңның жағымсыз әсерінен тиімді қорғайды.	НҚ сәйкес
Таңбалау	Қаптаманың сыртқы бетінде орналасқан жапсырмада төмендегі мәліметтер толық көлемде және анық көрінетін түрде көрсетілуі тиіс.	ҚР ДСМ №11, 27.01.21 ж. МЕМСТ 14192-96

24-кестенің жалғасы

1	2	3
Сақтау	Құрғақ әрі салқын, тікелей жарық түспейтін жағдайда сақтау қажет.	ҚР ДСМ №19, 16.02.2021ж.
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттары талаптарына сәйкес	ҚР ДСМ №19, 16.02.2021ж МЕМСТ 17768-90Е

Кесте 25 - *Inula caspica* өсімдік шикізатының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Гүлдеу кезеңінде, жемістену басталғанға дейін жиналып кептірілген <i>I. caspica</i> өсімдігінің жерүсті бөлігі (тұтас немесе ұсақталған) дәрілік өсімдік шикізаты.	ҚР МФ, 1 т. 567-571 б. «Шөптер» жалпы мақаласы
Сәйкестендіру А. Макроскопия	Сабағы дара, тік, жіңішке, төменгі бөлігі сүректенген, жоғарғы жағында әлсіз бұтақтанған. Диагностикалық белгісі – беті ұзын ақ түктермен қалың қапталған. Жапырақтары кезектесіп орналасқан, айқын гетерофиллия-мен сипатталады. Төменгі және ортаңғы жапырақтары ланцет тәрізді (ені 0,8–2,5 см), жоғарғылары – сызықтық (ені шамамен 0,5 см). Әсіресе төменгі беті ұзын қалың ақ түктермен қапталған. Гүлдері борпылдақ гүлшоғырларға жиналған, сары түсті. Шеткі гүлдері тілше тәрізді, сызықтық; орталық гүлдері кері конус тәрізді, сыртқы бетінде безді құрылымдары бар. Жемісі – ұзындығы шамамен 0,3 мм ұсақ цилиндр тәрізді тұқым.	ҚР МФ, 1 т., 563 б.
В. Микроскопия	<i>I. caspica</i> сабағы бірқабатты эпидермиспен қапталған, кутикуласы жақсы дамыған, қарапайым түктері бар, устьицалар байқалмайды. Қабық 1–2 қатарлы колленхима мен жұқа қабықшалы паренхимадан тұрады. Өткізгіш шоқтар шеңбер бойымен 13–15 дана болып орналасып, 3–4 қатарлы өзектік сәуле паренхимасымен бөлінген; шоқтардың сыртқы бөлігінде склеренхималық қалпақшалар дамыған. Жапырағында жоғарғы эпидермис орташа көлемді, кутикуласы жақсы жетілген, ал төменгі эпидермис ұсақтау және жұқа	ҚР МФ, 1 т. 2.8.3 ҚР МФ, 1 т. 565 б.

25-кестенің жалғасы

1	2	3
	кутикулалы. Лептесіктер сирек, негізінен төменгі эпидермисте орналасқан және тетрацитті типке жатады. Мезофилл 1 қатарлы бағаналы және 4–5 қатарлы борпылдақ ұлпадан тұрады, жасушааралық қуыстары жақсы дамыған. Өткізгіш шоқтары жабық коллатеральды типті, склеренхимамен қоршалған.	
С. Сапалық реакциялар - Фенолды қосылыстар - эфир майлары	Үлгінің сұйылтылған ерітіндісіне темір (III) хлориді ерітіндісін қосу нәтижесінде ерітінді қою күлгін түске боялды Үлгіге хлороформдағы 1% бром ерітіндісінің 1 мл қосылғанда, көгілдірден көк түске дейінгі боялу байқалды.	НҚ сәйкес
Бөгде қоспалар - қарайған бөліктер - органикалық қоспалар - минералды қоспалар	2 %-дан артық емес 0,5 %-дан артық емес 0,5 %-дан артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.8.2
Кептіру кезінде салмақ жоғалту	13 % артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.2.32
Жалпы күл	12 % артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.4.16
10 % хлорсутек қышқылында ерімейтін күл	1 % артық емес	ҚР МФ, 1 т., 2.8.1
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ 2.6.12 және 2.6.13 талаптарына сәйкес үлгідегі тірі микроорганизмдердің жалпы мөлшері 1 г өнімде бактериялар үшін 10^7 -ден, ал саңырауқұлақтар үшін 10^5 -тен аспауы тиіс; сонымен қатар <i>Escherichia coli</i> анықталмауы қажет.	ҚР МФ, 1 т., 2.6.12 ҚР МФ, 1 т., 2.6.13
Сандық анықтау: - фенолды қосылыстар хлороген қышқылына есептегенде - эфир майлары құрғақ шикізатқа есептегенде	4.0 % -дан кем емес 0.4 % -дан кем емес	ҚР МФ, 1 т., 2.2.25 ҚР МФ, 1 т., 2.8.12
Радионуклидтер	ҚР санитарлық-эпидемиологиялық талаптарына сәйкес	ҚР МФ, 1 т., 566 б.
Ауыр металдар	ҚР гигиеналық нормативтерге сәйкес	ҚР МФ, 1 т., 566 б.
Орау	Шикізат 100 г массамен қаптамаға салынады. Орау үшін үш қабатты крафт-қағаздан жасалған қаптар пайдаланылады, олар сақтау барысында шикізатты	НҚ сәйкес

25-кестенің жалғасы

1	2	3
Орау	жарықтың, ылғалдың және шаңның жағымсыз әсерінен тиімді қорғайды.	НҚ сәйкес
Таңбалау	Қаптаманың сыртқы бетінде орналасқан жапсырмада төмендегі мәліметтер толық көлемде және анық көрінетін түрде көрсетілуі тиіс.	ҚР ДСМ №11, 27.01.21 ж. МЕМСТ 14192-96
Сақтау	Құрғақ әрі салқын, тікелей жарық түспейтін жағдайда сақтау қажет.	ҚР ДСМ №19, 16.02.2021ж.
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттары талаптарына сәйкес	ҚР ДСМ №19, 16.02.2021ж МЕМСТ 17768-90E

3.5 *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттарының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу

I. britannica және *I. caspica* өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына сәйкес 24 ай бойы жүргізілді [149]. Зерттеу ұзақ мерзімді сақтау жағдайында, яғни (25 ± 2) °С температурада және (60 ± 5) % салыстырмалы ылғалдылықта орындалды. Тұрақтылық сынақтары екі өсімдік шикізатының үш сериясында жүргізілді. Шикізат МЕМСТ 2226–2013 талаптарына сәйкес үш қабатты крафт-қағаз қапшықтарға қапталды. Қаптау материалы мен сақтау шарттары 26-кестеде келтірілген. Бақылау нәтижелері бастапқы қаптамада сақталған *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттарының 24 ай ішінде негізгі сапа көрсеткіштерін нормативтік талаптар шегінде тұрақты сақтағанын көрсетті. Зерттелген үш серия бойынша тұрақтылық нәтижелері, жарамдылық мерзімін негіздеу және сақтау шарттарына қатысты *I. britannica* өсімдік шикізатының тұрақтылығы (Қосымша И) және *I. caspica* өсімдік шикізатының тұрақтылығы (Қосымша К) ұсынылды.

Кесте 26 – Британ аңдызы мен каспий аңдызы шикізатының тұрақтылығын зерттеу жоспары

ДӨШ атауы	Серия	Жинау уақыты	Зерттеу жиілігі, ай
<i>I. britannica</i> өсімдік фармацевтикалық субстанциясы	01АТ032019	Шілде 2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02АТ032019	Шілде 2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03АТ032019	Шілде 2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
<i>I. caspica</i> өсімдік фармацевтикалық субстанциясы	01АЕ042020	Тамыз 2020	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02АЕ042020	Тамыз 2020	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03АЕ042020	Тамыз 2020	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Жүргізілген тұрақтылық зерттеулері *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізатының белгіленген сақтау жағдайларында сапа көрсеткіштерін 24 ай бойы тұрақты сақтайтынын дәлелдеуге мүмкіндік берді. Алынған нәтижелер шикізаттың жарамдылық мерзімін, сақтау шарттарын және фармацевтикалық қолдануға жарамдылығын ғылыми негіздеуге бағытталды. Сонымен қатар бұл

деректер аталған өсімдік шикізаттарына сапа спецификацияларын әзірлеу және оларды фармацевтикалық өндірісте қолдану үшін маңызды негіз болып табылады.

Үшінші бөлім бойынша тұжырым

Үшінші бөлімде жүргізілген кешенді фармакогностикалық зерттеулер нәтижесінде *Inula britannica* L. және *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. өсімдіктерінен алынған дәрілік өсімдік шикізатының сапалық сипаттамалары, қауіпсіздік көрсеткіштері және стандарттауға қажетті негізгі параметрлері ғылыми тұрғыдан негізделді.

Далалық зерттеулер барысында өсімдік шикізаты табиғи популяциялардан экологиялық талаптарды сақтай отырып жиналды. Жинау орындарының нақты географиялық координаттары GPS-навигация арқылы тіркелді. Шикізатты дайындау өсімдіктің вегетациялық дамуының оңтайлы кезеңінде жүргізіліп, биоресурстарды ұтымды және тұрақты пайдалану қағидалары ескерілді. Жиналған шикізатты кептіру, ұсақтау, орамдау және сақтау үдерістері GACP талаптарына сәйкес ұйымдастырылды. Ұсақталған шикізаттың бөлшек өлшемі 3,0–5,0 мм аралығында белгіленіп, сақтау жағдайлары $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ температурада және $(60 \pm 5)\%$ салыстырмалы ылғалдылықта қамтамасыз етілді.

Макроскопиялық және микроскопиялық талдау нәтижелері зерттелген өсімдік түрлерін сенімді сәйкестендіруге мүмкіндік беретін диагностикалық белгілерді анықтауға негіз болды. *I. britannica* үшін сабақ ұзындығы $35,87 \pm 2,7$ см, жапырақ ұзындығы $2,3 \pm 0,2$ см, жапырақ саны 16–20 дана аралығында анықталды. *I. caspica* үлгілерінде жапырақ ұзындығы $1,7 \pm 0,2$ см, ал жапырақ саны 14–19 дана шамасында болды. Микроскопиялық зерттеу барысында өткізгіш шоқтардың саны 13–15, ксилема элементтерінің диаметрі $20,1\text{--}33,2$ мкм аралығында екені, сондай-ақ мезофилл қабаттарының морфометриялық ерекшеліктері анықталды. Бұл көрсеткіштер екі түрдің анатомиялық құрылымындағы айырмашылықтарды нақтылауға мүмкіндік берді.

Фитохимиялық талдау нәтижелері *I. britannica* және *I. caspica* шикізаттарының биологиялық белсенді заттарға бай көпкомпонентті құрамға ие екенін көрсетті. *I. britannica* шикізатында фенолды қосылыстардың мөлшері $5,89 \pm 0,16\%$, полисахаридтер $3,67 \pm 0,25\%$, илік заттар $3,79 \pm 0,07\%$ деңгейінде анықталып, аталған қосылыстардың басым екені байқалды. Ал, *I. caspica* шикізатында каротиноидтар $3,47 \pm 0,11\%$ және кумариндер $0,94 \pm 0,24\%$ мөлшерінде жоғары деңгейде кездесетіні белгіленді.

Минералдық құрамды зерттеу барысында *I. britannica* үлгілерінде калий $17,04 \pm 1,3$ мг/кг, кальций $20,11 \pm 1,2$ мг/кг және темір $58,43 \pm 5,3$ мг/кг мөлшерінде басым жинақталатыны анықталды. *I. caspica* шикізатында магний мөлшері $16,05 \pm 8,02$ мг/кг деңгейінде болды. Сонымен қатар газ-сұйық хроматография әдісі арқылы екі өсімдік түрінен жалпы 20 аминқышқыл анықталды. Олардың құрамында алмастырылмайтын аминқышқылдардың болуы зерттелген шикізаттың биологиялық құндылығын сипаттайды. Аминқышқылдардың жалпы мөлшері *I. britannica* үшін $4,84 \pm 4,01$ мг/100 г, ал *I. caspica* үшін $2,51 \pm 1,97$ мг/100 г құрады.

Өсімдік шикізатын стандарттау кезеңінде сапа және қауіпсіздік көрсеткіштері кешенді бағаланып, олардың фармакопоялық талаптарға сәйкестігі дәлелденді. Ауыр металдар мөлшері рұқсат етілген шектерден аспады: Pb \leq 0,137 мг/кг, Cd \leq 0,059 мг/кг; радионуклидтер деңгейі де нормативке сәйкес болды: Cs-137 \leq 2 Бк/кг, Sr-90 \leq 9,54 Бк/кг. Микробиологиялық тазалық көрсеткіштері талаптарға сай келіп, *Escherichia coli* анықталмады. Сандық көрсеткіштер бойынша ылғалдылық \leq 4,21%, жалпы күл \leq 11,32%, қышқылда ерімейтін күл \leq 1,69% деңгейінде белгіленді.

Тұрақтылықты зерттеу нәтижелері *I. britannica* және *I. caspica* өсімдік шикізаттарының (25 \pm 2) °С температурада және (60 \pm 5) % салыстырмалы ылғалдылықта 24 ай бойы сапалық көрсеткіштерін сақтайтынын көрсетті. Осы деректер негізінде шикізаттың сақтау мерзімі 2 жыл деп негізделіп, оны бастапқы қаптамада, құрғақ әрі жақсы желдетілетін жерде сақтау ұсынылды.

Осылайша, үшінші бөлімде алынған нәтижелер *Inula britannica* L. және *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. шикізаттарының сапасы, қауіпсіздігі мен тұрақтылығын ғылыми тұрғыдан дәлелдеп, оларды дәрілік өсімдік шикізаты ретінде стандарттауға, сапа спецификацияларын әзірлеуге және фармацевтикалық өндірісте қолдануға негіз болды.

4 INULA L. ТУЫСЫ ӨСІМДІКТЕРІНІҢ ЭКСТРАКТТАРЫН АЛУДЫҢ ТИІМДІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫ ЖӘНЕ ОНЫ СТАНДАРТТАУ

4.1 *Inula britannica* және *Inula caspica* шикізатының фармацевтика-технологиялық параметрлерін анықтау

Inula britannica және *Inula caspica* өсімдік шикізаттарынан биологиялық белсенді заттардың мақсатты топтарын тиімді бөліп алу мүмкіндігін бағалау үшін экстракция үдерісінің негізгі фармацевтикалық-технологиялық параметрлері зерттелді. Атап айтқанда, шикізаттың меншікті тығыздығы, көлемдік және үйінді тығыздығы, кеуектілік пен кеуекшелік көрсеткіштері, шикізат қабатының бос көлемі, сондай-ақ әртүрлі экстрагенттерді қолдану жағдайында экстрагентті сіңіру коэффициенті мен экстрактивті заттардың шығымы анықталды.

Барлық тәжірибелік зерттеулер 2-тарауда баяндалған әдістер мен әдістемелерге сәйкес жүргізілді. Алынған нәтижелер статистикалық өңдеуден өткізілді және Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитетінің тізіміне енгізілген ғылыми басылымда апробацияланды [150].

Inula britannica және *Inula caspica* өсімдіктерінің жер үсті бөліктері үшін фармацевтикалық-технологиялық параметрлерді анықтау нәтижелері 27-кестеде ұсынылған.

Кесте 27 - Экстрагентті сіңіру коэффициенті және экстрактивті заттардың шығымы

Экстрагент	Экстрагентті сіңіру коэффициенті		Экстрактивті заттар, %	
	<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>	<i>I. britannica</i>	<i>I. caspica</i>
Тазартылған су	6,1	6,0	29,17	28,10
30 %	7,4	6,9	22,09	23,05
50 %	5,2	5,1	26,08	25,04
70 %	6,0	5,9	33,24	32,15
96 %	5,1	4,9	33,45	32,09

Кестеде әртүрлі концентрациядағы экстрагенттерді қолдану жағдайында экстрагентті сіңіру коэффициенттері мен экстрактивті заттардың шығым көрсеткіштері келтірілген. Эксперименттердің бірнеше рет қайталанып алынғаны деректердің сенімділігін растады. Талдау нәтижелері экстракция тиімділігінің экстрагенттің құрамы мен концентрациясына тәуелді екенін көрсетті. Зерттелген нұсқалардың ішінде 70 % (көлем/көлем) этанол *Inula britannica* және *Inula caspica* шикізаттары үшін экстрактивті заттардың салыстырмалы түрде жоғары шығымын қамтамасыз етті. Сонымен қатар этанол концентрациясының артуы экстрагентті сіңіру коэффициентіне айтарлықтай әсер етпей, экстракция үдерісінің жалпы тиімділігін арттыратыны анықталды.

Алынған нәтижелер өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды тиімді бөліп алуға бағытталған фармацевтикалық-технологиялық зерттеулерді

жүргізудің мақсаттылығын негіздеп, экстракция үдерісін әрі қарай оңтайландыру үшін ғылыми алғышарттар қалыптастырды.

Inula britannica және *Inula caspica* шикізаттарындағы биологиялық белсенді заттардың салыстырмалы сипаттамасын анықтау мақсатында экстракцияның екі технологиялық тәсілі қолданылды: дәстүрлі перколяция әдісі және заманауи ультрадыбыстық мацерация әдісі. Әдістердің тиімділігі экстрактивті заттардың шығымы, экстракция уақыты және технологиялық параметрлердің оңтайлылығы тұрғысынан кешенді түрде бағаланды. Экстракция үдерістері бірдей технологиялық сызба бойынша жүргізіліп, бұл зерттелетін өсімдік шикізаттарының экстракциялық қасиеттерін өзара салыстыруға мүмкіндік берді.

Перколяция әдісі шикізатты ісіндіру, тұндыру және үздіксіз экстракциялау кезеңдерінен тұрды. Нәтижесінде *Inula britannica* шикізатынан алынған құрғақ экстракт массасы 4,10 г, ал *I. caspica* үшін 3,88 г құрады.

Ультрадыбыстық мацерация әдісі екі өсімдік түрі үшін де бірдей технологиялық режимде жүргізілді. Экстракция нәтижесінде *I. britannica* үшін құрғақ экстракт массасы 9,95 г, ал *I. caspica* үшін 8,79 г болды. Экстракция әдістерінің тиімділігін сипаттайтын негізгі технологиялық көрсеткіштер 28-кестеде келтірілген.

Кесте 28 – Экстракция әдістерінің тиімділік көрсеткіштері

Технологиялық көрсеткіштер	Экстракция әдісі	
	Перколяция	УД мацерация
Шикізат ұсақталу дәрежесі	3-5 мм	3-5 мм
Экстрагент	этил спирті 70 %	этил спирті 70 %
Шикізат: экстрагент	1:10	1:10
Экстракциялау уақыты	48 сағат	30 мин (3 рет қайталанады)
Араластыру жылдамдығы	2-3 мл/мин	70-90 айн/мин
Температура	23-25 °С	23-25 °С
Ультрадыбыстың толқын жиілігі	-	40 кГц
Экстрактивті заттардың шығымы	<i>I. britannica</i> - 4,10 г <i>I. caspica</i> - 3,88 г	<i>I. britannica</i> - 9,95 г <i>I. caspica</i> - 8,79 г

Кестеде ұсынылған деректер ультрадыбыстық мацерация әдісінің екі өсімдік түрі үшін де перколяция әдісімен салыстырғанда анағұрлым тиімді екенін көрсетті. Атап айтқанда, ультрадыбыстық мацерация кезінде экстрактивті заттардың шығымы шамамен екі есе артып, экстракция уақыты 48 сағаттан 90 минутқа дейін қысқарды.

Сонымен бірге, экстракция әдісінің тиімділігін бағалау кезінде тек экстрактивті заттардың жалпы шығымын ескеру жеткіліксіз екені белгілі, себебі экстрактивті заттардың құрамында биологиялық белсенді қосылыстармен қатар фармакологиялық тұрғыдан маңызы төмен балласты компоненттердің де болуы мүмкін. Осыған байланысты экстракцияның оңтайлы әдісін таңдау үшін алынған

экстракттардың сапалық және сандық компоненттік құрамын талдау шешуші мәнге ие.

Әдеби деректерге сәйкес, *Inula* туысына жататын өсімдіктердің негізгі фармакологиялық белсенді маркерлік қосылыстары терпендер, терпеноидтар және әсіресе сесквитерпенді лактондар болып табылады. Осыған байланысты перколяция және ультрадыбыстық мацерация әдістерімен алынған экстракттардың құрамындағы аталған қосылыстардың мөлшері газды хроматография-масс-спектрометрия (GC-MS) әдісімен салыстырмалы түрде зерттелді. *I. britannica* және *I. caspica* экстракттарының хроматографиялық талдау нәтижелері, сәйкесінше, 29 және 30 – кестелерде келтірілген.

Кесте 29 – *Inula britannica* экстрактының ультрадыбыстық мацерация және перколяция әдістері арқылы алынған хроматографиялық талдау нәтижелері

№	Ұсталу уақыты, мин	Қосылыстардың атауы	Қосылыстардың пайыздық мөлшері, %	
			Перколяция	Ультрадыбыс мацерация
1	2	3	4	5
Кетондар және цикликалық дикетондар				
1	10,8	4-циклопентен-1,3-дион	0,69	–
2	11,6	2-гидрокси-2-циклопентен-1-он	0,23	0,84
3	28,6	6,10,14-триметил-2-пентадеканон	2,81	0,73
Көмірсулар және олардың туындылары				
4	21,0	Глицерол 1,2-диацетаты	1,31	0,55
5	24,6	Сахароза	4,97	14,00
Терпендер және терпеноидтар				
6	26,9	Мегастигматриенон	0,87	1,42
7	28,0	4-(6,6-диметил-2-метиленциклогекс-3-енилиден)пентан-2-ол	0,50	0,64
8	33,7	Фитол	5,13	–
9	52,0	Луп-20(29)-ен-3-ол ацетаты (3β)	34,14	–
Май қышқылдары және олардың эфирлері				
10	35,0	Этил олеаты	2,15	–
11	35,1	9,12-октадекадиен қышқылының этил эфирі	7,79	–
12	35,5	9,12,15-октадекатриен қышқылының этил эфирі	4,16	–
13	36,3	1-пропен-1,2,3-трикарбон қышқылының трибутил эфирі	1,28	1,63
14	36,5	5,8,11-эйкозатриин қышқылының метил эфирі	1,13	1,32
15	38,6	6,9-октадекадиин қышқылының метил эфирі	1,91	1,55
Ароматты қосылыстар				
16	37,6	4-этенил-1,2-диметилбензол	0,54	1,51

29-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
Күрделі эфирлер және пластификаторлар				
17	34,6	2-метилпропан қышқылының 2-[3-[(ацетилокси)метил]оксиранил]-5-метилфенил эфирі	0,84	–
18	38,1	Трибутил ацетилцитраты	1,97	2,58
Сесквитерпенді лактондар				
19	38,0	Британнилактон	–	1,62
20	44,9	6-О-изобутирилбританнилактон	–	3,40
21	46,1	1-О-ацетилбританнилактон	13,79	27,60
22	46,7	1,6-О,О-диацетилбританнилактон	2,50	4,91
23	48,7	Ацетилнеобританнилактон	11,28	22,05

Кестеде ұсынылған нәтижелер *I. britannica* экстрактының химиялық профилі қолданылған экстракция әдісіне тікелей тәуелді екенін айқын көрсетеді. Перколяция әдісімен алынған экстрактта липофильді компоненттер - тритерпеноидтар (мысалы, луп-20(29)-ен-3-ол ацетаты (3β), ацетаты (34,14%)), май қышқылдарының этил эфирлері және фитол сияқты қосылыстар басым анықталды. Ал, ультрадыбыстық мацерация әдісі көмірсулардың (сахароза – 14 %) және бірқатар терпеноидтардың салыстырмалы мөлшерін арттырған. Ең маңызды айырмашылық өсімдік үшін маркерлік болып саналатын сесквитерпенді лактондар құрамында байқалады. Ультрадыбыстық мацерация кезінде олардың жалпы үлесі едәуір жоғарылаған. Атап айтқанда, 1-О-ацетилбританнилактон (27,60 %), ацетилнеобританнилактон (22,05 %), 1,6-О,О-диацетилбританнилактон (4,91 %) және 6-О-изобутирилбританнилактон (3,40%) мөлшері перколяциямен салыстырғанда айқын артқан. Британнилактон перколяцияда анықталмаса, ультрадыбыстық әдісте 1,62% мөлшерінде тіркелген. Бұл деректер ультрадыбыстық мацерация сесквитерпенді лактондарды тиімдірек экстракциялайтынын дәлелдейді.

Шетелдік зерттеулерде аталған сесквитерпенді лактондардың биологиялық белсенділігі жан-жақты зерттелген. Ваі және әріптестерінің [151] жұмысында Ацетилнеобританнилактон және необританнилактон В адам қатерлі ісік жасушаларына (COLO 205, HT-29, HL-60, AGS) қатысты айқын цитоуытты және апоптоз-индуцирлеуші белсенділік көрсеткен. Сонымен қатар, Раfi және әріптестері [152] 1,6-О,О-диацетилбританнилактон қосылысының MCF-7, T47D, DU-145 және басқа ісік жасуша желілеріне қарсы айқын антипролиферативті әсерін сипаттаған. Бұдан бөлек, 6-О-изобутирилбританнилактон меланогенезді тежеуші белсенділік көрсеткені туралы деректер келтірілген [153].

Осылайша, кестеде жоғары мөлшерде анықталған сесквитерпенді лактондар әдебиет деректері бойынша ісікке қарсы, апоптоз-индуцирлеуші және биорегуляторлық белсенділікке ие екені дәлелденген. Бұл ультрадыбыстық мацерация әдісін *I. britannica* шикізатынан фармакологиялық тұрғыдан құнды сесквитерпенді лактондарды тиімді алу үшін перспективті технология ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Кесте 30 – *Inula caspica* экстрактының ультрадыбыстық мацерация және перколяция әдістері арқылы алынған хроматографиялық талдау нәтижелері

№	Ұсталу уақыты, мин	Қосылыстардың атауы	Қосылыстардың пайыздық мөлшері, %	
			Перколяция	Ультрадыбыс мацерация
1	2	3	4	5
Органикалық қышқылдар және эфирлері				
1	10,92	Гидрокси-сірке қышқылының метил эфирі	0,59	0,61
2	12,45	Сірке қышқылы	7,61	7,20
3	12,82	2-оксо-пропан қышқылының метил эфирі	3,55	3,98
4	15,36	2-метилпропан қышқылы	0,79	0,54
5	16,67	4-гидроксипутан қышқылы	0,34	0,21
6	16,85	Карбамин қышқылының метил эфирі	0,31	0,22
7	33,19	<i>cis</i> -13-октадецен қышқылының метил эфирі	1,57	1,41
8	33,51	Октадекан қышқылының этил эфирі	0,24	1,56
9	33,96	9,12-октадекадиен қышқылының метил эфирі	1,31	1,48
10	34,57	9,12-октадекадиен қышқылының этил эфирі	1,24	6,57
11	35,04	9,12,15-октадекатриен қышқылының метил эфирі	3,51	2,99
12	35,62	9,12,15-октадекатриен қышқылының этил эфирі	0,33	2,30
13	36,84	19-метилэйкозан қышқылының метил эфирі	1,11	1,34
14	44,06	Октадекан қышқылы	2,32	1,62
15	44,72	9-октадецен қышқылы	7,71	6,90
16	46,03	9,12-октадекадиен қышқылы	8,51	7,64
17	48,03	9,12,15-октадекатриен қышқылы	8,54	7,84
Кетондар, дикетондар және карбонилді қосылыстар				
18	12,97	1-(ацетилокси)-2-пропанон	0,48	0,31
19	15,69	4-циклопентен-1,3-дион	0,56	0,59
20	19,88	2-гидрокси-2-циклопентен-1-он	1,39	1,40
21	27,54	6,10,14-триметил-2-пентадеканон	1,39	0,95
22	38,33	2-метилпропан қышқылының 2-[3-[(ацетилокси)метил]оксиранил]-5-метилфенил эфирі	2,46	1,84
Фуран және пирон туындылары				
23	17,50	2-фуранметанол	1,03	0,74
24	23,99	Малтол	0,23	0,20
25	24,52	2Н-пиран-2,6(3Н)-дион	0,36	0,42

30-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
26	25,39	2,5-диметил-4-гидрокси-3(2H)-фуранон	0,99	0,92
27	26,96	4,5-диметил-1,3-диоксол-2-он	0,62	0,62
28	29,67	2,3-дигидро-3,5-дгидрокси-6-метил-4H-пиран-4-он	5,15	5,15
29	33,32	5-гидроксиметилдигидрофуран-2-он	0,38	0,40
30	31,93	2,3-дигидробензофуран	2,24	1,97
Спирттер және фенолды қосылыстар				
31	22,19	Бензил спирті	0,41	0,37
32	26,36	Циклопропилкарбинол	1,71	1,54
33	28,46	2-метокси-4-винилфенол	0,88	0,74
34	36,68	4,4,5,8-тетраметилхроман-2-ол	1,24	1,08
35	47,12	4-((1E)-3-гидрокси-1-пропенил)-2-метоксифенол	1,13	0,80
Терпендер және терпеноидтар				
36	23,62	Фитол ацетаты	0,63	0,45
37	26,63	7- <i>epi-cis</i> - сесквисабинен гидраты	0,53	0,74
38	27,92	<i>cis</i> - сесквисабинен гидраты	0,53	1,81
39	28,64	Мегастигматриенон	0,60	0,59
40	34,41	3,7,11,15-тетраметил-1-гексадеканол	1,58	1,29
41	35,93	Фитол	3,05	6,05

Кесте нәтижелері екі әдістің де ұқсас химиялық кластарды экстракциялайтынын көрсеткенімен, жекелеген қосылыстардың мөлшерлік үлесінде айырмашылықтар байқалады.

Органикалық қышқылдар және олардың эфирлері екі экстрактта да басым топ болып табылады. Перколяция әдісінде бос май қышқылдарының мөлшері жоғарырақ: 9,12-октадекадиен қышқылы (8,51%), 9,12,15-октадекатриен қышқылы (8,54%), 9-октадецен қышқылы (7,71%). Ал ультрадыбыстық мацерацияда кейбір этил эфирлерінің үлесі едәуір артқан, мысалы 9,12-октадекадиен қышқылының этил эфирі (6,57%) және 9,12,15-октадекатриен қышқылының этил эфирі. Бұл ультрадыбыстық өңдеудің этерификацияланған формаларды тиімдірек экстракциялайтынын көрсетеді. Кетондар, дикетондар және карбонилді қосылыстар екі әдісте де шамалас мөлшерде анықталған. 2-гидрокси-2-циклопентен-1-он ($\approx 1,4\%$) және 2- пентадеканон, 6,10,14-триметил-2- перколяцияда сәл жоғарырақ тіркелген.

Фуран және пирон туындылары екі экстрактта да тұрақты компоненттер ретінде кездеседі. 2,3-дигидро-3,5-дгидрокси-6-метил-4H-пиран-4-он (5,15%) екі әдісте бірдей мөлшерде анықталған, бұл оның экстракция әдісіне тәуелсіз тұрақты компонент екенін білдіреді. Спирттер мен фенолды қосылыстар салыстырмалы түрде аз мөлшерде кездеседі және әдістер арасында айқын айырмашылық байқалмайды.

Терпендер және терпеноидтар тобы бойынша айырмашылық айқынырақ көрінеді. Ультрадыбыстық мацерация кезінде фитол (6,05%) мөлшері

перколяциямен салыстырғанда (3,05%) екі есеге жуық артқан. Сонымен қатар *cis*-сесквисабинен гидраты ультрадыбыста (1,81%) перколяцияға (0,53%) қарағанда жоғары. Бұл ультрадыбыстың жасуша қабырғасын бұзу арқылы липофильді терпеноидтарды тиімдірек шығаратынын дәлелдейді.

Зерттеу нәтижелері Web of Science (Clarivate Analytics) және Scopus (Elsevier) халықаралық ақпараттар ресурстарына кіретін журналдағы мақалада жарияланды (қосымша Л).

Жалпы алғанда, *Inula caspica* экстракттары май қышқылдары, олардың эфирлері және кейбір терпеноидтармен сипатталады. Алайда, *I. britannica*-мен салыстырғанда, *I. caspica* құрамында маркерлік сесквитерпенді лактондар айқын басымдықпен анықталмайды. Ал, *I. britannica* экстракттарында сесквитерпенді лактондар (1-*O*-ацетилбританнилактон, 1,6-*O,O*-диацетилбританнилактон, необританнилактон және т.б.) жоғары мөлшерде анықталып, олардың фармакологиялық белсенділігі әдебиет деректерінде дәлелденген.

Сондықтан алдағы фармакологиялық және фитохимиялық зерттеулерді жалғастыру үшін негізгі нысан ретінде *Inula britannica*-ны таңдау орынды болып табылады. Дегенмен, *Inula caspica* да май қышқылдары, терпеноидтар және басқа биологиялық белсенді топтардың көзі ретінде болашақта жеке бағытта тереңірек зерттеуді талап етеді.

4.2 *Inula britannica* экстракттарын алу технологияларын әзірлеу және валидациялау

Inula britannica L. өсімдігінің жерүсті бөліктерінен биологиялық белсенді заттар кешенін тиімді бөліп алу және оларды фармацевтикалық мақсатта қолдану мүмкіндігін негіздеу үшін екі түрлі экстракт алу технологиясы әзірленді: бастапқы кезеңде сұйық экстракт, ал кейіннен осы сұйық экстракт негізінде құрғақ экстракт алу қарастырылды.

Сұйық экстрактты бастапқы дәрілік түр ретінде таңдаудың негізгі себебі - өсімдік шикізаты құрамындағы фенолдық қосылыстарды, флавоноидтарды, фенолкарбон қышқылдарын және басқа да биологиялық белсенді заттарды жұмсақ технологиялық жағдайда экстрагентке толық өткізу мүмкіндігімен байланысты. Сонымен қатар сұйық экстракт жеке дәрілік түр ретінде стандарттауға жарамды өнім болып табылады және құрғақ экстракт алуға арналған стандартталған аралық өнім ретінде де қолданыла алады.

Құрғақ экстрактты сұйық экстракт негізінде алу технологиялық тұрғыдан негізделген, себебі бұл форма өнімнің сақтау кезіндегі тұрақтылығын арттыруға, көлемі мен массасын азайтуға, қалдық экстрагент мөлшерін төмендетуге және дозалауға қолайлылығын қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар құрғақ экстракт әрі қарай қатты дәрілік түрлерді, атап айтқанда гранулалар, капсулалар, таблеткалар немесе басқа дозаланған препараттарды әзірлеуде фармацевтикалық субстанция ретінде қолдануға қолайлы.

Inula britannica L. шикізатынан сұйық экстракт алу технологиялық үдерісі бірнеше негізгі кезеңнен тұрады (14 - сурет):

1-кезең. Шикізат пен экстрагентті дайындау. *Inula britannica* L. өсімдігінің кептірілген жерүсті бөлігі регламенттелген бөлшек өлшеміне дейін ұнтақталып,

фракциялық құрамының біркелкілігін қамтамасыз ету мақсатында електен өткізіледі. Дайындалған өсімдік шикізаты нормативтік құжат жобасына және фармакопепялық талаптарға сәйкес сәйкестендіру, ұсақталу дәрежесі, ылғалдылық, экстрактивті заттар және биологиялық белсенді заттар мөлшері бойынша бақылаудан өткізіледі. Экстрагент ретінде 70% этил спирті қолданылады, себебі ол *Inula britannica* L. шикізатына тән полярлы және орташа полярлы қосылыстарды тиімді бөліп алуға мүмкіндік береді.

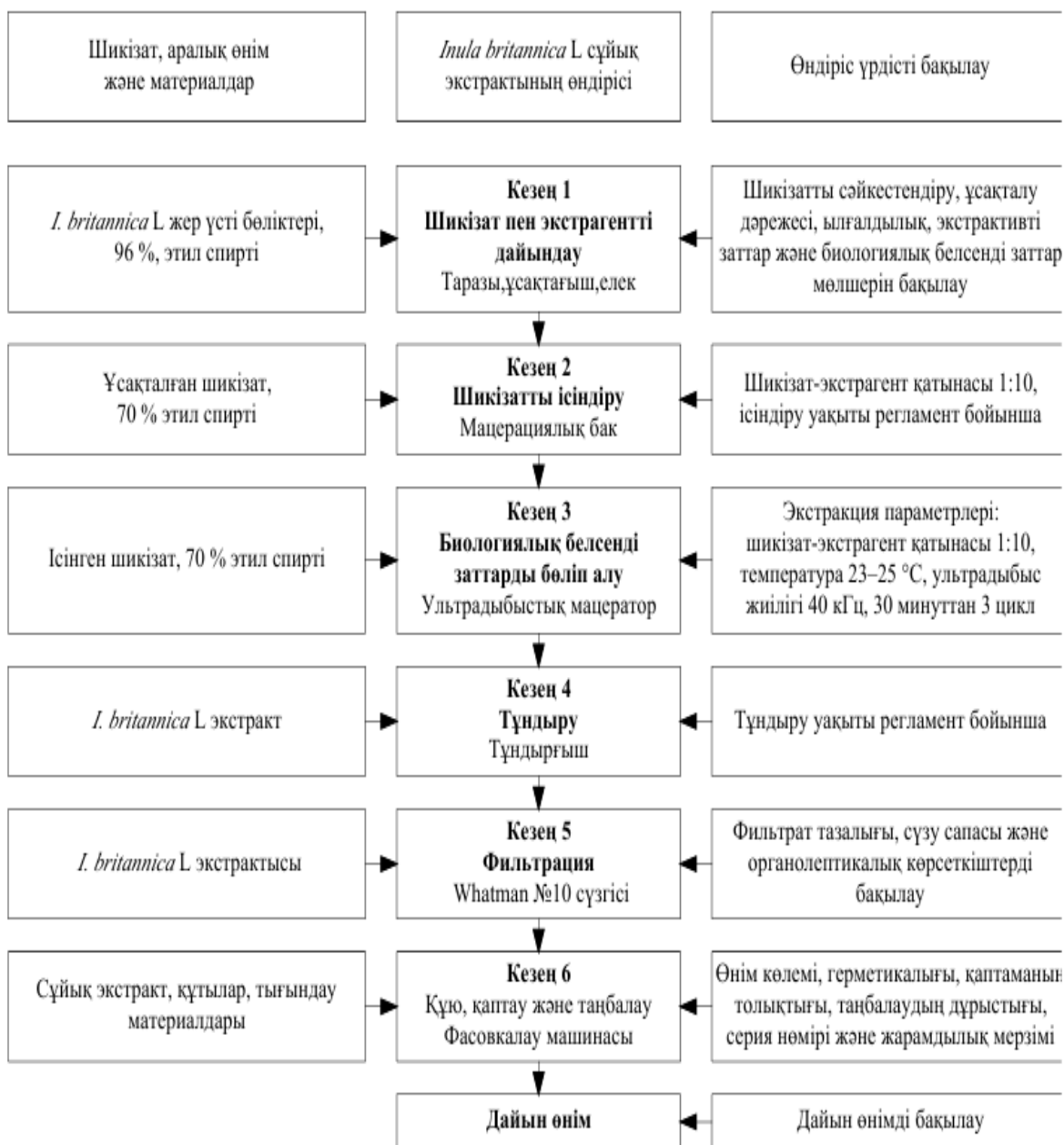
2-кезең. Шикізатты ісіндіру. Бұл кезеңде ұсақталған өсімдік шикізаты мен экстрагент 1:10 арақатынасында алынып, белгілі бір уақыт аралығында ісіндіруге қалдырылады. Бұл кезеңде экстрагент өсімдік тіндеріне еніп, жасушалық құрылымдардың босаңсуына ықпал етеді және биологиялық белсенді заттардың еріткішке өтуіне қолайлы жағдай қалыптастырады.

3-кезең. Биологиялық белсенді заттарды бөліп алу. Бұл кезеңде үшін ультрадыбыстық мацерация әдісі қолданылды. Аталған тәсіл алдыңғы салыстырмалы зерттеулер нәтижесінде тиімді деп танылды, себебі перколяциямен салыстырғанда экстрактивті заттардың шығымы жоғары болып, үдеріс ұзақтығы едәуір қысқарды. Экстракция 70 % этил спиртімен, шикізат пен экстрагенттің 1:10 арақатынасында, 23–25 °С температурада және 40 кГц ультрадыбыстық жиілікте жүргізілді. Үдеріс 30 минуттан үш рет қайталанатын циклдік режимде орындалды. Ультрадыбыстық әсер өсімдік жасушаларының өткізгіштігін арттырып, массаалмасуды күшейтеді және сесквитерпенді лактондар сияқты маркерлік қосылыстардың ерітіндіге тиімді өтуіне ықпал етеді. Экстракция аяқталғаннан кейін алынған сығынды өсімдік шротынан бөлініп, келесі технологиялық кезеңге жіберілді.

4-кезең. Тұндыру. Бұл кезеңде экстракциялық қоспа ірі дисперсті бөлшектерден, балласт заттардан және механикалық қоспалардан алдын ала тазарту мақсатында белгілі бір уақытқа тұндыруға қалдырылады. Тұндыру барысында экстракциядан кейін қоспада қалған ұсақ өсімдік бөлшектері, қалқымалы бөлшектер және механикалық қоспалар тұнбаға түсіп, сығындының мөлдірлігі артады. Кейін тұндырылған сығынды сүзгіден өткізіледі. Нәтижесінде сұйық экстрактқа тән өзіндік түсі мен иісі бар, мөлдір немесе әлсіз опалесценцияланған сұйық экстракт алынады.

5-кезең. Фильтрация. Тұндырылған сығынды сүзгіден өткізіліп, өсімдік қалдықтары мен механикалық қоспалардан тазартылады. Нәтижесінде біртекті, мөлдір немесе әлсіз опалесценцияланған фильтрат алынады. Бұл кезеңде сүзу сапасы, фильтраттың тазалығы және аралық өнімнің органолептикалық көрсеткіштері бақыланады.

6-кезең. Құю, тығындау және қаптау. Алынған сұйық экстракт МЕМСТ 19808-86 талаптарына сәйкес ФВ-100-20 типті, көлемі 100 мл, қоңыр шыны флаконға құйылып, тығындалды және қапталды. Үдеріс барысында құю көлемі, флаконның бүтіндігі, тығындау герметикалығы және таңбалау дұрыстығы бақыланды. Таңбалау ҚР ДСМ-11 бұйрығына сәйкес жүргізіліп, дайын өнім сапа бақылауына жіберілді.



Сурет 14 - *Inula britannica* L. өсімдік шикізатынан ультрадыбыстық мацерация әдісі арқылы сұйық экстракт алу технологиялық процесі

Құрғақ экстракт алу технологиясының бастапқы материалы ретінде өсімдік шикізаты пайдаланылған жағдайда технологиялық үдеріс сұйық экстракт алу кезеңдерін және одан әрі оны қоюландыру мен кептіру кезеңдерін қамтиды. Осыған байланысты құрғақ экстракт алу үдерісі келесі негізгі сатылардан тұрады: шикізат пен экстрагентті дайындау, шикізатты ісіндіру, биологиялық белсенді заттарды бөліп алу, тұндыру, филтрация, вакуум жағдайында буландыру, қою концентрат алу, вакуумды кептіру, қажет болған жағдайда ұнтақтау және елеу, өлшеп-қаптау және таңбалау.

Егер құрғақ экстракт алу үшін сұйық экстракт пайдаланылса, онда технологиялық үдеріс келесі кезеңдерді қамтиды (15 - сурет):

1-кезең. Сұйық экстрактты қабылдау және бастапқы бақылау. Алдын ала алынған және стандартталған сұйық экстракт технологиялық үдеріске қабылданады. Бұл кезеңде сұйық экстракттың сыртқы түрі, түсі, иісі, мөлдірлігі, бөгде қоспалардың болмауы, құрғақ қалдық мөлшері және биологиялық белсенді заттар бойынша сапалық көрсеткіштері бақыланады. Сапа талаптарына сәйкес келген сұйық экстракт келесі кезеңге жіберіледі.

2-кезең. Вакуумда буландыру. Сұйық экстракт вакуумды-айналмалы буландырғышта 45–50 °С температурада буландырылады. Үдеріс вакуум жағдайында жүргізіледі, бұл экстрагенттің негізгі бөлігін төмен температурада жоюға және биологиялық белсенді заттардың термиялық ыдырау қаупін төмендетуге мүмкіндік береді.

3-кезең. Қою концентрат алу. Буландыру нәтижесінде қою консистенциялы концентрат алынады. Бұл кезеңде концентраттың сыртқы түрі, біртектілігі, қоюлану дәрежесі, бөгде механикалық қоспалардың болмауы және құрғақ заттар мөлшері бақыланады. Сапа көрсеткіштері сәйкес болған жағдайда қою концентрат кептіру кезеңіне жіберіледі.

4-кезең. Лиофильді кептіру. Қою концентрат алдын ала мұздатылып, Alpha 2-4 LD plus лиофильді кептіргішінде кептіріледі. Кептіру үдерісі терең вакуум жағдайында мұздатылған үлгідегі ылғалды сұйық фазаға өткізбей, тікелей бу күйіне айналдыру, яғни сублимация принципіне негізделеді. Түзілген су буы шамамен –85 °С температураға дейін салқындатылатын конденсерде қайтадан мұз түрінде жиналады. Бұл әдіс экстракттың құрылымын, физика-химиялық қасиеттерін және биологиялық белсенді заттарының тұрақтылығын барынша сақтауға мүмкіндік береді. Лиофильді кептіру белгіленген қалдық ылғалдылық деңгейіне немесе тұрақты массаға дейін жүргізіліп, нәтижесінде регламенттелген ылғалдылығы бар құрғақ экстракт алынады. Процесс барысында температура, қысым және кептіру уақыты бақылауда ұсталады.

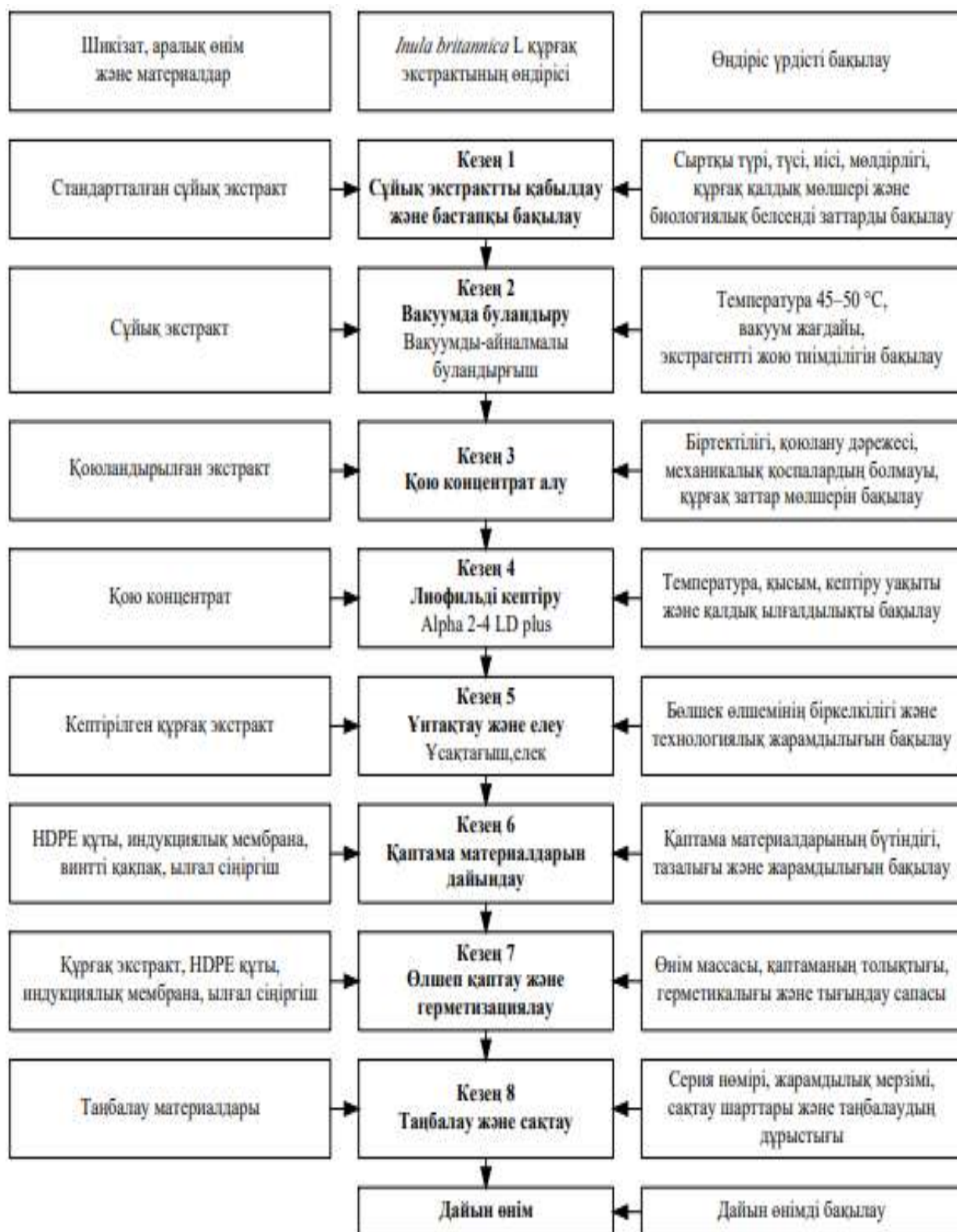
5-кезең. Ұнтақтау және елеу. Кептірілген құрғақ экстракт қажет болған жағдайда ұнтақталып, електен өткізіледі. Бұл кезең құрғақ экстракттың біртектілігін, бөлшек өлшемінің біркелкілігін және әрі қарай дәрілік қалып өндіруде технологиялық қолдануға жарамдылығын қамтамасыз етеді.

6-кезең. Қаптама материалдарын дайындау. Құрғақ экстрактты қаптау үшін HDPE құты, индукциялық мембрана, винтті қақпақ және ылғал сіңіргіш дайындалады. Қаптама материалдарының бүтіндігі, тазалығы және қолдануға жарамдылығы тексеріледі. Мұндай қаптама құрғақ экстрактты ылғалдың, оттегінің және жарықтың әсерінен қорғауға мүмкіндік береді.

7-кезең. Өлшеп қаптау және герметизациялау. Құрғақ экстракт 500 г салмақта көлемі 1 литр HDPE құтыларға өлшеніп салынады. Құтыға ылғал сіңіргіш орналастырылып, индукциялық мембранамен герметикаланады және винтті қақпақпен жабылады. Бұл кезеңде өнім массасы, қаптаманың толықтығы, тығындау сапасы және герметикалығы бақыланады.

8-кезең. Таңбалау және сақтау. Қапталған құрғақ экстракт нормативтік құжаттама талаптарына сәйкес таңбаланады. Таңбада өнім атауы, серия нөмірі, өндірілген күні, жарамдылық мерзімі, сақтау шарттары, қаптамадағы масса және

өндіруші туралы мәліметтер көрсетіледі. Дайын өнім ылғалдан, жарықтан және жоғары температурадан қорғалған жағдайда сақтауға жіберіледі.



Сурет 15 - Ультрадыбыстық мацерация әдісі арқылы *Inula britannica* құрғақ экстракт алу технологиялық процесс схемасы

Осылайша, *Inula britannica* L. шикізатынан сұйық және құрғақ экстракттарды алу технологиясын әзірлеу биологиялық белсенді заттарды бастапқы сұйық түрге тиімді бөліп алуға және кейіннен тұрақтылығы жоғары құрғақ түрге көшіруге мүмкіндік береді. Сұйық экстракт жеке дәрілік түр және құрғақ экстракт алуға арналған технологиялық негіз ретінде қарастырылса, құрғақ экстракт сақтау тұрақтылығы, дозалау қолайлылығы және әрі қарай фармацевтикалық қолдану мүмкіндігі бойынша перспективалы өнім болып табылады. Екі экстрактты да дәрілік түр ретінде стандарттау олардың сапасын, қауіпсіздігін, технологиялық қайталанғыштығын және нормативтік құжат талаптарына сәйкестігін қамтамасыз етеді.

Фармацевтикалық өндірістің GMP талаптарына сәйкес, технологиялық процесті валидациялау – таңдалған технологияның белгіленген параметрлер шегінде сапасы тұрақты және спецификация талаптарына сәйкес келетін өнім алуға қабілеттілігін құжатталған түрде дәлелдеу процесі. Осы зерттеуде валидация объектісі ретінде *Inula britannica* L. өсімдік шикізатынан сапасы тұрақты, регламенттелген ылғалдылығы мен биологиялық белсенді заттар мөлшері бойынша спецификация талаптарына сәйкес келетін құрғақ экстракт алу технологиясының тұрақтылығы мен қайталанғыштығын дәлелдеу қарастырылды. Валидация «Fitoleum» ЖШС фармацевтикалық компаниясының өндірістік базасында перспективті валидация үлгісі бойынша жүргізілді.

Тәуекелдерді басқару және процестің маңызды параметрлері (CRR). *Inula britannica* L. өсімдігінен құрғақ экстракт алу үшін әзірленген зертханалық технология тәжірибелік-өндірістік деңгейге дейін масштабталып, «Fitoleum» ЖШС фармацевтикалық компаниясының өндірістік фармацевтикалық компаниясының өндірістік базасында сынақтан өткізілді. ICH Q9 нұсқаулығына сәйкес FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) әдісі арқылы сапа тәуекелдеріне талдау жасалды. Талдау нәтижесінде өнім сапасының маңызды көрсеткіштеріне (CQA) әсер ететін технологиялық процестің маңызды параметрлері (CRR) айқындалды:

- Экстрагент концентрациясы мен шикізат арақатынасы;
- Ультрадыбыстық мацерацияның жиілігі мен қуаттылығы;
- Экстракция температурасы және уақыты;
- Вакуумды-буландыру мен кептіру режимдері.

Тәуекелдерді басқару мақсатында Шухарт бақылау карталары қолданылып, кез келген ауытқулар кезінде CAPA (Corrective and Preventive Actions) жүйесін іске қосу механизмі бекітілді.

Жабдықтар мен инженерлік жүйелердің біліктілігі (DQ/IQ/OQ/PQ). Валидация үдерісіне қатысатын барлық технологиялық жабдықтар (ультрадыбыстық экстрактор, роторлы буландырғыш, кептіргіш шкаф) мен зертханалық аспаптар келесі біліктілік кезеңдерінен өтті:

Design Qualification (DQ): Жабдықтың техникалық сипаттамасының жобалық тапсырмаға сәйкестігін растау.

Installation Qualification (IQ): Жабдықтың дұрыс орнатылуын және коммуникацияларға қосылуын тексеру.

Operational Qualification (OQ): Жабдықтың бос жүрістегі жұмыс режимдерінің (температура, айналым жылдамдығы) сәйкестігін растау.

Performance Qualification (PQ): Нақты өніммен жұмыс істеу кезіндегі тиімділікті бағалау.

Тазалау валидациясы (Cleaning Validation). Өсімдік шикізатымен жұмыс істеу кезіндегі айқаспалы контаминацияны (cross-contamination) болдырмау мақсатында жабдықтарды тазалау процесі валидацияланды.

Критерийлер: Тазалау әдісінің тиімділігін бағалау үшін «ең нашар жағдай» (worst-case) принципі қолданылды. Экстракт құрамындағы маркерлік заттардың (флавоноидтар) қалдық мөлшері тексерілді.

Жабдық бетінен сынамалар (rinse samples) мен мақта тампондар (swab samples) алынып, ЖҚХ әдістерімен талданды.

Зерттеу нәтижелері жуғыш заттар мен бұрынғы өнім қалдықтарының рұқсат етілген шекті мәннен (MACO – Maximum Allowable Carryover) айтарлықтай төмен екенін көрсетті. Бұл таңдалған тазалау протоколының сенімділігін дәлелдейді.

Статистикалық талдау және процестің тұрақтылығы. Валидация жоспары шеңберінде технологиялық процестің әрбір кезеңі үшін бақылауға алынатын көрсеткіштер, сынама алу жиілігі және статистикалық өңдеу әдістері анықталды. Алынған деректердің вариациясы мен қайталанғыштығы статистикалық талдау негізінде бағаланып, технологиялық процестің тұрақтылығы мен басқарылу деңгейі ғылыми тұрғыдан негізделді.

Өсімдік шикізатының сапасы ҚР МФ талаптарына және әзірленген нормативтік құжат жобасына сәйкес бағаланды. Өндірістік кезеңдердің ерекшеліктерін ескере отырып, *I. britannica* шөбінен құрғақ экстракт алу технологиялық процесін валидациялауға арналған жоспар әзірленді (31-кесте). Аталған жоспарға технологиялық процестің негізгі кезеңдері енгізілді.

Кесте 31 – *I. britannica* экстрактысын өндірудің технологиялық процессін валидациялау жоспары

Процесс кезеңдері	Параметрлер	Регламенттелетін нормалар	Бір сериядағы сынама алу саны
1 кезең Шикізатпен экстрагентті дайындау	Шикізат сапасы	НҚ сәйкес	9
	Ұсақталған шикізат бөлшектерінің өлшемі	3-5 мм	15
	Шикізат массасының ауытқуы	± 0.05 кг	1
	Араластыру уақыты	30 мин	1
2 кезең Шикізатты ісіндіру	Этанол концентрациясы	68-71 %	15
	Процестің ұзақтығы (ісіндіру уақыты)	2 – 4 сағат	2
	Экстрагенттің температурасы	20 – 25 °С	3

31 - кестенің жалғасы

3 кезең Өсімдік шикізатынан экстракт алу	Экстракциялау температурасы	23-25 °С-қа дейін	Әр 10 мин сайын
	Ультрадыбыс жиілігі	35-40 Гц	Әр 10 мин сайын
	Жалпы экстракциялау уақыты	90 мин	1
	Ультрадыбыстық өңдеу уақыты	30 мин	1
	Ультрадыбыстық өңдеу	3 рет	3
	Биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) сандық анықтау	НҚ сәйкес	9
4 кезең Экстракты фльтрациялау	Фильтр саңылауларының өлшемдері	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
	Аралық өнімнің сапасы	НҚ сәйкес	9 нүкте
5 кезең Сұйық экстрактты қабылдау және бастапқы бакылау	Сұйық экстрактың сыртқы түрі, түсі, иісі, мөлдірлігі	НҚ сәйкес	3
	Бөгде механикалық қоспалардың болмауы	Болмауы тиіс	3
	Құрғақ қалдық мөлшері	НҚ сәйкес	9
	Биологиялық белсенді заттардың сандық мөлшері	НҚ / кәсіпорынның СП сәйкес	9
6 кезең Вакуумда буландыру	Буландыру температурасы	45–50 °С	Әр 1 сағ сайын
	Айналу жылдамдығы	70–90 айн/мин	Әр 1 сағ сайын
	Вакуум деңгейі / қысым	Технологиялық регламентке сәйкес	Әр 1 сағ сайын
	Буландыру ұзақтығы	Қою концентрат алынғанға дейін	1
7 кезең Қою концентрат алу	Концентраттың сыртқы түрі және біртектілігі	НҚ сәйкес	3
	Бөгде механикалық қоспалардың болмауы	Болмауы тиіс	3
	Қоюлану дәрежесі	Технологиялық регламентке сәйкес	3
	Құрғақ заттар мөлшері	НҚ сәйкес	9
	Биологиялық белсенді заттардың сандық мөлшері	НҚ / кәсіпорынның СП сәйкес	9
8 кезең. Лиофильді кептіру	Алдын ала мұздату режимі	Технологиялық регламентке сәйкес	1
	Конденсер температурасы	Шамамен –85 °С	Әр циклде
	Кептіру температурасы	40 °С-тан жоғары емес	Әр 15–30 мин сайын
	Вакуум деңгейі / қысым	Қондырғы регламентіне сәйкес	Әр 15–30 мин сайын
	Кептіру ұзақтығы	Тұрақты массаға дейін	1
	Қалдық ылғалдылық	НҚ сәйкес	9

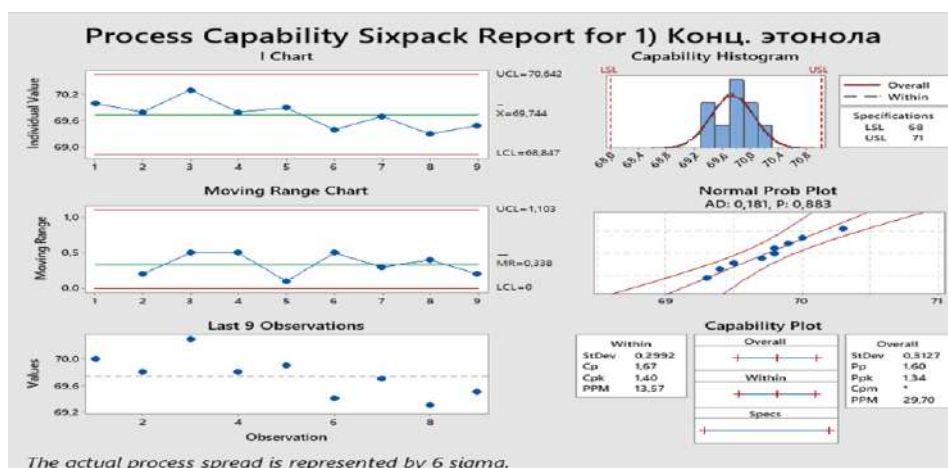
31 - кестенің жалғасы

	Биологиялық белсенді заттардың сандық мөлшері	НҚ / кәсіпорынның СП сәйкес	9
9 кезең Ұнтақтау және елеу	Құрғақ экстракттың біртектілігі	НҚ сәйкес	3
	Бөлшек өлшемінің біркелкілігі	Елек өлшеміне / НҚ сәйкес	3
	Ұнтақтау және елеуден кейінгі өнім сапасы	НҚ сәйкес	9
10 кезең Қаптама материалдарын дайындау	HDPE құтының, индукциялық мембрананың, винтті қақпақтың және ылғал сіңіргіштің сапасы	НҚ және техникалық регламент талаптарына сәйкес	3
	Қаптаманың бүтіндігі, тазалығы және қолдануға жарамдылығы	Сәйкес болуы тиіс	3
11 кезең Өлшеп қаптау және герметизациялау	Қаптамаға салынатын өнім массасы	500 г ± 5 %	9
	Ылғал сіңіргіштің салынуы	Міндетті түрде болуы тиіс	9
	Индукциялық мембранамен герметизациялау сапасы	НҚ сәйкес	9
	Винтті қақпақпен жабу сапасы	НҚ сәйкес	9
12 кезең Таңбалау және сақтау	Таңбалау сапасы	НҚ және техникалық регламент талаптарына сәйкес	9
	Серия нөмірі, өндірілген күні, жарамдылық мерзімі және сақтау шарттарының дұрыс көрсетілуі	НҚ сәйкес	9
	Дайын өнімді сақтау шарттары	Ылғалдан, жарықтан және жоғары температурадан қорғалған жерде	Әр серия бойынша

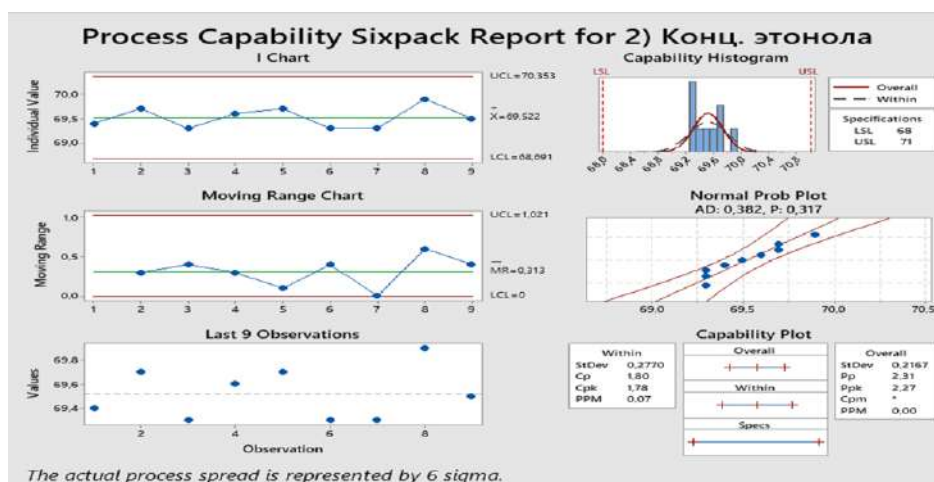
Кестеде келтірілген валидация жоспарына сәйкес, *I. britannica* құрғақ экстрактісін алу технологиясында дайын өнім сапасына тікелей әсер ететін негізгі критикалық параметрлер анықталды. Фенолды қышқылдар мен терпеноидтардың шығымына экстрагенттің полярлығы, шикізат пен еріткіш арасындағы массаалмасу қарқындылығы, сондай-ақ биологиялық белсенді заттардың термиялық тұрақтылығы маңызды әсер етеді. Осыған байланысты этанол концентрациясы, экстракция температурасы, ультрадыбыстық әсер жиілігі, әсер ету уақыты және буландыру-кептіру режимдері технологиялық үдерістің критикалық параметрлері ретінде белгіленді.

Аталған параметрлерді өндірістік регламент шеңберінде тұрақты бақылау экстракция үдерісінің қайталанғыштығын, мақсатты қосылыстардың жоғары шығымын және алынатын құрғақ экстракт сапасының тұрақтылығын қамтамасыз етеді. Процесті валидациялау барысында этанол концентрациясы әртүрлі үш деңгейде — төменгі, орта және жоғарғы мәндерде зерттеліп, үш өндірістік серия бойынша 15 бақылау нүктесінде бағаланды. Алынған нәтижелердің салыстырмалы стандартты ауытқуы (RSD) 1%-дан аспады, бұл технологиялық үдерістің тұрақтылығы мен қайталанғыштығын дәлелдейді.

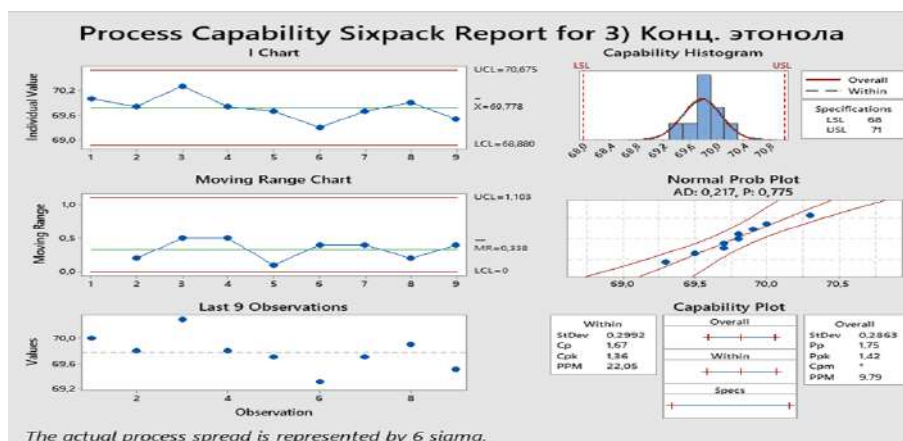
Эксперименттік деректер негізінде үдерістің статистикалық басқарылуын бағалау үшін жеке мәндерге (I), жылжымалы диапазонға (MR) және стандартты ауытқуға (R/S) арналған бақылау карталары құрастырылды. Бақылау карталарының нәтижелері технологиялық параметрлердің белгіленген бақылау шектерінде сақталғанын және экстракция үдерісінің статистикалық тұрғыдан басқарылатын күйде екенін көрсетті. Аталған графикалық нәтижелер 16-18 суреттерде ұсынылған.



Сурет 16– *I. britannica* экстрактындағы этил спиртінің концентрация индексін талдау диаграммасы (1 серия)



Сурет 17 – *I. britannica* экстрактындағы этил спиртінің концентрация индексін талдау диаграммасы (2 серия)



Сурет 18 – *I.britannica* экстрактындағы этил спиртінің концентрация индексі талдау диаграммасы (3 серия)

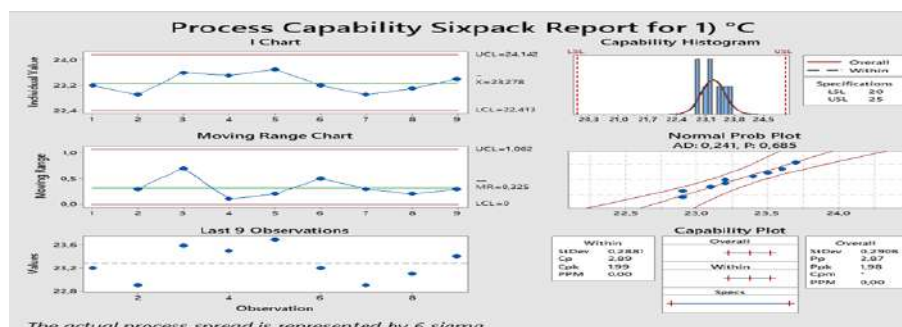
Процестің статистикалық тұрақтылығы мен реттелу деңгейін сандық тұрғыдан сипаттау мақсатында процесс мүмкіндігінің индекстері (Process Capability Indices) пайдаланылды.

Зерттеу нәтижесінде келесі мәндер алынды: 1-серия үшін: $C_p = 1.45 \geq C_{pk} = 1.43 \geq 1$; 2-серия үшін: $C_p = 1.46 \geq C_{pk} = 1.42 \geq 1$; 3-серия үшін: $C_p = 1.46 \geq C_{pk} = 1.44 \geq 1$.

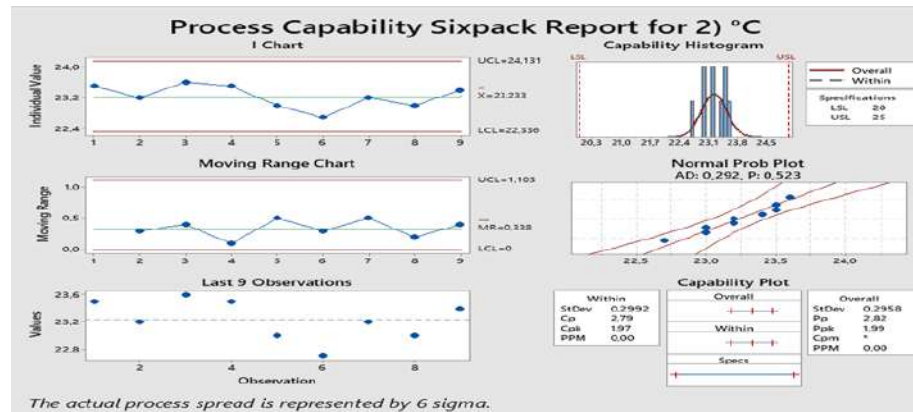
Аталған көрсеткіштердің барлығы 1-ден жоғары мәндерге ие болғандықтан, бұл процестің тұрақтылығы мен басқаруға келетіндігін, сондай-ақ экстракция тиімділігі мен дайын экстракт сапасының стандарттарға сәйкес келетінін дәлелдейді.

Экстракциялау температурасының әсерін бағалау үшін процесс 20–25 °C аралығында жүргізілді. Температуралық параметр 15 бақылау нүктесі бойынша талданды және үш тәуелсіз сериямен зерттелді. Әрбір серия бойынша салыстырмалы стандартты ауытқу (RSD) 1%-дан аспады, бұл процестің қайталану мүмкіндігі мен тұрақтылығын растады.

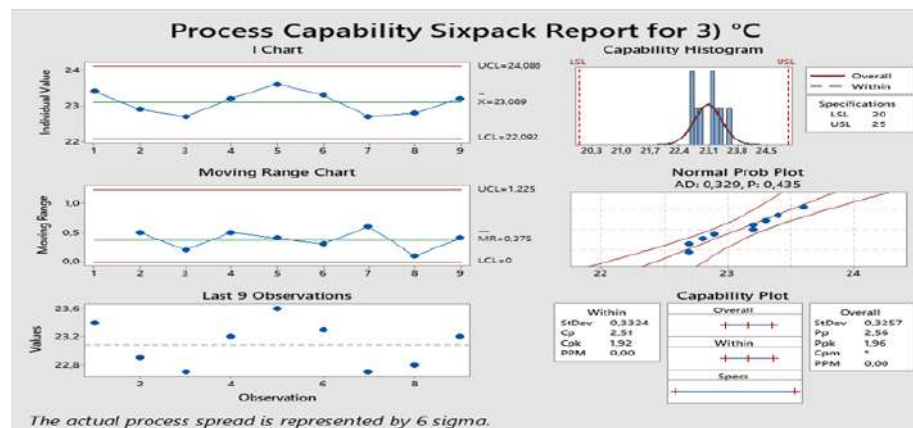
Температуралық мониторинг деректерін талдау негізінде Шухарттың бақылау карталары әзірленіп, олардың графикалық нәтижелері 19-21 суреттерде келтірілді.



Сурет 19 – Экстракция кезіндегі температура көрсеткішінің процесс мүмкіндігі индексі бағалау нәтижелерінің диаграммасы (1 серия)



Сурет 20 – Экстракция кезіндегі температура көрсеткішінің процесс мүмкіндігі индексін бағалау нәтижелерінің диаграммасы (2 серия)

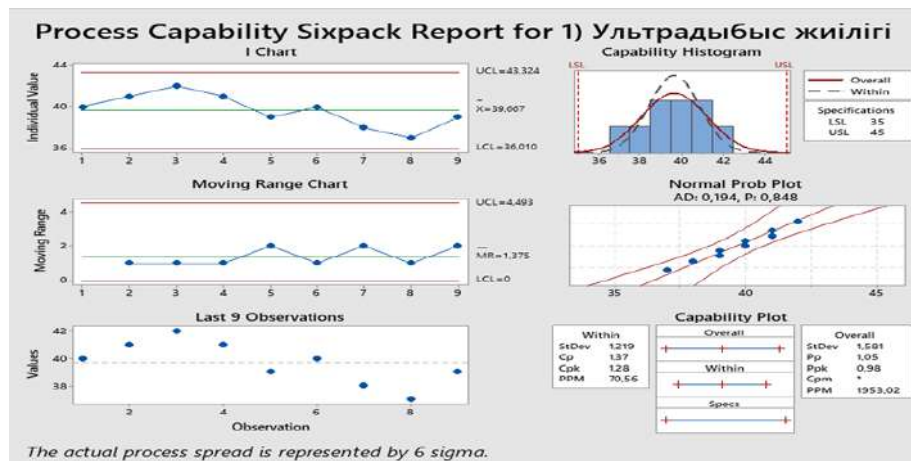


Сурет 21 – Экстракция кезіндегі температура көрсеткішінің процесс мүмкіндігі индексін бағалау нәтижелерінің диаграммасы (3 серия)

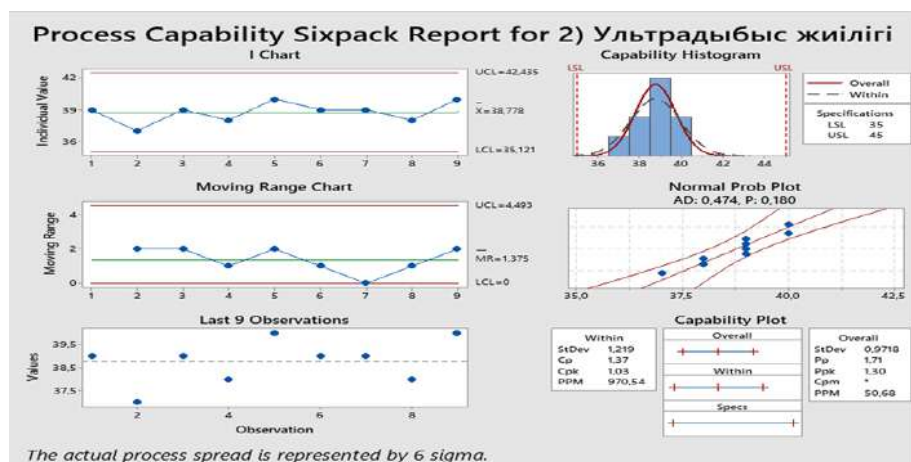
Экстракция үдерісі барысында температуралық параметрге қатысты есептелген процесс мүмкіндігі индекстері төмендегідей мәндерге ие болды: 1-серия: $C_p = 1.67 = C_{pk} = 1.67 \geq 1$; 2-серия: $C_p = 1.69 \geq C_{pk} = 1.80 \geq 1$; 3-серия: $C_p = 1.89 \geq C_{pk} = 2.00 \geq 1$

Бұл көрсеткіштер процесс параметрлерінің тұрақты түрде басқарылып отырғанын, ал стандартты ауытқудың төмен екенін растайды. Нәтижесінде, экстракция процесі жоғары сапалы өнім алуға қажетті технологиялық негізді қамтамасыз етіп отыр.

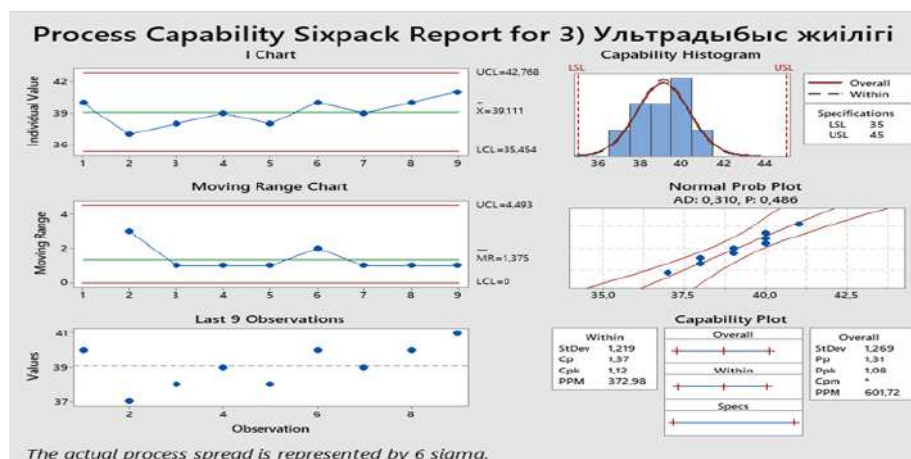
Қосымша түрде, ультрадыбыстық экстракция барысында жиілік көрсеткіші 90 минуттық кезең ішінде 35–40 Гц диапазонында ұсталып, әрбір 10 минут сайын мониторинг жүргізілді. Аталған үдерістің динамикасы 22–24-суреттерде графикалық түрде бейнеленген.



Сурет 22 – Ультрадыбыстық жиілік параметрінің процесс мүмкіндігі индексін бағалау нәтижелерінің диаграммасы (1 серия)



Сурет 23 - Ультрадыбыстық жиілік параметрінің процесс мүмкіндігі индексін бағалау нәтижелерінің диаграммасы (2 серия)



Сурет 24 - Ультрадыбыстық жиілік параметрінің процесс мүмкіндігі индексін бағалау нәтижелерінің диаграммасы (3 серия)

Ультрадыбыстық жиілік көрсеткішіне қатысты есептелген процесс мүмкіндігі индекстері төмендегідей сандық мәндермен сипатталды: 1-серия: $C_p = 1.80 \geq C_{pk} = 1.76 \geq 1$; 2-серия: $C_p = 2.20 \geq C_{pk} = 2.08 \geq 1$; 3-серия: $C_p = 2.30 \geq C_{pk} = 2.78 \geq 1$

Барлық жағдайда $C_{pk} > 1.33$ көрсеткішіне қол жеткізілді, бұл технологиялық процестің статистикалық бақылауда екенін және кездейсоқ факторлардың өнім сапасына әсері минималды екенін айғақтайды.

Алынған деректер ультрадыбыстық мацерация әдісі арқылы жүзеге асырылған экстракция үдерісінің технологиялық тұрғыдан тиімді және негізгі параметрлер бойынша тұрақты екенін айқындайды. Зерттеу нәтижелері фармацевтикалық өнім сапасын жетілдіруге бағытталған ғылыми-тәжірибелік негіз ретінде қарастырылуы мүмкін.

Дайын өнімнің сапалық көрсеткіштері белгіленген нормативтік талаптарға толық сәйкес келді. Құрғақ экстракт стандартқа сай 10,0 г мөлшерде қоңыр шыны флакондарға өлшеніп-қапталды, масса бойынша рұқсат етілген ауытқу 2 %-дан аспады. Таңбалау үдерісі қолданыстағы нормативтік құжат жобасына сәйкес жүргізіліп, өнімнің сапасы мен сәйкестігі тиісті деңгейде қамтамасыз етілді.

Валидациялық сынақтар нәтижесінде технологиялық процестің негізгі параметрлері расталып, бұл мәліметтер арнайы есепте толық сипатталды. Зерттеу нәтижелері «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнында *Inula britannica* өсімдігінен экстракт алу бойынша бекітілген тәжірибелік-өнеркәсіптік регламентке толық сәйкес келетінін көрсетті. Бұл өз кезегінде процестің өндірістік деңгейде тиімді әрі тұрақты жүзеге асырылуы мүмкін екенін дәлелдейді.

Қорытындылай келе, *Inula britannica* құрғақ экстрактын алу технологиясының валидациясы жүргізілген жұмыстардың GMP стандарттарына толық сәйкестігін көрсетті. Тәуекелдерді талдау, жабдықтар біліктілігі, тазалау валидациясы және статистикалық бақылау нәтижелері әзірленген технологияның өндірістік жағдайда тұрақтылығын және жоғары сапалы, қауіпсіз фармацевтикалық субстанция алуға кепілдік беретінін дәлелдеді.

4.3 *Inula britannica* экстрактысының құрамын HPLC/ESI-QTOF-MS әдісімен талдау нәтижесі

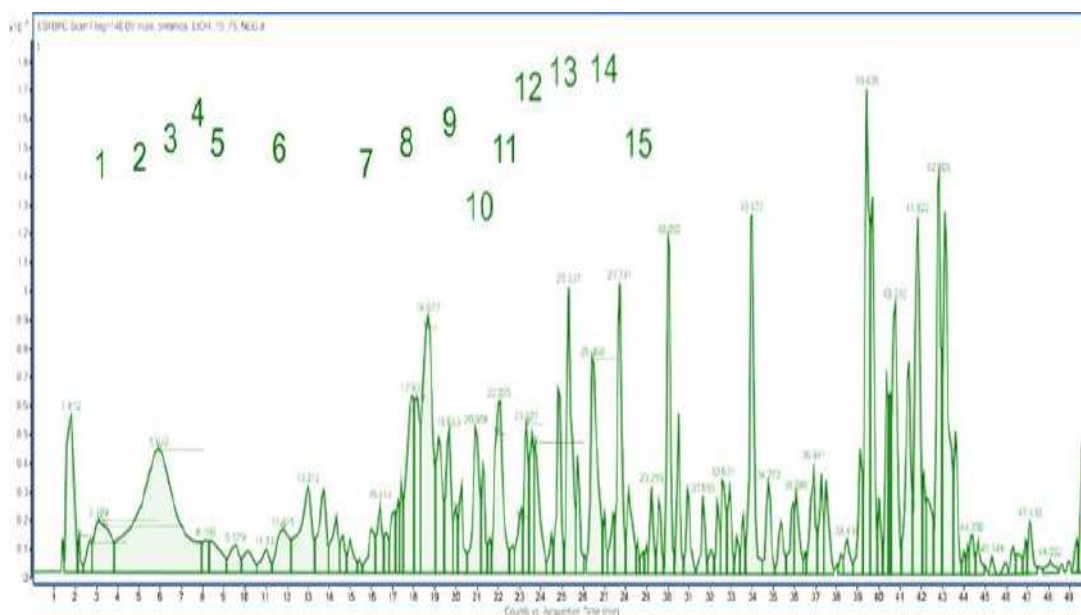
Inula L. туысына жататын өсімдіктердің химиялық құрамы мен фармакологиялық белсенділігіне қатысты әдеби деректерді жүйелі талдау нәтижесінде сесквитерпенді лактондармен қатар фенолды қосылыстардың, әсіресе флавоноидтардың, аталған туыс өкілдерінің биологиялық белсенділігін айқындайтын жетекші қосылыстар тобына жататыны анықталды.

Осыған орай өсімдік шикізатының фитохимиялық профилін жан-жақты сипаттау мақсатында метанолдық және этанолдық экстракттарға жоғары тиімді сұйықтықтық хроматографияны электроспрей ионизациясымен және квадруполь-уақыттық ұшу масс-спектрометриясымен үйлестіретін (HPLC/ESI-QTOF-MS) заманауи талдау әдісі қолданылып, олардың сапалық құрамы зерттелді.

Зерттеу барысында метанолдық және этанолдық экстракттардың сапалық құрамы ұқсас екендігі анықталып, екі үлгіде де жалпы саны 15 қосылыс идентификацияланды.

Анықталған заттардың қатарына органикалық қышқылдар мен олардың туындылары (алма қышқылы, лимон қышқылы, неохлороген қышқылы, кофе қышқылының глюкозиді, хлороген қышқылы, кумарилхин қышқылының изомері), бір дикофеоилхин қышқылы - цинарин, сондай-ақ флавоноидтар тобының өкілдері (патулитрин, непитрин, хиспидулозид, аксилларин, кверцетин, лутеолин, непетин және кемпферолдың метил эфирі) енгізілді.

Этанолдық экстрактты HPLC/ESI-QTOF-MS әдісімен жүргізілген талдау нәтижелері 32-кестеде жүйеленіп беріліп, ал сәйкес хроматографиялық профиль 25-суретте ұсынылған.



Сурет 25 – *Inula britannica* этанолды экстрактысының хроматограммасы

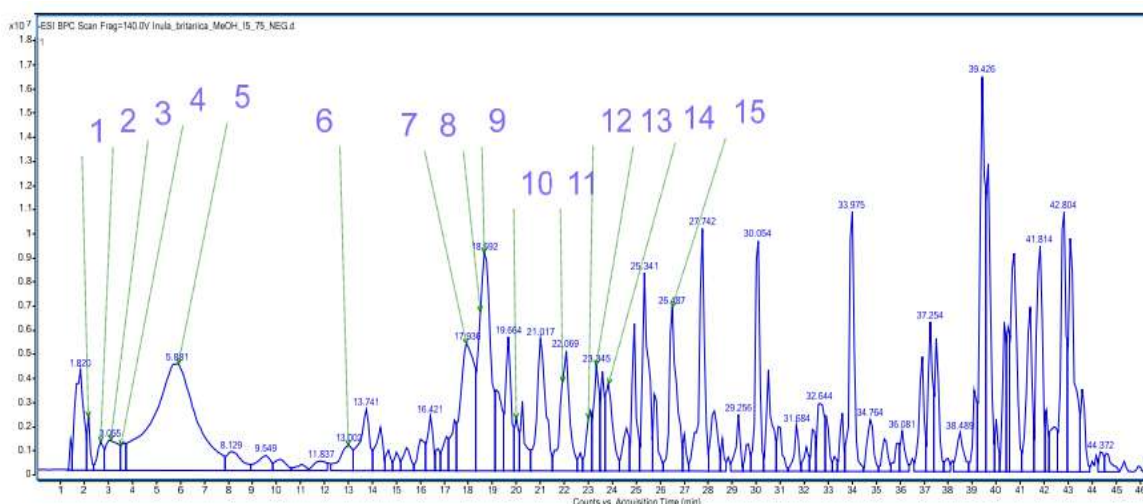
HPLC/ESI-QTOF-MS талдауынан кейін мақсатты иондар инертті газбен соқтығыстыру арқылы тандемді масс-спектрометрия (MS/MS) режимінде фрагментацияға ұшыратылды. Бұл үдеріс зерттелетін молекулалардың құрылымын сипаттайтын диагностикалық фрагменттік иондардың түзілуіне негізделеді. Алынған фрагменттік иондар қосылыстардың молекулалық құрылымын нақтылауға және оларды сенімді идентификациялауға мүмкіндік берді. Идентификацияланған қосылыстардың масс-спектрлері (Қосымша М) ұсынылған. Масс-спектрлік деректер мен хроматографиялық бөліну нәтижелерін кешенді талдау заттардың нақты сәйкестігін растауға және олардың құрылымдық ерекшеліктерін нақтылауға мүмкіндік берді.

Кесте 32 – *Inula britannica* этанолды экстрактысының ESI-QTOF-MS талдау нәтижелері

№	Rt (мин)	Формула	m/z (calc.)	Δ (mmu)	MS/MS фрагмент	Қосылыс	PubChem CID
1	2.063	C ₄ H ₆ O ₅	133.0154	8.60	115.0033	Алма қышқылы	525
2	2.130	C ₆ H ₈ O ₇	191.0557	1.1	127.0406;111.0081	Лимон қышқылы	311
3	3.529	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.0892	3.94	191.0503	Неохлорген қышқылы	5.280.633
4	3.796	C ₁₅ H ₁₈ O ₉	341.0908	8.75	179.0318; 161.0206; 135.0419	Глюкозид кофеин қышқылады	5.281.759
5	5.896	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.0871	1.99	191.0545	Хлороген қышқылы	5.281.759
6	11.779	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	337.1230	1.19	191, 0559	Изомер кумарилді қышқылы	1.794.427
7	17.412	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₃	493.1034	9.38	331.0446; 316.0206; 287.0198; 181.0133	Патулитрин	129.709.901
8	18.162	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₁	515.1176	3.68	353.0867;191.0544; 179.0343	Цинарин	5.281.769
9	18.212	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	477.1031	1.58	315.0558;299.0182;161.0233;152.010 2;114.0547;	Непитрин	120.742
10	19.845	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	461.1091	0.89	298.0476; 283.0236; 255.0304; 161.0242;137.0239	Гиспидулозид	5.318.083
11	22.069	C ₁₇ H ₁₄ O ₈	345.0604	3.44	330.0379;315.0142; 287.0197;271.0244;243.029;	Аксилларин	5.281.603
12	29.749	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	301.0337	5.55	178.9972;151.0030;121.022; 107.0133;	Кверцетин	5.280.343
13	23.328	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.0386	6.51	199.0388;175.0397;151.003; 133.0296;107.0135;	Лютеолин	5.280.445
14	23.745	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	315.0489	6.73	300.0489;243.0277;228.041; 216.0418;165.9895;136.9874;	Непетин	53.17.284
15	26.329	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	299.0550	3.7	284.0323;256.0372;227.033; 151.0033	Кемпферолдың метил эфірі	5.281.666

Ескерту: Rt – ұстау уақыты, m/z (calc.) - есептелген, m/z (exp) - эксперименттік, Δ(mmu) - өлшеу қателігі

Этанолдық экстрактың химиялық құрамы анықталғаннан кейін зерттеу жұмыстары *Inula britannica* өсімдігінің метанолдық экстрактын талдауға бағытталды. Мұндай таңдау метанолдық экстракт құрамында полифенолдар мен флавоноидтардың мөлшері этанолдық экстрактпен салыстырғанда жоғарылау болуымен негізделді. Осыған байланысты оның антиоксиданттық және микробқа қарсы белсенділігін тереңірек бағалау қажеттілігі туындады. Метанолдық экстракты HPLC/ESI-QTOF-MS әдісімен зерттеу нәтижелері 33-кестеде, ал сәйкес хроматограммасы 26-суретте келтірілген.



Сурет 26 – *Inula britannica* метанолды экстрактысының хроматограммасы

Осы зерттеу нәтижелерін алдыңғы әдеби деректермен салыстыра талдау *Inula britannica* өсімдігінде флавоноидтар әртүрлі құрылымдық топтарға жататын маңызды екіншілік метаболиттер ретінде басым орын алатынын көрсетті. Зерттелген экстракттар құрамынан негізгі қосылыстар ретінде цинарин және хлороген қышқылы анықталды.

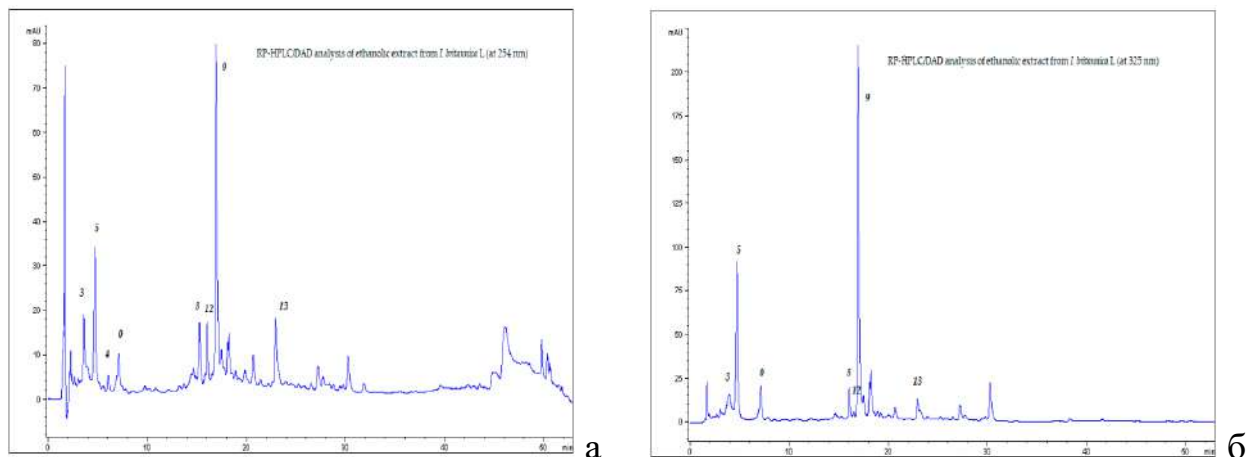
Цинарин мен хлороген қышқылы *Inula* туысының басқа өкілдерінде, соның ішінде *I. viscosa* түрінде де бұрын сипатталған. Әдеби деректерде бұл қосылыстардың фармакологиялық маңызы, әсіресе қан тамырларын босаңсыту және өсімдік экстракттарының антигипертензивті әсеріне қатысы эксперименттік тұрғыдан дәлелденгені көрсетілген [154]. Цинарин кофеоилхин қышқылының туындысы ретінде белгілі және көбінесе артишок (*Cynara scolymus* L.) жапырақтарынан бөлінетін биологиялық белсенді қосылыс ретінде сипатталады [155, 156]. Ол антиоксиданттық, антихолинэстеразалық және металл иондарын байланыстырушы қасиеттерге ие болғанымен, оның антимикробтық белсенділігі жеткілікті деңгейде зерттелмеген [157].

Осы зерттеу нәтижелерін әдеби мәліметтермен салыстыру *Inula britannica* экстракттарында флавоноидтар мен кофеоилхин қышқылы туындылары маңызды екіншілік метаболиттер ретінде басым екенін көрсетті. Зерттелген экстракттар құрамында негізгі маркерлік қосылыстар ретінде цинарин мен хлороген қышқылы анықталды.

Кесте 33 - *Inula britannica* метанол экстрактысының ESI-QTOF-MS талдауының нәтижелері

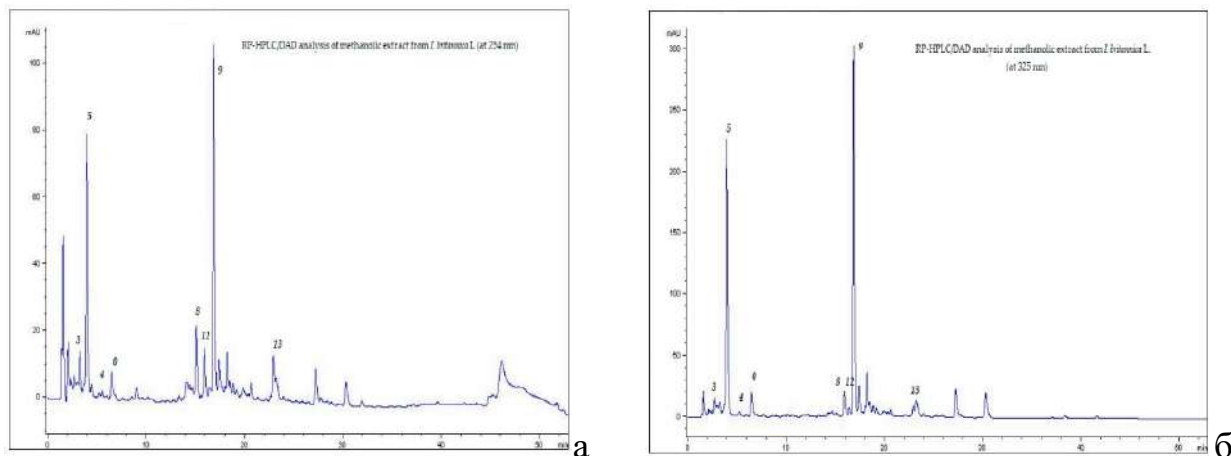
№	Болжалды тапсырма	Сақтау уақыт [мин]	Формула	Молекулалық ион [m/z]	MS/MS фрагменттері [m/z]
1	Алма қышқылы	2.063	C ₄ H ₆ O ₅	133.0142	115.0034
2	Лимон қышқылы	2.286	C ₆ H ₈ O ₇	191.0540	127.0412; 111.0063; 101.0592
3	Неохлороген қышқылы	2.636	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.0885	191.0553; 179.0342
4	Кофе қышқылы глюкозид	3.270	C ₁₅ H ₁₈ O ₉	341.0905	179.0304; 161.0199; 135.0408
5	Хлороген қышқылы	5.986	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.0885	191.0544
6	Кумарилкин қышқылы изомер	12.952	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	337.1253	191.0554; 135.0441
7	Патулитрин	17.412	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₃	493.0975	331.0458; 316.0210; 287.0189; 181.0137
8	Цинарин	18.162	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₁	515.1188	353.0875
9	Непитрин	18.212	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	477.1051	315.0704; 301.0361; 161.0239; 152.0107; 114.0550
10	Гипудулосид	20.002	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	461.1096	298.0480; 283.0232; 255.0314; 161.0255; 137.0253
11	Аксилларин	21.929	C ₁₇ H ₁₄ O ₈	345.0604	330.0379; 315.0142; 287.0197; 271.0244; 243.0291
12	Кверцетин	23.012	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	301.0337	178.9972; 151.0030; 121.0229; 107.0133
13	Лютеолин	23.328	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.0398	199.0395; 175.0392; 151.0034; 133.0293; 107.0134
14	Непетин	23.869	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	315.0491	300.0267; 271.0256; 243.0300; 228.0426; 216.0422; 165.9905; 136.9871
15	Кампферол метил эфир	26.319	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	299.0549	284.0323; 256.0371; 227.0338; 151.0028

Сапалық талдау нәтижелерін ескере отырып, *I. britannica* экстракттарындағы негізгі фенолды қосылыстардың сандық мөлшерін анықтау мақсатында зерттеу жүргізілді. Осы мақсатта өсімдіктің этанолдық экстракты кері фазалы жоғары тиімді сұйық хроматография әдісімен диодтық-матрицалық детекцияны қолдана отырып (RP-ЖТСХ/DAD), 254 нм және 325 нм толқын ұзындықтарында талданды. Талдау нәтижесінде алынған хроматографиялық профильдер 27 - суретте ұсынылған.



Сурет 27 – *Inula britannica* этанолдық экстрактының 254 нм (а) және 325 нм (б) хроматограммалары

Келесі кезеңде *I. britannica* өсімдігінің метанолдық экстрактына дәл осы әдіс қолданылып, сандық талдау 254 нм және 325 нм толқын ұзындықтарында жүргізілді. Метанолдық экстрактың хроматограммалары 28 - суретте келтірілген.



Сурет 28 - *Inula britannica* метанолды экстрактының 254 нм (а) және 325 нм (б) хроматограммасы

Метанолдық және этанолдық экстракттардың RP-HPLC/DAD талдаудың сандық көрсеткіштері 34 - кестеде жүйеленіп берілді. Жүргізілген статистикалық

өңдеу нәтижесінде неохлороген қышқылы, хлороген қышқылы, Цинарин, непитрин және кверцетин мөлшері метанолдық экстрактта этанолдық үлгімен салыстырғанда сенімді түрде жоғары екені анықталды ($p < 0,05$).

Сонымен қатар кофе қышқылының глюкозиді, кофе қышқылы және лютеолин этанолдық экстракт құрамында салыстырмалы түрде басым концентрацияда тіркелді.

Кесте 34 - *Inula britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарының RP-HPLC/DAD әдісімен сандық талдау нәтижелері

№	Қосылыстардың атауы	λ [nm]	<i>Inula britannica</i> экстрактысы			
			Метанол		Этанол	
			мг/г \pm SD	RSD	мг/г \pm SD	RSD
1	Неохлороген қышқылы	325	0.63 \pm 0.01 ^a	1.6	0.60 \pm 0.01 ^b	1.6
2	Гликозид кофеин қышқылы	325	0.40 \pm 0.01 ^a	2.0	0.49 \pm 0.00 ^b	0.5
3	Хлороген қышқылы	325	9.22 \pm 0.03 ^a	0.3	5.09 \pm 0.02 ^b	0.4
nd	Кофеин қышқылы	325	1.02 \pm 0.01 ^a	1.3	1.31 \pm 0.02 ^b	1.2
5	Цинарин	325	13.96 \pm 0.1 ^a	0.7	11.68 \pm 0.05 ^b	0.4
6	Непитрин	254	3.06 \pm 0.04 ^a	1.2	1.9 \pm 0.05 ^b	0.4
7	Кверцетин	254	0.8 \pm 0.01 ^a	1.8	0.55 \pm 0.02 ^b	2.8
8	Лютеолин	254	0.3 \pm 0.00 ^a	1.3	0.4 \pm 0.01 ^b	2.1

Ескерту: SD – стандартты ауытқу; RSD – салыстырмалы стандартты ауытқу
*ESI-QTOF-MS – сапалық талдау нәтижелерімен сәйкестендірілген шың нөмірі

Nd - ESI-QTOF-MS әдісімен жүргізілген талдау барысында анықталмады; а, b - көрсеткіштер арасындағы статистикалық тұрғыдан мәнді айырмашылықтарды білдіреді ($n = 3$; $p < 0,05$).

Анықталған деректерге сәйкес, цинариннің концентрациясы метанолдық және этанолдық экстракттарда тиісінше 13.96 \pm 0.10 мг/г және 11.68 \pm 0,05 мг/г құрады, ал хлороген қышқылының мөлшері 9.22 \pm 0.03 мг/г және 5.09 \pm 0.02 мг/г деңгейінде болды. Флавоноидтар арасында ең жоғары концентрацияда анықталған қосылыс непитрин болып, оның мөлшері метанолдық экстрактта 3,06 \pm 0,04 мг/г, ал этанолдық экстрактта 1.90 \pm 0.05 мг/г болды.

Цинаринмен салыстырғанда, хлороген қышқылы антимиқробтық қасиеттері жақсы зерттелген табиғи полифенолды қосылыс ретінде белгілі [158]. Әдеби деректерге сәйкес, ол бактериялардың жасушаішілік метаболизмін тежейді, липополисахаридтер биосинтезіне қатысатын гендердің экспрессиясын төмендетеді [159], биопленка түзілуін басады [160] және quorum sensing жүйесіне әсер етеді [161]. Сонымен қатар, хлороген қышқылы *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* сияқты адам патогендеріне, сондай-ақ *Fusarium* туысына жататын өсімдік патогендеріне қарсы тиімді екені көрсетілген [162]. Бұдан бөлек, осы зерттеуде анықталған негізгі флавоноидтардың бірі - непитрин қабынуға қарсы қасиеттерімен танымал екені бұрынғы зерттеулерде сипатталған [163].

Жекелеген фенолды қосылыстардың сандық құрамын анықтау нәтижелерін толықтыру мақсатында *Inula britannica* экстракттарындағы жалпы

полифенолдар мен флавоноидтардың мөлшері бағаланды. Аталған көрсеткіштер спектрофотометриялық әдістермен анықталды: полифенолдардың мөлшері құрғақ экстрактың 1 г-на шаққандағы галл қышқылының эквивалентінде (GAE/г), ал флавоноидтардың мөлшері кверцетин эквивалентінде (QUE/г) есептелді. Алынған нәтижелер 35 - кестеде келтірілген.

Кесте - 35 *I. britannica* метанолды және этанолды экстракттарындағы полифенолдар мен флавоноидтардың мөлшері

<i>Inula britannica</i> L. экстракттары	Полифенолдар		Флавоноидтар	
	мг GAE/г ± SD	RSD	мг QUE/г ± SD	RSD
метанолды	58.02 ± 1.44 ^a	2.48	21.69 ± 0.48 ^a	2.19
этанолды	43.44 ± 1.14 ^b	2.62	13.91 ± 0.54 ^b	3.85

Ескерту: SD - стандартты ауытқу; RSD - салыстырмалы стандартты ауытқу; мг GAE/г - галл қышқылының эквиваленттері 1 г құрғақ экстрактқа; мг QUE/г - кверцетиннің эквиваленттері 1 г құрғақ экстрактқа; a, b әріптік индекстері - көрсеткіштер арасындағы статистикалық мәнді айырмашылықтардың бар екенін білдіреді ($p < 0,05$).

Кестеде ұсынылған деректерге сәйкес, метанолдық экстракт жалпы полифенолдар мен флавоноидтардың жоғары мөлшерімен сипатталды. Атап айтқанда, жалпы полифенолдар мөлшері метанолдық экстрактта $58,02 \pm 1,44$ мг GAE/г деңгейінде анықталса, этанолдық экстрактта бұл көрсеткіш $43,44 \pm 1,14$ мг GAE/г болды. Ұқсас заңдылық флавоноидтар құрамына да тән: метанолдық үлгіде олардың мөлшері $21,69 \pm 0,48$ мг QUE/г құраған, ал этанолдық экстрактта $13,91 \pm 0,54$ мг QUE/г деңгейінде тіркелді. Статистикалық өңдеу нәтижелері анықталған айырмашылықтардың сенімді екенін растады ($p < 0,05$).

Экстракттардың фитохимиялық құрамындағы айырмашылықтар қолданылған экстрагенттің физика-химиялық қасиеттерімен және фенолды қосылыстарды еріту қабілетінің ерекшеліктерімен түсіндіріледі [164]. Әдеби мәліметтерде метанолдың этанолға қарағанда полифенолдар мен флавоноидтарды экстракциялау тиімділігі жоғары екендігі бірнеше рет көрсетілген, бұл зерттеу барысында алынған нәтижелермен үйлеседі.

Алынған нәтижелер өзге зерттеушілердің деректерімен сәйкес келеді. Мысалы, Lee және әріптестері *Inula britannica* гүлдерінен дайындалған метанолдық экстрактта жалпы полифенолдар мен флавоноидтар мөлшері тиісінше $67,57 \pm 0,08$ мг GAE/г және $51,05 \pm 0,42$ мг QUE/г деңгейінде болғанын көрсеткен [165].

Сондай-ақ, Seylan және т.б. аталған өсімдіктің жер үсті бөліктерінен алынған метанолдық экстрактта полифенолдар $54,54$ мг GAE/г, ал флавоноидтар $30,98$ мг QUE/г құрағанын хабарлаған [166]. Бұл мәліметтер зерттеу нәтижелерінің әдеби деректермен үйлесімді екенін айқындайды.

4.4 *Inula britannica* экстракттарын стандарттау

Inula britannica L. өсімдік шикізатынан алынған сұйық және құрғақ этанолдық экстракттарды стандарттау олардың сапасын, қауіпсіздігін, тұрақтылығын және дәрілік түр ретінде қолдануға жарамдылығын ғылыми тұрғыдан негіздеу мақсатында жүргізілді. Зерттеу барысында стандарттау объектілері ретінде *Inula britannica* L. сұйық этанолдық экстракты және құрғақ этанолдық экстракты қарастырылды. Екі экстракт та жеке дәрілік түр ретінде бағаланып, олардың сапа көрсеткіштері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы талаптарына және дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты әзірлеу қағидаларына сәйкес айқындалды.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының I томындағы «Экстракттар» жалпы фармакопеялық мақаласына сәйкес экстракттар өсімдік немесе жануар текті шикізаттан алынатын сұйық, қою немесе құрғақ консистенциядағы концентрленген препараттар болып табылады. Экстракттар мацерация, перколяция немесе басқа да валидацияланған әдістер арқылы алынады, ал еріткіш ретінде этанол, су немесе басқа да қолайлы еріткіштер қолданылуы мүмкін. Осыған байланысты *Inula britannica* L. экстракттарын стандарттау кезінде олардың алыну технологиясы, қолданылған экстрагент, биологиялық белсенді заттардың құрамы және дайын дәрілік түрдің сапалық сипаттамалары ескерілді.

Inula britannica L. сұйық этанолдық экстракты үшін стандарттау келесі сапа көрсеткіштері бойынша жүргізілді: сипаттамасы, идентификациясы, салыстырмалы тығыздығы, этанол мөлшері, метанол және 2-пропанол мөлшері, құрғақ қалдық, ауыр металдар, контейнердегі көлемі, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау, қаптама, таңбалау, тасымалдау, сақтау шарттары, сақтау мерзімі және негізгі фармакологиялық әсері. Сұйық экстракт үшін салыстырмалы тығыздық пен этанол мөлшері экстрагенттің тұрақтылығын және экстракция процесінің қайталанғыштығын сипаттайтын маңызды көрсеткіштер ретінде қарастырылды. Құрғақ қалдық көрсеткіші сұйық экстракт құрамындағы еріген экстрактивті заттардың мөлшерін бағалауға мүмкіндік береді.

Кесте 36 - Британ аңдызының сұйық экстрактының сапасын бағалау нәтижелері

Сапа көрсеткіштері	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Сапа көрсеткіштері
1	2	3
Сипаттамасы	Жасыл түсті сұйықтық	ҚР МФ 1 т., жалпы мақала «Экстракттар»
Сәйкестендіру: Фенолды қосылыстар - хлороген қышқылы Сесквитерпенді лактондар: - британнилактон	Хлороген қышқылының ұсталу уақыты - 5.8 мин Британнилактонның ұсталу уақыты – 46.1 мин	ҚР МФ 1 т., 2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т., 2.2.28, ГХ
Құрғақ қалдық	8.0 % кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.8.16
Ауыр металдар	0.01 % артық емес	ҚР МФ 1 т., 2.4.8 А әдісі

36 –кестенің жалғасы

1	2	3
Этанол	65 % кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.9.10
Салыстырмалы тығыздық	0,80 гр/см ³ кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.2.5
Қаптамадағы өнімнің көлемі	90 мл кем емес	НҚ сәйкес
Микробиологиялық тазалық	Аэробты микроағзалар саны 10 ⁵ ; Жалпы саңырауқұлақтар саны 10 ² артық емес. 1 грамында <i>E.coli</i> болмауы тиіс	ҚР МФ 1 т., 2.6.12 ҚР МФ 1 т., 2.6.13
Сандық анықтау - фенолды қосылыстар хлороген қышқылына есептегенде - сесквитерпенді лактондар британнилактонға есептегенде	0,5 % -дан кем емес 2,5 % -дан кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т., 2.6.28, ГХ
Орамдау	ФВ-100-20 типті, көлемі 100 мл, қоңыр шыны флакондарға құйылады, полипропилен тығынмен тығындалып, винтті қақпақпен жабылады.	ҚР МФ 1 т., 3.2.1 34.36-2016 МЕМСТ
Таңбалау	Таңбалауға қойылатын талаптарға сәйкес	НҚА сәйкес, МЕМСТ 14192-96
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттары талаптарына сәйкес	ҚР ДСМ №19 бұйрығы 16.02.2021ж
Сақтау	Температурасы 25±2 °С, салыстырмалы ылғалдылық 60±5% аспайтын, құрғақ және жарықтан қорғалған жерде	ҚР ДСМ №19 бұйрығы 16.02.2021ж
Сақтау мерзімі	2 жыл	№ ҚР ДСМ-165/2020
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы және микробқа қарсы	НҚ сәйкес

Inula britannica L. құрғақ этанолдық экстракты үшін стандарттау сипаттамасы, идентификациясы, кептіру кезіндегі масса жоғалтуы немесе ылғалдылығы, органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері, ауыр металдар, микробиологиялық тазалығы, гранулометриялық құрамы, қажет болған жағдайда дозаланған экстракт үшін масса біркелкілігі, сандық анықтау, қаптама, таңбалау, тасымалдау, сақтау шарттары, сақтау мерзімі және негізгі фармакологиялық әсері бойынша жүргізілді. Мемлекеттік фармакопея талаптарына сәйкес құрғақ экстракттар қолданылған еріткішті жою арқылы алынатын препараттар болып табылады және әдетте құрғақ қалдық мөлшері жоғары болуымен сипатталады. Сондықтан құрғақ экстракт үшін ылғалдылық, кептіру кезіндегі масса жоғалту және қалдық еріткіштер мөлшері оның

тұрақтылығы мен қауіпсіздігін бағалайтын негізгі көрсеткіштер қатарына енгізілді.

Кесте 37 - Британ аңдызының құрғақ экстрактының сапасын бағалау нәтижелері

Сапа көрсеткіштері	Нормалар (рұқсат етілген шегі)	Сапа көрсеткіштері
Сипаттамасы	Қоңыр-жасыл түсті ұнтақ, сәл ащы, спецификалық иісі мен дәмі бар	ҚР МФ 1 т., жалпы мақала «Экстракттар»
Сәйкестендіру: Фенолды қосылыстар - хлороген қышқылы Сесквитерпенді лактондар: - британнилактон	Хлороген қышқылының ұсталу уақыты - 5.8 мин Британнилактонның ұсталу уақыты – 46.1 мин	ҚР МФ 1 т., 2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т., 2.6.28, ГХ
Кептіру кезіндегі салмақ жоғалту	5.0 % кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.8.17
Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері	0.5 % артық емес	ҚР МФ 1 т., 2.4.24
Гранулометриялық құрам	40 % артық емес	ҚР МФ 1 т., 2.9.12
Ауыр металдар	0.01 % артық емес	ҚР МФ 1 т., 2.4.8 А әдісі
Микробиологиялық тазалық	Аэробты микроағзалар саны 10^5 ; Жалпы саңырауқұлақтар саны 10^2 артық емес. 1 граммында <i>E.coli</i> болмауы тиіс	ҚР МФ 1 т., 2.6.12 ҚР МФ 1 т., 2.6.13
Сандық анықтау - фенолды қосылыстар хлороген қышқылына есептегенде - сесквитерпенді лактондар британнилактонға есептегенде	0,5 % кем емес 2,0 % кем емес	ҚР МФ 1 т., 2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т., 2.6.13, ГХ
Орамдау	HDPE-ден жасалған кең ауызды, көлемі 1 л құтыларға салынады, винтті қақпақпен жабылып, индукциялық мембранамен герметикаланады және силикагель негізіндегі ылғал сіңіргішпен қамтамасыз етіледі.	ҚР МФ 1 т., 3.2.2 ГОСТ 33756-2016
Таңбалау	Таңбалауға қойылатын бекітілген талаптарға сәйкес	ҚР ДСМ №11 27.01.21 ж, МЕМСТ 14192-96
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттары талаптарына сәйкес	ҚР ДСМ №19 бұйрығы 16.02.2021ж

37-кестенің жалғасы

1	2	3
Сақтау	Температурасы 25 ± 2 °С, салыстырмалы ылғалдылық $60 \pm 5\%$ аспайтын, құрғақ және жарықтан қорғалған жерде	ҚР ДСМ №19 бұйрығы 16.02.2021ж
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға және микробқа қарсы	НҚ сәйкес

Сұйық және құрғақ экстракттардың сәйкестендірілуі *Inula britannica* L. өсімдік шикізатына тән негізгі биологиялық белсенді қосылыстар бойынша жүргізілді. Стандарттау үшін фенолды қосылыстар тобының маркері ретінде хлороген қышқылы, ал сесквитерпенді лактондар тобының маркері ретінде британнилактон таңдалды. Хроматографиялық талдау нәтижесінде хлороген қышқылының ұсталу уақыты 5,8 минутты, ал британнилактонның ұсталу уақыты 46,1 минутты құрады. Зерттелетін сұйық және құрғақ экстракттардағы аталған маркерлік қосылыстардың хроматографиялық шыңдарының стандартты үлгілермен сәйкестігі олардың түпнұсқалығын растауға мүмкіндік берді. Осылайша, хлороген қышқылы мен британнилактон *Inula britannica* L. экстракттарының сапасын, серияаралық тұрақтылығын және биологиялық белсенді заттар бойынша стандартталуын бағалауда негізгі маркерлік қосылыстар ретінде қолданылды.

4.5 *Inula britannica* шикізат экстракттарының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімдерін анықтау

Inula britannica экстракттарының тұрақтылығы сақтау мерзімі ішінде сапа көрсеткіштерінің сақталуын, сақтау шарттарын және дәрілік қалып ретінде қолдануға жарамдылығын негіздеу мақсатында ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына сәйкес зерттелді. Әр дәрілік қалып бойынша үш серия алынды.

Ұзақ мерзімді зерттеу (25 ± 2) °С температурада және (60 ± 5) % салыстырмалы ылғалдылықта 0, 3, 6, 9, 12, 18 және 24 ай кезеңдерінде жүргізілді (38-кесте). Бұл бақылау өнімнің органолептикалық, физика-химиялық, микробиологиялық және сандық көрсеткіштерінің сақтау кезіндегі тұрақтылығын бағалауға мүмкіндік берді.

Кесте 38 – *I. britannica* өсімдік субстанцияларының тұрақтылығын ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу дизайны

Шартты белгілеу серия коды	Зерттеу нысаны	Өнімнің өндірілген күні	Сынамалар саны	Зерттеудің жоспарланған жүргізілу кезеңділігі, ай
01БАСЭ2019	Сұйық экстракт	Қыркүйек 2019	10 дана өнім	0,3,6,9,12,18,24
02БАСЭ2019		Қыркүйек 2019	10 дана өнім	0,3,6,9,12,18,24
03БАСЭ2019		Қыркүйек 2019	10 дана өнім	0,3,6,9,12,18,24

38-кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
01БАҚЭ2019	Құрғақ экстракт	Қыркүйек 2019	10 дана өнім	0,3,6,9,12,18,24
02БАҚЭ2019		Қыркүйек 2019	10 дана өнім	0,3,6,9,12,18,24
03БАҚЭ2019		Қыркүйек 2019	10 дана өнім	0,3,6,9,12,18,24

Inula britannica сұйық (Қосымша Н) және құрғақ (Қосымша П) этанолдық экстракттардың тұрақтылығын бағалау нәтижелері ұсынылды. Жүргізілген ұзақ мерзімді зерттеулер нәтижесінде 25 ± 2 °С температурада және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылық жағдайында сақталған екі дәрілік түрдің де негізгі сапа көрсеткіштері 24 ай бойы белгіленген нормативтік талаптар шегінде сақталғаны анықталды.

4.6 Британ аңдызы құрғақ экстрактының техникалық экономикалық негіздемесі

Британ аңдызының құрғақ экстрактын өндіру кезінде өнімнің өндірістік өзіндік құнын және оны нарыққа шығарудағы ең төменгі сату бағасын айқындау кәсіпорын қызметінің экономикалық тиімділігін бағалау үшін аса маңызды. Өнімнің өзіндік құны шикізатқа, экстрагентке, қаптамаға және өзге де қосымша материалдарға жұмсалатын шығындарды ескере отырып есептеледі. Осы мәліметтердің негізінде әкімшілік, өндірістік үстеме және коммерциялық шығындар қосылып, дайын өнімнің толық құны қалыптастырылады. Рентабельділік деңгейін анықтауға және кәсіпорынның тұрақты әрі тиімді жұмысын қамтамасыз ететін минималды сату бағасын негіздейді (кесте 39).

Кесте 39 – Британ аңдызы құрғақ экстрактының техникалық-экономикалық негіздемесі

А. Өндірістің өзіндік құны				1000 құты
Атауы	Өлшем бірлігі	Шығын нормасы	Бағасы (тенге)	Құны
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ				
Британ аңдызы шикізаты	кг	2715	2 000	5 430 000
Этил спирті 96%	кг	425	2 500	1 062 500
Тазартылған су	л	320	263,4	84 288
Негізгі шикізаттың қорытындысы				6 576 788
КӨМЕКШІ МАТЕРИАЛДАР				
1 л кең ауызды HDPE құты, бұрандалы қақпағымен	дана	1000	150	150 000
Этикетка	дана	1000	8,06	8 060
Нұсқаулықтар	дана	1000	25	25 000
Транспорттық гофра қораптар	дана	100	200	20 000
Скотч	м	100	5	500
Топтық жапсырма	дана	100	15	1 500
Көмекші материалдар қорытындысы				205 060
БАСҚА ӨНДІРІСТІК ШЫҒЫНДАР				
Еңбекақы+аударым				250 000

39-кестенің жалғасы

1		2
Басқа да шығындар		50 000
Басқа шығындардың қортындысы		300 000
ӨНДІРІСТІҢ ӨЗІНДІК ҚҰНЫНЫҢ ЖИЫНТЫҒЫ		7 081 848
Б. ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ		
Өндірістің өзіндік құн		7 081 848
Әкімшілік шығындар	30%	2 124 554,40
Коммерциялық шығындар	20%	1 416 369,60
БАРЛЫҚ ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ		10 622 772,00
В. ЖҮЗЕГЕ АСЫРУДЫҢ МИНИМАЛДЫ ҚҰНЫН ЕСЕПТЕУ		
Толық өзіндік құны		10 622 772,00
Бір өнім бірлігінің өзіндік құны		10622,8
Минималды кіріс (рентабельдік)	30%	3 186 831,60
1000 дана экстрактқа минимальді баға		13 809 603,60
Бір өнім бірлігінің минимальды бағасы		13 809,60

Негізгі шикізат. Британ аңдызы құрғақ экстрактын өндіруге қажетті дәрілік өсімдік шикізаты, этил спирті және тазартылған су шығындары есепке алынды. Бұл шығындар өнімнің бастапқы өзіндік құнын қалыптастырады.

Көмекші материалдар. Дайын өнімді қаптау және тасымалдау үшін HDPE құтылар, этикеткалар, нұсқаулықтар, гофра қораптар, скотч және топтық жапсырмалар енгізілді.

Басқа өндірістік шығындар. Бұл бөлімде қызметкерлердің еңбекақысы, әлеуметтік аударымдар және өндірісті ұйымдастыруға байланысты жанама шығындар қарастырылды.

Өндірістің өзіндік құны. Негізгі шикізат, көмекші материалдар және өндірістік шығындар негізінде 1000 құты өнімге шаққандағы өндірістік өзіндік құн анықталды.

Толық өзіндік құн. Өндірістік шығындарға әкімшілік және коммерциялық шығындарды қосу арқылы өнімнің толық өзіндік құны есептелді.

Минималды сату бағасы. Толық өзіндік құн және 30% рентабельдік деңгейі негізінде өнімнің минималды сату бағасы анықталды.

Экономикалық есептеу нәтижелері. 1000 құты өнімнің толық өзіндік құны 10 622 772 теңгені, бір құтының өзіндік құны 10 622,8 теңгені құрады. 30% рентабельділікпен бір құтының минималды сату бағасы 13 809,60 теңге болып белгіленді. 1000 құты өнімнен күтілетін пайда 3 186 831,6 теңгені құрады. Инвестициялардың қайтарымдылық мерзімі шамамен 3 жыл 4 ай деп бағаланды.

Төртінші бөлім бойынша тұжырым

Жүргізілген зерттеулер биологиялық белсенді заттардың бөлінуі экстрагентке, оның концентрациясына және экстракция әдісіне тәуелді екенін көрсетті. Ең жоғары шығым 70–96% этанолда байқалды: 70% этанолда *I. britannica* – 33,24%, *I. caspica* – 32,15%, 96% этанолда сәйкесінше 33,45% және 32,09% құрады. Экстрагентті сіңіру коэффициенті 70% этанолда *I. britannica*

үшін 6,0, *I. caspica* үшін 5,9 болды. Осыған байланысты 70% этил спирті оңтайлы экстрагент ретінде таңдалды.

Ультрадыбыстық мацерация перколяцияға қарағанда тиімді болды: құрғақ экстракт массасы *I. britannica* үшін 4,10 г-нан 9,95 г-ға, *I. caspica* үшін 3,88 г-нан 8,79 г-ға дейін артты. Үдеріс ұзақтығы 48 сағаттан 90 минутқа дейін қысқарды. Оңтайлы режим: 70% этил спирті, шикізат пен экстрагент арақатынасы 1:10, температура 23–25 °С, ультрадыбыстық жиілік 40 кГц.

GC-MS талдауы бойынша *I. britannica* экстракттарында сесквитерпенді лактондар басым болды: ультрадыбыстық мацерацияда 1-О-ацетилбританнилактон – 27,60%, ацетилнеобританнилактон – 22,05%, британнилактон – 1,62%, жалпы үлесі – 59,58%. Перколяцияда бұл қосылыстар төмен мөлшерде анықталды: 13,79%, 11,28% және 2,50%. *I. caspica* экстракттары негізінен май қышқылдары мен олардың эфирлерімен сипатталды: 9,12,15-октадекатриен қышқылы – 8,54%, 9,12-октадекадиен қышқылы – 8,51%, 9-октадецен қышқылы – 7,71%, фитол – 6,05%. *I. britannica* құрамында сесквитерпенді лактондардың басым болуы оны әрі қарай стандарттау және технологиялық әзірлеу үшін негізгі нысан ретінде таңдауға негіз болды.

Inula britannica сұйық және құрғақ этанолдық экстракт алу технологиялары әзірленді. Құрғақ экстракт сұйық экстрактты вакуумда буландыру, концентрлеу, лиофильді кептіру, ұнтақтау, елеу, қаптау және таңбалау кезеңдері арқылы алынды. Технология тәжірибелік-өндірістік жағдайда валидацияланды. Валидация нәтижесінде Ср көрсеткіштері 1,45–2,30, Срк көрсеткіштері 1,42–2,78 аралығында болды, ал салыстырмалы стандартты ауытқу 1%-дан аспады. Бұл технологиялық процестің тұрақты және қайталанғыш екенін көрсетті.

Фитохимиялық талдау нәтижесінде *Inula britannica* этанолдық экстрактында органикалық қышқылдар, кофеилхин қышқылдары, флавоноидтар және басқа фенолды қосылыстар анықталды. RP-HPLC/DAD талдауында метанолдық экстрактта хлороген қышқылы 9,22±0,03 мг/г, цинарин 13,96±0,10 мг/г, непитрин 3,06±0,04 мг/г, кверцетин 0,80±0,01 мг/г болды. Этанолдық экстрактта бұл көрсеткіштер хлороген қышқылы үшін 5,09±0,02 мг/г, цинарин үшін 11,68±0,05 мг/г, непитрин үшін 1,90±0,05 мг/г, кверцетин үшін 0,55±0,02 мг/г құрады. Сонымен қатар этанолдық экстрактта кофе қышқылының гликозиді 0,49±0,00 мг/г, кофе қышқылы 1,31±0,02 мг/г және лютеолин 0,40±0,01 мг/г анықталды.

Стандарттау кезінде маркерлік қосылыстар ретінде фенолды қосылыстар бойынша хлороген қышқылы, ал сесквитерпенді лактондар бойынша британнилактон таңдалды. Хлороген қышқылының ұсталу уақыты 5,8 минутты, британнилактонның ұсталу уақыты 46,1 минутты құрады. Сапа және қауіпсіздік көрсеткіштері бойынша органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері 0,5%-дан, гранулометриялық құрам 40%-дан, ауыр металдар 0,01%-дан аспауы тиіс деп белгіленді. Микробиологиялық тазалық бойынша аэробты микроағзалар саны 10⁵ КТБ/г-нан, саңырауқұлақтар саны 10² КТБ/г-нан аспауы қажет.

Тұрақтылықты зерттеу 25±2 °С температурада және 60±5% салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілді. 24 ай бойы экстракттардың сипаттамасы, сәйкестендіруі, микробиологиялық тазалығы және маркерлік қосылыстар

мөлшері нормативтік талаптар шегінде сақталды. Осыған байланысты *Inula britannica* L. сұйық және құрғақ этанолдық экстракттары үшін сақтау мерзімі 2 жыл деп негізделді.

Техникалық-экономикалық есептеулер бойынша 1000 құты өнімнің толық өзіндік құны 10 622 772 теңгені, бір құтының өзіндік құны 10 622,8 теңгені құрады. 30% рентабельдік деңгейінде минималды сату бағасы 13 809,6 теңге, күтілетін пайда 3 186 831,6 теңге, ал инвестициялардың өтелу мерзімі шамамен 3,3 жыл, яғни 3 жыл 4 ай деп бағаланды.

Осылайша, *Inula britannica* L. шикізатынан сұйық және құрғақ этанолдық экстракт алу технологиясы ғылыми, технологиялық және экономикалық тұрғыдан негізделді. Экстракттардың сапасы, қауіпсіздігі, тұрақтылығы және өндірістік қайталанғыштығы фармакопеялық және GMP талаптарына сәйкес расталды.

5 *INULA BRITANNICA* ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

5.1 Британ аңдызы экстрактысының жалпы қауіпсіздігін клиникаға дейінгі бағалау

Дәрілік өсімдік шикізатынан алынған фармацевтикалық субстанцияларды әрі қарай қолдану үшін олардың фармакологиялық белсенділігімен қатар қауіпсіздігін клиникаға дейінгі кезеңде негіздеу маңызды. Осы мақсатта *Inula britannica* L. экстрактының жедел және созылмалы уыттылығы, жануарлардың жалпы физиологиялық жағдайы, дене салмағының өзгеруі, өлім жағдайлары, ішкі ағзалардың гистоморфологиялық жағдайы және аллергиялық қасиеттері зерттелді.

Британ аңдызы экстрактысының қауіпсіздігі клиникаға дейінгі токсикологиялық зерттеулерге арналған әдістемелік нұсқауларға және 2021 жылғы 4 ақпандағы № ҚР ДСМ-15 бұйрығы талаптарына сәйкес бағаланды. Зерттеу материалдары С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың Биоэтика жөніндегі жергілікті комиссиясында қаралып, мақұлданды. Зерттеу дизайнына сәйкес дене салмағы 18–25 г болатын клиникалық сау тексіз ақ тышқандар пайдаланылды. Жануарлар бақылау, жедел уыттылық және созылмалы уыттылықты бағалау топтарына бөлінді. Бақылау тобына тазартылған су, ал тәжірибелік топтарға *Inula britannica* экстракты 500, 2000 және 5000 мг/кг дозаларда асқазан зонды арқылы пероральды енгізілді. Зерттеу алдында жануарлар стандартты виварий жағдайына бейімделді.

Жедел уыттылық кезінде жануарлар алғашқы тәулікте сағат сайын, кейін тәулігіне бір рет бақыланды. Соңғы енгізуден кейін клиникалық бақылау 14 тәулік бойы жүргізілді. Созылмалы уыттылық экстрактты 500, 2000 және 5000 мг/кг дозаларда 30 тәулік бойы күн сайын пероральды енгізу арқылы бағаланды. Жануарларды топтарға бөлу және зерттеу нәтижелері 40-кестеде келтірілді.

Кесте 40 – Британ аңдызы экстрактының жедел және созылмалы уыттылығын анықтау нәтижелері

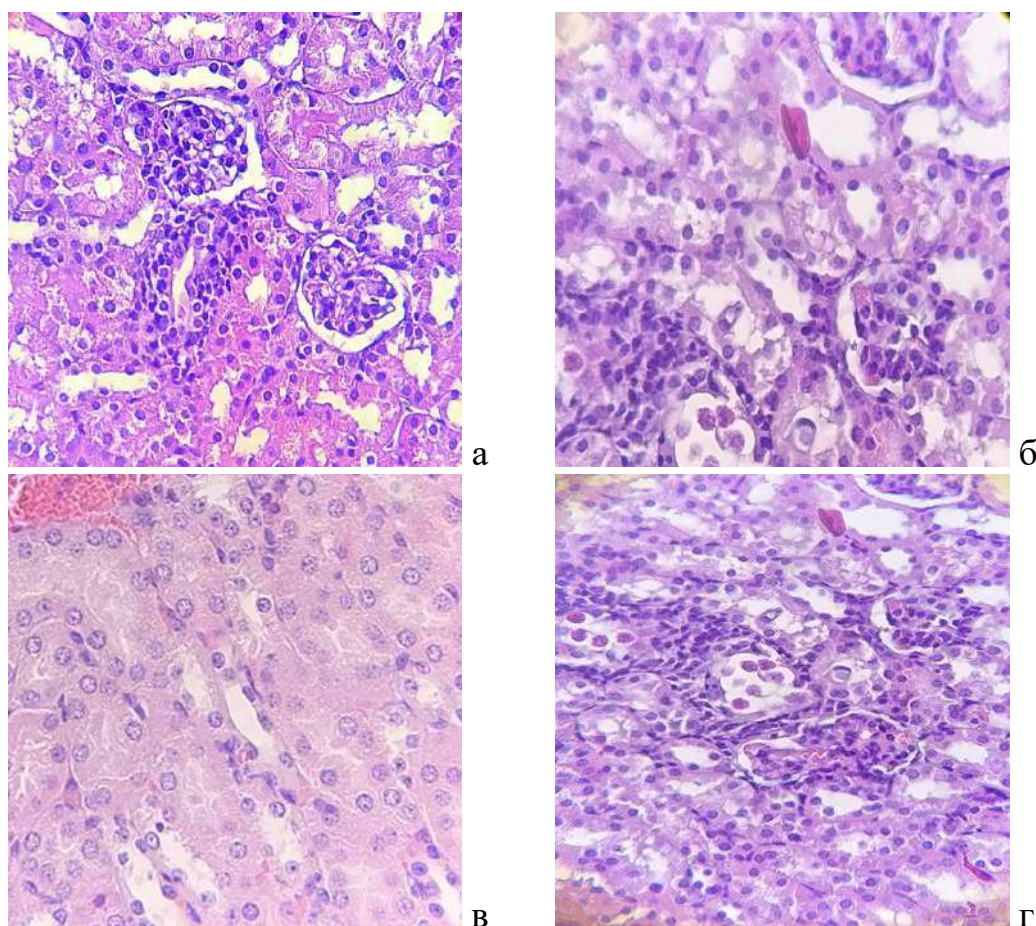
Жануарлар саны	Бақылау тобы, тазартылған су	Жедел уыттылық			Созылмалы уыттылық		
		1-топ 500 мг/кг	2-топ 2000 мг/кг	3-топ 5000 мг/кг	1-топ 500 мг/кг	2-топ 2000 мг/кг	3-топ 5000 мг/кг
Зерттеуге алынған	5	5	5	5	5	5	5
Өлген	0	0	0	0	0	0	0

Кестеде көрсетілгендей, бақылау және тәжірибелік топтарда зерттеу кезеңі бойы өлім жағдайлары тіркелген жоқ. *Inula britannica* экстракты 500, 2000 және 5000 мг/кг дозаларда енгізілгенде, әр топта 5 жануардан зерттеліп, барлық топтарда өлген жануарлар саны 0 болды. Айқын интоксикация белгілері, мінез-құлық пен қозғалыс белсенділігінің бұзылыстары байқалмады. Жануарлар азық

пен суды қалыпты тұтынып, дене салмағы физиологиялық шектерде сақталды. Жануарларды топтарға бөлу және зерттеу нәтижелері 38-кестеде келтірілді.

Эксперимент аяқталғаннан кейін жануарларға биоэтикалық талаптарды сақтай отырып, цервикальды дислокация әдісімен эвтаназия жүргізілді. Одан кейін бүйрек, бауыр және жүрек тіндеріне гистоморфологиялық зерттеу жасалды.

Бүйрек. Бақылау тобында бүйрек тінінің қалыпты морфологиялық құрылымы анықталды: Боумен капсуласы, бүйрек шумақтары және өзекшелік аппарат сақталған, дистрофиялық және қабынулық өзгерістер байқалмады (29-сурет, а). 500 және 2000 мг/кг дозаларда бүйрек шумақтары мен өзекшелерінің құрылымы сақталып, склероз, некроз және интерстициальдық қабыну белгілері анықталмады (29-сурет, б және в). 5000 мг/кг дозада өзекшелік эпителий цитоплазмасының жеңіл вакуолизациясы байқалды, алайда шумақтық аппарат тұтастығы сақталып, айқын некроздық немесе қабынулық өзгерістер тіркелмеді (29-сурет, с).



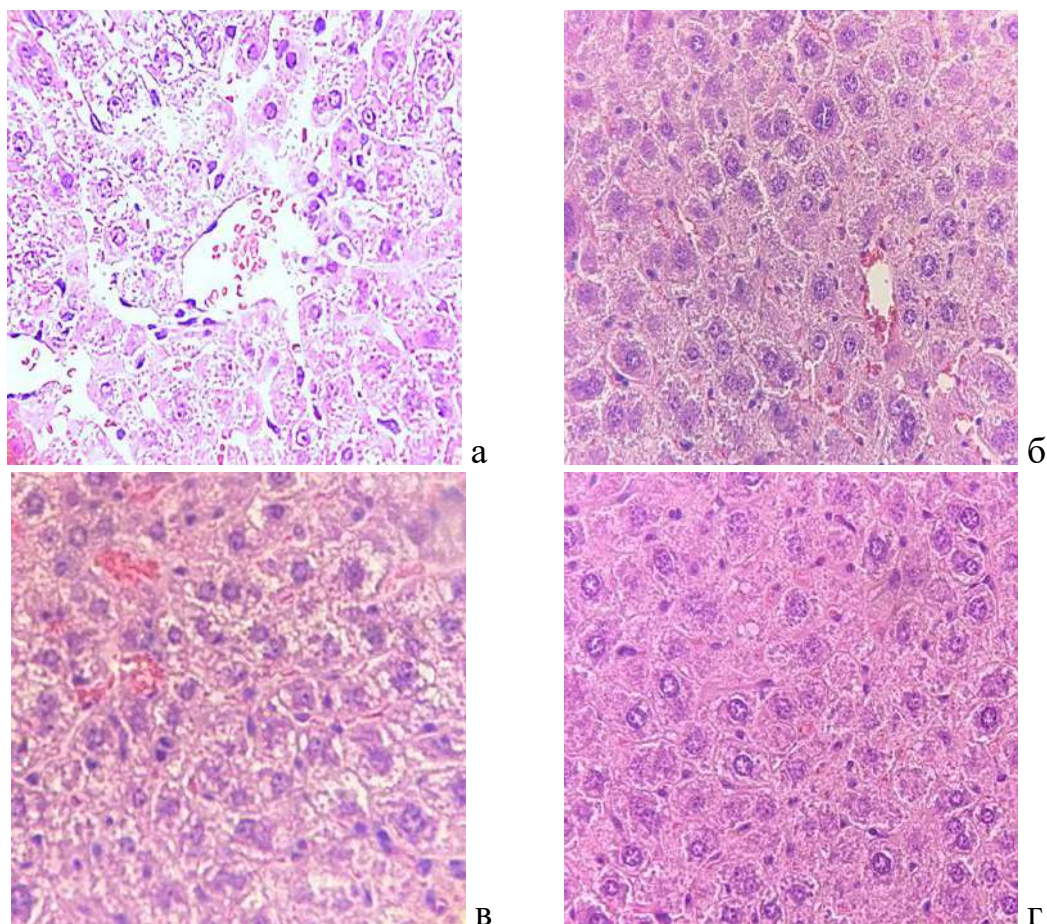
а – бақылау тобы, б, в және г – 500, 2000 және 5000 мг/кг экстракт қабылдаған топтар
Гематоксилин-эозинмен боялған.

Сурет 29 – Зертханалық тышқандар бүйрек тінінің гистологиялық көрінісі

Бауыр. Бақылау тобы жануарларының бауыр тінін жарық микроскопиялық зерттеу нәтижесінде бауыр бөліктеріне тән қалыпты морфологиялық көрініс анықталды: гепатоциттер трабекулалық құрылым түзеп, ядролары айқын

көрінді, цитоплазмасы біртекті, синусоидтар қалыпты кеңейген, қабынулық инфильтрация немесе некроз белгілері байқалмады (29 - сурет, а).

Экстрактты 500 мг/кг дозада қабылдаған жануарларда бауыр тінінің жалпы архитектурасы сақталған. Гепатоциттердің орналасуы мен құрылымы бақылау тобына ұқсас болып, жасушалық дистрофия немесе қабынулық өзгерістер анықталған жоқ (29 - сурет, б). 2000 мг/кг дозада экстракт қабылдаған жануарлардың бауыр тінінде де айқын патоморфологиялық өзгерістер тіркелмеді. Гепатоциттерде ядро–цитоплазмалық арақатынастың сақталуы, синусоидтардың қалыпты көрінісі және некроздық ошақтардың болмауы бауыр тінінің функционалдық тұтастығының бұзылмағанын көрсетеді (29 - сурет, в). Экстрактты 5000 мг/кг дозада қабылдаған жануарларда гепатоциттердің цитоплазмасында әлсіз айқындалған, жекелеген дистрофиялық өзгерістер байқалды. Алайда бауыр тінінің жалпы құрылымы сақталып, массивті некроз, айқын қабынулық инфильтрация немесе қан құйылу ошақтары анықталған жоқ (29 - сурет, г).



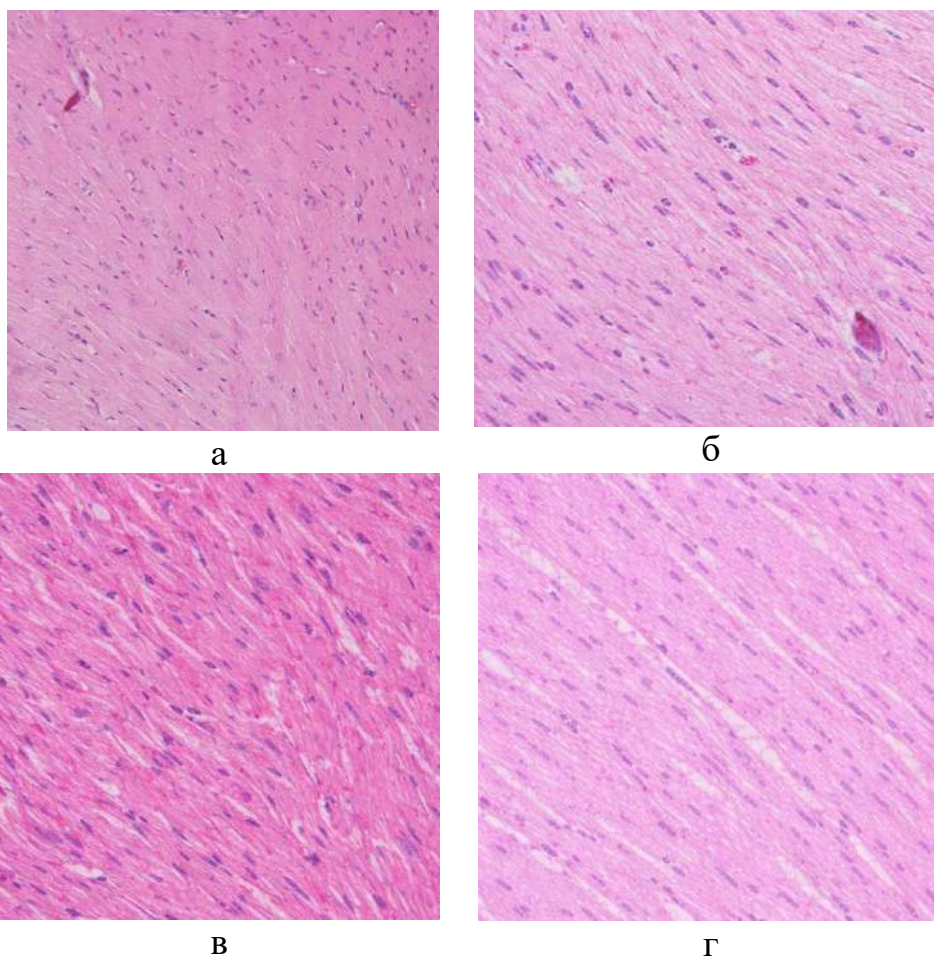
а – бақылау тобы, б, в және г – 500, 2000 және 5000 мг/кг экстракт қабылдаған топтар
Гематоксилин-эозинмен боялған

Сурет 29 – Зертханалық тышқандар бауыр тінінің гистологиялық көрінісі

Жүрек. Бақылау тобы жануарларының миокард тінін жарық микроскопиялық зерттеу нәтижесінде жүрек бұлшықетіне тән қалыпты морфологиялық көрініс анықталды: кардиомиоциттер тығыз орналасқан,

талшықтардың бойлық бағытталуы сақталған, ядролары сопақша пішінді және айқын көрінеді. Интерстициялық кеңістікте ісіну, қабынулық инфильтрация немесе некроз белгілері байқалмады (30 – сурет, а).

Экстрактты 500 мг/кг дозада қабылдаған жануарларда миокардтың жалпы архитектурасы бақылау тобына ұқсас болды. Кардиомиоциттердің құрылымдық тұтастығы сақталып, талшықтардың фрагментациясы, дистрофиялық немесе некроздық өзгерістер анықталған жоқ (30 – сурет, б). 2000 мг/кг дозада экстракт қабылдаған жануарлардың жүрек тінінде де айқын патоморфологиялық өзгерістер байқалмады. Кардиомиоциттердің орналасуы біркелкі, ядролары анық, интерстициялық тінде қабыну белгілері мен қан құйылулар тіркелмеді (30 – сурет, в). Экстрактты 5000 мг/кг дозада қабылдаған жануарларда миокард талшықтарының жалпы құрылымы сақталған. Жекелеген аймақтарда кардиомиоцит цитоплазмасының әлсіз айқындалған дистрофиялық өзгерістері байқалғанымен, массивті некроз, айқын интерстициялық ісіну немесе қабынулық инфильтрация белгілері анықталған жоқ (30 – сурет, г).



а – бақылау тобы, б, в және г – 500, 2000 және 5000 мг/кг экстракт қабылдаған топтар
Гематоксилин-эозинмен боялған

Сурет 30 – Зертханалық тышқандар жүрек тінінің гистологиялық көрінісі

Жүргізілген клиникаға дейінгі токсикологиялық зерттеулер *Inula britannica* L. экстрактының 500, 2000 және 5000 мг/кг дозаларда пероральды енгізілгенде

жедел және созылмалы уытты әсер көрсетпейтінін дәлелдеді. Тәжірибе барысында өлім жағдайлары, интоксикация белгілері, мінез-құлық бұзылыстары және дене салмағының клиникалық маңызды өзгерістері тіркелген жоқ. Бүйрек, бауыр және жүрек тіндеріне жүргізілген гистоморфологиялық зерттеу бұл ағзаларда айқын патологиялық өзгерістердің болмағанын көрсетті. Кейбір үлгілерде әлсіз морфологиялық өзгерістер байқалғанымен, олар тіндердің жалпы құрылымын бұзбады және ауыр уытты әсердің белгісі ретінде бағаланбады.

Өлім жағдайларының болмауына байланысты орташа өлімдік доза — LD₅₀ мәні анықталмады, бұл зерттелетін экстракттың төмен уыттылық деңгейін көрсетеді. OECD жіктемесіне сәйкес *Inula britannica* L. экстракты V уыттылық класына жатады және «іс жүзінде уытты емес» заттар тобына енгізіледі (ҚОСЫМША Р).

Экстракттың аллергиялық қасиеті теңіз шошқаларында иммундық кешендер реакциясы арқылы бағаланды. Препарат терапиялық және 10 есе жоғары дозада енгізілгеннен кейін жануарларда жергілікті патологиялық өзгерістер, ісіну, гиперемия немесе жалпы жағдайының нашарлауы байқалмады. Бұл *Inula britannica* L. экстрактының аллергиялық және сенсбилизациялаушы қасиет көрсетпейтінін дәлелдейді.

Осылайша, алынған нәтижелер *Inula britannica* L. экстрактының қауіпсіздік профилі қолайлы екенін және оны әрі қарай биологиялық белсенділігі мен фармакологиялық тиімділігін зерттеу үшін қолдануға болатынын ғылыми тұрғыдан негіздейді.

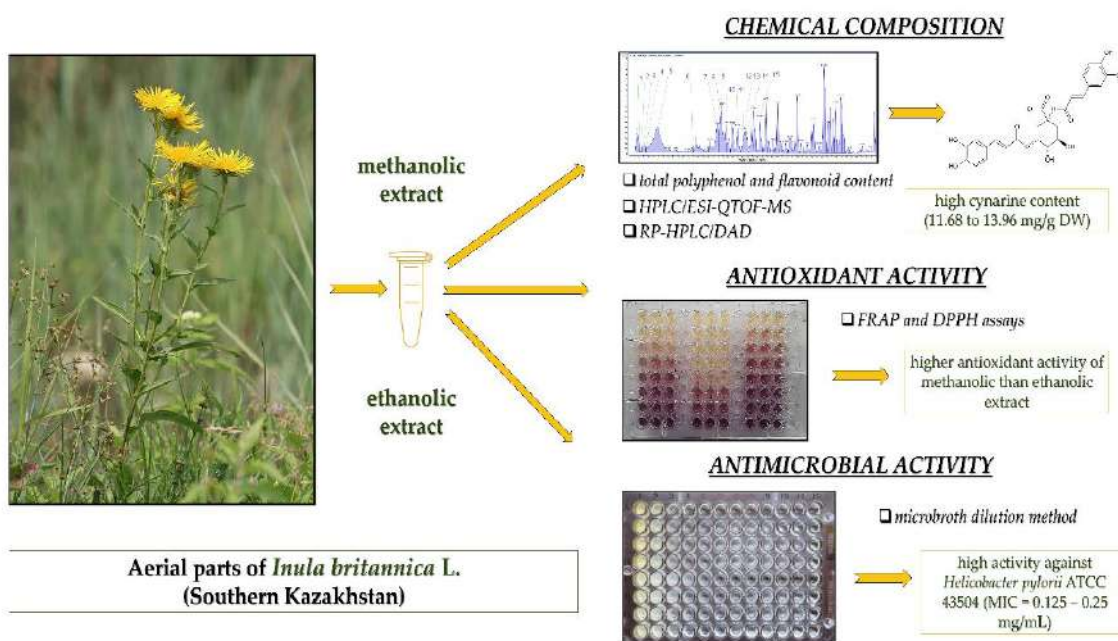
5.2 Британ аңдызы экстрактыларының биологиялық белсенділік профилін және цинариннің фармакологиялық әлеуетін зерттеу

Inula britannica экстрактының химиялық құрамында фенолды қосылыстар, флавоноидтар, кофеилхин қышқылдарының туындылары және сесквитерпенді лактондар сияқты биологиялық белсенді заттардың болуы оның фармакологиялық әлеуетін кешенді бағалауды қажет етеді. Әсіресе өсімдік экстракттарының антиоксиданттық, микробқа қарсы және қабынуға қарсы белсенділіктерін зерттеу олардың дәрілік препараттар әзірлеудегі қолданбалы маңызын анықтауға мүмкіндік береді. Осыған байланысты бұл бөлімде *Inula britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарының антиоксиданттық және антимикробтық белсенділігі, сондай-ақ көп мөлшерде анықталып отырған қосылыс - цинариннің ықтимал фармакологиялық әсерлері *in silico* молекулалық модельдеу арқылы бағаланды.

Зерттеу логикасы экстракттардың химиялық құрамын, антиоксиданттық әлеуетін, микробқа қарсы белсенділігін және цинариннің молекулалық нысаналармен байланысу қабілетін өзара байланыстыра бағалауға негізделді. Бұл тәсіл өсімдік экстракттарының биологиялық белсенділік профилін кешенді түрде сипаттауға және олардың фармакологиялық әсер ету механизмдерін алдын ала түсіндіруге мүмкіндік береді.

Британ аңдызы метанолдық және этанолдық экстракттарының антиоксиданттық белсенділігі зерттеліп, өсімдіктің бағалы биологиялық белсенді қосылыстардың көзі ретінде маңыздылығы анықталды. Алынған

деректер өсімдіктің фармакологиялық перспективаларын бағалауға, оның биологиялық белсенді компоненттерін стандарттау мен экстракциялық технологияларды оңтайландыруға мүмкіндік береді. Бұдан бөлек, зерттеулер нәтижелері *I. britannica* негізіндегі препараттардың қауіпсіздігін және тиімділігін бағалау үшін қосымша эксперименттік негіз қалыптастырады. Аталған нәтижелер әрі қарайғы биологиялық және фармакологиялық зерттеулер үшін сенімді база болып табылады, сондай-ақ өсімдіктің медициналық қолданылуын кеңейтуге ықпал етеді.



Сурет 31 - *Inula britannica* экстракттарының антиоксиданттық және микробқа қарсы белсенділіктерін анықтау алгоритмі

Өсімдік экстракттерінің антиоксиданттық белсенділігін сандық тұрғыдан бағалау үшін әртүрлі әдістер қолданылады. Олардың ішінде ең кең таралған әдістердің бірі - FRAP және DPPH әдістері. Нәтижелердің сенімділігі мен салыстырмалылығын арттыру мақсатында кемінде екі түрлі әдісті қатар қолдану ұсынылады [167]. Осы зерттеуде *Inula britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарының антиоксиданттық белсенділігі FRAP және DPPH әдістері арқылы салыстырмалы түрде бағаланды (Қосымша С).

FRAP әдісі темір иондарының тотықсыздану қабілетін бағалауға негізделген және экстракттардың жалпы антиоксиданттық әлеуетін анықтауға мүмкіндік береді. DPPH әдісі 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил бос радикалын бейтараптандыру реакциясына негізделіп, зерттелетін үлгілердің антирадикалдық белсенділігін бағалау үшін қолданылады. GAE көрсеткіші нәтижелердің галл қышқылы эквивалентімен өрнектелген мөлшерін сипаттайды [168]. *I. britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарының антиоксиданттық белсенділігін FRAP және DPPH әдістері арқылы зерттеу нәтижелері 41 - кестеде келтірілді.

Кесте 41 – *I. britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарының антиоксиданттық белсенділігі

<i>I. britannica</i> экстракты	FRAP		DPPH	
	ммоль Fe ²⁺ /г ±SD	RSD	мг GAE/г± SD	RSD
метанол	5.07 ± 0.18 ^a	3.46	19.78 ± 0.12 ^a	0.60
этанол	0.39 ± 0.01 ^b	3	15.56 ± 0.24 ^b	1.56

Ескерту: FRAP - темір иондарының тотықсыздану қабілетін бағалау әдісі; DPPH - 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикалын бейтараптандыруға негізделген антирадикалдық белсенділікті анықтау әдісі; GAE - галл қышқылы эквиваленті.

Кестеде көрсетілгендей, метанолдық экстрактың антиоксиданттық белсенділігі этанолдық экстрактпен салыстырғанда жоғары болды. DPPH әдісі бойынша көрсеткіштер сәйкесінше 19,78±0,12 және 15,56±0,24 мг GAE/г, ал FRAP әдісі бойынша 5,07±0,18 және 0,39±0,01 ммоль Fe²⁺/г құрады. Нәтижелер ±SD, n=3 түрінде берілді. RSD мәндері DPPH әдісінде 0,60% және 1,56%, FRAP әдісінде 3,46% және 3,0% болып, әдістердің қайталанғыштығын растады. Өртүрлі әріптік индекстермен белгіленген көрсеткіштер арасындағы айырмашылық статистикалық мәнді болды (p<0,05).

Метанолдық экстрактың жоғары белсенділігі фенолды қосылыстар мен флавоноидтардың көбірек бөлінуімен байланысты болуы мүмкін. Алайда метанолдық экстракт тек салыстырмалы скрининг үшін қолданылды. Қауіпсіздік және нормативтік талаптарды ескере отырып, әрі қарай технологиялық әзірлеу мен стандарттау үшін этанолдық экстракт таңдалды. Алынған нәтижелер *Inula britannica* экстракттарының антиоксиданттық әлеуетін негіздейді.

I. britannica метанолдық және этанолдық экстракттарының антимикробтық белсенділігі грам-оң, грам-теріс бактериялар және ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарға қарсы зерттелді. Белсенділік микробульондық сұйылту әдісімен анықталып, МИК, БК және МФК көрсеткіштері бағаланды. Нәтижелер 42-кестеде келтірілді.

Кесте 42 - *Inula britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарының антимикробтық белсенділігі

Грамм оң бактериялар	Метанолды			Этанолды		
	ИК	БК	МБК/ МИК	МИК	МБК	МБК/ МИК
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	2	2	1	2	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	2	4	2	2	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC BAA-1707	2	4	2	2	4	2

42 – кестенің жалғасы

<i>I</i>	2	3	4	5	6	7
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2	16	8	2	16	8
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299	2	16	8	2	16	8
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10876	2	2	1	2	2	1
<i>Clostridioides difficile</i> ATCC 43593	2	4	2	4	4	1
Грамм теріс бактериялар	ИК	БК	МБК/ МИК	МИК	МБК	МБК/ МИК
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	16	16	1	16	16	1
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	16	16	1	16	16	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	16	16	1	16	16	1
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 19115	16	>16	>1	16	16	1
<i>Campylobacter jejunii</i> ATCC 33560	8	8	1	8	8	1
<i>Helicobacter pylori</i> ATCC 43504	0.25	nd	nd	0.125	nd	nd
Ашытқы саңырауқұлақтар	ИК	ФК	МФК/ МИК	МИК	ФК	МФК/ МИК
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	8	16	2	8	16	2
<i>Candida glabrata</i> ATCC 90030	16	16	1	16	16	1
<i>Candida auris</i> CDC B11903	16	16	1	8	16	2

Ескерту: МИК - минималды ингибирлеуші концентрация; МБК - минималды бактерицидтік концентрация; МФК - минималды фунгицидтік концентрация; nd - анықталмаған.

Микробульондық сұйылту әдісі арқылы жүргізілген зерттеу нәтижесінде екі экстрактың да антимикробтық белсенділігі ұқсас деңгейде екені анықталды - олар Грам-оң бактерияларға қарағанда Грам-теріс бактериялар мен ашытқыларға әлсіз әсер етті. Барлық зерттелген Грам-оң бактерияларға қатысты минималды ингибирлеуші концентрация (МИК) 2 мг/мл деңгейінде анықталды. Дегенмен, минималды бактерицидтік концентрация (МБК) көрсеткіштері штамдарға байланысты әртүрлі мәндер көрсетті: стандартты стафилококк штамдары (АТСС 12228, АТСС 29213, АТСС ВАА-1707), *Bacillus cereus* АТСС 10876 және *Clostridioides difficile* АТСС 43593 үшін МБК 2–4 мг/мл аралығында тіркелді, ал *Enterococcus* туысына жататын штамдар (АТСС 29212 және АТСС 51299) үшін бұл көрсеткіш 16 мг/мл құрады.

Метициллинге төзімді және метициллинге сезімтал *S. aureus* штамдары арасында, сондай-ақ ванкомицинге төзімді және ванкомицинге сезімтал *E.*

faecalis арасында айтарлықтай айырмашылық байқалған жоқ. МБК-МИК арақатынасы көрсеткендей, экстракттар негізінен бактерицидтік әсер көрсетті (МБК/МИК ≤ 4), бірақ энтерококктарға қатысты бактерияларды жою үшін қажетті доза сегіз есе жоғары болды (16 мг/мл).

Salmonella enterica serovar Typhimurium, *Listeria monocytogenes* және *Campylobacter jejuni* сияқты патогенді штамдарды қоса алғанда, зерттелген Грам-теріс бактериялардың басым бөлігіне қатысты екі экстракт та әлсіз антимикробтық белсенділік көрсетті.

Алайда *Helicobacter pylori* штамына қарсы минималды ингибирлеуші концентрация (МИК) ең төмен мәндер диапазонында анықталып, 0,125–0,25 мг/мл құрады, бұл айқын сезімталдықты көрсетеді [169].

Үш эталондық *Candida* штамдарына қатысты да ұқсас үрдіс байқалып, олардың минималды ингибирлеуші концентрация (МИК) көрсеткіштері 8–16 мг/мл диапазонында анықталды. Сонымен қатар, табиғи экстракттардың антимикробтық белсенділігін бағалауда қолданылатын заманауи әдістер олардың әсер ету механизмдерін кешенді түрде талдауға мүмкіндік береді [170]. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* және басқа микроорганизмдерге қатысты *I. britannica* экстракттары мен эфир майларының микробиологиялық белсенділігін бағалаған зерттеулер саны шектеулі. Қолда бар жұмыстардың көпшілігі микроорганизмдердің тар спектріне бағытталған (мысалы, MRSA немесе *H. pylori*) не болмаса диск/ұңғыма-диффузиялық скринингтік әдістермен шектелген, бұл тәсілдер негізінен сапалық сипаттама беріп, сандық көрсеткіштерді толық қамтамасыз етпейді.

Осы зерттеуде метанолдық және этанолдық экстракттар грам-оң МІреференстік бактерияларға қарсы грам-теріс бактериялар мен ашытқыларға қарағанда айқынырақ антимикробтық әсер көрсетті. Сонымен қатар, минималды ингибирлеуші концентрация (МИК) мәндері антибиотикке сезімтал және төзімді анықтамалық штамдар үшін ұқсас деңгейде болды.

MRSA-ға қарсы белсенділік басқа зерттеулермен де расталған. Вае W. және әріптестері (2019) ферментацияланған экстракттардың тиімділігін көрсетсе, Na-Kyoung және т.б. MRSA клиникалық штамдары үшін МИК мәні 0,625–1,25 мг/мл аралығында екенін анықтап, бактерицидтік әсерін және SEM арқылы жасушалардың кішіреюі мен деструкциясын сипаттаған. Lee N. (2013) гүлдерден алынған метанолдық экстракттың β-лактамадарға төзімділікке жауапты mecA және mecRI гендерінің экспрессиясын тежейтінін көрсеткен.

Осы зерттеуде *Enterococcus faecalis* референстік штамдарына қатысты экстракттардың әсері бактерицидтік емес, бактериостатикалық сипатта болуы мүмкін екені байқалды, себебі МБК/МИК қатынасы 8 болды. Бұл көрсеткіш басқа Грам-оң және Грам-теріс бактериялардан ерекшеленіп, әсер ету механизмдерін қосымша зерттеу қажеттігін көрсетеді. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* қоса алғанда, *Staphylococcus spp.*-ке қарсы анықталған белсенділік және әдеби деректер нәтижелері *I. britannica* экстракттарын теріге арналған қолданбаларда, әсіресе стафилококктармен байланысты инфекциялар кезінде баламалы емдік құрал немесе *Staphylococcus aureus* колонизациясын төмендетуге бағытталған эрадикациялық агент ретінде пайдалану мүмкіндігін

көрсетеді. Соңғы зерттеулерде *Inula* туысының кейбір өкілдері негізінде косметикалық өнімдер әзірлеу перспективасы да қарастырылған [171], соның ішінде *I. salicina*, *I. helenium* және *I. Britannica* [172]. Сонымен қатар, *I. britannica* гүлдерінен бөлінген флавоноидтардың D-галактозамен индукцияланған тышқан моделінде қартаюға қарсы әсер көрсететіні дәлелденген [173-175].

Алайда аталған бағыттарды практикалық тұрғыдан дамыту үшін бірқатар іргелі зерттеулер қажет, соның ішінде цитоуыттылықты, дермальді қауіпсіздікті және ұзақ мерзімді қолдану салдарларын бағалау.

Зерттеу барысында ең жоғары бактерияға қарсы белсенділік *Helicobacter pylori* штаммына қатысты анықталды (МИК = 0,125–0,25 мг/мл). *I. britannica* экстракттарының *H. pylori*-ге қарсы тиімділігі басқа авторлармен де расталған. Мысалы, Young Hwan және әріптестері метанолдық және этанолдық экстракттар үшін МИК мәндері 0,075–0,1 мг/мл аралығында болғанын көрсеткен [176]. Авторлар этанолдық экстракттың белсенділігі жоғары екенін атап өтіп, мұны этанолда кверцетиннің ерігіштігінің жоғары болуымен түсіндірген. Сонымен қатар, 0,1 мг/мл концентрацияда экстракттар *H. pylori* уреаза белсенділігін 20–30 % төмендеткен, бұл олардың антивируленттік стратегия құрамындағы әлеуетін айқындайды.

PyRx бағдарламасын қолдана отырып цинариннің фармакологиялық белсенділігін *in silico* әдісімен зерттеу. 4.3-бөлімде RP-HPLC/DAD әдісімен цинариннің *I. britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарындағы мөлшері тиісінше 13,96±0,10 мг/г және 11,68±0,05 мг/г болып, оның негізгі қосылыстардың бірі екені анықталды. Цинариннің артишокта (*Cynara scolymus* L.) фенолқышқылдармен бірге өт айдағыш және гепатопротекторлық әсер көрсететіні белгілі [177–179].

Цинариннің ықтимал фармакологиялық белсенділігін алдын ала бағалау үшін PyRx бағдарламасында молекулалық докинг жүргізілді. AutoDock Vina арқылы цинариннің ақуыз-нысаналармен өзара әрекеттесуі модельденіп, байланысу энергиясы (ΔG , ккал/моль) есептелді [180, 181]. ΔG мәні неғұрлым теріс болса, «лиганд–ақуыз» кешенінің тұрақтылығы соғұрлым жоғары деп бағаланды.

Зерттеуде цинариннің липидтер алмасуы, детоксикация, антиоксиданттық қорғаныс, қабыну және холестерин метаболизмімен байланысты ақуыздармен байланысуы қарастырылды [182]. Осы мақсатта PDB дерекқорынан 8PKN, 2F4B, 5KIR және 2DYN нысаналы ақуыздары таңдалып, олар туралы мәліметтер 43-кестеде келтірілді.

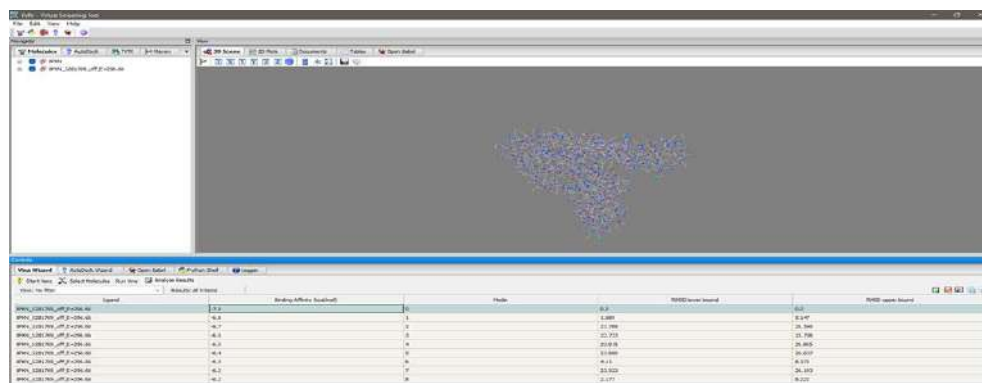
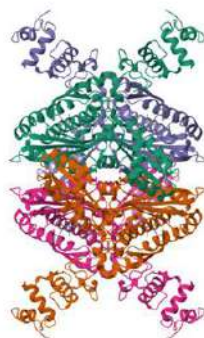
Кесте 43 – Зерттеуге алынған негізделген нысаналы ақуыздар

№	Атауы	Роль	Зерттеудің мақсаты	ID
1	2	3	4	5
1	3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктаза (HMG-CoA редуктаза)	холестерин биосинтезінің орталық ферменті; фармакологиялық тұрғыдан валидтелген нысана (стати́ндер).	Цинариннің гиполипидемиялық әсері молекулалық деңгейде бағаланып, классикалық	8PKN

43 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
			нгибиторлармен салыстырылды.	
2	PPAR- γ (пероксисома пролифераторымен белсендірілетін γ -рецептор)	липидтер мен көмірсулар алмасуын реттейтін транскрипциялық регулятор; метаболикалық синдромның негізгі нысанасы	цинариннің тежегіш емес, реттеуші әсер ету механизмін зерттеу.	2F4B
3	COX-2 (циклооксигеназа-2)	<ul style="list-style-type: none"> • қабыну үдерісінің негізгі ферменті; • фармакологиялық тұрғыдан валидтелген қабынуға қарсы нысана 	<ul style="list-style-type: none"> • цинариннің әсерінің қабынуға қарсы компонентін бағалау; • байланысуын қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (ҚҚСП / NSAIDs) салыстыра талдау 	5KIR
4	Keap1–Nrf2 сигналдық жолы	<ul style="list-style-type: none"> • жасушалық антиоксиданттық қорғаныстың орталық жүйесі; • детоксикациялаушы ферменттердің экспрессиясын реттеу. 	<ul style="list-style-type: none"> • цинариннің антиоксиданттық жауапты модуляциялау қабілетін бағалау; • тікелей ферменттерден сигналдық жолдарға көшу. 	2DYH

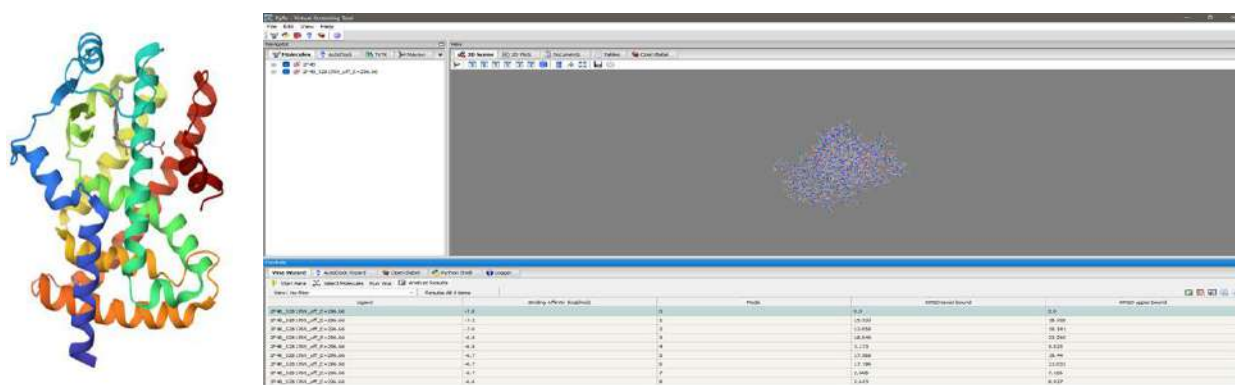
Цинариннің HMG-CoA редуктаза нысаналы ақуызымен байланысуын компьютерлік модельдеу нәтижелері 32-суретте келтірілді. PyRx бағдарламасында Binding Affinity көрсеткіші лиганд пен ақуыз арасындағы байланысу энергиясын сипаттайды: мәні неғұрлым теріс болса, «лиганд–ақуыз» кешені соғұрлым тұрақты деп бағаланады. Mode цинариннің белсенді орталықтағы кеңістіктік орналасу нұсқаларын, ал RMSD осы конформациялар арасындағы ауытқу деңгейін көрсетеді. RMSD мәнінің төмен болуы лигандтың тұрақты әрі ұқсас байланысу позицияларын білдіреді.



Сурет 32 - Цинариннің HMG-CoA редуктаза нысаналы ақуызымен байланысуы

Цинариннің HMG-CoA редуктаза нысаналы ақуызымен молекулалық докингті нәтижесінде байланысу энергиясы -7.0 ккал/моль болатын конформация анықталды, бұл өзара әрекеттесудің ықтимал тұрақты әрі энергетикалық тұрғыдан тиімді екенін көрсетеді. RMSD мәндері молекуланың ең ықтимал орналасу позициялары эталондық қалыпқа жақын екенін көрсетті, бұл алынған нәтижелердің сенімділігін растайды [183]. Мұндай көрсеткіштер цинариннің ақуыздың белсенді орталығымен тиімді байланыса алатынын және оның биологиялық функциясына ықпал етуі мүмкін екенін болжауға мүмкіндік береді.

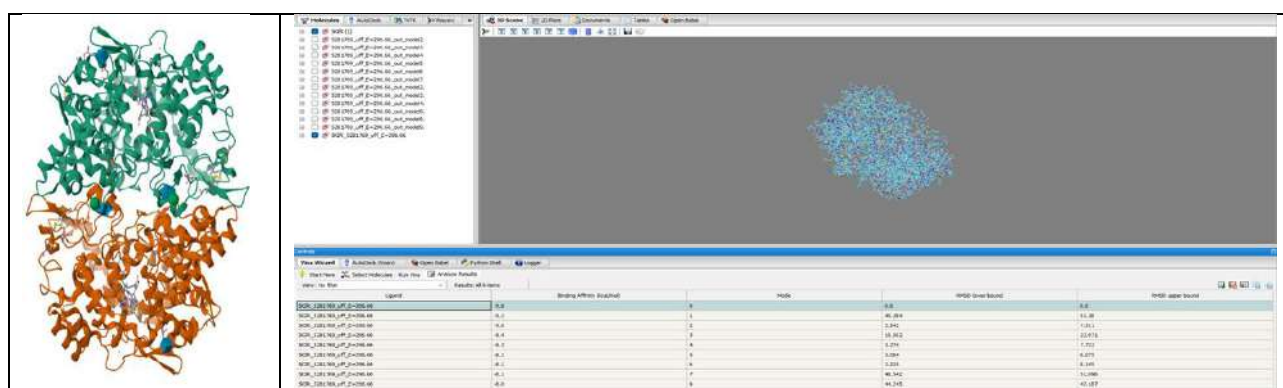
Цинариннің PPAR- γ нысаналы ақуызымен байланысу мүмкіндігі бойынша алынған компьютерлік моделдеу нәтижелері 33 - суретте келтірілген.



Сурет 33 – Цинариннің PPAR- γ нысаналы ақуыздарымен байланысуы

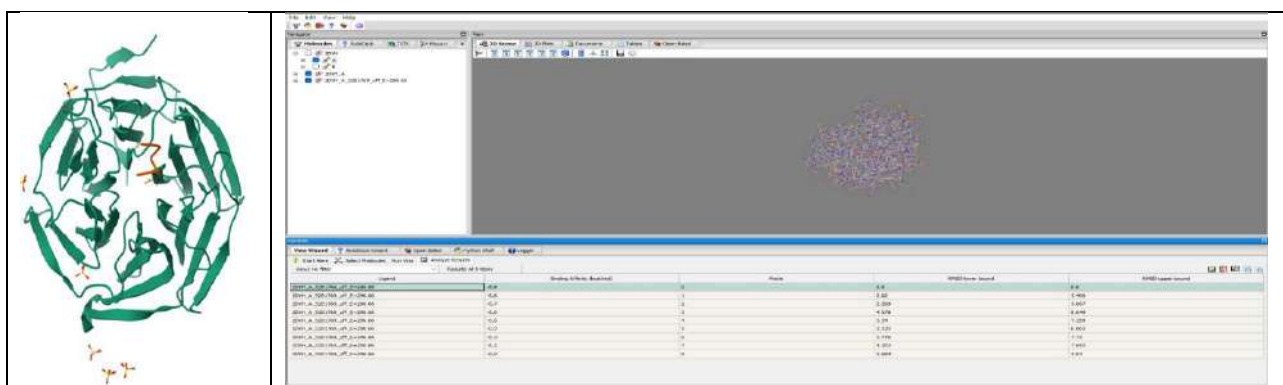
Цинариннің PPAR- γ нысаналы ақуызымен байланысуы HMG-CoA редуктазамен салыстырғанда тұрақтырақ болды: байланысу энергиясы $-7,8$ ккал/моль құрады. Бұл белсенді орталыққа жоғары аффинділікті көрсетеді. Алайда RMSD мәндерінің өзгергіштігі цинариннің бірнеше конформацияда орналасуы мүмкін екенін көрсетіп, биологиялық маңызды ориентацияны нақтылау үшін қосымша талдауды қажет етеді.

Цинариннің COX-2 нысаналы ақуызымен байланысуын компьютерлік модельдеу нәтижелері 34-суретте келтірілді.



Үшінші докинг барысында цинарин нысаналы ақуызға жоғары аффинділік көрсетті, байланысу энергиясы - 9,8 ккал/моль құрады, бұл алдыңғы зерттеулермен салыстырғанда айтарлықтай жоғары көрсеткіш болып табылады. Жетекші конформациялар үшін RMSD мәндерінің төмен болуы лиганд позасының белсенді орталықта тұрақты екенін көрсетеді. Бұл деректер цинариннің берілген молекулалық нысанамен тиімді өзара әрекеттесу ықтималдығының жоғары екенін айғақтайды және оның ақуыздың биологиялық функциясына айқын әсер етуі мүмкін деген гипотезаны қолдайды.

Цинариннің Keap1/Nrf2 нысаналы ақуызымен байланысу мүмкіндігі бойынша алынған компьютерлік моделдеу нәтижелері 35 - суретте келтірілген.



Сурет 35 - Цинариннің Keap1/Nrf2 нысаналы ақуызымен байланысуы

PyRx/AutoDock Vina бағдарламасы арқылы жүргізілген молекулалық докинг нәтижелері цинариннің фармакологиялық маңызы бар нысаналы ақуыздармен тұрақты кешен түзе алатынын көрсетті. Байланысу энергиясының теріс мәндері және RMSD көрсеткіштерінің қолайлы деңгейі «лиганд–ақуыз» кешендерінің тұрақтылығын растады [184].

Ең жоғары аффинділік COX-2 ақуызымен байқалды, мұнда байланысу энергиясы -9,8 ккал/моль болды. Бұл цинариннің қабынуға қарсы әсер көрсету ықтималдығын негіздейді. PPAR-γ рецепторымен байланысу энергиясы -7,8 ккал/моль құрап, оның липидтер мен көмірсулар алмасуын реттеуге қатысу мүмкіндігін көрсетті [185]. HMG-CoA редуктазамен өзара әрекеттесу кезінде байланысу энергиясы -7,0 ккал/моль болды, бұл цинариннің холестерин биосинтезіне әсер етуі және гипополидемиялық әлеуеті бар екенін болжауға мүмкіндік береді. Keap1/Nrf2 сигналдық жүйесімен байланысу энергиясы -6,8 ккал/моль құрап, цинариннің антиоксиданттық қорғаныс механизмдерін модуляциялау қабілетін көрсетеді.

Алынған нәтижелер цинариннің қабынуға қарсы, гипополидемиялық, гепатопротекторлық, антиоксиданттық және метаболизмді реттеуші әсерлерінің ықтимал молекулалық механизмдерін негіздейді [186 - 189]. Осылайша, *Inula britannica* этанолдық экстрактындағы цинарин биологиялық белсенді қосылыс ретінде әрі қарай фармакологиялық зерттеулер үшін перспективалы нысан болып табылады.

Бесінші бөлім бойынша тұжырым

Жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулер нәтижесінде *Inula britannica* экстрактысының жалпы қауіпсіздігі, аллергиялық қасиеті, антиоксиданттық және антимикробтық белсенділігі, сондай-ақ негізгі маркерлік қосылыстарының бірі - цинариннің ықтимал фармакологиялық әсерлері кешенді түрде бағаланып, ғылыми тұрғыдан негізделді.

Токсикологиялық зерттеулер дене салмағы 18–25 г аралығындағы клиникалық тұрғыдан сау ақ тышқандарда жүргізілді. Жануарлар бақылау, жедел уыттылық және созылмалы уыттылық топтарына бөлінді. Тәжірибелік топтарға *Inula britannica* экстракты 500, 2000 және 5000 мг/кг дозаларда пероральды жолмен енгізілді. Жедел уыттылықты бағалау 14 тәулік бойы, ал созылмалы уыттылықты зерттеу 30 тәулік бойы жүргізілді. Әрбір топта 5 жануардан зерттеліп, барлық дозаларда өлген жануарлар саны 0 болды. Тәжірибе барысында айқын интоксикация белгілері, мінез-құлықтың бұзылыстары, қозғалыс белсенділігінің төмендеуі, азық пен суды тұтынудың өзгеруі және дене салмағы динамикасының клиникалық маңызды ауытқулары тіркелген жоқ.

Бүйрек, бауыр және жүрек тіндеріне жүргізілген гистоморфологиялық зерттеу нәтижелері экстракттың өмірлік маңызды ағзаларда айқын құрылымдық зақымданулар тудырмайтынын көрсетті. 500 және 2000 мг/кг дозаларда бүйрек шумақтары мен өзекшелерінің құрылымы, бауыр тінінің архитектурасы және миокардтың морфологиялық тұтастығы сақталды. 5000 мг/кг дозада бүйрек өзекшелік эпителийінде, гепатоциттерде және кардиомиоциттерде әлсіз айқындалған жекелеген дистрофиялық өзгерістер байқалғанымен, олар некроз, айқын қабынулық инфильтрация, интерстициялық ісіну немесе тін архитектурасының бұзылуымен қатар жүрмеді. Өлім жағдайларының тіркелмеуіне байланысты LD₅₀ мәнін анықтау мүмкін болмады, бұл экстракттың төмен уыттылық деңгейін дәлелдейді. OECD жіктемесіне сәйкес *Inula britannica* экстракты V уыттылық класына жатқызылып, «іс жүзінде уытты емес» зат ретінде сипатталды.

Аллергиялық қасиеттерді бағалау теңіз шошқаларында иммундық кешендер реакциясы арқылы жүргізілді. Тәжірибеде 6 жануардан тұратын екі топ қолданылды. Сенсбилизация кезеңінде препараттың терапиялық дозасы және оның 10 есе жоғары дозасы 6 күндік аралықпен 5 рет тері астына енгізілді. Соңғы сенсбилизациялық дозадан кейін 10 күн өткен соң жануарлардың қырқылған терісіне 0,5 мл зерттелетін экстракт енгізілді. Бақылау ретінде тазартылған су қолданылды. Зерттеу нәтижесінде жануарлардың жалпы жағдайында өзгерістер, жергілікті патологиялық реакциялар, гиперемия, ісіну немесе тітіркену белгілері байқалмады. Бұл *Inula britannica* экстрактысының аллергиялық және сенсбилизациялаушы қасиет көрсетпейтінін дәлелдейді.

Фармакологиялық белсенділікті бағалау барысында *Inula britannica* метанолдық және этанолдық экстракттарының антиоксиданттық белсенділігі FRAP және DPPH әдістері арқылы зерттелді. Нәтижелер M±SD түрінде берілді, тәжірибе үш қайталауда жүргізілді (n=3). DPPH әдісі бойынша метанолдық экстракттың антиоксиданттық белсенділігі 19,78±0,12 мг GAE/г, RSD 0,60 % құрады, ал этанолдық экстрактта бұл көрсеткіш 15,56±0,24 мг GAE/г, RSD 1,56

% болды. FRAP әдісі бойынша метанолдық экстракт $5,07 \pm 0,18$ ммоль $Fe^{2+}/г$, RSD 3,46 % белсенділік көрсетсе, этанолдық экстрактта бұл көрсеткіш $0,39 \pm 0,01$ ммоль $Fe^{2+}/г$, RSD 3,00 % деңгейінде анықталды. Айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан мәнді болды ($p < 0,05$). Метанолдық экстракт жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсеткенімен, ол бұл зерттеуде өсімдік шикізатының жалпы биологиялық әлеуетін салыстырмалы бағалау мақсатында қолданылды; ал фармацевтикалық қолдану, қауіпсіздік және нормативтік талаптар тұрғысынан әрі қарайғы зерттеулер үшін этанолдық экстракт негізгі дәрілік нысан ретінде қарастырылды.

Антимикробтық белсенділікті зерттеу нәтижесінде екі экстракттың да грам-оң бактерияларға қатысты белсенділігі грам-теріс бактериялар мен ашытқы саңырауқұлақтарына қарағанда айқынырақ екені анықталды. Барлық зерттелген грам-оң бактериялар үшін минималды ингибирлеуші концентрация негізінен 2 мг/мл деңгейінде болды. *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 үшін метанолдық және этанолдық экстракттарда МИК/МБК 2/2 мг/мл, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 үшін сәйкесінше 2/4 және 2/2 мг/мл, *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-1707 үшін 2/4 және 2/4 мг/мл, *Bacillus cereus* ATCC 10876 үшін 2/2 және 2/2 мг/мл болды. *Clostridioides difficile* ATCC 43593 штамына қатысты метанолдық экстрактта МИК/МБК 2/4 мг/мл, этанолдық экстрактта 4/4 мг/мл деңгейінде анықталды. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 және ATCC 51299 штамдарына қатысты екі экстрактта да МИК 2 мг/мл, ал МБК 16 мг/мл болды, бұл аталған штамдарға қатысты бактерицидтік әсер үшін жоғары концентрация қажет екенін көрсетті.

Грамм-теріс бактерияларға қатысты экстракттардың белсенділігі салыстырмалы түрде төмен болды. *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 және *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 штамдары үшін екі экстрактта да МИК/МБК 16/16 мг/мл деңгейінде анықталды. *Listeria monocytogenes* ATCC 19115 үшін метанолдық экстрактта МИК 16 мг/мл, МБК >16 мг/мл, ал этанолдық экстрактта МИК/МБК 16/16 мг/мл болды. *Campylobacter jejunii* ATCC 33560 штамына қатысты екі экстрактта да МИК/МБК 8/8 мг/мл деңгейінде тіркелді. Ең жоғары сезімталдық *Helicobacter pylori* ATCC 43504 штамына қатысты байқалды: метанолдық экстракт үшін МИК 0,25 мг/мл, ал этанолдық экстракт үшін МИК 0,125 мг/мл болды. Бұл көрсеткіштер *H. pylori* штамына қарсы *Inula britannica* экстракттарының перспективалы белсенділігін дәлелдейді.

Ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарға қатысты экстракттар орташа белсенділік көрсетті. *Candida albicans* ATCC 10231 үшін метанолдық және этанолдық экстракттарда МИК/МБК 8/16 мг/мл, *Candida glabrata* ATCC 90030 үшін 16/16 мг/мл болды. *Candida auris* CDC В11903 штамына қатысты метанолдық экстрактта МИК/МБК 16/16 мг/мл, ал этанолдық экстрактта 8/16 мг/мл деңгейінде анықталды. Бұл нәтижелер экстракттардың ашытқы саңырауқұлақтарына қатысты орташа фунгистатикалық белсенділікке ие екенін көрсетеді.

In silico молекулалық модельдеу нәтижелері цинариннің фармакологиялық тұрғыдан маңызды бірнеше нысаналы ақуыздармен өзара әрекеттесе алатынын

көрсетті. Цинариннің мөлшері алдыңғы фитохимиялық зерттеулерде метанолдық экстрактта $13,96 \pm 0,10$ мг/г, ал этанолдық экстрактта $11,68 \pm 0,05$ мг/г деңгейінде анықталған. PyRx/AutoDock Vina бағдарламасы арқылы жүргізілген молекулалық докинг нәтижесінде HMG-CoA редуктазамен байланысу энергиясы $-7,0$ ккал/моль, PPAR- γ рецепторымен $-7,8$ ккал/моль, COX-2 ақуызымен $-9,8$ ккал/моль, ал Keap1-Nrf2 сигналдық жолының нысанасымен $-6,8$ ккал/моль болды. Ең жоғары аффинділік COX-2 ақуызына қатысты анықталды, бұл цинариннің қабынуға қарсы әсер көрсету ықтималдығын негіздейді. HMG-CoA редуктаза және PPAR- γ рецепторымен байланысуы оның гиполипидемиялық және метаболизмді реттеуші әсерлерін, ал Keap1-Nrf2 жүйесімен өзара әрекеттесуі антиоксиданттық қорғаныс механизмдерін модуляциялау мүмкіндігін көрсетеді.

Осылайша, жүргізілген клиникаға дейінгі және биологиялық зерттеулер *Inula britannica* L. экстрактысының қауіпсіздік профилі қолайлы екенін, оның 500–5000 мг/кг дозаларда айқын уытты және аллергиялық әсер көрсетпейтінін, сондай-ақ антиоксиданттық және микробқа қарсы белсенділікке ие екенін дәлелдеді. Метанолдық экстракт антиоксиданттық белсенділігі бойынша жоғары көрсеткіштер көрсеткенімен, фармацевтикалық қолдану үшін нормативтік және технологиялық тұрғыдан этанолдық экстракт негізгі дәрілік нысан ретінде таңдалды. Алынған деректер *Inula britannica* этанолдық экстрактын әрі қарай фармакологиялық зерттеулер жүргізу және дәрілік препараттар әзірлеу үшін перспективалы табиғи дәрілік нысан ретінде қарастыруға ғылыми негіз қалыптастырады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген кешенді ғылыми зерттеу нәтижесінде *Inula britannica* L. және *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. өсімдіктерінің фармакогностикалық, фитохимиялық, технологиялық және фармакологиялық қасиеттері жан-жақты зерттеліп, олардың дәрілік өсімдік шикізаты және перспективалы фармацевтикалық субстанция көзі ретіндегі ғылыми негізі қалыптастырылды.

Әдеби-аналитикалық шолу нәтижелері *Inula* L. туысына шамамен 100-ге жуық түр кіретінін, ал Қазақстан флорасында 12 түрі таралғанын көрсетті. Бұл олардың кең таралуын және әртүрлі табиғи-климаттық жағдайларға жоғары бейімделгіштігін дәлелдейді. Морфологиялық және экологиялық талдау нәтижелері зерттелген түрлердің айқын айырмашылықтарын анықтауға мүмкіндік берді: *I. britannica* кең таралған және экологиялық икемділігі жоғары түр ретінде сипатталса, *I. caspica* шектеулі ареалда, негізінен сортаң топырақтарда өсетін, тар бейімделген түр ретінде анықталды.

Далалық зерттеулер барысында өсімдік шикізаты табиғи популяциялардан экологиялық талаптарды сақтай отырып жиналып, өңдеу және сақтау үдерістері GACP қағидаларына сәйкес ұйымдастырылды. Шикізатты ұсақтау 3,0–5,0 мм фракцияға дейін жүргізіліп, сақтау шарттары 25 ± 2 °C температурада және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта қамтамасыз етілді.

Макро- және микроскопиялық зерттеулер нәтижесінде зерттелген түрлердің сенімді диагностикалық белгілері анықталды. *Inula britannica* өсімдігінде морфометриялық көрсеткіштердің салыстырмалы тұрақтылығы байқалса (жапырақ ұзындығы $2,3 \pm 0,2$ см, жапырақ саны 16–20 дана, гүл себетінің диаметрі 2–4 см), *Inula caspica* түрінде бұл көрсеткіштердің экологиялық факторларға байланысты өзгергіштігі анықталды. Микроанатомиялық зерттеулер эпидермис, мезофилл және өткізгіш ұлпалардың даму деңгейінде түрлік айырмашылықтардың бар екенін көрсетті.

Фитохимиялық зерттеулер нәтижесінде екі түрдің де көпкомпонентті химиялық құрамға ие екендігі дәлелденді. *I. britannica* құрамында фенолды қосылыстар ($5,89 \pm 0,16\%$), полисахаридтер ($3,67 \pm 0,25\%$) және илік заттар ($3,79 \pm 0,07\%$) басым болса, *I. caspica* құрамында каротиноидтар ($3,47 \pm 0,11\%$) мен кумариндер ($0,94 \pm 0,24\%$) жоғары деңгейде анықталды. Сонымен қатар, минералдық элементтердің (K – $17,04 \pm 1,3$ мг/кг; Ca – $20,11 \pm 1,2$ мг/кг; Fe – $58,43 \pm 5,3$ мг/кг) және 20 аминқышқылдың болуы олардың биологиялық құндылығын арттырады.

Стандарттау нәтижелері зерттелген шикізаттың фармакопоялық талаптарға толық сәйкес келетінін көрсетті: ылғалдылық $\leq 4,21\%$, жалпы күл $\leq 11,32\%$, қышқылда ерімейтін күл $\leq 1,69\%$. Ауыр металдар (Pb $\leq 0,137$ мг/кг, Cd $\leq 0,059$ мг/кг) және радионуклидтер мөлшері рұқсат етілген шектерден аспады, ал микробиологиялық зерттеулерде *Escherichia coli* анықталмады. Тұрақтылық зерттеулері шикізаттың 24 ай бойы сапалық көрсеткіштерін сақтайтынын дәлелдеп, сақтау мерзімі 2 жыл деп негізделді.

Экстракциялық зерттеулер нәтижесінде биологиялық белсенді заттарды алудың тиімді әдісі ретінде ультрадыбыстық мацерация анықталды. Бұл әдіс

экстрактивті заттардың шығымын шамамен 2 есе арттырып, үдеріс ұзақтығын 48 сағаттан 90 минутқа дейін қысқартуға мүмкіндік берді. Ең жоғары шығым 70–96% этанол қолданғанда тіркелді (*I. britannica* – 33,24–33,45%, *I. caspica* – 32,09–32,15%). GC-MS талдауы *I. britannica* құрамында фармакологиялық тұрғыдан маңызды сесквитерпенді лактондардың жоғары мөлшерін анықтады (1-О-ацетилбританнилактон – 27,60%, ацетилнеобританнилактон – 22,05%).

Осы нәтижелер негізінде *Inula britannica* L. өсімдік шикізатынан стандартталған құрғақ экстракт алу технологиясы әзірленіп, өндірістік жағдайда валидацияланды. Технологиялық үдерістің оңтайлы параметрлері анықталды (70% этанол, 1:10 қатынас, 40 кГц, 3×30 мин, 23–25 °С), ал процестің тұрақтылығы статистикалық көрсеткіштермен расталды ($C_p=1,45-2,30$; $C_{pk}=1,42-2,78$; $RSD \leq 1\%$).

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы мен практикалық маңыздылығы Қазақстан Республикасының пайдалы модельге арналған №10800 патентімен расталды (19.03.2025 ж.). Аталған патент *Inula britannica* L. өсімдік шикізатынан сығынды алу тәсіліне берілген және ұсынылған технологияның тиімділігі мен өнеркәсіптік деңгейде қолдануға жарамдылығын дәлелдейді. Бұл әзірлеменің өндірістік енгізуге дайын екенін және отандық фармацевтикалық өндірісті дамытуға қосатын үлесінің жоғары екенін көрсетеді.

HPLC/ESI-QTOF-MS және RP-HPLC/DAD әдістері арқылы жүргізілген талдау нәтижесінде *I. britannica* экстракттарында 15 қосылыс анықталып, негізгі маркерлер ретінде цинарин (13,96±0,10 мг/г) және хлороген қышқылы (9,22±0,03 мг/г) белгіленді. Жалпы полифенолдар мөлшері 58,02±1,44 мг GAE/г, ал флавоноидтар 21,69±0,48 мг QUE/г құрап, жоғары антиоксиданттық әлеуетін көрсетті.

Клиникаға дейінгі зерттеулер нәтижесінде экстракттың қауіпсіздігі дәлелденді: 500–5000 мг/кг дозаларында уытты әсер байқалмады және OECD жіктемесі бойынша V уыттылық класына жатқызылды. Фармакологиялық зерттеулер жоғары антиоксиданттық (FRAP – 5,07±0,18 ммоль Fe²⁺/г; DPPH – 19,78±0,12 мг GAE/г) және антимикробтық белсенділікті көрсетті (МИК – 2 мг/мл; *Helicobacter pylori* үшін 0,125–0,25 мг/мл).

Техникалық-экономикалық талдау өндірістің тиімділігін растады: толық өзіндік құн 10 622 772 теңге, бірлік өнімнің құны 10 622,8 теңге, ал 30% рентабельдік кезінде минималды сату бағасы 13 809,6 теңгені құрады. Инвестициялардың өтелу мерзімі шамамен 3,3 жылды құрайды.

Қорытындылай келе, жүргізілген зерттеулер нәтижесінде *Inula britannica* негізінде жоғары биологиялық белсенділікке ие, сапасы стандартталған, қауіпсіз және тұрақты фитосубстанция әзірленді. Ұсынылған технологиялық шешімдер мен ғылыми негіздемелер отандық фармацевтикалық өндірісте жаңа дәрілік препараттарды әзірлеуге және импортты алмастыру саясатын жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Касым-Жомарт Токаев. Қазақстан халқына Жолдау «Жасанды интеллект дәуіріндегі Қазақстан: цифрлық трансформация арқылы өзекті міндеттерді шешу». – Астана, 2024. <https://www.akorda.kz> 28.11.2025.
- 2 Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2024 жылғы 12 маусымдағы № 454 қаулысы. Денсаулық сақтау инфрақұрылымын дамытудың 2024–2030 жылдарға арналған тұжырымдамасын бекіту туралы <https://adilet.zan.kz> 07.01.2026.
- 3 Қазақстан Республикасы Премьер-Министрінің 2020 жылғы 6 қазандағы № 132-р өкімі. Фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың 2020–2025 жылдарға арналған кешенді жоспарын бекіту туралы <https://adilet.zan.kz> 11.01.2026.
- 4 Pavlov N. V. et al. Phytochemical profile of *Inula britannica* from Bulgaria // Natural product communications. – 2017. – Vol. 12, №. 2. – P. 1934578X1701200201.
- 5 Adekenov S. M. et al. Биоморфология *Inula grandis schrenk* и *Inula helenium* L., их распространение и практическое значение // Қазақстан Республикасы. – Т. 2224. –72 с.
- 6 Plants of the World Online (POWO). Растения мира онлайн / Royal Botanic Gardens, Kew. – 2023. – URL: <https://powo.science.kew.org> (10.04.2026)
- 7 Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. 2007-2026. <https://www.plantarium.ru/> 09.01.2026.
- 8 Грудзинская Л. М. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана : справ. изд. – Алматы : Изд-во «Нур-Принт», 2014. – 200 с.
- 9 Байтенов М. С. Флора Казахстана. В 2-х томах. Т.2. Родовой комплекс флоры. - Алматы: Ғылым, 2001. - 280 с.
- 10 Хабалтуев, Е. Ю. Интродукция девясила высокого (*Inula helenium* L.) в Предбайкалье: особенности биологии и продуктивности : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.05. – Улан-Удэ : Бурятский государственный университет, 2006. – 150 с.
- 11 Живчиков А. И., Живчикова Р. И. Особенности агротехники девясила *Inula helenium* L. в Приморье // Дальневосточный аграрный вестник. – 2023. – Т. 17, №. 1. – С. 12-21.
- 12 Флора Казахстана – Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1956. – Т. 8. – 456 с.
- 13 Сорокопудов В., Кабанов А., Особенности интродукции представителей рода *Inula* L // BIO Web of Conferences. – EDP Sciences, 2021. – Vol. 32. – С. 01001.
- 14 Degerli S. et al. Screening of the in vitro amoebicidal activities of *Pastinaca armena* (Fisch. & CA Mey.) and *Inula oculus-christi* (L.) on *Acanthamoeba castellanii* cysts and trophozoites // Parasitology research. – 2012. – Vol. 110, №. 2. – С. 565-570.
- 15 Сорокопудов В. Н., Кабанов А. В. Опыт введения в культуру представителей рода *Inula* L // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2020. – №. 8 (161). – С. 65-68.
- 16 Gutiérrez-Larruscain D. Typification of 25 names in *Inula* (Inuleae, Asteraceae), and a new combination in *Pentanema* // *Phytotaxa*. – 2019. – Vol. 395, No. 1. – P. 17–26.

17 Костина О. В., Муравник Л. Е. Структура и химический состав железистых трихом у видов *Senecio viscosus* и *Inula helenium* (Asteraceae) // Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы: Материалы II. – 2015. – 25 с.

18 Kim H. Y. et al. *Inula britannica* fermented with probiotic *Weissella cibaria* D30 exhibited anti-inflammatory effect and increased viability in RAW 264.7 cells // Food Science and Biotechnology. – 2020. – Vol. 29. – P. 569-578.

19 Dosa G. New morphological characters on the florets of some *Inula* species (Asteraceae) // Acta Botanica Hungarica. – 2009. – Vol. 51, №. 1-2. – P. 67-74.

20 Seca A. M. et al. The genus *Inula* and their metabolites: From ethnopharmacological to medicinal uses // Journal of ethnopharmacology. – 2014. – Vol. 154, №. 2. – P. 286-310.

21 Гантус А. и др. Что позволило сесквитерпеновым лактонам попасть в клинические испытания по лечению рака // Drug discovery today. – 2010. – Vol. 15, №. 15-16. – P. 668-678.

22 Орофино Р.Л. и др. Preditores dos desfechos do berculose // Jornal Brasileiro de Pneumologia. – 2012. – Vol. 38. – P. 88-97.

23 Jiang H. L. et al. Sesquiterpenoids, alantolactone analogues, and seco-guaiene from the roots of *Inula helenium* // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67, №. 47. – P. 9193-9198.

24 Stojanović-Radić Z. et al. Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2012. – Vol. 31, №. 6. – P. 1015-1025.

25 Konishi T. et al. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium* // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2002. – Vol. 25, №. 10. – P. 1370-1372.

26 Zhang T. et al. Two new eudesmanolides from *Inula racemosa* // Journal of Asian natural products research. – 2010. – T. 12, №. 9. – P. 788-792.

27 Zhang T. Two new eudesmanolides from *Inula racemosa* // Helvetica Chimica Acta. – 2010. – Vol. 93, No. 2. – P. 368-372.

28 Qin J. J. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula hupehensis* inhibit nitric oxide production in RAW264. 7 macrophages // Planta medica. – 2012. – T. 78, №. 10. – P. 1002-1009.

29 Cheng X. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula falconeri*, a plant endemic to the Himalayas, as potential anti-inflammatory agents // European journal of medicinal chemistry. – 2011. – Vol. 46, №. 11. – P. 5408-5415.

30 Wang C. M., Jia Z. J., Zheng R. L. The effect of 17 sesquiterpenes on cell viability and telomerase activity in the human ovarian cancer cell line HO-8910 // Planta medica. – 2007. – Vol. 73, №. 02. – P. 180-184.

31 Qi J. L. et al. Sesquiterpene lactones and their anti-tumor activity from the flowers of *Inula britannica* // Letters in Drug Design & Discovery. – 2008. – Vol. 5, №. 7. – P. 433-436.

32 Cheng X. R. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula hookeri* // Planta medica. – 2012. – Vol. 78, №. 05. – P. 465-471.

- 33 Qin J. J. et al. Pseudoguaianolides and guaianolides from *Inula hupehensis* as potential anti-inflammatory agents // Journal of Natural Products. – 2011. – Vol. 74, №. 9. – P. 1881-1887.
- 34 Cheng X. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula falconeri*, a plant endemic to the Himalayas, as potential anti-inflammatory agents // European journal of medicinal chemistry. – 2011. – Vol. 46, №. 11. – P. 5408-5415.
- 35 Rozenblat S. et al. Induction of G2/M arrest and apoptosis by sesquiterpene lactones in human melanoma cell lines // Biochemical pharmacology. – 2008. – Vol. 75, №. 2. – P. 369-382.
- 36 Qin J. J. et al. Pseudoguaianolides and guaianolides from *Inula hupehensis* as potential anti-inflammatory agents // Journal of Natural Products. – 2011. – Vol. 74, №. 9. – P. 1881-1887.
- 37 Nie L. Y. et al. Sesquiterpenoids from *Inula linearifolia* inhibit nitric oxide production // Journal of Natural Products. – 2010. – Vol. 73, №. 6. – P. 1117-1120.
- 38 Lu Y. et al. *Inula japonica* extract inhibits mast cell-mediated allergic reaction and mast cell activation // Journal of Ethnopharmacology. – 2012. – Vol. 143, №. 1. – P. 151-157.
- 39 Moghadam M. H. et al. Anti-proliferative activity and apoptotic potential of britannin, a sesquiterpene lactone from *Inula aucheriana* // Natural product communications. – 2012. – Vol. 7, №. 8. – P. 1934578X1200700804.
- 40 Nie L. Y. et al. Sesquiterpenoids from *Inula linearifolia* inhibit nitric oxide production // Journal of Natural Products. – 2010. – Vol. 73, №. 6. – P. 1117-1120
- 41 Cheng X. R. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula hookeri* // Planta medica. – 2012. – Vol. 78, №. 05. – P. 465-471.
- 42 Cheng X. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula falconeri*, a plant endemic to the Himalayas, as potential anti-inflammatory agents // European journal of medicinal chemistry. – 2011. – Vol. 46, №. 11. – P. 5408-5415.
- 43 Park E. J., Kim J. Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Inula britannica* // Planta medica. – 1998. – Vol. 64, №. 08. – P. 752-754.
- 44 Qin J. J. et al. Japonicones E–L, Dimeric Sesquiterpene Lactones from *Inula japonica* Thunb // Planta medica. – 2010. – Vol. 76, №. 03. – P. 278-283.
- 45 Zeng G. Z. et al. Apoptosis inducement of bigelovin from *Inula helianthus-aquatica* on human Leukemia U937 cells // Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. – 2009. – Vol. 23, №. 6. – P. 885-891.
- 46 Zhao Y. M. et al. Chemical constituents of plants from the genus *Inula* // Chemistry and biodiversity. – 2006. – Vol. 3, №. 4. – P. 371-384.
- 47 Gökbulut A. et al. 9 β -hydroxyparthenolide esters from *Inula montbretiana* and their antiprotozoal activity // Planta medica. – 2012. – Vol. 78, №. 03. – P. 225-229.
- 48 Hu X. J. et al. Two new sesquiterpenes from *Inula salsoloides* and their inhibitory activities against NO production // Helvetica Chimica Acta. – 2011. – Vol. 94, №. 2. – P. 306-312.
- 49 Xie H. G. et al. Cytotoxic germacranolide sesquiterpene from *Inula cappa* // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2007. – Vol. 55, №. 8. – P. 1258-1260.

- 50 Wang F. Y. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula cappa* // *Phytochemistry letters*. – 2012. – Vol. 5, №. 3. – P. 639-642.
- 51 Qin J. J. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula hupehensis* inhibit nitric oxide production in RAW264// *Planta medica*. – 2012. – Vol. 78, №. 10. – P. 1002-1009.
- 52 Cheng X. R. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula hookeri* // *Planta medica*. – 2012. – Vol. 78, №. 05. – P. 465-471.
- 53 Bai N. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula britannica* and their cytotoxic and apoptotic effects on human cancer cell lines // *Journal of Natural Products*. – 2006. – Vol. 69, №. 4. – P. 531-535.
- 54 Qin J. J. et al. New sesquiterpenes from *Inula japonica* Thunb. with their inhibitory activities against LPS-induced NO production in RAW264. 7 macrophages // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, №. 48. – P. 9379-9388.
- 55 Jin H. Z. et al. New sesquiterpene dimers from *Inula britannica* inhibit NF- κ B activation and NO and TNF- α production in LPS-stimulated RAW264. 7 cells // *Planta medica*. – 2006. – Vol. 72, №. 01. – P. 40-45.
- 56 Chen C. N. et al. Isocostunolide, a sesquiterpene lactone, induces mitochondrial membrane depolarization and caspase-dependent apoptosis in human melanoma cells // *Cancer letters*. – 2007. – Vol. 246, №. 1-2. – P. 237-252.
- 57 Zhang S. D. et al. Sesquiterpenoids from *Inula racemosa* Hook. f. inhibit nitric oxide production // *Planta medica*. – 2012. – Vol. 78, №. 02. – P. 166-171.
- 58 Cheng X. R. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula hookeri* // *Planta medica*. – 2012. – Vol. 78, №. 05. – P. 465-471.
- 59 Qin J. J. et al. Japonicones E–L, Dimeric Sesquiterpene Lactones from *Inula japonica* Thunb // *Planta medica*. – 2010. – Vol. 76, №. 03. – P. 278-283.
- 60 Qin J. J. et al. Neojaponicone A, a bioactive sesquiterpene lactone dimer with an unprecedented carbon skeleton from *Inula japonica* // *Chemical Communications*. – 2011. – Vol. 47, №. 4. – P. 1222-1224.
- 61 Zhan Z. J. et al. Natural disesquiterpenoids // *Natural Product Reports*. – 2011. – Vol. 28, №. 3. – P. 594-629.
- 62 Hernández V. et al. Effects of naturally occurring dihydroflavonols from *Inula viscosa* on inflammation and enzymes involved in the arachidonic acid metabolism // *Life Sciences*. – 2007. – Vol. 81, №. 6. – P. 480-488.
- 63 Talib W. H., Zarga M. H. A., Mahasneh A. M. Antiproliferative, antimicrobial and apoptosis inducing effects of compounds isolated from *Inula viscosa* // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, №. 3. – P. 3291-3303.
- 64 Zhang H. B. et al. Flavonoids from *Inula britannica* L. inhibit injury-induced neointimal formation by suppressing oxidative-stress generation // *Journal of ethnopharmacology*. – 2009. – T. 126, №. 1. – C. 176-183.
- 65 Zhang H. B. et al. Flavonoids from *Inula britannica* reduces oxidative stress through inhibiting expression and phosphorylation of p47phox in VSMCs // *Pharmaceutical Biology*. – 2011. – Vol. 49, №. 8. – P. 815-820.
- 66 Khan A. L. et al. Secondary metabolites from *Inula britannica* L. and their biological activities // *Molecules*. – 2010. – T. 15, №. 3. – C. 1562-1577.

- 67 Zhang H. B. et al. Flavonoids from *I. britannica* reduces oxidative stress through inhibiting expression // *Pharmaceutical Biology*. – 2011. – Vol. 49, №. 8. – P. 815-820.
- 68 Qin J.-J. Pseudoguaianolides and guaianolides from *Inula hupehensis* as potential anti-inflammatory agents // *Journal of Natural Products*. – 2011. – Vol. 74. – P. 1881–1887.
- 69 Wang F. Y. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula cappa* // *Phytochemistry letters*. – 2012. – Vol. 5, №. 3. – P. 639-642.
- 70 Zou Z.M. Inositol angelates from the whole herb of *Inula cappa* // *Fitoterapia*. – 2008. – Vol. 79, No. 5. – P. 393–394.
- 71 Sharma J. et al. The treatment of jaundice with medicinal plants in indigenous communities of the Sub-Himalayan region of Uttarakhand, India // *Journal of ethnopharmacology*. – 2012. – Vol. 143, №. 1. – P. 262-291.
- 72 Wu Z. J. et al. Chemical constituents from *Inula cappa* // *Chemistry of natural compounds*. – 2010. – Vol. 46, №. 2. – P. 298-300.
- 73 Haq F., Ahmad H., Alam M. Traditional uses of medicinal plants of Nandiar Khuwarr catchment (District Battagram), Pakistan // *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2011. – Vol. 5, №. 1. – P. 39-48.
- 74 Grimaud F. Les Astéracées du Ladakh dans la médecine tibétaine // *Phytothérapie*. – 2009. – Vol. 7. – №. 5. – P. 255-261.
- 75 Vadnere G. P. et al. Effect of *Inula racemosa* root extract on various aspects of asthma // *Pharmacologyonline*. – 2009. – Vol. 2. – P. 84-94.
- 76 Mahmood, Z. A. Herbal treatment for cardiovascular disease: the evidence-based therapy // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 23, No. 1. – P. 119–124.
- 77 Sharma H. et al. Utilization of Ayurveda in health care: an approach for prevention, health promotion, and treatment of disease. Part 1—Ayurveda, the science of life // *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. – 2007. – Vol. 13, №. 9. – P. 1011-1020.
- 78 Mangathayaru K. et al. Modulatory effect of *Inula racemosa* Hook. f.(Asteraceae) on experimental atherosclerosis in guinea-pigs // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 61, №. 8. – P. 1111-1118.
- 79 Krishnaraju A. V. et al. Assessment of bioactivity of Indian medicinal plants using brine shrimp (*Artemia salina*) lethality assay // *Int J Appl Sci Eng*. – 2005. – Vol. 3, №. 2. – P. 125-34.
- 80 Xu L. W., Shi Y. P. Sesquiterpenoids from *Inula racemosa* // *Journal of Asian natural products research*. – 2011. – Vol. 13, №. 06. – P. 570-574.
- 81 Goetz P. Traitement des troubles de la libido masculine // *Phytothérapie*. – 2006. – Vol. 4, №. 1. – P. 9-14.
- 82 Hu X. J. et al. Two new sesquiterpenes from *Inula salsoloides* and their inhibitory activities against NO production // *Helvetica Chimica Acta*. – 2011. – Vol. 94, №. 2. – P. 306-312.
- 83 Yan L. et al. Three New Phenylpropanoids from *Inula nervosa* Wall // *Helvetica Chimica Acta*. – 2010. – Vol. 93, №. 7. – P. 1418-1421.

84 Zeng G. Z. et al. Apoptosis inducement of bigelovin from *Inula helianthus-aquatica* on human Leukemia U937 cells // *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. – 2009. – Vol. 23, №. 6. – P. 885-891.

85 Xaba V. M. Pharmacological screening of traditional medicinal plants used against skin ailments in the Free State, South Africa : дис. ... магистра наук. – Qwaqwa : University of the Free State, 2016. – 120 p.

86 Al-Gammal S. Y. Elecampane and Job's disease // *Journal of Indian Medical Heritage*. – 1998. – Vol. 28, №. 1. – P. 7-12.

87 Jarić S. et al. Phytotherapy in medieval Serbian medicine according to the pharmacological manuscripts of the Chilandar Medical Codex (15–16th centuries) // *Journal of ethnopharmacology*. – 2011. – Vol. 137, №. 1. – P. 601-619.

88 Sochor J. et al. Mathematical evaluation of the amino acid and polyphenol content and antioxidant activities of fruits from different apricot cultivars // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16, №. 9. – P. 7428-7457.

89 Ram A. et al. Medicinal plants useful for treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Current status and future perspectives // *Fitoterapia*. – 2011. – Vol. 82, №. 2. – P. 141-151.

90 Huo Y. et al. HPLC determination and NMR structural elucidation of sesquiterpene lactones in *Inula helenium* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2010. – Vol. 51, №. 4. – P. 942-946.

91 Grimaud F. Les Astéracées du Ladakh dans la médecine tibétaine // *Phytothérapie*. – 2009. – Vol. 7, №. 5. – P. 255-261.

92 Menković N. et al. Ethnobotanical study on traditional uses of wild medicinal plants in Prokletije Mountains (Montenegro) // *Journal of ethnopharmacology*. – 2011. – Vol. 133, №. 1. – P. 97-107.

93 Šarić-Kundalić B. et al. Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and Herzegovina // *Journal of ethnopharmacology*. – 2010. – Vol. 131, №. 1. – P. 33-55.

94 Ibadullayeva S. J. et al. Medicinal plants of Azerbaijan flora used in the treatment of certain diseases // *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 4, №. 8. – P. 545-548.

95 Ghedira K. *Inula helenium* L. (Asteraceae) aunée // *Phytothérapie*. – 2011. – Vol. 9, No. 3. – P. 176–179.

96 Fontana G. et al. Sesquiterpene compounds from *Inula viscosa* // *Natural Product Research*. – 2007. – Vol. 21, №. 9. – P. 824-827.

97 Aşkin Çelik T., Aslantürk Ö. S. Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of *Inula viscosa* leaf extracts with Allium test // *BioMed Research International*. – 2010. – Vol. 2010, №. 1. – P. 189252.

98 Musthaba S. M. et al. Fast analysis and validation of rutin in anti-psoriatic ayurvedic formulation by HPLC // *Journal of liquid chromatography & related technologies*. – 2011. – Vol. 34, №. 6. – P. 446-455.

99 Saad B. *Greco-Arab and Islamic herbal medicine: traditional system, ethics, safety, efficacy, and regulatory issues*. – Chichester : John Wiley & Sons, 2011. – 448 p.

- 100 Palevitch, D. *Medicinal Plants of the Holy Land*. – Tel Aviv : Tammuz, 1991. – Vol. 1–2. – 300 p.
- 101 Hmamouchi M. et al. Chemical and antimicrobial properties of essential oils of five Moroccan Pinaceae // *Journal of Essential Oil Research*. – 2001. – Vol. 13, №. 4. – P. 298-302.
- 102 Tahraoui A. et al. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province) // *Journal of ethnopharmacology*. – 2007. – Vol. 110, №. 1. – P. 105-117.
- 103 Eddouks M. et al. L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc // *Phytothérapie*. – 2007. – Vol. 5, №. 4. – P. 194-203.
- 104 Kaileh M. et al. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity // *Journal of ethnopharmacology*. – 2007. – Vol. 113, №. 3. – P. 510-516.
- 105 Passalacqua N. G., Guarrera P. M., De Fine G. Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy) // *Fitoterapia*. – 2007. – Vol. 78, №. 1. – P. 52-68.
- 106 Musthaba S. M. et al. Fast analysis and validation of rutin in anti-psoriatic ayurvedic formulation by HPLC // *Journal of liquid chromatography & related technologies*. – 2011. – Vol. 34, №. 6. – P. 446-455.
- 107 Khan M. et al. Alantolactone induces apoptosis in glioblastoma cells via GSH depletion, ROS generation, and mitochondrial dysfunction // *IUBMB life*. – 2012. – Vol. 64, №. 9. – P. 783-794.
- 108 Nam K. W. et al. Nuclear factor kappaB-mediated down-regulation of adhesion molecules: possible mechanism for inhibitory activity of bigelovin against inflammatory monocytes adhesion to endothelial cells // *Journal of ethnopharmacology*. – 2009. – Vol. 123, №. 2. – P. 250-256.
- 109 Gong H. Q. et al. Sesquiterpenoids from the aerial parts of *Inula japonica* // *Helvetica Chimica Acta*. – 2011. – Vol. 94, №. 7. – P. 1269-1276.
- 110 Liu S. et al. Studies on 1-O-acetylbritannilactone and its derivative, (2-O-butylxime-3-phenyl)-propionyl-1-O-acetylbritannilactone ester // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – Vol. 14, №. 5. – P. 1101-1104.
- 111 Zhao Y. M. et al. Chemical constituents of plants from the genus *Inula* // *Chemistry and biodiversity*. – 2006. – Vol. 3, №. 4. – P. 371-384.
- 112 Merghoub N. Cytotoxic effect of some Moroccan medicinal plant extracts on human cervical cell lines // *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2009. – Vol. 3, No. 12. – P. 1045–1050.
- 113 Oskay M. Activity of some plant extracts against multi-drug resistant human pathogens // *African Journal of Biotechnology*. – 2009. – Vol. 8, No. 12. – P. 2611–2616.
- 114 Ben Sassi A. et al. Antiviral activity of some Tunisian medicinal plants against Herpes simplex virus type 1 // *Natural Product Research*. – 2008. – Vol. 22, №. 1. – P. 53-65.

115 Talib W. H., Mahasneh A. M. Antiproliferative activity of plant extracts used against cancer in traditional medicine // *Scientia pharmaceutica*. – 2010. – Vol. 78, №. 1. – 33 p.

116 Ma L. et al. The effects of lupeol from the petroleum ether extract of *Inula britannica* on the biological and enzyme activity of *Tetranychus cinnabarinus* // *Information Technology and Agricultural Engineering*. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. - 2012. - P. 557-564.

117 Yamashita Y. et al. HSP70 inducers from Chinese herbs and their effect on melanin production // *Experimental dermatology*. – 2010. – Vol. 19, №. 8. – P. e340-e342.

118 Wang J. et al. Inhibitory activity of Chinese herbal medicines toward histamine release from mast cells and nitric oxide production by macrophage-like cell line, RAW 264.7 // *Journal of natural medicines*. – 2006. – Vol. 60, №. 1. – P. 73-77.

119 Park Y. N. et al. Alleviation of OVA-induced airway inflammation by flowers of *Inula japonica* in a murine model of asthma // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. – 2011. – Vol. 75, №. 5. – P. 871-876.

120 Cha M. R. et al. Cytotoxic activity of the *Inula japonica* extracts against several human cancer cell lines in vitro // *Korean Journal of Pharmacognosy*. – 2006. – Vol. 37, №. 3. – P. 130-135.

121 Csupor-Löffler B. et al. Antiproliferative activity of Hungarian Asteraceae species against human cancer cell lines. Part II // *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. – 2009. – Vol. 23, №. 8. – P. 1109-1115.

122 Thapliyal, S. T. Antiinflammatory activity of *Inula cuspidata* leaf extract // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2011. – Vol. 2, No. 8. – P. 2077–2080.

123 Gebre-Mariam T. et al. Antiviral activities of some Ethiopian medicinal plants used for the treatment of dermatological disorders // *Journal of ethnopharmacology*. – 2006. – Vol. 104, №. 1-2. – P. 182-187.

124 Kunduhoglu B., Pilatin S., Caliskan F. Antimicrobial screening of some medicinal plants collected from Eskisehir, Turkey // *Fresenius Environmental Bulletin*. – 2011. – Vol. 20, №. 4. – P. 945-952.

125 Khan A. L. et al. Elemental allelopathy and antifungal activities of *Inula falconeri* from Himalaya Pakistan // *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B-Soil & Plant Science*. – 2010. – Vol. 60, №. 6. – P. 552-559.

126 Attard E. In vitro immunomodulatory activity of various extracts of Maltese plants from the Asteraceae family // *Central European Journal of Biology*. – 2009. – Vol. 4, No. 4. – P. 521–527.

127 Abu-Dahab R., Afifi F. Antiproliferative activity of selected medicinal plants of Jordan against a breast adenocarcinoma cell line (MCF7) // *Scientia Pharmaceutica*. – 2007. – Vol. 75, №. 3. – P. 121-146.

128 Omezzine F. Allelopathic potential of *Inula graveolens* on crops and weeds // *Allelopathy Journal*. – 2011. – Vol. 28, No. 1. – P. 77–88.

- 129 Guinoiseau E. et al. Cellular effects induced by *Inula graveolens* and *Santolina corsica* essential oils on *Staphylococcus aureus* // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2010. – Vol. 29, №. 7. – P. 873-879.
- 130 Urban J. et al. *In vitro* anthelmintic effects of medicinal plants used in Czech Republic // Pharmaceutical Biology. – 2008. – Vol. 46, №. 10-11. – P. 808-813.
- 131 Wojcikowski K. et al. An *in vitro* investigation of herbs traditionally used for kidney and urinary system disorders: potential therapeutic and toxic effects // Nephrology. – 2009. – Vol. 14, №. 1. – P. 70-79.
- 132 Stojanović-Radić Z. et al. *Antistaphylococcal activity of Inula helenium L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage* // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2012. – Vol. 31, №. 6. – P. 1015-1025.
- 133 Stanojević D. et al. *In vitro* synergistic antibacterial activity of *Helichrysum arenarium*, *Inula helenium*, *Cichorium intybus* and some preservatives // Ital. J. Food Sci. – 2010. – Vol. 22, №. 2. – P. 210-216.
- 134 Mangathayaru K. et al. Modulatory effect of *Inula racemosa* Hook. f.(*Asteraceae*) on experimental atherosclerosis in guinea-pigs // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2009. – T. 61, №. 8. – С. 1111-1118.
- 135 Ojha S. et al. Effect of *Inula racemosa* root extract on cardiac function and oxidative stress against isoproterenol-induced myocardial infarction // Indian Journal of Biochemistry and Biophysics. – 2011. – Vol. 48, №. 1. – 22 p.
- 136 Vadnere G. P. et al. Effect of *Inula racemosa* root extract on various aspects of asthma // Pharmacologyonline. – 2009. – Vol. 2. – P. 84-94.
- 137 Stojakowska A., Michalska K., Malarz J. Simultaneous quantification of eudesmanolides and thymol derivatives from tissues of *Inula helenium* and *I. royleana* by reversed-phase high-performance liquid Chromatography // Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques. – 2006. – Vol. 17, №. 3. – P. 157-161.
- 138 Ouari S., Benzidane N. Chemical composition, biological activities, and molecular mechanism of *Inula viscosa* L. bioactive compounds: A review // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2024. –Vol. 397, №. 6. – P. 3857-3865.
- 139 Государственная фармакопея Республики Казахстан.– Алматы: Изд. дом «Жибек жолы», 2009. - Т. 1. - 226 с.
- 140 Фармакопея Евразийского экономического союза : Т. 1. Ч. 1 / Евразийская экономическая комиссия. — Москва : Евразийская экономическая комиссия, 2020. - 584 с.
- 141 Мухитдинов Н.М., Бегенов Ә.Б., Айдосова С.С. Өсімдіктер морфологиясы және анатомиясы. - Алматы: Қазақ Университеті, 2001. – 274 б.
- 142 Уранов А. А. Онтогенез и возрастной состав популяций (вместо предисловия) // Онтогенез и возрастной состав популяций цветковых растений. - М., 1967. – С. 3-8.
- 143 Зайцев Г.Н. Методика биометрических расчетов. – М.: Наука, 1973. - 250 с.
- 144 Чучалин В.С., Келус Н.В. Технология получения экстракционных фитопрепаратов: учебное пособие. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2019. – 198 с.

145 Svečnjak L. et al. Mediterranean propolis from the adriatic sea islands as a source of natural antioxidants: Comprehensive chemical biodiversity determined by GC-MS, FTIR-ATR, UHPLC-DAD-QqTOF-MS, DPPH and FRAP assay // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9, №. 4. – P. 337.

146 EUCAST. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents // *Clin Microbiol Infec.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1-7.

147 Okńczyc P. et al. Phytochemical profiles and antimicrobial activity of selected *Populus* spp. bud extracts // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, №. 2. – P. 437.

148 Рахимов К. Д. Создание лекарственного средства с противовирусной активностью // *Известия ВУЗов (Кыргызстан)*. – 2013. – №. 1. – С. 60-62.

149 Азарова А. В. Фармакогностическое изучение девясила иволистного : дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.02. – Курск : Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 2014. – 150 с.

150 Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің 2015 жылғы 25 тамыздағы № 680 бұйрығы «Дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеу қағидалары» // Қазақстан Республикасының ресми газеті. – 2015. – Б. 165–166.

151 Кожанова К.К., Ибадуллаева А.А. Британ андызы *Inula britannica* L. дәрілік өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін анықтау // *Фармация Казахстана*. - 2020. - №4. - С. 22-23.

152 Bai N. et al. Sesquiterpene lactones from *Inula britannica* and their cytotoxic and apoptotic effects on human cancer cell lines // *Journal of Natural Products*. – 2006. – Vol. 69, №. 4. – P. 531-535.

153 Rafi M. M. et al. A sesquiterpenelactone from *Inula britannica* induces anti-tumor effects dependent on Bcl-2 phosphorylation // *Anticancer Research*. – 2005. – vol. 25, №. 1A. – P. 313-318.

154 Qi R. Y. et al. Sesquiterpenoids from *Inula britannica* and their potential effects against triple-negative breast cancer cells // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, №. 16. – 5230 p.

155 Hakkou Z. et al. Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic extract of *Inula viscosa*: Biological evaluation and POM analysis of cynarin, chlorogenic acid as potential hypertensive // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 93. – P. 62-69.

156 Thang N. Q. et al. Extraction of cynarine and chlorogenic acid from *Artichoke leaves* (*Cynara scolymus* L.) and evaluation of antioxidant activity, antibacterial activity of extract // *Vietnam Journal of Chemistry*. – 2022. – Vol. 60, №. 5. – P. 571-577.

157 Topal M. et al. Antioxidant, antiradical, and anticholinergic properties of cynarin purified from the *Illyrian thistle* (*Onopordum illyricum* L.) // *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. – 2016. – Vol. 31, №. 2. – P. 266-275.

158 Nguyen V. et al. Chlorogenic acid: A systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16, №. 7. – 924 p.

- 159 Ibadullayeva A. K. et al. Chemical Profile and Biological Properties of Methanolic and Ethanolic Extracts from the Aerial Parts of *Inula britannica* L. Growing in Central Asia // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, №. 23. –5749 p.
- 160 Su M. et al. The antibacterial activity and mechanism of chlorogenic acid against foodborne pathogen *Pseudomonas aeruginosa* // *Foodborne Pathogens and Disease*. – 2019. – Vol. 16, №. 12. – P. 823-830.
- 161 Tan S. et al. Synergistic effect of chlorogenic acid and levofloxacin against *Klebsiella pneumonia* infection *in vitro* and *in vivo* // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, №. 1. –20013 p.
- 162 Wang H. et al. Chlorogenic acid attenuates virulence factors and pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* by regulating quorum sensing // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2019. – Vol. 103. – P. 903-915.
- 163 Wang L. et al. The biological activity mechanism of chlorogenic acid and its applications in food industry: A review // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – P. 943911.
- 164 Garayev E. et al. Bioassay-guided isolation and UHPLC-DAD-ESI-MS/MS quantification of potential anti-inflammatory phenolic compounds from flowers of *Inula montana* L // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2018. – Vol. 226. – P. 176-184.
- 165 Abubakar A. R., Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2020. – Vol. 12, №. 1. – P. 1-10.
- 166 Lee N. K. et al. Antimicrobial effect of *Inula britannica* flower extract against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Microbiology and Biotechnology Letters*. – 2013. – Vol. 41, №. 3. – P. 335-340.
- 167 Ceylan R. et al. Enzyme inhibition and antioxidant functionality of eleven *Inula* species based on chemical components and chemometric insights // *Biochemical Systematics and Ecology*. – 2021. – Vol. 95. –104225 p.
- 168 Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство», 2005. – С. 54-70.
- 169 Chaves N., Santiago A., Alías J. C. Quantification of the antioxidant activity of plant extracts: Analysis of sensitivity and hierarchization based on the method used // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9, №. 1. –76 p.
- 170 Lee Y. H., Lee N. K., Paik H. D. Antimicrobial characterization of *Inula britannica* against *Helicobacter pylori* on gastric condition // *Journal of Microbiology and Biotechnology*. – 2016. – Vol. 26, №. 6. – P. 1011-1017.
- 171 Gonzalez-Pastor R. et al. Current landscape of methods to evaluate antimicrobial activity of natural extracts // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, №. 3. – 1068 p.
- 172 Ivanova V. et al. *Inula salicina* L.: Insights into its polyphenolic constituents and biological activity // *Pharmaceuticals*. – 2024. – Vol. 17, №. 7. –844 p.
- 173 Ghedira K., Goetz P., Le Jeune R. *Inula helenium* L. (Asteraceae): aunée // *Phytothérapie*. – 2011. – Vol. 9. – P. 176-179.
- 174 Choo S. J. et al. Hypo-pigmenting effect of sesquiterpenes from *Inula britannica* in B16 melanoma cells // *Archives of pharmacal research*. – 2014. – Vol. 37. – P. 567-574.

- 175 Chen H., Long Y., Guo L. Antiaging effect of *Inula britannica* on aging mouse model induced by D-galactose // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – Vol. 2016, №. 1. – P. 6049083.
- 176 Asraoui F. et al. Biofilm inhibition of *Inula viscosa* (L.) Aiton and *Globularia alypum* L. extracts against *Candida infectious* pathogens and *in vivo* action on *Galleria mellonella* model // Advanced Biology. – 2023. – Vol. 7, №. 12. – 2300081 p.
- 177 Dimitrova P. D. et al. Anti-biofilm and anti-quorum-sensing activity of *Inula* extracts: A strategy for modulating *Chromobacterium violaceum* virulence factors // Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17, №. 5. – 573 p.
- 178 Gezer C., Yücecan S., Rattan S. I. S. *Artichoke* compound cynarin differentially affects the survival, growth, and stress response of normal, immortalized, and cancerous human cells // Turkish Journal of Biology. – 2015. – Vol. 39, №. 2. – P. 299-305.
- 179 Colak E. et al. The hepatocurative effects of *Cynara scolymus* L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats // Springerplus. – 2016. – Vol. 5, №. 1. – 216 p.
- 180 Salekzamani S., Ebrahimi-Mameghani M., Rezazadeh K. The antioxidant activity of artichoke (*Cynara scolymus*): A systematic review and meta-analysis of animal studies // Phytotherapy research. – 2019. – Vol. 33, №. 1. – P. 55-71.
- 181 Dallakyan S., Olson A. J. Small-molecule library screening by docking with PyRx // Chemical biology: methods and protocols. – New York, NY : Springer New York. - 2014. – P. 243-250.
- 182 Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // Journal of computational chemistry. – 2010. – Vol. 31, №. 2. – P. 455-461.
- 183 Da A. et al. Multi-structural molecular docking (MOD) combined with molecular dynamics reveal the structural requirements of designing broad-spectrum inhibitors of SARS-CoV-2 // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, №. 1. – 16387 p.
- 184 Ahmad S. et al. Molecular docking simplified: literature review // Adv Med Dent Health Sci. – 2021. – Vol. 4, №. 4. – P. 37-44.
- 185 Dong D. et al. Parallelization of molecular docking: a review // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 18, №. 12. – P. 1015-1028.
- 186 Topal M. et al. Antioxidant, antiradical, and anticholinergic properties of cynarin purified from the Illyrian thistle (*Onopordum illyricum* L.) // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 31, №. 2. – P. 266–275.
- 187 Xia N., Pautz A., Wollscheid U. et al. Artichoke, Cynarin and Cyanidin Downregulate the Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Human Coronary Smooth Muscle Cells // Molecules. – 2014. – Vol. 19, №. 3. – P. 3654–3668.

ҚОСЫМША А Енгізу акты

УТВЕРЖДАЮ»
Директор ТОО «ФитОлеум»
Сермухамедова О.В.
« 10 » 2025 г



АКТ

о внедрении фрагмента научно-исследовательской работы
Ибадуллаевой А.К.

Тема: «Андыздың (*Inula L.*) кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың әдістемелік тәсілдемелері және олардың негізінде дәрілік қалыптар жасау»

(«Методические подходы к получению фитосубстанций из некоторых видов Девясила (*Inula L.*) и создание на их основе лекарственных форм»).

Наименование предложения для внедрения: «Разработка технологии заготовки Девясила каспийского (*Inula caspica*) по GACP» по теме диссертации «Фармацевтическое обоснование получения фитосубстанций из сырья растения Девясила каспийской (*Inula caspica*)».

Учреждение, автор: НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», кафедра инженерных дисциплин, PhD докторант по специальности 6D074800 - «Технология фармацевтического производства». Разработчики: Ибадуллаева А.К., Кожанова К.К., Ибадуллаева Ф.С.

Где внедрено: ТОО «ФитОлеум»

Форма внедрения: Практическое применение способа технологии заготовки Девясила каспийской (*Inula caspica*) по GACP

Эффективность внедрения: внедрение способа технологии заготовки Девясила каспийской (*Inula caspica*) по GACP

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет

Исполнитель:



Ибадуллаева А.К.

ҚОСЫМША Б

Енгізу акты



АКТ

о внедрении основных результатов диссертационной работы PhD докторанта Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова – Ибадуллаевой Актолкын Кинязбековны

Тема: «Андыздың (*Inula L.*) кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың әдістемелік тәсілдемелері және олардың негізінде дәрілік қалыптар жасау»

Тема: («Методические подходы к получению фитосубстанций из некоторых видов Девясила (*Inula L.*) и создание на их основе лекарственных форм»).

Наименование предложения для внедрения: Получение экстракта методом ультразвуковой экстракции. Технологический процесс изготовления экстракта *девясила британика* (*Inula britannica L.*) методом ультразвуковой экстракции

Учреждение, автор: НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», кафедра инженерных дисциплин и надлежащих практик, PhD докторант по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» Ибадуллаева Актолкын Кинязбековна.

Где внедрено: Опытное производство АО «Научный центр противоинфекционных препаратов».

Форма внедрения: Получение экстракта методом ультразвуковой экстракции. Технологический процесс изготовления экстракта *девясила британика* (*Inula britannica L.*) методом ультразвуковой экстракции

Эффективность внедрения: внедрение способа получения спиртового экстракта надземной части растений вида *девясила британика* (*Inula britannica L.*).

Охраноспособность объекта научно-инновационного внедрения: Патент № 356721 на полезную модель. «Способ получения экстракта из растительного сырья девясила британского (*Inula britannica L.*) методом ультразвуковой экстракции.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет.

Исполнитель  Ибадуллаева А.К.

Главный технолог
опытного производства  Далабайулы К.

Зав. опытным производством  Таганов Ж. И.

ҚОСЫМША В
Пайдалы модельге патент

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ 10800

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL

 (21) 2025/0440.2
(22) 19.03.2025
(45) 20.03.2026

(54) Британ аңдызы (*Inula britannica* L.) өсімдік шикізатынан сығынды алу тәсілі
Способ получения экстракта из растительного сырья девясила британского (*Inula britannica* L.)
Method of preparation of extract from plant raw material of elecampane (*Inula britannica* L.).

(73) Ибадуллаева Ақтолқын Кинязбековна (KZ)
Ibadullayeva Aktolkyn Kinyazbekovna (KZ)

(72) Ибадуллаева Ақтолқын Кинязбековна (KZ) Ibadullayeva Aktolkyn Kinyazbekovna (KZ)
Кожанова Калданай Каржауовна (KZ) Kozhanova Kaldanay Karzhauovna (KZ)
Бопкаева Асыл Кенесовна (KZ) Boshkayeva Assyl Kenesovna (KZ)
Масакбаев Абай Дзholdасович (KZ) Massakbayev Abay Dzholdasovich (KZ)
Ибадуллаева Галия Саруарқызы (KZ) Ibadullayeva Galiya Saruarkyzy (KZ)
Мухамедсәдықова Айгерім Жұмағазиевна (KZ) Mukhamedsadykova Aigerim Zhumagazievna (KZ)
Жандабаева Молдір Алібековна (KZ) Zhandabayeva Moldir Alibekovna (KZ)
Рысбай Асылжан Бахытқызы (KZ) Rysbai Asylzhan Bakhytkyzy (KZ)


 ЭЦК қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

С. Ахметов
С. Ахметов
S. Akhmetov

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

ҚОСЫМША Г

Енгізу акты

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Кафедра инженерных дисциплин и надлежащих практик и технологий лекарств	Акт внедрения

Акт внедрения

1. Название кафедры: НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендияров, школа Фармации, кафедра инженерных дисциплин и надлежащих практик, кафедра фармацевтической технологии

2. Основание для внедрения: практические и методические материалы, разработанные на основе полезной модели (способ получения экстракта из растительного сырья девясила британского (*Inula britannica* L.), зарегистрированной в виде патента на полезную модель (№ 10800, дата регистрации 19.03.2025). Авторы полезной модели: Ибадуллаева А.К., Кожанова К.К., Бошкаева А.К., Масакбаев А.Д., Ибадуллаева Г.С., Мухамедсадыкова А.Ж., Жандабаева М.А., Рысбай А.Б.

3. Цель внедрения: Внедрение способа получения экстракта из растительного сырья девясила британского (*Inula britannica* L.) в учебный процесс по направлению «Фармацевтическая технология» и «Технология экстракционных препаратов» с целью формирования у студентов практических навыков стандартизированной экстракции лекарственного растительного сырья, освоения методов выделения и анализа биологически активных веществ, а также применения полученных знаний при разработке фитопрепаратов и биологически активных добавок.


4. Содержание и форма внедрения:

- Включение методики получения экстракта *Inula britannica* L. в лабораторные практикумы по дисциплинам кафедр;
- Проведение учебно-методического занятия с демонстрацией этапов технологии (подготовка сырья, выбор растворителя, условия экстракции, очистка и стабилизация экстракта);
- Организация практической работы студентов с получением опытной учебной партии экстракта (контроль выхода, плотности, микробиологической чистоты);
- Разработка методических указаний и контрольных листов для выполнения лабораторной работы;
- Включение результатов полученных студентами в отчёты и оценивание в рамках текущего контроля и практики.

5. Ожидаемые результаты:

- формирование у студентов практических навыков экстракционно-технологических операций;
- наличие методического комплекта и отчётов по проведённой лабораторной работе;
- получение опытной учебной партии экстракта для дальнейшего анализа и использования в учебных целях.

ҚОСЫМША Г-ның жалғасы Енгізу акты

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Кафедра инженерных дисциплин и надлежащих практик	Акт внедрения

6 Область внедрения: Разработанная методика внедрена в учебный процесс кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик в рамках дисциплины «Процессы и аппараты химико-фармацевтического производства». Методика интегрирована в образовательную, научно-исследовательскую и производственную практику обучающихся и активно применяется в учебной деятельности.

7. Срок внедрения: апрель 2025 - май 2028 гг

8. Ответственные за внедрение: ассистент профессора Ибадуллаева А.К., к.фарм.н ассоциированный профессор Кожанова К.К.

9. Эффективность внедрения: Результатом внедрения является повышение уровня практической подготовки студентов и формирование профессиональных компетенций в области разработки и производства фитопрепаратов на основе растительного сырья. Научная новизна разработанного способа подтверждена патентом Республики Казахстан на способ получения жидкого экстракта девясила британского (*Inula britannica L.*).

Председатель КОП



Курманалиева Ш.М.

Ассоциированный профессор без ученого звания
кафедры фармацевтической
технологии



Алимова У.С.

Ассоциированный профессор без ученого звания
кафедры фармацевтической и
токсикологической химии



Калдыбаева А.К.

ҚОСЫМША Д

Енгізу акті

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Ибадуллаевой Актolkын Кинязбековны по теме «Методологические аспекты получения субстанций из некоторых видов девясила (*Inula*) и разработка лекарственных форм на их основе», представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» на кафедре фармацевтической микробиологии Медицинского университета г. Люблин (Польша)

1. Название научной разработки для внедрения: определение антимикробной и антиоксидантной активности этанольных и метанольных экстрактов *Inula britannica* L. в рамках диссертационного исследования на тему «Методологические аспекты получения субстанций из не некоторых видов девясила (*Inula*) и разработка лекарственных форм на их основе».

2. Название и адрес организации, в которой проведено внедрение: методы были внедрены в научно-образовательную программу кафедры фармацевтической микробиологии Медицинского университета г. Люблин, ул. Ходски 1, 20-093, г. Люблин (Польша) в рамках определения определение антимикробной и антиоксидантной активности этанольного и метанольного экстракта *Inula britannica* L.

3. Область применения: Фармация. Способы определения определение антимикробной и антиоксидантной активности экстракта *Inula britannica* L. были разработаны специалистами в области фармацевтической химии и фармакогнозии.

4. Эффективность внедрения: методы позволяют установить подходы к определению биологической активности растительного сырья *in vitro*.

Результаты исследовательской работы представлены в следующих публикациях:

Aktolkyn K. Ibadullayeva, Martyna Kasela, Kaldanay K. Kozhanova, Gulnara M. Kadyrbayeva, Jarosław Widelski, Krzysztof Wojtanowski, Aleksandra Józefczyk, Katarzyna Suśniak, Piotr Okińcysz, Meruyert I. Tleubayeva, Aigerim A. Karaubayeva, Moldir A. Zhandabayeva, Aigerim Z. Mukhamedsadykova and Anna Malm// *Molecules* 2024, 29, 5749. <https://doi.org/10.3390/molecules29235749>.

Профессор, заведующая кафедрой
фармацевтической микробиологии
Медицинского университета г. Люблин

Анна Малм

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej
Anna Malm
prof. dr. hab. n. farm. Anna Malm

ҚОСЫМША Е

Идентификация туралы анықтама

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым Министрлігі ғылым Комитетінің шаруашылық жүргізу құқығындағы Республикалық мемлекеттік кәсіпорнының «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

№ 01-09/205-1

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

« 09 » августе 2019 г.

Декану школы фармации
НАО «Казахский национальный
медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова»
д.ф.н. Сакиповой З.Б.

Уважаемая Зуряда Бектемировна!

Гербарный материал, предоставленный Ибадуллаевой А.К. – докторантом 1 курса обучения специальности «Технология фармацевтического производства» кафедры «Технологии лекарств и инженерных дисциплин» АО «Казахский национальный медицинский университет» идентифицирован как *Imula britannica* L.

Генеральный директор,
д.б.н., академик КазНАЕН



Ситпаева Г.Т.

Исп. внс лаборатории флоры
высших растений, к.б.н.
Данилов М.П.

09.08.2019

ҚОСЫМША Ж

Идентификация туралы анықтама

ҚАЗАҚСТАН 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

№ 01-09/205

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

« 03 » августа 2020 г.

Декану школы фармации
НАО «Казахский национальный
медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова»
д.ф.н. Сакиповой З.Б.

Уважаемая Зуряда Бектемировна!

Гербарный материал, предоставленный Ибадуллаевой А.К. – докторантом 2 курса обучения специальности «Технология фармацевтического производства» кафедры «Технологии лекарств и инженерных дисциплин» АО «Казахский национальный медицинский университет» идентифицирован как *Inula caspica* Blume.

Генеральный директор,
д.б.н., академик КазНАЕН



Ситпаева Г.Т.

Исп. в/с лаборатории флоры
высших растений, к.б.н.
Данилов М.П.

03.08.2020

ҚОСЫМША И

Inula britannica L. өсімдік шикізатының тұрақтылығын анықтау

Буып-түю: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (25±2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) % ; 01.02.03				Зерттеу басталған күні: 07.2019 ж. Зерттеу аяқталған күні: 07.2021 ж.						
Көрсеткіштер	Зерттеу әдістері	Нормалар		Бақылау кезеңдері, айлар						
				0	3	6	9	12	18	24
1	2	3		4	5	6	7	8	9	10
Анықтамасы	ҚР МФ I, 1 т., 567 б.	<i>I. britannica</i> –гүлдеу кезеңінде жиналған және кептірілген өсімдіктің жерүсті бөлігі сабақтары, жапырақтары, гүл себеттері, сирек жағдайда жемістері.	01IB03 2019	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
			02IB03 2019	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
			03IB03 2019	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сәйкестендіру: А. Макроскопия В. Микроскопия С. Сапалық реакциялар	ҚР МФ I, 1 т. 563-565 б.	Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес		Сәйкес Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ, 1 т., 2.2.32	13.0 % артық емес		8.16 %	8.14 %	8.12 %	8.11 %	7.85 %	7.81 %	7.79 %
				8.15 %	8.13 %	8.14 %	8.10 %	6.85 %	6.81 %	6.79 %
				8.11 %	8.12 %	8.10 %	7.80 %	6.79 %	6.78 %	6.69 %
Жалпы күл	ҚР МФ, 1 т., 2.4.16	12.0 % артық емес		8.50 %	8.50 %	8.48 %	8.47 %	8.47 %	8.45 %	8.43 %
				7.50 %	7.50 %	7.48 %	7.47 %	7.47 %	7.45 %	7.43 %
				6.50 %	6.50 %	6.48 %	6.47 %	6.47 %	6.45 %	6.43 %
Бөгде қоспалар	ҚР МФ, 1 т., 2.8.2	Қарайған бөліктері – 2 % артық емес Органикалық қоспалар – 0.5 % артық емес		0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.07 %	0.07 %	0.07 %
				0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.07 %	0.07 %	0.07 %

1 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
		Минералды қоспалар – 0.5 % артық емес		0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ, 1 т., 2.6.12	ҚР МФ I том. 1, 5.1.4, 4 B категориясы Өміршең микроорганизмдердің жалпы саны: 1г 10 ⁷ бактериялар және саңырауқұлақтар 10 ⁵ артық емес, <i>Escherichia coli</i> болмауы керек.		Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - фенолды қосылыстар хлороген қышқылына есептегенде; - эфир майлары құрғақ шикізатқа есептегенде.	ҚР МФ, 1 т., 2.2.29	5.0 % кем емес 0.5 % кем емес		5.78 %	5.76 %	5.75 %	5.71 %	5.69 %	5.67 %	5.67 %	
				5.70 %	5.70 %	5.70 %	5.68 %	5.68 %	5.67 %	5.66 %	
				5.68 %	5.68 %	5.67 %	5.70 %	5.59 %	5.57 %	5.57 %	
				0.70 %	0.70 %	0.70 %	0.68 %	0.68 %	0.67 %	0.66 %	
				0.68 %	0.68 %	0.67 %	0.70 %	0.59 %	0.57 %	0.57 %	
			0.70 %	0.70 %	0.70 %	0.68 %	0.68 %	0.67 %	0.66 %		

ҚОСЫМША К

Inula caspica өсімдік шикізатының тұрақтылығын анықтау

Буып-түю: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (25±2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) % ; 01.02.03				Зерттеу басталған күні: 07.2020 ж. Зерттеу аяқталған күні: 07.2022 ж.						
Көрсеткіштер	Зерттеу әдістері	Нормалар	Бақылау кезеңдері, айлар							
				0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Анықтамасы	ҚР МФ I, 1 т., 571 б.	<i>I.britannica</i> –гүлдеу кезеңінде жиналған және кептірілген өсімдіктің жерүсті бөлігі сабақтары, жапырақтары, гүл себеттері, сирек жағдайда жемістері.	01AS0320 20	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
			02AS0320 20	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
			03AS0320 20	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сәйкестендіру: А. Макроскопия В. Микроскопия С. Сапалы реакция	ҚР МФ I, 1 т. 563-565 б.	Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес		Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ, 1 т., 2.2.32	13.0 % артық емес		7.16 %	7.14 %	7.12 %	7.11 %	6.85 %	6.81 %	6.79 %
				7.15 %	7.13 %	7.14 %	7.10 %	5.85 %	5.81 %	5.79 %
				7.11 %	7.12 %	7.10 %	6.80 %	5.79 %	5.78 %	5.69 %
Жалпы күл	ҚР МФ, 1 т., 2.4.16	12.0 % артық емес		7.50 %	7.50 %	7.48 %	7.47 %	7.47 %	7.45 %	7.43 %
				6.50 %	6.50 %	6.48 %	6.47 %	6.47 %	6.45 %	6.43 %
				5.50 %	5.50 %	5.48 %	5.47 %	5.47 %	5.45 %	5.43 %
Бөгде қоспалар	ҚР МФ, 1 т., 2.8.2	Қарайған бөліктері – 2 % артық емес Органикалық қоспалар – 0.5 % артық емес		0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.07 %	0.07 %	0.07 %
				0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.06 %	0.07 %	0.07 %	0.07 %

ҚОСЫМША К (жалғасы)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		Минералды қоспалар – 0.5 % артық емес		0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %	0.01 %
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ, 1 т., 2.6.12	ҚР МФ I том. 1, 5.1.4, 4 В категориясы Өміршең микроорганизмдердің жалпы саны: 1г 10 ⁷ бактериялар және саңырауқұлақтар 10 ⁵ артық емес, <i>Escherichia coli</i> болмауы керек.		Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
				Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - фенолды қосылыстар хлороген қышқылына есептегенде; - эфир майлары құрғақ шикізатқа есептегенде.	ҚР МФ, 1 т., 2.2.29	4.0 % кем емес		4.68 %	4.66 %	4.65 %	4.61 %	4.59 %	4.57 %	4.57 %
				4.60 %	4.60 %	4.60 %	4.58 %	4.58 %	4.57 %	4.56 %
				4.58 %	4.58 %	4.57 %	4.60 %	4.59 %	4.56 %	4.55 %
		0.4 % кем емес		0.50 %	0.50 %	0.50 %	0.58 %	0.58 %	0.57 %	0.56 %
				0.48 %	0.48 %	0.47 %	0.47 %	0.49 %	0.47 %	0.47 %
				0.50 %	0.50 %	0.50 %	0.48 %	0.48 %	0.47 %	0.46 %

ҚОСЫМША Л

Web of Science (Clarivate Analytics) және Scopus (Elsevier) халықаралық ақпараттар ресурстарына кіретін журналдағы мақала

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ
ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМ-
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАПТАМА ОРТАЛЫҒЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»

050016, Қазақстан Республикасы
Алматы қаласы, Бөкейбай бағары көшесі, 221
Тел.: +7 (727) 222-11-02
E-mail: info@ncste.kz <http://www.ncste.kz>

050016, Республика Казахстан
город Алматы, улица Бокеевбай багара, 221
Тел.: +7 (727) 222-11-02
E-mail: info@ncste.kz <http://www.ncste.kz>

№ 1930/15-03-02 от 13.04.2026

**Ибадуллаева Ақтолқын
Книязбековна**

«ҰМҒТСО» АҚ Ибадуллаева Ақтолқын Книязбековнаның мақалалары Web of Science (Clarivate Analytics) және Scopus (Elsevier) халықаралық ақпараттар ресурстарына кіретін журналдарда жарияланғаны туралы ақпаратты ұсынады.

«Research Journal of Pharmacy and Technology» (India), ISSN 0974-3618, Scopus базасында 1997 жыл, 2005, 2011 жылдан бастап қазіргі уақытқа дейін қамтылған. Пәндік саласы – фармакология, токсикология және фармацевтика: фармакология, токсикология және фармацевтика (әр түрлі); медицина: фармакология (медициналық).

А.К. Ибадуллаеваның мақаласы:

Kozhanova K.K., Ibadullayeva A.K., Boshkayeva A.K., Rakhimov K.D., Kadyrbayeva G.M., Allambergenova Z.B., Zhandabayeva M.A., Kusnieva A.E., Bekezhanova T.S., Albayeva Zh.T., Teminko I.I. Phytochemical Profiling of Inula caspica and Inula britannica Using GC-MS and HPLC-UV-MS: Biotechnological and Therapeutic Insights // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2026. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 233-240.

Мақала Scopus базасында анықталды. 2026 жылы мақала шыққанда «Research Journal of Pharmacy and Technology» журналының 2024 жылғы CiteScore 1,5 тең, фармакология, токсикология және фармацевтика (әр түрлі) бойынша процентілі – 53; фармакология (медициналық) бойынша процентілі – 28.

Басқарма Төрағасы орынбасары

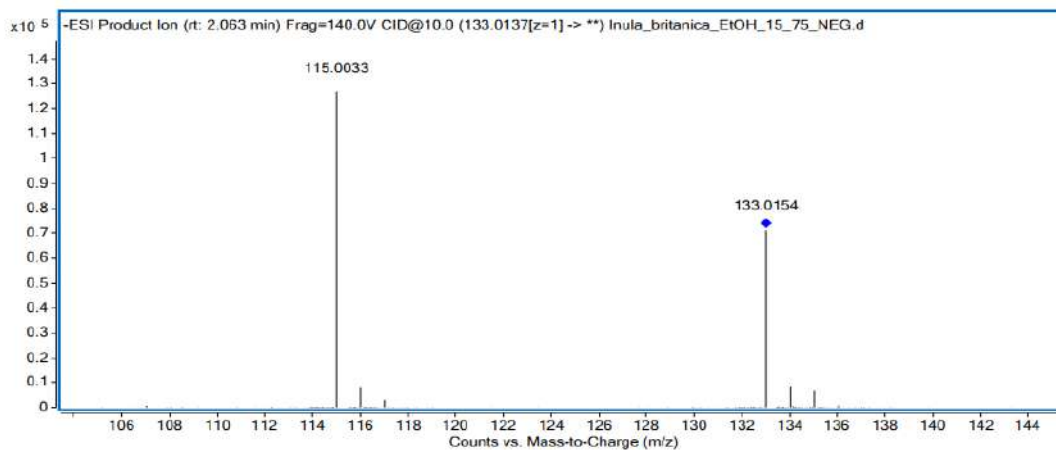
Р. Манатбаев

Орынд.: *Ж.Р. Жандаuletova*
Тел.: 222-11-10 (406)

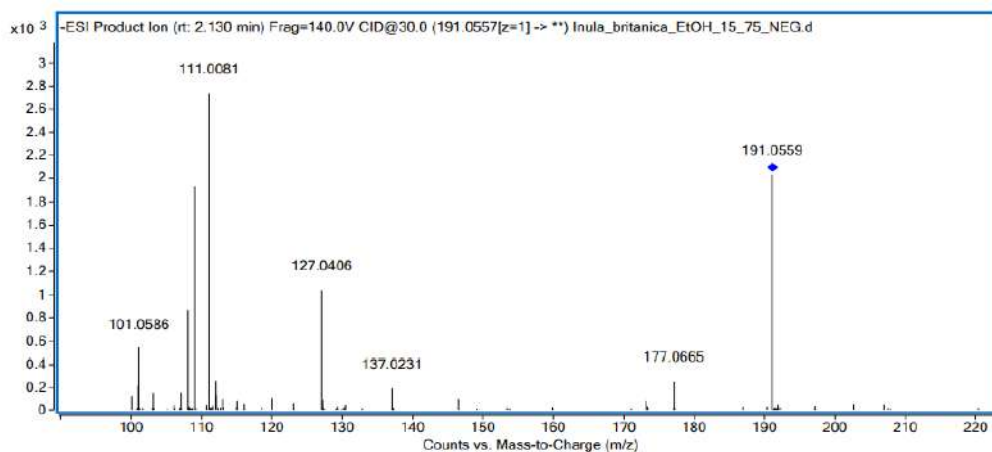
Согласовано
10.04.2026 18:03 Раимханова Арайлым Дюйсеновна

ҚОСЫМША М

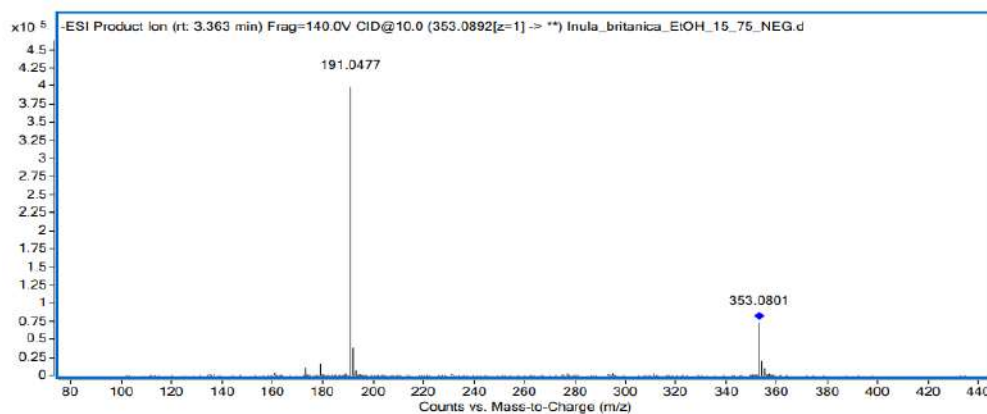
Этанол экстрактының масс-спектрлері



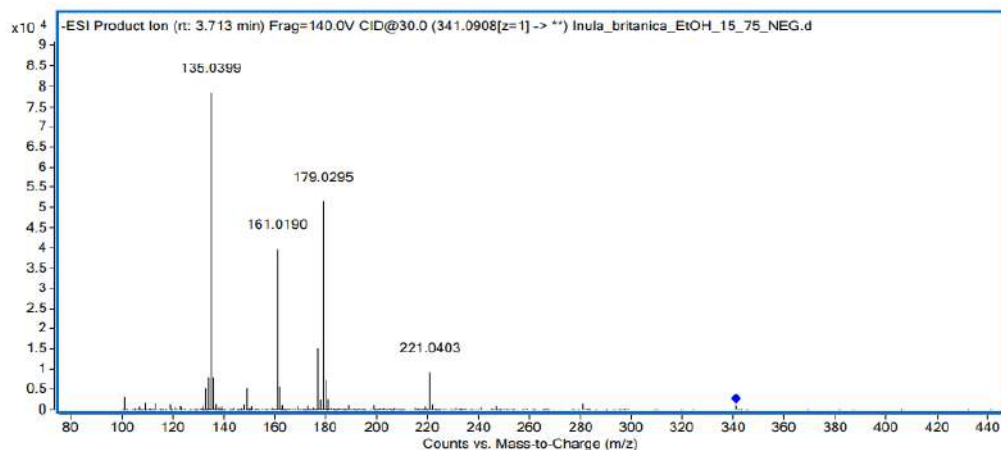
Сурет 1 – Алма қышқылының MS/MS спектрі (EtOH)



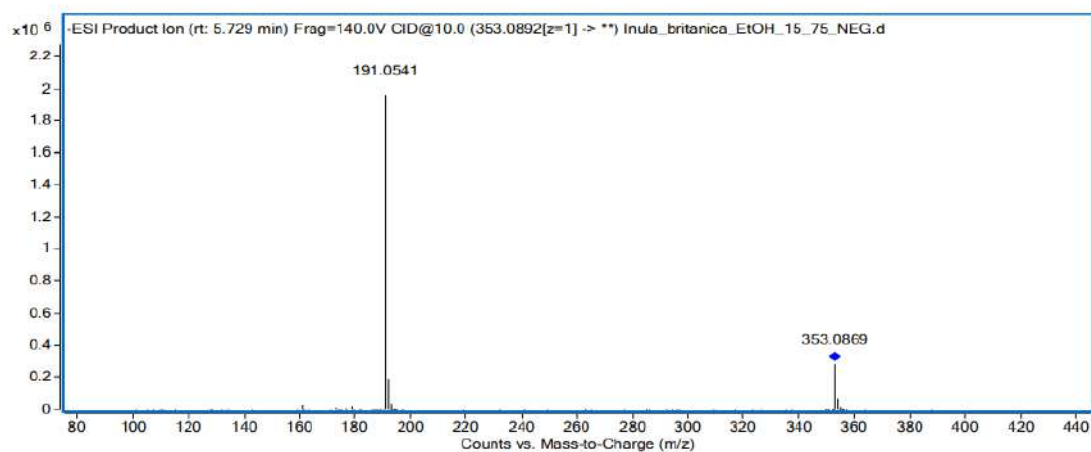
Сурет 2 - Лимон қышқылы MS/MS спектрі (EtOH)



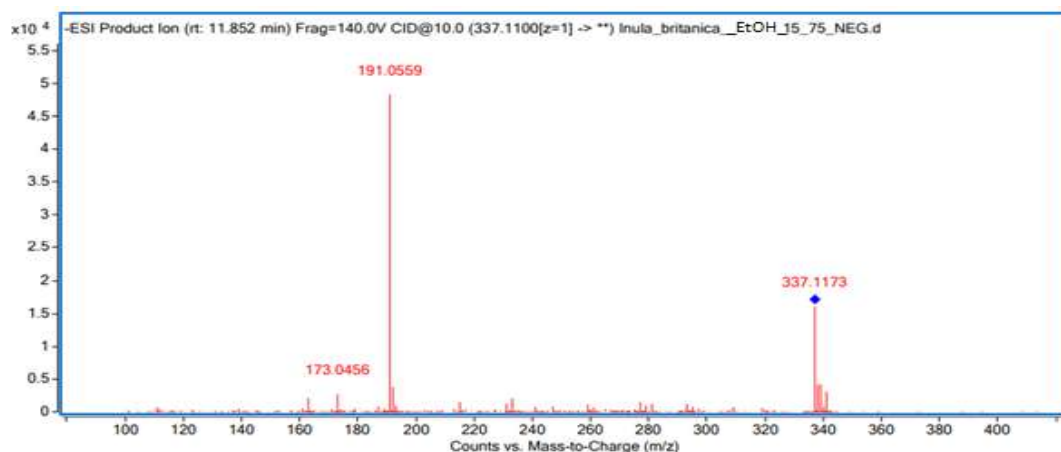
Сурет 3 - Неохлороген қышқылы MS/MS спектрі (EtOH)



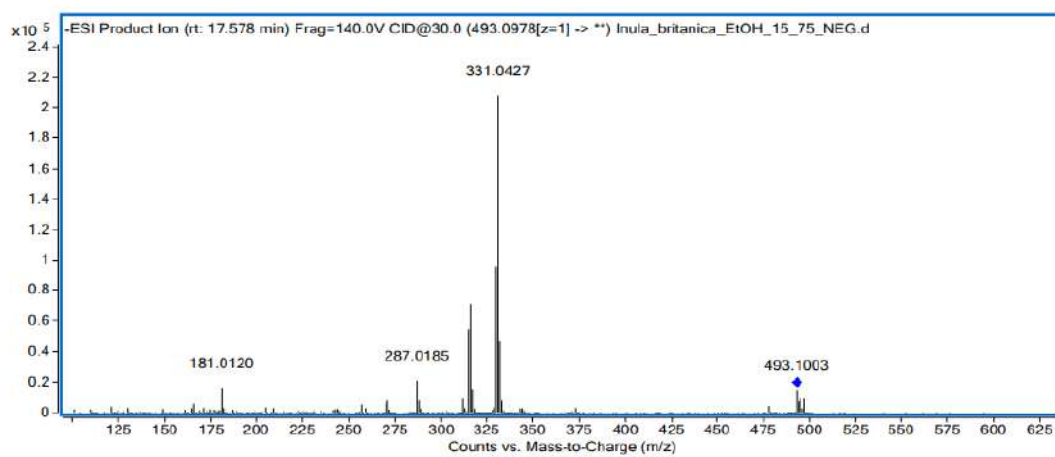
Сурет 4 - Кофе қышқылының глюкозиді MS/MS спектрі (EtOH)



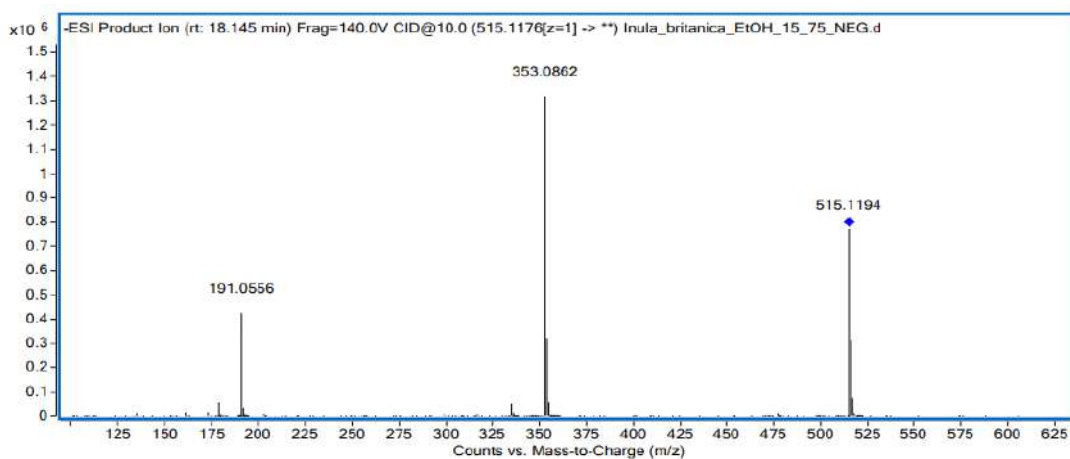
Сурет 5 - Хлороген қышқылы MS/MS спектрі (EtOH)



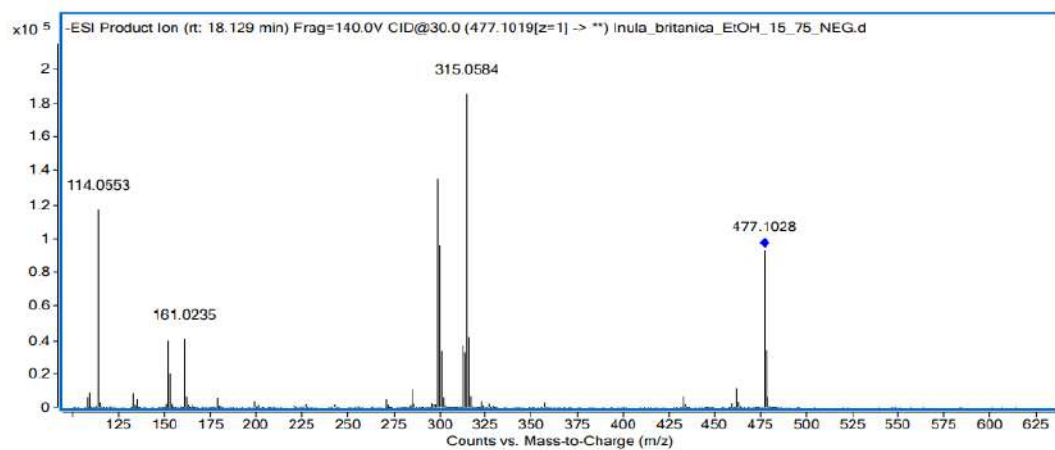
Сурет 6 – Кумарилкин қышқылының изомері MS/MS спектрі (EtOH)



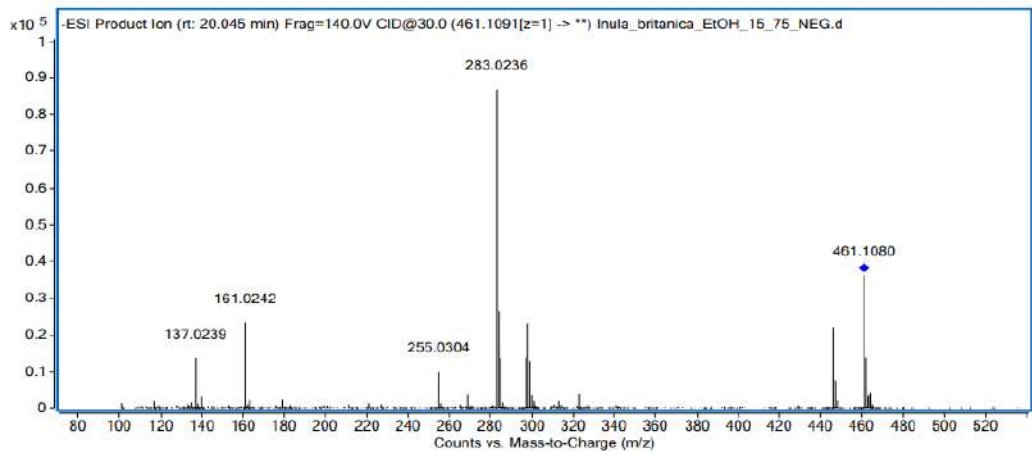
Сурет 7 – Патулитрин MS/MS спектрі



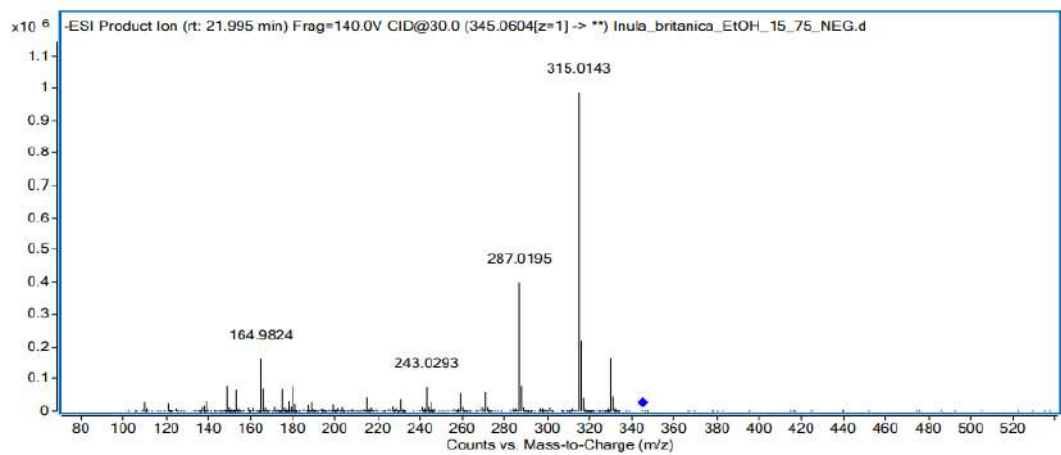
Сурет 8 – Цинарин MS/MS спектрі



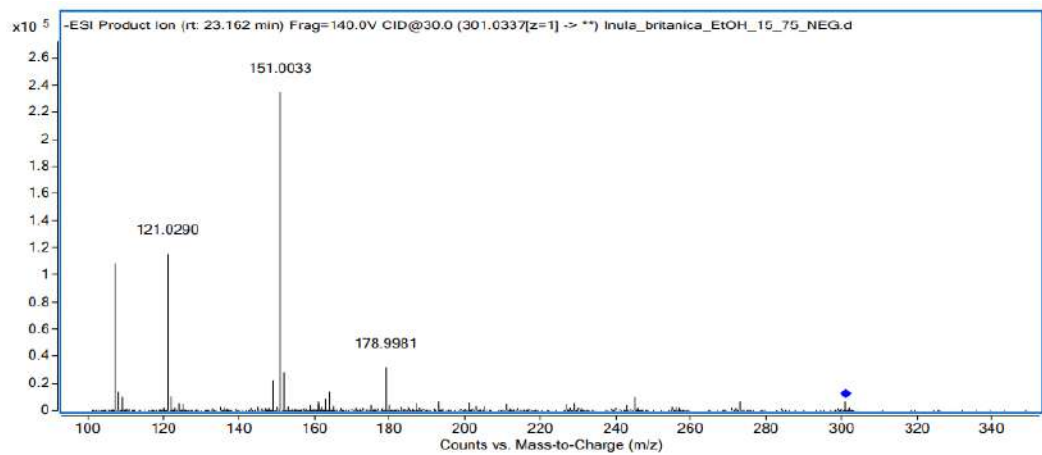
Сурет 9 – Непитрин MS/MS спектрі



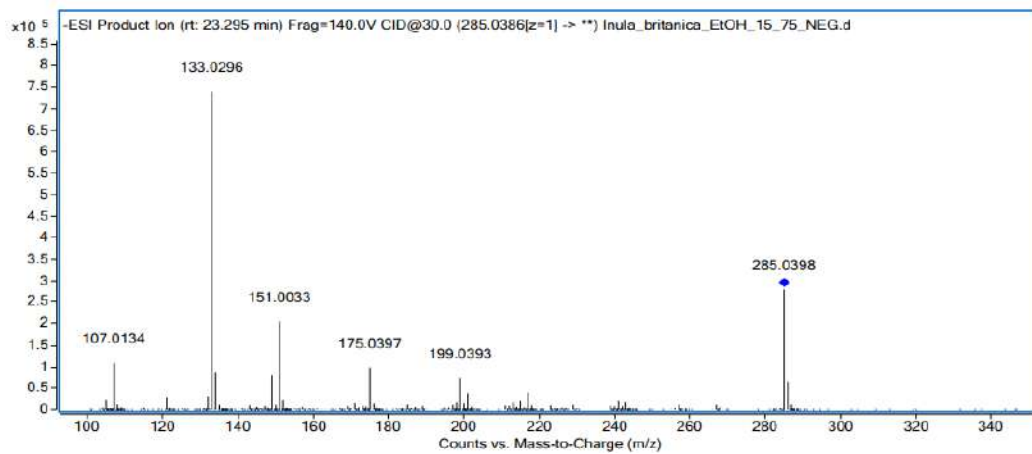
Сурет 10 – Гиспидулозид MS/MS спектрі



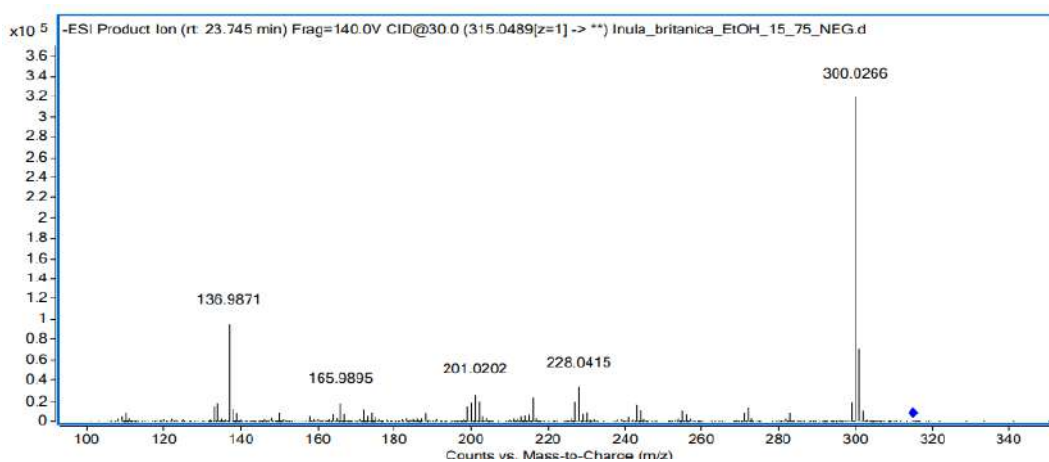
Сурет 11 – Аксилларин MS/MS спектрі



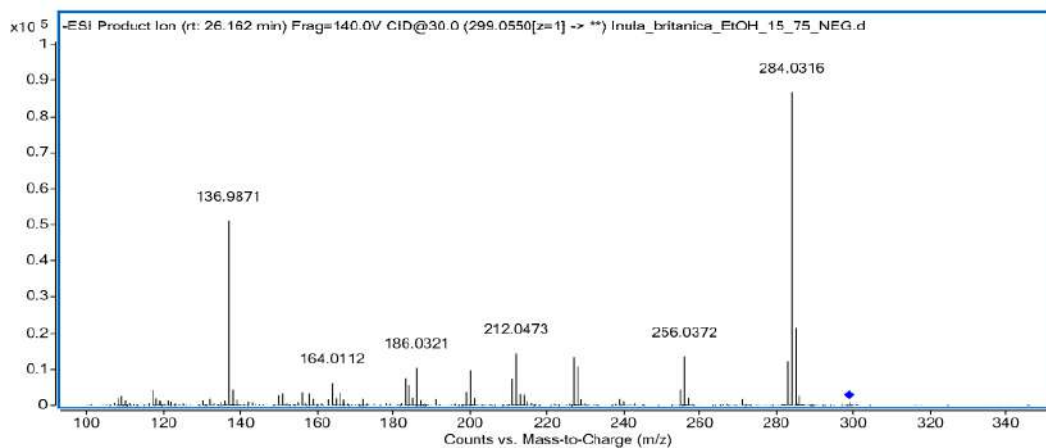
Сурет 12 – Кверцетин MS/MS спектрі



Сурет 13 – Лютеолин MS/MS спектрі

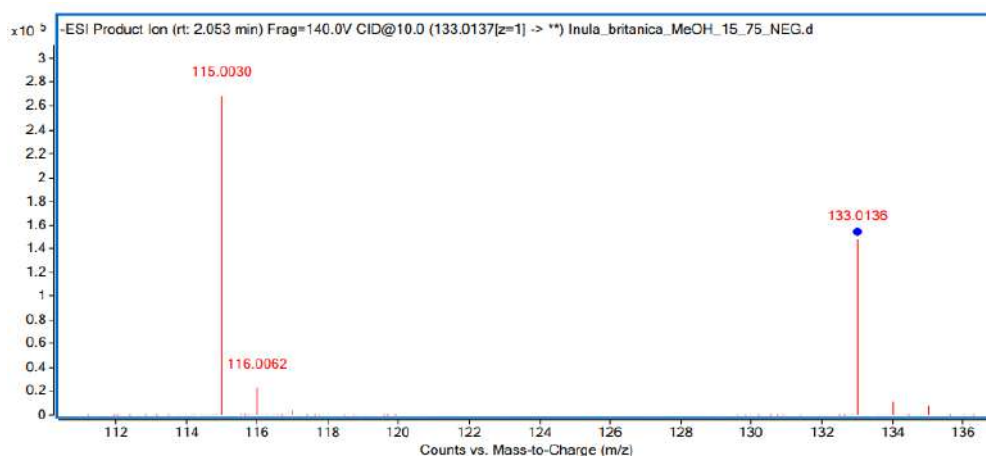


Сурет 14 – Непетин MS/MS спектрі

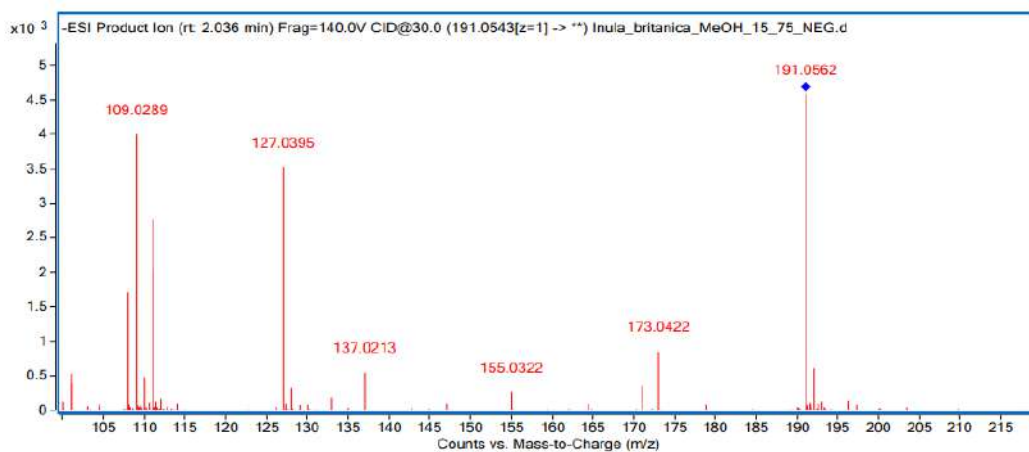


Сурет 15 – Кемпферол метил эфирі MS/MS спектрі

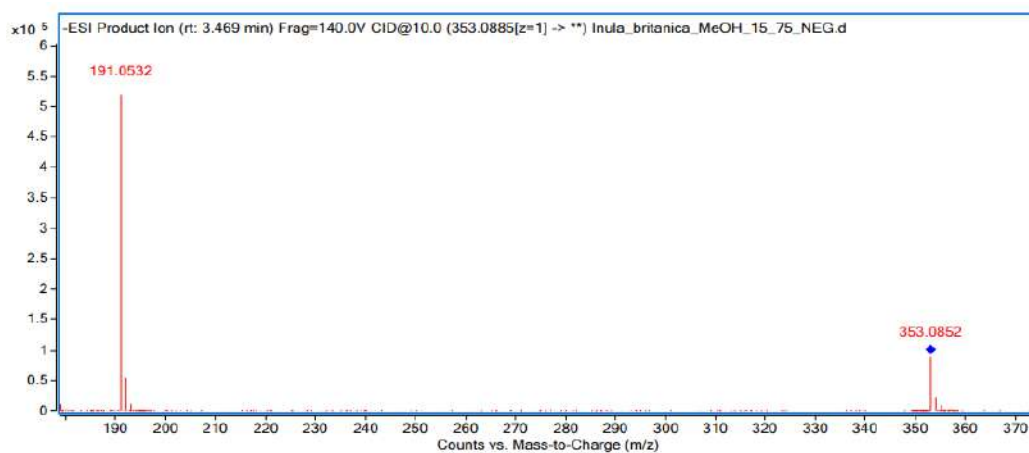
Метанол экстрактының мас-спектрлері



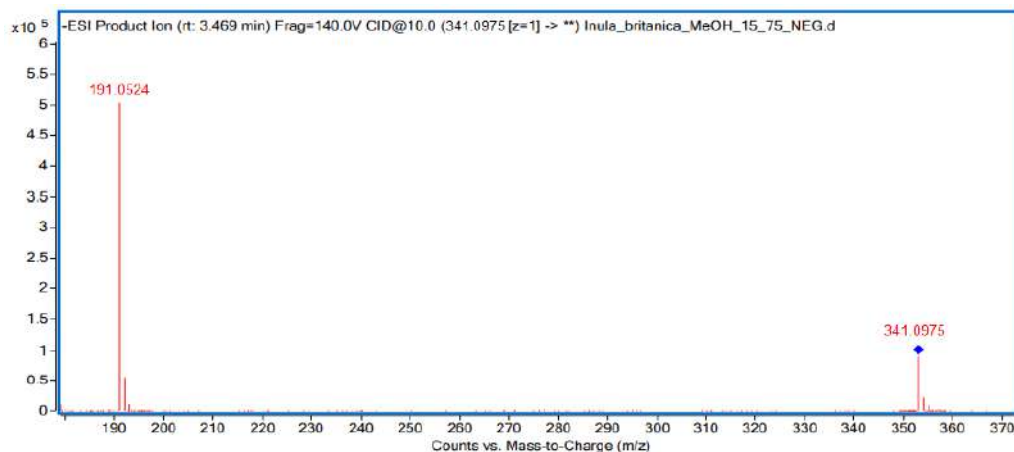
Сурет 16 - Алма қышқылының MS/MS спектрі (MeOH)



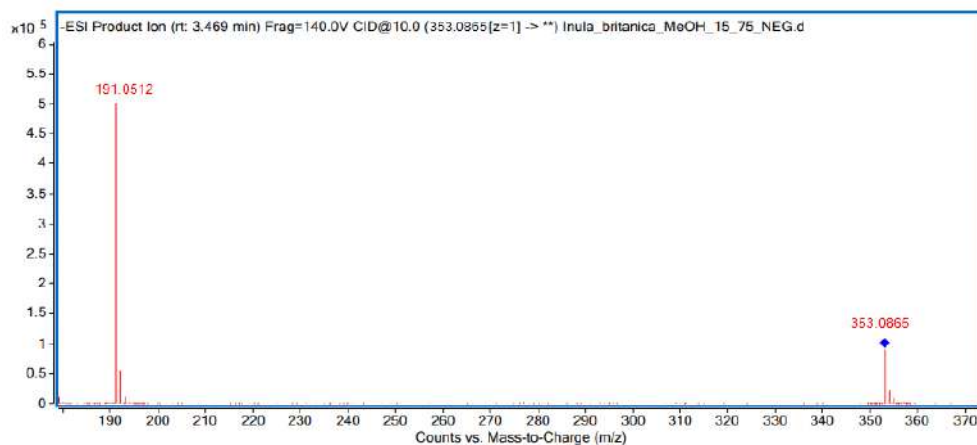
Сурет 17 - Лимон қышқылы MS/MS спектрі (MeOH)



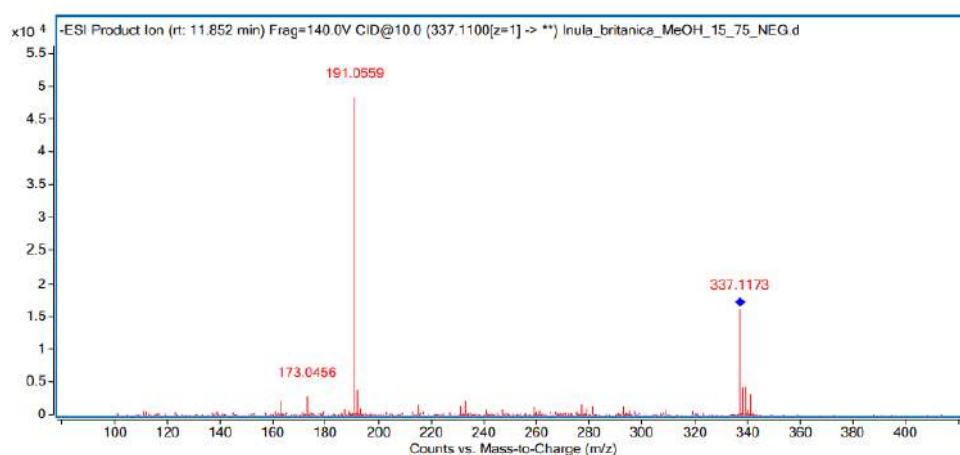
Сурет 18 - Неохлороген қышқылы MS/MS спектрі (MeOH)



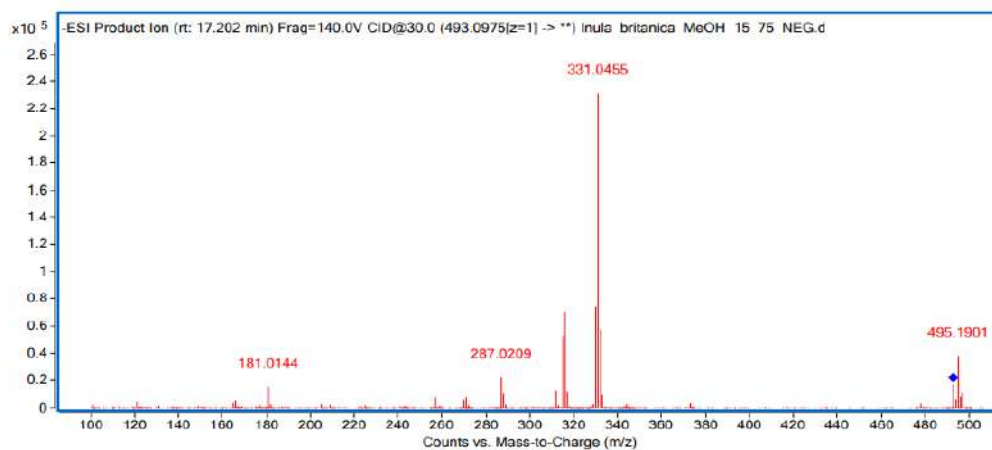
Сурет 19 - Кофе қышқылының глюкозиді MS/MS спектрі (MeOH)



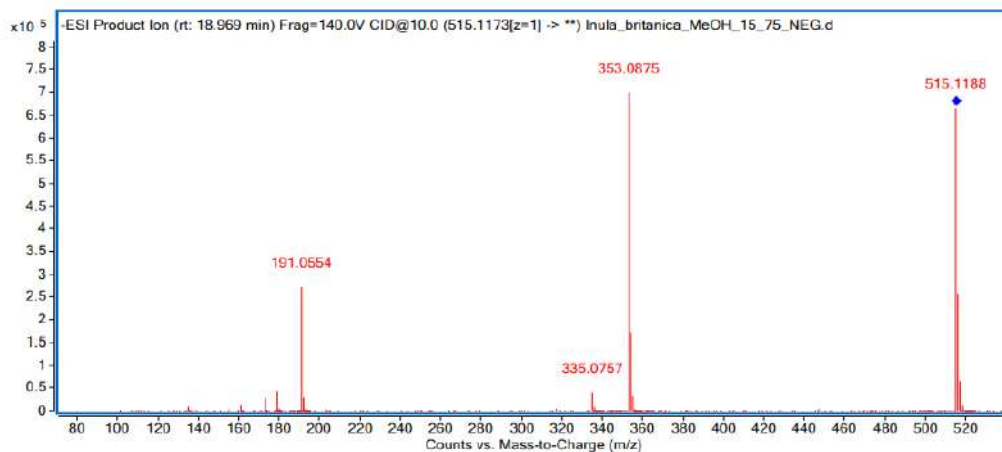
Сурет 20 - Хлороген қышқылы MS/MS спектрі (MeOH)



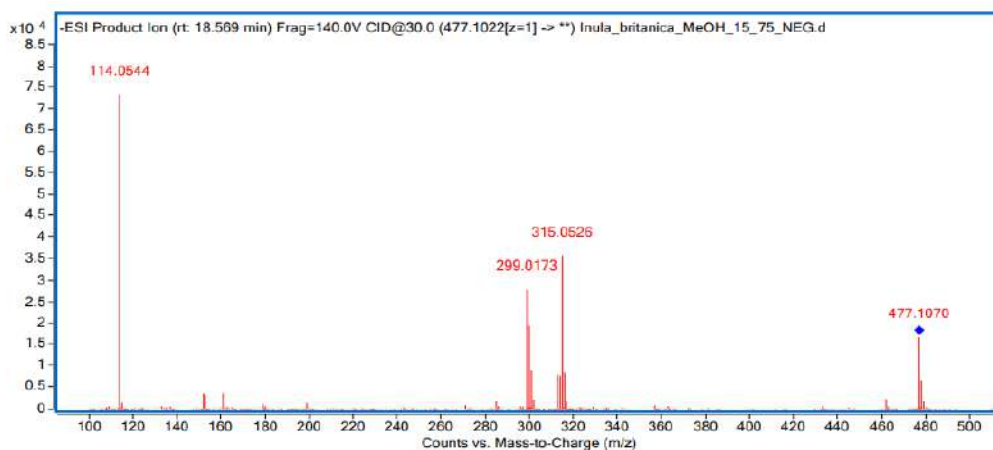
Сурет 21 - Кумарилкин қышқылының изомері MS/MS спектрі (MeOH)



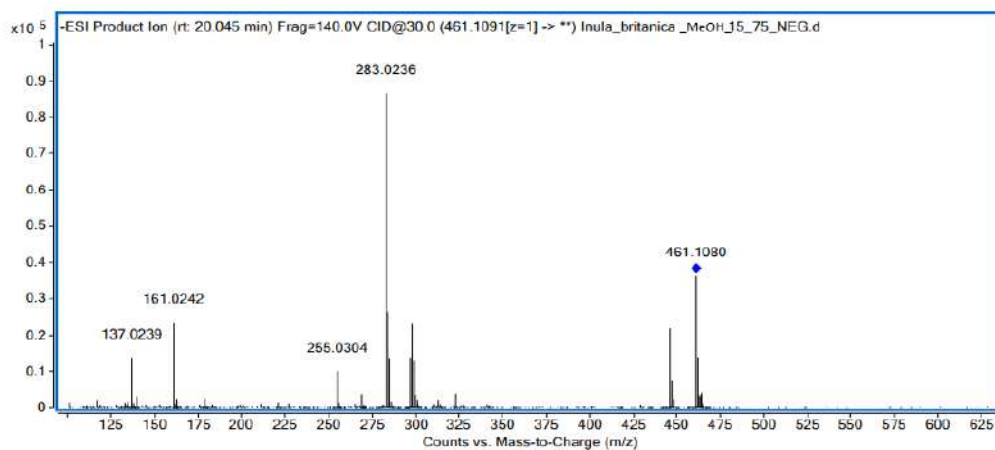
Сурет 22 – Патулитрин MS/MS спектрі (MeOH)



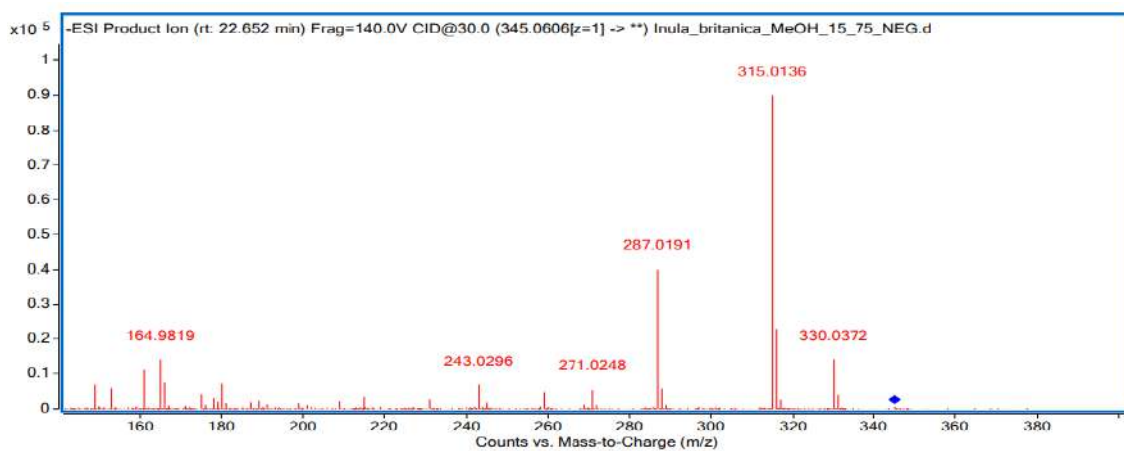
Сурет 23 – Цинарин MS/MS спектрі (MeOH)



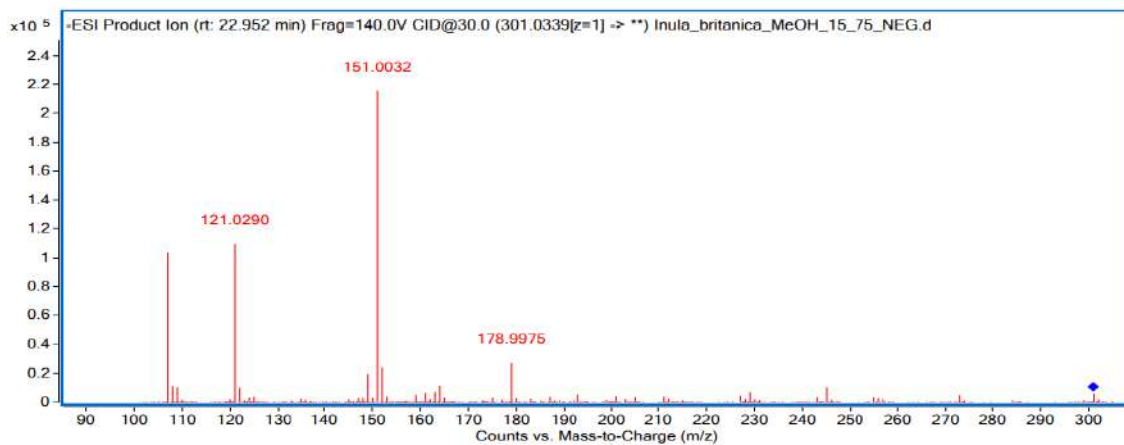
Сурет 24 – Непитрин MS/MS спектрі (MeOH)



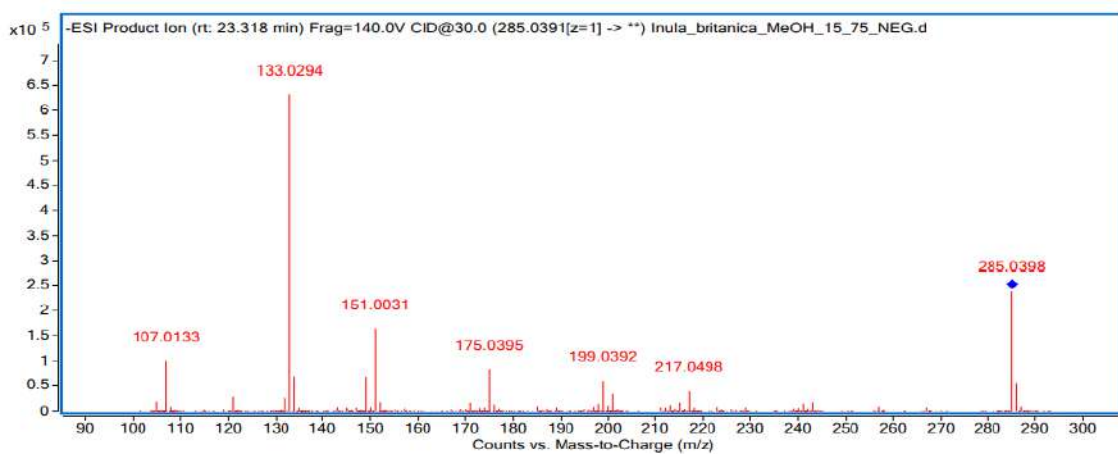
Сурет 25 – Гиспидулозид MS/MS спектрі (MeOH)



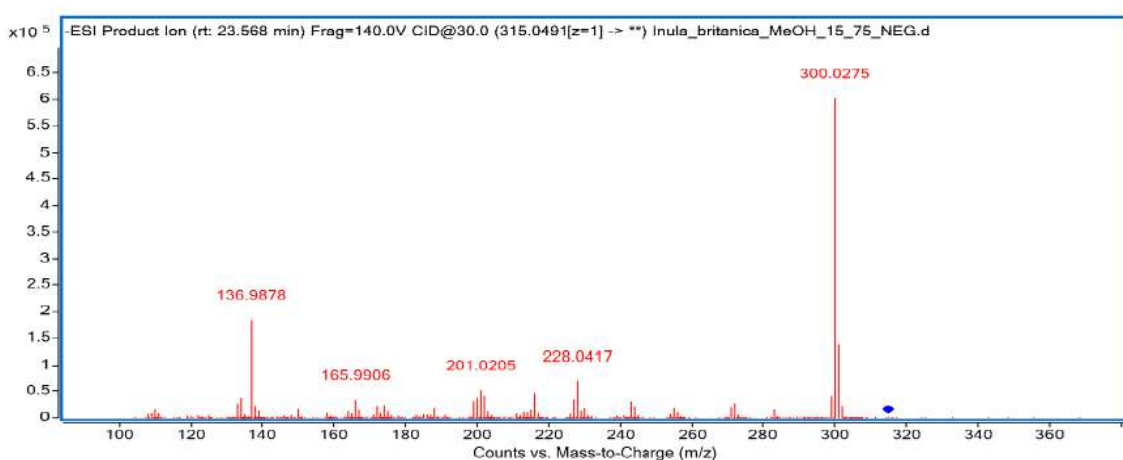
Сурет 26 – Аксилларин MS/MS спектрі (MeOH)



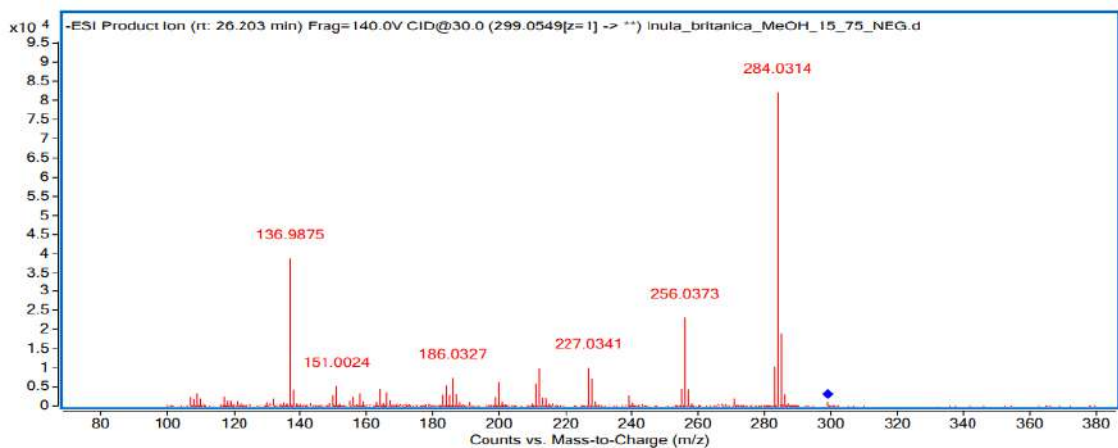
Сурет 27 – Кверцетин MS/MS спектрі (MeOH)



Сурет 28 – Лютеолин MS/MS спектрі (MeOH)



Сурет 29 – Непетин MS/MS спектрі (MeOH)



Сурет 30 – Кемпферол метил эфирі MS/MS спектрі (MeOH)

ҚОСЫМША Н

Британ аңдызының сұйық экстрактысының тұрақтылығын анықтау нәтижелері


Орау: ФВ-100-20 типті, көлемі 100 мл, қоңыр шыны флакондарға күйылып, полипропилен тығынмен тығындалып, винтті қақпақпен жабылған. Температура (25±2) °С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %				Зерттеу басталған күні: 07.2021 ж. Зерттеу аяқталған күні: 07.2023 ж.						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
				0 ай	3 ай	6 ай	9 ай	12 ай	24 ай	
Сипаттамасы	ҚР МФ 1 т., 2.2.27	Жасыл түсті сұйықтық	01ИБГЭ2 021 01ИБГЭ Э2021 01ИБГЭ 2021	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	
				сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сәйкестендіру: Фенолды қосылыстар - хлороген қышқылы Сесквитерпенді лактондар: - британнилактон	ҚР МФ 1 т., 2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т., 2.6.28, ГХ	Хлороген қышқылының ұсталу уақыты - 5.8 мин Британнилактонның ұсталу уақыты - 46.1 мин		сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Құрғақ қалдық	ҚР МФ 1 т., 2.8.16	8.0 % кем емес		сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
				8.30 %	8.30 %	8.30 %	8.29 %	8.29 %	8.28 %	
				8.55 %	8.55 %	8.54 %	8.54 %	8.52 %	8.51 %	
				8.43 %	8.43 %	8.42 %	8.41 %	8.40 %	8.40 %	
Сандық анықтау - хлороген қышқылы (1 г құрғақ экстрактқа есептегенде)	2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т.	0.5 % кем емес		1.62 %	1.62 %	1.61 %	1.61%	1.58 %	1.58 %	
				1.80 %	1.80 %	1.80 %	1.78 %	1.76 %	1.75 %	
				1.54 %	1.53 %	1.53 %	1.51%	1.51 %	1.48 %	
- британнилактон (сесквитерпенді лактондардың қосындысына есептегенде):	ҚР МФ 1 т., 2.6.28, ГХ-МС	2.5 % кем емес	2.63 %	2.63 %	2.62 %	2.62 %	2.60 %	2.59 %		
			2.89 %	2.83 %	2.80 %	2.80 %	2.78 %	2.78 %		
			2.78 %	2.78 %	2.76 %	2.76 %	2.75 %	2.74 %		

ҚОСЫМША II

Британ аңдызының құрғақ экстрактысының тұрақтылығын анықтау нәтижелері

Орау: HDPE-ден жасалған кең ауызды, көлемі 1 л құтыларға салынып, винтті қақпақпен жабылған. Индукциялық мембранамен герметикаланып, силикагель негізіндегі ылғал сіңіргішпен қамтамасыз етілген. Температура (25±2) °С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %						Зерттеу басталған күні: 07.2021 ж. Зерттеу аяқталған күні: 07.2023 ж.			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
				0 ай	3 ай	6 ай	9 ай	12 ай	24 ай
Сипаттамасы	ҚР МФ 1 т., 2.8.8	Қоңыр-жасыл түсті ұнтақ, сәл ащы, спецификалық иісі мен дәмі бар	01ИБГЭ 2021 01ИБГЭ 2021 01ИБГЭ 2021	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
				сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
				сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сәйкестендіру: Фенолды қосылыстар - хлороген қышқылы Сесквитерпенді лактондар: - британнилактон	ҚР МФ 1 т., 2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т., 2.6.28, ГХ	Хлороген қышқылының ұсталу уақыты - 5.8 мин Британнилактонның ұсталу уақыты - 46.1 мин		сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
				сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Экстрактарды кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ 1 т., 2.8.17	5.0 % артық емес		2.30 %	2.30 %	2.30 %	2.29 %	2.29 %	2.28 %
				2.1 %	2.1 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %
				2.3 %	2.3 %	2.2 %	2.2 %	2.0 %	2.0 %
Сандық анықтау - хлороген қышқылы (1 г құрғақ экстрактқа есептегенде)	2.2.29, ЖЭСХ ҚР МФ 1 т.	0.5 % кем емес		1.54 %	1.53 %	1.53 %	1.51%	1.51 %	1.48 %
				1.76 %	1.76 %	1.76 %	1.75 %	1.75 %	1.75 %
				1.46 %	1.45%	1.45%	1.42 %	1.41 %	1.39 %
- британнилактон (сесквитерпенді лактондардың қосындысына есептегенде)	НҚ сәйкес ҚР МФ 1 т. 2.6.13,	2.0 % кем емес		2.63 %	2.63 %	2.62 %	2.62 %	2.60 %	2.59 %
				2.89 %	2.83 %	2.80 %	2.80 %	2.78 %	2.78 %
				2.74 %	2.73 %	2.73 %	2.72 %	2.69 %	2.68 %

ҚОСЫМША Р ЛЭЖ қорытындысы

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

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

1. ФИО докторанта	Ибадуллаева Ақтолқын Кииязбековна
2. Специальность (образовательная программа) докторантуры	6D074800 – «Технология фармацевтического производства»
3. Период обучения в докторантуре	2018-2021 гг.
4. Тема диссертации, дата утверждения	«Аңдыздың (<i>Inula</i>) кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың әдістемелік тәсілдемелері және олардың негізінде дәрілік кальптар жасау». Протокол заседания Научного совета НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» №2 от 30.10.2019 г.
5. Данные о научных консультантах – Ф.И.О. (при его наличии), должности и места работы, ученые степени, гражданство	1. Кожанова К.К., фарм.ғ.к., қауымдастырылған профессор, заведующая кафедрой «Инженерных дисциплин и надлежащих практик» НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» (г. Алматы, Казахстан) 2. Бошқаева А.К., фарм.ғ.д., қауымдастырылған профессор. Заведующая кафедрой «Фармацевтической и токсикологической химии» НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» (г. Алматы, Казахстан) 3. Жетерова С.К., фарм.ғ.к. доцент 4. Рахимов К.Д., м.ғ.д., профессор, академик НАН РК., Заведующий кафедрой клинической фармакологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, 5. Тернико И.И., д.фарм.н., профессор

duplicate with your changes has been created

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

		Санкт-Петербург государственный химико-фармацевтической академия
6.	Объекты исследования	Девясил британский (<i>Inula britannica</i> L.) экстракт полученные на их основе.
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
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 исследований.

Председатель



Шамсутдинова А.Г.

ҚОСЫМША С
Web of Science (Clarivate Analytics) және Scopus (Elsevier) халықаралық
ақпараттар ресурстарына кіретін журналдағы мақала

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ
ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМИ-
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАПТАМА ОРТАЛЫҒЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



050026, Қазақстан Республикасы
Алматы қаласы, Бөгенбай батыр көшесі, 221
Тел.: +7 (727) 222-11-02
E-mail: info@ncste.kz <http://www.ncste.kz>

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КОМИТЕТ НАУКИ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»

050026, Республика Казахстан
город Алматы, улица Бөгенбай батыра, 221
Тел.: +7 (727) 222-11-02
E-mail: info@ncste.kz <http://www.ncste.kz>

№ 5938/16-03-02 от 26.12.2024

Ибадуллаева Ақтолкын
Кинязбековна

АО «НЦГНТЭ» предоставляет информацию о наличии публикаций Ибадуллаевой Ақтолкын Кинязбековны 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 Ибадуллаевой А.К.:

Ibadullayeva Aktolkyn K., Kasela Martyna, Kozhanova Kaldanay K., Kadyrbayeva Gulnara M., Widelski Jaroslaw, Wojtanowski Krzysztof, Józefczyk Aleksandra, Suśniak Katarzyna, Okńczyc Piotr, Tleubayeva Meruyert I., Karabayeva Aigerim A., Zhandabayeva Moldir A., Mukhamedsadykova Aigerim Z., Malm Anna. Chemical Profile and Biological Properties of Methanolic and Ethanolic Extracts from the Aerial Parts of *Inula britannica* L. Growing in Central Asia // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, Iss. 23. – Article number 5749.

Статья выявлена в базах данных Web of Science Core Collection и Scopus. В момент ее опубликования в 2024 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

Р. Манатбаев

Исп.: Жандаулетова Ж.Р.
Тел.: 222-11-02 (406)