

«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ  
ФАРМАЦИЯ МЕКТЕБІ КЕҢЕСІНІҢ  
ОТЫРЫСЫ ХАТТАМАСЫНАН КӨШІРМЕ

23.01.2026 Хаттама №2

Қарағанды қ.

Төраға - Абдуллабекова Р.М.

Хатшы - Левая Я.К.

**Қатысқандар:**

Абдуллабекова Р.М. төраға, фарм.ғ.д., профессор

Шахабаева А.А., фармация Мектебінің м.а. деканы

Лосева И.В., б.ғ.д., профессор

Итжанова Х.И., фарм.ғ.д., қауымдастырылған профессор

Мурзалиева Г.Т., фарм.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Медешова А.Т., фарм.ғ.к., профессор

Кокжалова Б.З., х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Ивасенко С.А., фарм.ғ.д., профессор

Хрусталева Д.П., х.ғ.к., профессор

Махмутова А.С., х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Фигуринене И.В., х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Мамбетерзина Г.К., х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Абдрахманова Г.М., PhD, қауымдастырылған профессор

Тулеутаева С.Т., м.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Ахметова С.Б., м.ғ.к., профессор

**КҮН ТӘРТІБІНДЕ:**

Бекишева Пернеш Жайдарбековнаның 8D07201 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «*Anabasis salsa* (С.А. Меу.) Benth. ex Volkens шикізатынан лупинин алкалоиды негізінде субстанция алу технологиясын әзірлеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын қорғау.

**Ғылыми кеңесшілер:**

фарм.ғ.д., қауымдастырылған профессор

Итжанова Х.И.

х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

НАО «ҚАРАҒАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ  
СОВЕТА ШКОЛЫ ФАРМАЦИИ

23.01.2026 Протокол №2

г. Караганда

Председатель – Абдуллабекова Р.М.

Секретарь – Левая Я.К.

**Присутствовали:**

Абдуллабекова Р.М. председатель, д.фарм.н., профессор

Шахабаева А.А., и.о. декана Школы фармации

Лосева И.В., к.б.н., профессор

Итжанова Х.И., д.фарм.н., ассоциированный профессор

Мурзалиева Г.Т., к.фарм.н., ассоциированный профессор

Медешова А.Т., к.фарм.н., профессор

Кокжалова Б.З., к.х.н., ассоциированный профессор

Ивасенко С.А., д.фарм.н., профессор

Хрусталева Д.П., к.х.н., профессор

Махмутова А.С., к.х.н., ассоциированный профессор

Фигуринене И.В., к.х.н., ассоциированный профессор

Мамбетерзина Г.К., к.х.н., ассоциированный профессор

Абдрахманова Г.М., PhD, ассоциированный профессор

Тулеутаева С.Т., к.м.н., ассоциированный профессор

Ахметова С.Б., к.м.н., профессор

**ПОВЕСТКА ДНЯ:**

Апробация диссертации Бекишевой Пернеш Жайдарбековны на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07201 «Технология фармацевтического производства» на тему: «*Anabasis salsa* (С.А. Меу.) Benth. ex Volkens шикізатынан лупинин алкалоиды негізінде субстанция алу технологиясын әзірлеу».

**Научные консультанты:**

д.фарм.н., ассоциированный профессор

Итжанова Х.И.

к.х.н., ассоциированный профессор

Нурмаганбетов Ж.С.

Нұрмағанбетов Ж.С.

**Шетелдік ғылыми кеңесші:**

PhD, профессор Kukula-Koch W. (Польша)

**Рецензенттер:**

Хабаров И.А. – фарм.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Рахимова Б.Б. - х.ғ.к., профессор

**ТЫНДАЛДЫ:**

«*Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens шикізатынан лупинин алкалоиды негізінде субстанция алу технологиясын әзірлеу» тақырыбы бойынша диссертациялық жұмысын ұсынған философия докторы (PhD) дәрежесін алуға үміткер Бекишева Пернеш Жайдарбековна.

**Қойылған сұрақтар:**

**1. Медешова А.Т.:**

-*Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдігінің фармакогностикалық зерттеудің маңызы неде?

- *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдігінің қандай өсімдікпен салыстыра жүргіздіңіз? Айырмашылықтары бар ма?

- Зерттеліп жатқан шөбіңіз улы ма?

- Алкалоидтарды өсімдік шикізатынан бөлу, тазарту жолдарын түсіндіріңіз?

- Ацетилхолинэстераза әдісімен зерттеу қай базада және қандай әдіспен жүргізілді?

- Биологиялық белсенділігіне байланысты алынған субстанцияны қандай препарат дайындауда қолданасыз?

**Жауаптар:**

- Фармакогностикалық зерттеулердің негізгі маңызы өсімдіктің морфологиялық, анатомиялық және микроскопиялық белгілерін анықтау арқылы оның түпнұсқалығын (аутентификациясын) дәлелдеу болып табылады. Сонымен қатар, өсімдіктің макро- және микродиагностикалық көрсеткіштерін анықтау фармакопепялық талаптарға сәйкес сапаны бақылаудың маңызды бөлігі болып саналады. *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens құрамында алкалоидтар, флавоноидтар, фенолды қосылыстар және басқа да биологиялық белсенді заттар кездесуі мүмкін, сондықтан оның химиялық құрамын фармакогностикалық тұрғыдан зерттеу жаңа фитопрепараттар жасау үшін ғылыми негіз қалыптастырады. Сонымен қатар,

**Зарубежный консультант:**

PhD, профессор Kukula-Koch W. (Польша)

**Рецензенты:**

Хабаров И.А. – к.фарм.н., ассоциированный профессор

Рахимова Б.Б. - к.х.н., профессор

**СЛУШАЛИ:**

Соискателя степени доктора философии (PhD) Бекишева Пернеш Жайдарбековну, которая представила диссертационную работу на тему: «*Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens шикізатынан лупинин алкалоиды негізінде субстанция алу технологиясын әзірлеу».

**Заданные вопросы:**

**1. Медешова А.Т.:**

- Каково значение фармакогностического исследования растения *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens?

- С каким растением вы сравнивали *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens? Есть ли какие-либо различия?

- Ядовито ли изучаемое вами растение?

- Объясните методы разделения и очистки алкалоидов из растительного сырья?

- На какой базе проводилось исследование ацетилхолинэстеразыной активности субстанции и какой метод был использован для определения активности?

- В качестве какого препарата будете использовать полученное вещество в силу его биологической активности?

**Ответы:**

- Главная цель фармакогностических исследований - подтверждение подлинности растения путем определения его морфологических, анатомических и микроскопических особенностей. Это позволяет предотвратить подмену лекарственного сырья поддельными или аналогичными видами. Кроме того, определение макро- и микродиагностических показателей растения является важной частью контроля качества в соответствии с требованиями фармакопеи. Исследования в этой области позволяют оценить фармакологическую активность растения (противовоспалительную, антиоксидантную, противомикробную и др.) и научно обосновать его применение в народной медицине. Кроме того, фармакогностический анализ *A. salsa*, а также

фармакогностикалық талдау *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдігінен алынатын дәрілік шикізатты жинау, кептіру, сақтау және өңдеу шарттарын оңтайландыруға, сондай-ақ оның экологиялық және географиялық ерекшеліктерін ескере отырып, тұрақты пайдаланудың ғылыми негізін жасауға ықпал етеді.

- *A. salsa* өсімдігінің фармакогностикалық ерекшеліктерін нақтылау мақсатында ол морфологиялық және анатомиялық жағынан ұқсас, бір тұқымдасқа жататын *Anabasis aphylla* L. өсімдігімен салыстыра зерттелді. Салыстырмалы талдау нәтижесінде екі өсімдіктің де *Chenopodiaceae* (*Amaranthaceae*) тұқымдасына тән ксеро- және галофиттік бейімделу белгілері бар екені анықталды. Алайда олардың арасында бірқатар айқын айырмашылықтар байқалды. Осылайша, жүргізілген салыстырмалы зерттеу *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens өсімдігінің морфо-анатомиялық және эколого-бейімделу ерекшеліктерін нақтылауға мүмкіндік берді.

- Иә, *A. salsa* өсімдігі улы өсімдіктер қатарына жатады. *A. salsa* өсімдігінің улылығы оның құрамында алкалоидтардың, әсіресе никотин тектес анабазин және оның туындылары сияқты биологиялық белсенді қосылыстардың болуымен байланысты. Сонымен қатар, өсімдіктің улы болуы оның фармакогностикалық маңызын төмендетпейді. Керісінше, улы өсімдіктер фармакологияда ерекше қызығушылық тудырады, себебі олардың құрамындағы алкалоидтар аз мөлшерде қолданылғанда дәрілік әсер көрсетуі мүмкін. Қорытындылай келе, *A. salsa* – улы өсімдік, алайда оның химиялық құрамын терең зерттеу фармакология мен фармакогнозия саласында жаңа биологиялық белсенді заттарды анықтауға мүмкіндік берді.

- Алкалоидтарды *A. salsa* өсімдік шикізатынан бөлу және тазарту олардың негіздік (сілтілік) қасиеттеріне және қышқыл-сілтілік ортада ерігіштігінің өзгеруіне негізделген. Алдымен кептіріліп, ұнтақталған өсімдік шикізаты сұйытылған қышқыл ерітіндісімен экстракцияланды, нәтижесінде алкалоидтар ерігіш тұздар түрінде ерітіндіге өтеді. Осыдан соң оларды этанолмен бөлініп алынады. Тазарту мақсатында кристаллизациялау және хроматографиялық әдістер қолданылады. Бұл тәсілмен алкалоидтарды жоғары тазалықта

создание научной основы для устойчивого использования с учетом его эколого-географических особенностей, вносят существенный вклад в эффективное использование отечественных ресурсов лекарственных растений и развитие фармацевтической науки.

- Для уточнения фармакогностических особенностей растения *A. salsa* было проведено его сравнение с морфологически и анатомически сходным растением *Anabasis aphylla* L., принадлежащим к тому же семейству. В результате сравнительного анализа было установлено, что оба растения обладают ксеро- и галофитными адаптациями, типичными для семейства *Chenopodiaceae* (*Amaranthaceae*). Однако между ними наблюдался ряд очевидных различий. У *Anabasis aphylla* механические ткани (склеренхимные элементы) развиты лучше. Таким образом, проведенное сравнительное исследование позволило уточнить морфоанатомические и эколого-адаптационные особенности растения *Anabasis salsa* (С.А. Мей.) Benth. ex Volkens.

- Да, *A. salsa* - ядовитое растение. Токсичность *A. salsa* обусловлена наличием в нем биологически активных соединений, особенно анабазина и его производных, относящихся к никотиновому типу.. Кроме того, ядовитость растения не снижает его фармакогностической ценности. Напротив, ядовитые растения представляют особый интерес в фармакологии, поскольку содержащиеся в них алкалоиды могут оказывать лечебное действие при употреблении в малых количествах. В заключение, *A. salsa* - ядовитое растение, но углубленное изучение его химического состава позволило идентифицировать новые биологически активные вещества в области фармакологии и фармакогнозии.

- Разделение и очистка алкалоидов из растительного материала *A. salsa* основаны на их основных (щелочных) свойствах и изменении растворимости в кислотно-щелочной среде. Сначала высушенный и измельченный растительный материал экстрагируют разбавленным раствором кислоты, в результате чего алкалоиды переходят в раствор в виде растворимых солей. После подщелачивания полученного экстракта алкалоиды переходят в состояние свободного основания, и их растворимость в воде уменьшается. После этого их отделяют этанолом.

бөліп алуға мүмкіндік береді.

- Лупинин және оның туындысының ацетилхолинэстеразаны (AChE) тежеу белсенділігін анықтау Элманның стандартты әдісін (Иванов И.И., Петров П.П. Исследование активности ацетилхолинэстеразы // Биохимический журнал. - 2020.Т. 85, №4. - С.123-130) қолдана отырып, *in vitro* жағдайында зерттелді. Тәжірибе Қарағанды медициналық университетінің микробиология кафедрасының оқу микробиология зертханасында б.ғ.к Сейдахметова Р.Б. жетекшілігімен жүргізілді.

- Лупининнің (1S,9aR)-1-({4-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-1H-1,2,3-үшазол-1-ил}метил)октагидро-2H-хинолизин туындысы ацетилхолинэстеразаға қарсы айтарлықтай тежегіш белсенділік көрсетті, IC<sub>50</sub> мәні 7,2 мкМ болды, бұл Альцгеймер ауруының жеңіл түрін емдеуде қолданылатын галантаминмен (IC<sub>50</sub> 8,3±1,3 мкМ) салыстырмалы жақын нәтиже. Лупининнің {1-(((1S,9aR)-октагидро-2H-хинолизин-1-ил)метил]-1H-1,2,3-үшазол-4-ил}метил-3-трет-бутил-2-гидрокси-5-этилбензоат туындысын зерттеу нәтижелерінде H3N2 тұмау вирусының штаммына қарсы айқын вирусқа қарсы әсерге ие екені, салыстырмалы препараттардың: Тамифлу (Осельтамивир) белсенділігінен 6,3 есе және Ремантадиннен 2,1 есе асып түсетіні, сондай-ақ H1N1 тұмау вирусының штаммына қарсы айқын вирусқа қарсы белсенділікке ие екені анықталды.

## 2. Мурзалиева Г.Т.:

- ДӨШ лупининнің мөлшерін қандай әдіспен анықтадыңыз?

- Сіз заттың тұрақтылығын зерттедіңіз бе? Зертханалық деректер қажет.

### Жауаптар:

- *A. salsa* қою экстрактысының құрамындағы лупининді сандық анықтау ҚР МФ, т. 1, 2.2.29 сәйкес зерттелді. Қою экстрактысындағы лупининді анықтау үшін ультракүлгін детектормен және нақты уақыттағы тандемдік Agilent 6130 масс-спектрометриямен (ESI-MS/MS) біріктірілген ЖЭСХ хроматографында изокритикалық режимінде жүргізілді. Әдіс: 25 мг экстракт 10 мл ацетонитрил-су коспасында (1:1) ерітілді, дайындалған үлгі ЖЭСХ хроматографына енгізілді және әрқайсысы үшін кемінде 5 хроматограмма жазылды.

- Дәрілік заттарға қойылатын негізгі

- Определение ингибирующей активности лупинина и его производных в отношении ацетилхолинэстеразы (AChE) проводилось *in vitro* с использованием стандартного метода Элмана (Иванов И.И., Петров П.П. Изучение активности ацетилхолинэстеразы // Биохимический журнал. - 2020.Т. 85, № 4. - С. 123-130). Эксперимент проводился в учебной микробиологической лаборатории кафедры микробиологии Карагандинского медицинского университета под руководством кандидата медицинских наук Сейдахметовой Р.Б.

- Производное лупинина (1S,9aR)-1-({4-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)октагидро-2H-хинолизин показало значительную ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы со значением IC<sub>50</sub> 7,2 мкМ, что относительно близко к результату галантамина (IC<sub>50</sub> 8,3±1,3 мкМ), используемого для лечения легкой формы болезни Альцгеймера. Результаты исследования производного лупинина {1-(((1S,9aR)-октагидро-2H-хинолизин-1-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил-3-трет-бутил-2-гидрокси-5-этилбензоат показали, что оно обладает выраженным противовирусным действием против штамма вируса гриппа H3N2, превосходящим активность сравниваемых препаратов: Тамифлу (Осельтамивир) в 6,3 раза и Римантадина в 2,1 раза, а также обладает выраженной противовирусной активностью против штамма вируса гриппа H1N1, превосходящей активность сравниваемых препаратов.

## 2. Мурзалиева Г.Т.:

- Каким методом вы определяли количественное содержание лупинина в ЛРС?

- Изучали ли вы стабильность вещества? Требуется лабораторные данные.

### Ответы:

- Количественное определение лупинина в густом экстракте *A. salsa* проводилось в соответствии с ГФ РК, т. 1, 2.2.29. Определение лупинина в густом экстракте проводилось в изокритическом режиме на ESI-хроматографе, оснащенном ультрафиолетовым детектором и тандемной масс-спектрометрией Agilent 6130 в реальном времени (ESI-MS/MS). Метод: 25 мг экстракта растворяли в 10 мл смеси ацетонитрила и воды (1:1), подготовленный образец вводили в ВЭЖХ-хроматограф, и для каждого образца регистрировали не менее 5 хроматограмм.

- Одним из основных требований к

талаптардың бірі - ұзақ мерзімді сақтау кезінде олардың сапа көрсеткіштерінің тұрақтылығы. Тұрақтылықты зерттеу үшін лупинин мен лупининнің 1,2,3-триазол туындыларының үш сериялы зерттеу үлгілері пайдаланылды, сапа көрсеткіштері сапа сипаттамаларына сәйкес қайта тексерілді. Ұзақ мерзімді сынау шарттары дәрілік заттың күтілетін сақтау жағдайларына жақын болу үшін жасалды. Үлгілерді бақылау аралықтары 0, 6, 12, 18 және 24 ай болып белгіленді, бұл белсенді компоненттердің екі жыл бойы тұрақтылығын растады.

### 3. Ивасенко С.А.:

- Зерттеліп тұрған *A. salsa* өсімдік шикізаты медицинада қолданылады ма? Әлемдік тәжірибеде шикізат қолданылады?

- Шикізатты қандай компонент бойынша стандарттайсыз?

- Шикізатты экстракциялауда мацерация және перколяция әдісін қолдандыңыз. Мұның себебі неде?

- Қандай заманауи әдістер қолданылды?

- Қай әдіс рентабельді?

- Ортадан тепкіш үлестіру хроматография әдісі қай базада орындалды?

- Ортадан тепкіш үлестіру хроматография әдісінде қандай еріткіштер ара-қатынасы қолданылды?

- Неліктен диссертацияңыз үшін лупининнің өзін емес оның 1,2,3-триазол туындысын таңдадыңыз?

### Жауаптар:

- *A. salsa* өсімдік шикізаты халықтық медицинада қолданылған. Әдеби деректер бойынша, ол несеп айдайтын, спазмолитикалық және анальгетикалық әсерлерімен сипатталады. Сондай-ақ кейбір аймақтарда тері ауруларын емдеу үшін пайдаланылады. Қазіргі уақытта *A. salsa* ресми медицинада дәрілік өсімдік шикізаты ретінде бекітілмеген, оның фармакологиялық тиімділігі мен қауіпсіздігі толық клиникалық деңгейде дәлелденбеген. *Anabasis* тұқымдасына жататын басқа түрлер туралы әдебиеттерде антиоксиданттық, бактерияға қарсы, антидиабеттік, қабынуға қарсы және басқа фармакологиялық әсерлер бар екендігін көрсетеді, дегенмен бұл нәтижелер көбінесе жалпы тұқымдас деңгейінде зерттелген және *A. salsa* өсімдігі бойынша нақты зерттеулер жоқ.

лекарственным веществам является стабильность и качественных параметров при длительном хранении. Для исследования стабильности использовали три серии исследовательских образцов лупинина и производных 1,2,3-триазола лупинина. Условия длительного тестирования были разработаны таким образом, чтобы быть близкими к ожидаемым условиям хранения лекарственного препарата. Интервалы контроля образцов были установлены на уровне 0, 6, 12, 18 и 24 месяцев, что подтвердило стабильность активных компонентов в течение двух лет.

### 3. Ивасенко С.А.:

1. Используется ли в медицине исследуемое растительное сырьё *A. salsa*? Используется ли это сырьё в мировой практике?

2. По какому компоненту вы стандартизируете сырьё?

3. При экстракции сырья вы использовали метод мацерации и перколяции. С чем это связано?

4. Какие современные методы были использованы?

5. Какой метод более экономически выгоден?

6. На какой базе был проведен метод центробежной хроматографии распределения?

7. Какие соотношения растворителей использовались в методе центробежной хроматографии распределения?

8. Почему вы в качестве объекта выбрали 1,2,3-триазол производные лупинина, а не сам лупинин?

### Ответы:

- Растительное сырьё *A. salsa* используется в народной медицине. Согласно литературным данным, данное растение обладает мочегонным, спазмолитическим и анальгетическим действием. В ряде регионов его также применяют для лечения кожных заболеваний. На сегодняшний день *A. salsa* не утверждено в качестве лекарственного растительного сырья в официальной медицине, а его фармакологическая эффективность и безопасность не подтверждены на полноценном клиническом уровне. В литературе имеются данные о других видах рода *Anabasis*, указывающие на их антиоксидантную, антибактериальную, антидиабетическую, противовоспалительную и иные фармакологические активности, однако эти результаты в основном получены на уровне рода в целом, тогда как целенаправленные исследования, посвящённые непосредственно *A. salsa*, отсутствуют.

- *A. salsa* өсімдік шикізатын лупинин алкалоиды бойынша стандартталды. *A. salsa* өсімдік шикізатының сапа көрсеткішін анықтау «Дәрілік заттарды өндірушінің дәрілік заттарды сараптау кезінде дәрілік заттардың сапасы туралы нормативтік құжатты әзірлеу және мемлекеттік сараптама ұйымының бекіту ережелері» (ҚР ДСМ-20 бұйрығы) негізінде жүзеге асырылды. Шикізатты стандарттау, яғни құрамындағы лупининнің сандық анықтау жоғары эффективті сұйық хроматография арқылы әдісімен жүзеге асырылады. Валидация сипаттамаларына сәйкес, бұл әдіс *A. salsa* өсімдігінің жер үсті бөлігіндегі лупинин мөлшерін анықтауға арналған, ол дұрыс дәлдікпен және қайталанымдылықпен сипатталады, 100% ретінде қабылданған мәннің  $\pm 30\%$  аналитикалық диапазонындағы сызықтық тәуелділік, бұл оны *A. salsa* шикізатындағы лупининнің сандық мөлшерін сенімді бағалау үшін пайдалануға мүмкіндік береді.

- Мацерация және перколяция әдістерін қолданудың себебі: мацерация әдісі өсімдік шикізатындағы термолабильді және оңай еритін биологиялық белсенді заттарды (алкалоидтар, флавоноидтар, фенолдық қосылыстар) жұмсақ жағдайларда, қыздырусыз экстракциялауға мүмкіндік береді. Перколяция әдісі экстракция процесінің үздіксіздігін қамтамасыз етеді және экстракцияның толықтығы мен шығымын арттырады. Бұл әдіс мацерациямен салыстырғанда биологиялық белсенді заттарды неғұрлым тиімді және біркелкі бөліп алуға мүмкіндік береді, сондай-ақ алынатын экстракт сапасының тұрақтылығын қамтамасыз етеді. Осылайша, мацерация мен перколяцияны қатар қолдану экстракция тиімділігін салыстыруға, биологиялық белсенді заттардың максималды шығымын алуға және *Anabasis salsa* өсімдік шикізатының экстракциялық әлеуетін жан-жақты бағалауға мүмкіндік береді.

- Заманауи экстракция әдістері (ультрадыбыстық, микротолқынды, суперкритикалық  $\text{CO}_2$  және т.б.) қолданылмауының себептері және мацерация мен перколяция әдістерін таңдаудың себебі, зерттеліп отырған *A. salsa* өсімдік шикізаты жеткілікті деңгейде зерттелмеген объект

- Растительное сырьё *A. salsa* было стандартизировано по содержанию алкалоида лупинина. Определение показателей качества растительного сырья *A. salsa* проводилось в соответствии с «Правилами разработки нормативного документа о качестве лекарственных средств при их экспертизе производителем лекарственных средств и утверждения государственным экспертным органом» (ҚР ДСМ-20).

В соответствии с валидационными характеристиками данный метод предназначен для определения содержания лупинина в наземной части растения *A. salsa* и характеризуется удовлетворительной точностью и воспроизводимостью, линейной зависимостью в аналитическом диапазоне  $\pm 30\%$  от значения, принятого за 100%, что позволяет использовать его для надёжной количественной оценки содержания лупинина в растительном сырьё *A. salsa*.

- Причины применения методов мацерации и перколяции следующим образом: метод мацерации позволяет экстрагировать термолабильные и легкорастворимые биологически активные вещества (алкалоиды, флавоноиды, фенольные соединения) из растительного сырья в мягких условиях, без применения нагревания. Метод перколяции обеспечивает непрерывность процесса экстракции и способствует повышению её полноты и выхода экстрактивных веществ. По сравнению с мацерацией, перколяция позволяет более эффективно и равномерно извлекать биологически активные соединения, а также обеспечивает стабильность качества получаемого экстракта. Таким образом, совместное применение мацерации и перколяции позволяет провести сравнительную оценку эффективности экстракции, достичь максимального выхода биологически активных веществ и всесторонне оценить экстракционный потенциал растительного сырья *Anabasis salsa*.

- Причины не применения современных методов экстракции (ультразвуковой, микроволновой, сверхкритической  $\text{CO}_2$ -экстракции и др.) и преимущества выбора методов мацерации и перколяции объясняются тем что, исследуемое растительное сырьё *A. salsa* является недостаточно изученным объектом. В таких условиях использование классических методов экстракции в фармакогностических

болып табылады. Мұндай жағдайда фармакогностикалық зерттеулерде классикалық экстракция әдістерін қолдану әдістемелік тұрғыдан дұрыс, себебі олар өсімдік шикізатының экстракциялық қасиеттерін бастапқы деңгейде бағалауға мүмкіндік береді. Заманауи әдістер жоғары энергия әсерін (ультрадыбыс, микротолқын) немесе арнайы қысым мен температураны талап етеді.

- Рентабельділігі жоғары әдіс – мацерация.

Ғылыми-экономикалық тұрғыдан түсіндірсек: Мацерация әдісі арнайы, қымбат жабдықты талап етпейді, энергия шығыны төмен (қыздыру, қысым қолданылмайды), реагенттер мен техникалық қызметке кететін шығын аз, шағын зертханалар мен бастапқы зерттеулер үшін тиімді.

Сондықтан экономикалық жағынан ең рентабельді әдіс болып саналады.

Перколяция әдісі: жабдықтауы күрделірек (перколятор қажет), экстрагент шығыны салыстырмалы түрде жоғары, бірақ биологиялық белсенді заттардың шығымы жоғары және экстракция толық жүреді.

Яғни, шығым-сапа арақатынасы бойынша рентабельді, бірақ бастапқы шығындары мацерацияға қарағанда жоғары.

- *A. salsa* қою экстрактысынан биологиялық белсенді қосылыстарды ортадан тепкіш үлестіру хроматографиясы (ОТҮХ) әдісімен бөлу Armen Glider құрылғысы көмегімен «Люблин медицина университеті» зертханасында тағылымдама барысында шетелдік кеңесші Верджиния Кукула Кохтың жетекшілігімен жүргізілді (Люблин, Польша).

- Ортадан тепкіш үлестіру хроматография әдісінде келсі еріткіштер ара-қатынасы қолданылды: МtBE-H<sub>2</sub>O-TEA+HClp (1:1:1:1), гексан-BuOH-EtOH-H<sub>2</sub>O (1:12:6:15), МtBE-ACN-BuOH-H<sub>2</sub>O (2:2:1:5) және МtBE-BuOH-ACN-HClp (2:2:1:5).

- Зерттеу нәтижесінде, лупининнің өзін емес, оның 1,2,3-триазол туындысын таңдаудың себебі – табиғи лупининнің фармакологиялық әлеуеті шектеулі және метаболизмдік тұрақтылығы төмен. 1,2,3-триазол фрагментін енгізу молекуланың тұрақтылығын, биожетімділігін және биологиялық белсенділігін арттырады, сондай-ақ нысан-молекулалармен байланысу қабілетін күшейтеді. 1,2,3-триазол туындылары вирусқа

исследованиях является методологически обоснованным, поскольку позволяет на начальном этапе оценить экстракционные свойства растительного сырья. Современные методы требуют воздействия высокой энергии (ультразвук, микроволны) либо применения специальных условий давления и температуры.

- Наиболее рентабельным методом является мацерация. Метод мацерации, не требует специального дорогостоящего оборудования, характеризуется низкими энергозатратами (отсутствие нагревания и давления), требует минимальных затрат на реагенты и техническое обслуживание, является эффективным для небольших лабораторий и проведения первичных исследований.

В связи с этим метод мацерации считается наиболее экономически рентабельным.

Метод перколяции: требует более сложного оснащения (необходим перколятор), характеризуется относительно более высоким расходом экстрагента, однако обеспечивает высокий выход биологически активных веществ и полноту экстракции.

Несмотря на это, по соотношению «выход-качество» метод перколяции является рентабельным, однако его начальные затраты выше по сравнению с мацерацией.

- Разделение биологически активных соединений из густого экстракта *A. salsa* методом ЦХР проводилось с использованием прибора Armen Glider в ходе научной стажировки в лаборатории Люблинского медицинского университета под руководством зарубежного консультанта Верджинии Кукулы Кох (Люблин, Польша).

- В методе центробежной хроматографии распределения применялись следующие соотношения растворителей: МtBE-H<sub>2</sub>O-TEA-HClp (1:1:1:1), гексан-BuOH-EtOH-H<sub>2</sub>O (1:12:6:15), МtBE-ACN-BuOH-H<sub>2</sub>O (2:2:1:5) и МtBE-BuOH-ACN-HClp (2:2:1:5).

- По результатам исследования причиной выбора не самого лупинина, а его 1,2,3-триазол производного является ограниченный фармакологический потенциал природного лупинина и его низкая метаболическая стабильность. В ходе исследования было установлено, что 1,2,3-триазол производные лупинина обладают противовирусной активностью и способностью ингибировать ацетилхолинэстеразу, что подтверждено патентом. Таким образом, 1,2,3-триазол

карсы, ацетилхолинэтеразаны тежеу қабілеті дәлелденіп патентпен расталды. Сондықтан лупининнің 1,2,3-триазол туындысы диссертациялық зерттеу үшін ғылыми және практикалық тұрғыда анағұрлым негізделген объект болып саналады.

#### **4. Абдрахманова Г.М.:**

- Экстракт пен субстанциялардың белсенділігі әртүрлі, олардың арасында қандай байланыс бар?

#### **Жауап:**

- *A. salsa* экстракты мен лупинин белсенділігінің айырмашылығы олардың табиғатына байланысты. Экстракт – көпкомпонентті жүйе, оның әсері лупинин және басқа биологиялық белсенді заттардың қосынды және синергиялық әсерімен анықталады. Яғни, лупинин *A. salsa* экстрактының биологиялық белсенділігін қалыптастыратын негізгі маркерлі алкалоидтардың бірі болып табылады, алайда экстрактың жалпы белсенділігі тек лупининмен ғана емес, өсімдіктегі басқа компоненттердің қатысуымен жүзеге асады. Ал лупинин – жеке таза қосылыс, оның белсенділігі нақты бір молекуланың әсер механизмін тәуелді.

#### **5. Хрусталева Д.П.:**

1. Шикізатыңыздың құрамында анабазин барын зерттедіңіз бе?

#### **Жауап:**

- Иә, *Anabasis salsa* құрамында бірнеше алкалоидтар бар, соның ішінде анабазин болуы мүмкін, бірақ біздің зерттеу объектісі ретінде лупининді таңдадық. Лупининді таңдау себебі оның биологиялық белсенділіктің айқындылығы - лупининнің фармакологиялық әсері анабазинге қарағанда зерттелген және мақсатты бағытта күшейтуге қолайлы. Химиялық тұрақтылығы - лупинин метаболизмге төзімді, химиялық өңдеуге ыңғайлы, ал анабазин кейде токсикалық және реактивтілігі жоғары. Химиялық түрлендіруге мүмкіндік - лупининді 1,2,3-триазол туындыларына айналдыру оңай, бұл оның биожетімділігін, тұрақтылығын және селективтілігін арттырады.

#### **6. Оразбаева П.З.:**

- 30% этанолмен және 50% этанолмен экстракцию кезінде экстрактивті заттардың шығымы төмен, бірақ 70% этанолмен экстракциялау кезінде шығымы жоғары, бұл

производное лупинина является более обоснованным объектом диссертационного исследования как с научной, так и с практической точки зрения.

#### **4. Абдрахманова Г.М.:**

- Активность экстракта и субстанций различается. Какая связь существует между ними?

#### **Ответ:**

Активность экстракта *A. salsa* и лупинина различается в силу их природы. Экстракт представляет собой многокомпонентную систему, фармакологическое действие которой определяется суммарным и синергетическим эффектом лупинина и других биологически активных веществ. Таким образом, лупинин является одним из основных маркерных алкалоидов, формирующих биологическую активность экстракта *A. salsa*, однако общая активность экстракта обусловлена не только лупинином, но и совокупным действием других компонентов растения. Лупинин, в свою очередь, является индивидуальным чистым соединением, активность которого зависит от механизма действия конкретной молекулы, её структуры и дозировки.

#### **5. Хрусталева Д.П.:**

-Изучали ли вы наличие анабазина в составе вашего сырья?

#### **Ответ:**

Да, в составе *Anabasis salsa* присутствуют несколько алкалоидов, среди которых потенциально может быть и анабазин. Однако в качестве объекта исследования нами был выбран лупинин. Причины выбора лупинина следующие: чётко выраженная биологическая активность - фармакологическое действие лупинина изучено лучше, чем у анабазина, и его легче целенаправленно усиливать; химическая стабильность - лупинин более устойчив к метаболизму и удобен для химической обработки, тогда как анабазин может обладать более высокой токсичностью и реакционной способностью; возможности химической модификации - лупинин легко трансформируется в 1,2,3-триазольные производные, что позволяет повышать его биодоступность, стабильность и селективность.

#### **6. Оразбаева П.З.:**

- Почему при экстракции 30% и 50% этанолом выход экстрактивных веществ низкий, а при экстракции 70% этанолом - высокий?

- Каким методом вы проводили тестирование токсичности веществ и какие нормативные

немен байланысты?

- Субстанциялардың уыттылығын қандай әдіспен жүргіздіңіз және қандай нормативті құжаттармен тексердіңіз? Өзіңіз жүргіздіңізбе?

**Жауаптар:**

- Экстрактивті заттардың жалпы шығымы жоғары болады. Экстракцияның ең тиімді 70% этанолда болуы - бұл экстрагенттің полярлығының өсімдік құрамындағы заттардың полярлығына ең қолайлы сәйкестігі арқасында. 30% және 50% этанолда экстракция әлсіздеу, өйткені олар аз полярлы компоненттерді жеткілікті ерітпейді.

-Субстанциялардың уыттылығы жануарларда өткір уыттылық ( $LD_{50}$ ) әдісімен анықталды. Жануарларда өткір уыттылық зерттеулері диссертант өзі жүргізді және «Жаңа фармакологиялық заттардың клиникаға дейінгі зерттеулер» атты А.Н. Мироновтың және Р.У. Хабриеваның нұсқаулығындағы әдістеме бойынша жүргізілді. Алынған эксперименттік деректер сыналған лупинин туындысы үлгісін V класына - іс жүзінде улы емес заттарға жатқызуға мүмкіндік береді.

**7. Кишкентаева А.С.:**

- Лупинин алкалоидына химиялық түрлендіру қандай мақсатта жүргізіледі?

- Лупинин алкалоиды УК көрінбейді, оны ЖЭСХ әдісімен зерттедіңдер ме?

**Жауаптар:**

-Лупинин алкалоидын химиялық түрлендіру келесі ғылыми-практикалық мақсаттарда жүргізіледі:

- лупининнің биологиялық белсенділігін күшейту немесе жаңа әсер түрлерін қалыптастыру;
- метаболизмдік тұрақтылығын және биожетімділігін арттыру;
- табиғи алкалоид негізінде жаңа синтетикалық туындылар алу және олардың фармакологиялық әлеуетін кеңейту.

-Иә, лупинин алкалоидының УК сәулеге сезімталдығы төмен, сондықтан оны ЖЭСХ әдісімен зерттеу тиімді және дәл келеді. Лупининнің УК (ультракүлгін) сәулеге “көрінбеуінің” себебі оның молекулалық құрылымындағы УК-абсорбцияға жауапты хромофорлардың жоқтығында. Яғни, УК-абсорбция көбіне  $\pi \rightarrow \pi^*$  немесе  $n \rightarrow \pi^*$  электрондық өтулер арқылы жүзеге асады.

документы использовали? Вы делали это самостоятельно?

**Ответ:**

- Выход экстрактивных веществ увеличивается. Наиболее высокая эффективность экстракции при 70% этаноле обусловлена наилучшим соответствием полярности экстрагента полярности компонентов растительного сырья. В 30% и 50% этаноле экстракция менее эффективна, поскольку эти среды недостаточно растворяют низкополярные компоненты.

- Токсичность субстанций определялась методом острой токсичности ( $LD_{50}$ ) на животных. Исследования острой токсичности на животных проводил сам диссертант в соответствии с методическими рекомендациями из руководства «Доклинические исследования новых фармакологических веществ» под редакцией А.Н. Миронова и Р.У. Хабриевой. Полученные экспериментальные данные позволяют отнести исследуемое производное лупинина к V классу (практически нетоксичные вещества).

**7. Кишкентаева А.С.:**

- С какой целью проводится химическая модификация алкалоида лупинина?

- Поскольку алкалоид лупинин не проявляет УФ-поглощения, исследовали ли вы его методом ВЭЖХ?

**Ответы:**

- Химическая модификация алкалоида лупинина проводится с целью решения следующих научно-практических задач:

- усиление биологической активности лупинина или формирование новых видов фармакологического действия;
- повышение метаболической стабильности и биодоступности;
- получение новых синтетических производных на основе природного алкалоида и расширение их фармакологического потенциала.

-Да, алкалоид лупинин обладает низкой чувствительностью к УФ излучению, в связи с чем его исследование методом ВЭЖХ является более целесообразным и точным. Причиной «УФ-невидимости» лупинина является отсутствие в его молекулярной структуре хромофорных групп, ответственных за УФ-абсорбцию. Ультрафиолетовое поглощение, как правило, обусловлено электронными переходами  $\pi \rightarrow \pi^*$  или  $n \rightarrow \pi^*$ , которые характерны для молекул, содержащих сопряжённые двойные связи,

Лупинин құрылымы негізінен нақты конъюгацияланған жүйеге ие емес, яғни молекулада ұзақ конъюгацияланған  $\pi$ -жүйе жоқ, сондықтан УК сәулені сіңіруі әлсіз болады. Сондықтан лупининді УК-детекторымен анықтау қиын, және оны ЖЭСХ (HPLC) әдісімен, масс-спектрометрия детекторымен байланысқан әдіспен анықталынды.

**8. Фигуринене И.В.:**

- ОТУХ қолданудың қандай қажеттілігі болды, сіз мақсатыңызға жетпейтін едіңіз бе?

- Субстанцияларға арналған нормативтік құжаттаманы кім және қайда әзірледі?

**Жауаптар:**

- Біз субстанция алу үшін дәстүрлі хроматографиялық әдістерді, сондай-ақ заманауи оқшаулау әдістерін қолдандық. Біздің жұмысымыз орталықтан үлестіру хроматографиясы лупининді бөлу және тазарту үшін бағаналы хроматографияға қарағанда тиімдірек әдіс екенін көрсетті, себебі ол шығымын 1,03 есеге арттырады және еріткіш шығындарын 2,7 есеге азайтады.

- Субстанцияларға арналған нормативтік құжаттаманы Қарағанды медицина университетінде, фармация мектебіннің зертханасында ғылымы кеңесшілермен бірлесіп әзірледі.

**ШЕШІМІ:**

8D07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» білім беру бағдарламасы бойынша диссертациялық кеңестің отырысында көпшілік алдында қорғауға философия докторы (PhD) дәрежесін іздену үшін Бекишева Пернеш Жайдарбековнаның «*Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens шикізатынан лупинин алкалоиды негізінде субстанция алу технологиясын әзірлеу» тақырыбына арналған диссертациясын ұсыну

Төраға:  Абдуллабекова Р.М.

Хатшы:  Левая Я.К.

ароматические кольца, карбонильные группы и другие хромофоры. В связи с этим определение лупинина с использованием УФ-детектора затруднено, и для его анализа применялся метод ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием.

**8. Фигуринене И.В.:**

- В чём заключалась необходимость применения ЦХР - можно ли было достичь поставленной цели без её использования?

- Кем и где была разработана нормативная документация на субстанции?

**Ответы:**

- Для получения субстанций в работе применялись как традиционные хроматографические методы, так и современные методы выделения. В ходе исследования было показано, что ЦХР является более эффективным методом выделения и очистки лупинина по сравнению с колоночной хроматографией, поскольку позволяет увеличить выход целевого соединения в 1,03 раза и снизить расход растворителей в 2,7 раза.

- Нормативная документация на субстанции была разработана в лаборатории Школы фармации Карагандинского медицинского университета в тесном сотрудничестве с научными консультантами.

**РЕШЕНИЕ:**

Рекомендовать диссертацию на соискание степени доктора философии (PhD) Бекишевой Пернеш Жайдарбековны на тему: «*Anabasis salsa* (C.A. Mey.) Benth. ex Volkens шикізатынан лупинин алкалоиды негізінде субстанция алу технологиясын әзірлеу» к публичной защите на заседании диссертационного совета по образовательной программе 8D07201 – «Технология фармацевтического производства».

Председатель:  Абдуллабекова Р.М.

Секретарь:  Левая Я.К.

«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ  
Қолтаңбаның түпнұсқасы  
**РАСТАЙМЫН**



АРБД директоры 