

8D07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін PhD докторант **Бекишева Пернеш Жайдарбековнаның «*Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens шикізатынан лупинин алкалоиды негізінде субстанция алу технологиясын әзірлеу» тақырыбына дайындалған диссертациялық жұмысының**

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу өзектілігі

Қазақстан Республикасының стратегиялық саясат бағыты импортталған дәрілік препараттардан жоспарлы тәуелділігін төмендету жолымен, яғни отандық өндіріс күштерін, шикізат ресурстарын, еліміздің ғылыми-техникалық потенциалын және фармацевтикалық өндірістердің базасында ғылымды көп қажет ететін технологияларды жасау болып табылады.

Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2022 жылғы 24 қарашадағы №945 қаулысымен бекітілген «Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау саласын дамытудың 2026 жылға дейінгі тұжырымдамасының» 4-бөліміне сәйкес, инновациялық дәрілік препараттардың отандық өндірісін дамыту және ұлттық санитарлық-эпидемиологиялық бақылауды күшейту арқылы елдің ішкі қажеттілігін қамтамасыз ету, жаһандық фармацевтикалық нарыққа тәуелділікті азайту, сондай-ақ халықтың биоқауіпсіздігін арттыру көзделген.

Мемлекет басшысы 2026 жылға дейін фармацевтикалық нарықтағы отандық өндірістің үлесін 50 %-ға жеткізу жөнінде міндет қойды. Осы мақсатта 2020-2026 жылдарға арналған фармацевтика өнеркәсібін дамытудың Кешенді жоспарын іске асыру аясында ҚР аумағында химиялық субстанциялар негізінде әртүрлі химиялық құрамдағы, фармакологиялық әсері кең дәрілік препараттар өндірісін жолға қою мәселесі айрықша мемлекеттік маңызға ие болып отыр.

Қазіргі кезеңде Қазақстан Республикасында ұлттық дәрі-дәрмек саясатын тиімді жүзеге асыру халықты сапалы, қауіпсіз және қолжетімді дәрілік құралдармен қамтамасыз етуге, шетелдік фармацевтикалық өнімдерге тәуелділікті төмендетуге және отандық дәрі-дәрмек өндірісін дамытуға бағытталған. Осы міндеттерді орындау жаңа дәрілік қосылыстарды іздестіруді, химиялық тектегі отандық дәрілік препараттарды әзірлеуді және оларды медициналық практикаға енгізуді талап етеді.

Шетелдік фармацевтикалық өнімдерге тәуелділіктің жоғары болуы отандық дәрі-дәрмек өндірісін ғылыми негізде дамытуды талап етеді. Осы бағытта биологиялық белсенді заттарға бай дәрілік өсімдіктерді зерттеу өзекті болып табылады. Қазақстан аумағында өсетін алкалоидтарға бай сортаң бұйырғын (*Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens) химиялық құрамы мен фармакологиялық әлеуеті жоғары, кең таралған және өнеркәсіптік мақсатта пайдалануға қолайлы перспективалы өсімдік ретінде қарастырылады.

Зерттеу барысында *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens өсімдігінің құрамындағы биологиялық белсенді заттарды зерттеу, соның ішінде лупинин алкалоидын бөлу және химиялық түрлендіру мен олардың фармакологиялық әсерлерін анықтау маңызды міндеттердің бірі. Лупинин молекуласында белсенді гидроксил тобының болуы оның негізінде жаңа туындыларды синтездеуге мүмкіндік береді. Осыған байланысты тыныс алу орталықтарына ынталандырушы әсер ететін алкалоидтардың модификацияланған туындылары арасында функционалдық вирусқа қарсы және бактерияға қарсы конъюгаттарды іздеу кезек күттірмейтін және басым міндет болып табылады.

Осыған байланысты, жалпы халыққа қолжетімді фитопрепарат дайындау және құрамында алкалоидтары бар жергілікті, экологиялық таза шикізат негізіндегі вирусқа және бактерияға қарсы препараттардың жиынтығын кеңейту бойынша зерттеулер фармацевтиканың өзекті және практикалық маңызды мәселе.

Зерттеудің мақсаты. Биологиялық белсенді препараттардың субстанциялары ретінде лупинин алкалоидының негізінде жаңа қосылыстарды алу, стандарттау және технологиясын жасау.

Зерттеу объектілері: *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдік шикізаты, қою экстракты, лупинин алкалоиды және оның туындылары.

Зерттеу пәні: *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens экстрактысынан лупинин алкалоидын бөліп алудың жаңа әдісі, алынған лупининнің сапа көрсеткіштері және биологиялық белсенділігі; лупинин туындысының синтезі, құрылымы және биологиялық белсенділігі; лупинин субстанцияларын Lup-43, Lup-41 алу технологиясы, экстракт, лупинин субстанцияларына арналған нормативтік құжаттама.

Зерттеу әдістері: физика-химиялық, фармакогностикалық, фармацевтика-технологиялық, фармакологиялық, микробиологиялық, биологиялық және статистикалық әдістер.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

1. *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens шикізатының морфологиялық, анатомия диагностикалық белгілерін және сандық көрсеткіштерін анықтау;

2. *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens жер үсті бөлігінен экстракт алудың онтайлы технологиясын дайындау, химиялық құрамын зерттеу және сапасын бағалау;

3. *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens экстрактысынан лупинин алкалоидын бөліп алу және оның негізінде 1,2,3-үшазол қосылыстарын синтездеу;

4. Субстанциялардың сапа көрсеткіштерін анықтау, тұрақтылығы мен сақтау мерзімін белгілеу, нормативтік құжаттарды жасау және фармакологиялық зерттеулер жүргізу.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет Орталық Қазақстанда өсетін сортаң бұйырғын (*Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдік шикізатының фармакогностикалық талдау мен бағалау жүргізіліп, нормативтік құжаттардың жобалары жасалды. *Anabasis salsa* (С. А. Мей.) Benth. ex Volkens жер үсті және жер асты бөліктерінің (сабақтары, гүлшоғырлары және тамырлары) фитохимиялық зерттеу нәтижесінде 26 қосылыс алғаш рет ЖТСХ/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен анықталды.

Anabasis salsa (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens шикізатынан перколяция және мацерация әдістерімен қою экстракт алынып, алғаш рет оның құрамындағы лупинин алкалоидының сандық мөлшері анықталды.

Алғаш рет ортадан тепкіш үлестіру хроматографиясын қолдана отырып *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens экстрактынан лупинин алкалоидын бөліп алу жолы жасалды.

Лупинин алкалоиды негізінде оның 1,2,3-үшазол қосылыстарының синтезделу жолдары онтайландырылып, стандартталып, олардың алғаш рет алыну технологиясы жасалды. Синтезделген (1*S*,9*aR*)-1-({4-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-1*H*-1,2,3-үшазол-1-ил}метил)октагидро-2*H*-хинолизин (Lup-43) және {1-[(1*S*,9*aR*)-октагидро-2*H*-хинолизин-1-ил]метил}-1*H*-1,2,3-үшазол-4-ил}метил-3-*трет*-бутил-2-гидрокси-5-этилбензоат (Lup-41) қосылыстарының биологиялық белсенділіктерін зерттеу нәтижесінде Lup-43 субстанциясының АХЭ тежеу әсері бар екені, ал Lup-41 субстанциясы микробқа қарсы және НЗН2 тұмау вирусының штаммына қарсы әсерін көрсетті. Субстанциялардың тұрақтылығы мен өткір уыттылығы зерттеліп, нормативтік құжаттардың жобалары жасалды.

Диссертациялық зерттеудің ғылыми жаңалығы Қазақстан Республикасының 14.06.2024 жылғы №10151 «Микробқа қарсы белсенділігі бар сортаң бұйырғын (*Anabasis salsa*) өсімдігінің экстрактін алу тәсілі», 27.02.2025 жылғы №10483 «Сортаң бұйырғын өсімдігінің этанолды экстрактын микробқа қарсы құрал ретінде қолдану» және 03.04.2025 жылы тіркелген №10740 «Антивирустық белсенділікке ие {1-[(1*S*,9*aR*)-октагидро-2*H*-

хинолизин-1ил)метил]-1*H*-1,2,3-үшазол-4-ил} метил-3-трет-бутил-2-гидрокси-5-этилбензоаты» пайдалы моделдеріне патент алынды.

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

- *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдік шикізатының фармакогностикалық және әртүрлі мүшелерінің (сабақтарының, гүлдерінің, тамырларының) фитохимиялық зерттеулері;

- *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдігінің жер үсті бөліктерінен қою экстракт алу және одан әрі химиялық модификациялау үшін лупинин алкалоидын бөліп алу технологиясы;

- Ортадан тепкіш үлестіру хроматографиясын қолдана отырып, *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдігінің жер үсті бөліктерінің экстрактынан лупинин алкалоидын бөліп алу технологиясы;

- Фармацевтикалық субстанциялар жасау мақсатында лупининнің жаңа туындыларын синтездеп алу технологиясы. Синтезделген қосылыстардың құрылысын қазіргі заманауи физика-химиялық әдістердің көмегімен дәлелдеу;

- Қосылыстардың биологиялық белсенділігі. Биологиялық белсенді субстанцияларды дайындау технологиясы, сапа көрсеткіштері мен сақтау мерзімі, қауіпсіздігі, тұрақтылығын анықтау бойынша зерттеу нәтижелері.

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңызы

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде Қазақстан аумағындағы *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens шөбінің шикізат қоры анықталып фармакогностикалық зерттеулері жүргізіліп «Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды ұлттық зерттеу университеті» КеАҚ, биология-география факультетіне оқу процесіне енгізілді. *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдік шикізатын дайындау технологиясы мен сапа спецификациясы, нормативтік құжаттарының жобалары дайындалды. Перколяция әдісімен *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens негізінде қою экстракт алынып, химиялық құрамы анықталды және стандартталды. Осы өсімдік экстрактынан лупинин алкалоидын бөліп алу технологиясы ұсынылып, оның заманауи физика-химиялық әдістермен құрылысы дәлелденді және сапа көрсеткіштері зерттелінді.

Перколяция әдісімен сортаң бұйырғын (*Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens) экстрактын алу технологиялық процесін жүзеге асыру «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, фармация Мектебінде жүргізіліп, оқу процесіне енгізілді (Қосымша И, К, Л). Алғаш *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens жер үсті бөлігінен №10151 «Микробқа қарсы белсенділігі бар сортаң бұйырғын (*Anabasis salsa*) өсімдігінің экстрактін алу тәсілі» және №10483 «Сортаң бұйырғын өсімдігінің этанолды экстрактын микробқа қарсы құрал ретінде қолдану» пайдалы моделіне патенттер алынды.

Лупинин алкалоиды негізінде жаңа туындылардың синтезі оңтайландырылды, алынған қосылыстардың химиялық құрылымын, биологиялық белсенділігін және қауіпсіздігін зерттеу нәтижелері ұсынылды. Синтезделініп алынған қосылыстар «Қарағанды медицина университеті» Фармация мектебінің, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығының» АҚ микробиология және вирусология зертханаларында, микробиология зертханасында сынақтардан өтіп акт енгізілді. Жедел уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша лупининнің 1,2,3-үшазол субстанциясының улы қасиеттері жоқ екені зерттелді.

Лупининнің 1,2,3-үшазол жаңа туындылары негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау диссертациялық жұмыстың нәтижелері бойынша «Қарағанды медицина университеті» зертханасына НҚ жобасы әзірленді. Субстанцияны алудың зертханалық регламенті әзірленді.

Лупининнің 1,2,3-үшазол туындылары (Lup-43, Lup-41) және *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдігінің экстракты жоғары фармацевтикалық субстанциялар алу жолдарын негіздеу болашақта отандық жаңа дәрілік құралдардың жасалуына негіз болып, еліміздің фармацевтика өндірісінің дамуына үлес қоса алады.

Автордың жеке үлесі

Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша ізденуші отандық және шетел әдебиеттеріне өз бетінше шолу және талдау жүргізді, алдына қойылған барлық міндеттер бойынша тәжірибелік жұмыстары орындалды. Мұны заманауи жабдықтар мен әдебиеттерді пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған зерттеу нәтижелері растайды. Зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы мен негізділігі орындалған жұмыстардың өзекті мәселесін шешуге бағытталуымен, заманауи зерттеу орталығында және жобаларда нормативтік құжаттардың орындалуымен расталады.

Жұмыстың мемлекеттік және ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы Зерттеу жұмысы 2024-2026 жылдарға арналған №AP23487712 «Дизайн и синтез соединений лидеров и их супромолекулярных клатратов в создании биоактивных субстратов нового поколения путем трансформации хинолизидинового остова лупинина», № 7966-Ф-24 «Пространственное строение и стереохимия производных алкалоидов хинолизидинового ряда и сесквитерпеноидов гваянового ряда» гранттық жобалары аясында жүргізілді.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертациялық жұмыстың материалдары халықаралық және республикалық конференцияларда және симпозиумдарда:

Халықаралық конференция «Фармация - тек алға!» (Қарағанды 2023 ж.); Халықаралық конференция «V Халықаралық Симпозиумы «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (Белгород 2023 ж.); «VII Тәуелсіз Мемлекеттер Достастығының халықаралық кітап баспасы «Үздік жас ғалым – 2023» (Астана 2023 ж.); «Фармация Қазақстан» (Алматы 2023 ж.); «XI Жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы «Денсаулық сақтау технологияларының дамуының қазіргі заманғы үрдістері» (Мәскеу 2023 ж.); «Халықаралық ғылыми симпозиум «Өсімдіктен дәріге дейін» (Мәскеу 2025 ж.) баяндалды және талқыланды.

Жарияланымдар

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері бойынша 14 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымда 1 мақала;
- Web of Science және Scopus халықаралық дерекқорына кіретін басылымдарда 4 мақала, Q2, Q1;
- Республикалық және халықаралық ғылыми конференцияларда 6 тезис;
- Қазақстан Республикасының пайдалы моделіне 3 патент.

Диссертацияның құрылымы және көлемі

Диссертациялық жұмыс компьютерде терілген 154 бет мәтіннен, оның ішінде 37 кесте, 47 сурет, 148 отандық және шетелдік әдебиеттерден және 20 қосымшаларынан тұрады. Жұмыс кіріспеден, әдеби шолудан, материалдар мен әдістерден, жеке тәжірибелік зерттеулері бойынша бес бөлімнен және қорытындыдан тұрады.

Қорытындылар:

Зерттеу нәтижесінде келесі қорытындылар жасауға болады:

1. Алғаш рет сортаң бұйырғын (*Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens) шикізаттың морфологиялық және анатомиялық диагностикалық қасиеттері зерттелді. Өркендердің көлденең қималары, гүлшоғырларының беткі препараттары және тамырлардың көлденең қималары бойынша гистохимиялық сынақтардың нәтижесінде флавоноидтар мен алкалоидтар анықталып, олардың локализациясы анықталды.

Тәжірибелік жұмыстардың нәтижелері бойынша Қарағанды облысында Қазақстан Республикасының аумағында өсетін *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens) өсімдік шикізатының фармакогностикалық және технологиялық параметрлері анықталып, экстракция үшін экстрагент таңдалды. Экстракция процесінің оңтайлы шарттарын таңдау үшін *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens) шикізатының технологиялық

параметрлері зерттелді және экстрагент ретінде 70% этанол таңдалды, өйткені ол экстракцияланатын заттардың жоғары шығымдылығын қамтамасыз етеді.

2. *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens) экстрактыларының химиялық құрамы алғаш рет ЖТСХ-УК және ЖТСХ-МС/МС қолдану арқылы зерттеліп, 26 қосылыс (алкалоидтар, флавоноидтар және олардың гликозидтері, фенолды қосылыстар, амин қышқылдар) анықталды. Анықталған барлық қосылыстар бұрын *Anabasis L.* тұқымдасының басқа түрлерінде табылған, дегенмен, ұсынылған компоненттердің көпшілігі *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens) өсімдік шикізатында алғаш рет сипатталған. *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens шикізатының жер үсті және жер асты бөліктеріндегі алкалоид лупининнің сандық мөлшері зерттелді. Сонымен қатар, перколяция әдісімен алынған AS-70P және AS-90P экстракттарындағы лупининнің мөлшері басым және 0,1769 мен 0,0098% аралығында ауытқиды. Жер асты бөлігінде мацерация әдісімен алынған ASK-90 және AS-КН экстракттарындағы алкалоид лупининнің мөлшері 0,006-0,0018% аралығында. Сілтілі жер үсті бөлігінен алынған AS-90tP экстрактындағы лупининнің мөлшері 0,0079% құрайды.

3. *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens экстрактысынан лупининді ортадан тепкіш үлестіру хроматографиясын қолдана отырып бөліп алудың жаңа әдісі жасалды, бұл тиісті сападағы өнімнің қажетті мөлшерін тұрақты өндіруді қамтамасыз етеді.

Потенциалды биоактивті 1,2,3-үшазол туындысын алу үшін C-10 атомындағы лупинин алкалоидты құрылымын өзгертудің оңтайлы жағдайлары жасалды. Жасалған жағдайлар тиісті (1*S*,9*aR*)-1-({4-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-1*H*-1,2,3-үшазол-1-ил}метил)октагидро-2*H*-хинолизиннің (Lup-43) және {1-[[[(1*S*,9*aR*)-октагидро-2*H*-хинолизин-1-ил]метил]-1*H*-1,2,3-үшазол-4-ил}метил-3-*трет*-бутил-2-гидрокси-5-этилбензоаттың (Lup-41) жоғары шығынмен синтезделуге мүмкіндік берді. Алынған қосылыстардың құрылымы заманауи физика-химиялық (ИК-, УК-, ¹H-, ¹³C- ЯМР спектроскопия, элементтік анализ, масс-спектрометрия және РҚТ) әдістерімен дәлелденді.

4. Алғаш рет *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens экстрактылары, атап айтқанда, жер үсті бөлігінің 70% этанол сығындысы *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* және *Klebsiella pneumoniae* эталондық штамдарына жоғары әсер ететіні анықталды. Бұл бактериялар үшін ең төменгі тежегіш және бактерицидтік концентрациялар сәйкесінше 0,625-1,25 мг/мл және 2,5 мг/мл болды. Басқа грам-оң микроорганизмдер де осы экстрактқа өте сезімтал болды, атап айтқанда: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* және *Bacillus cereus* (MIC = 2,5-5 мг/мл және MBC = 10 мг/мл-ден >20 мг/мл-ге дейін). Лупинин үлгісі барлық грам-оң бактерияларға қарсы белсенділік көрсетті (MIC = 5-10 мг/мл және MBC = 5 мг/мл-ден 20 мг/мл-ге дейін). Зерттелген *Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens) экстрактыларының ішінде тамыр экстракты ең белсенді зеңге қарсы агент болып табылды, ол *Candida* туысының барлық эталондық штамдарына қарсы жоғары белсенділікке ие.

Lup-43 субстанциясының биологиялық белсенділікті зерттеу нәтижесінде АХЭ әсері бар екені, ал Lup-41 қосылысы микробқа қарсы және H3N2 тұмау вирусының штаммына қарсы әсер көрсететіні анықталды.

«Сортаң бұйырғын қою экстракты», «Лупинин субстанциясы», «Lup-43 субстанциясы» және «Lup-41 субстанциясы» нормативтік құжаттың жобасы әзірленіп стандартталды, заттардың тұрақтылығы зерттелді. «Lup-43 субстанциясы» және «Lup-41 субстанциясы» өндірісінің зертханалық регламенті әзірленіп, бекітілді.