

Қарағанды медицина университеті ҚеАҚ

ӘОК 615.45:582.893

Қолжазба құқығында

**ТУРДИЕВА ЖАНЕЛЬ АСХАТОВНА**

***Ferula songarica* эфир майы негізіндегі зенге қарсы гельді алу  
технологиясын жасау**

8D07201- «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Философия докторы (PhD)  
ғылыми дәрежесін алу үшін жасалған диссертация

Ғылыми кеңесшілері:  
химия ғылымының докторы,  
профессор  
Атажанова Г.А.  
биология ғылымының кандидаты,  
профессор  
Ишмуратова М.Ю.  
Шетелдік ғылыми кеңесші:  
медицина ғылымының докторы,  
профессор Самородов А. В.

Қазақстан Республикасы  
Қарағанды, 2026

## МАЗМҰНЫ

<b>НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР</b> .....	4
<b>БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР</b> .....	5
<b>КІРІСПЕ</b> .....	6
<b>1 ӘДЕБИ ШОЛУ</b> .....	11
1.1 <i>Ferula</i> тұқымдасына жататын өсімдіктердің жалпы сипаттамасы, ботаникалық сипаттамасы және таралу аймағы.....	11
1.2 <i>Ferula</i> тұқымдастарының химиялық құрамы .....	15
1.3 <i>Ferula</i> тұқымдастарына жататын өсімдіктердің қолданылуы.....	22
1.4 Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы гелдердің ассортиментіне шолу.....	26
<b>2 ЗЕРТТЕУДІҢ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ</b> .....	33
2.1 Зерттеу материалдары.....	33
2.2 Зерттеу әдістері.....	34
<b>3 ОРТАЛЫҚ ҚАЗАҚСТАН ФЛОРАСЫНДАҒЫ <i>FERULA SONGARICA</i> ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ЗЕРТТЕУ</b> .....	46
3.1 Орталық Қазақстан аумағындағы <i>Ferula songarica</i> шөбінің таралуы мен шикізат қоры .....	46
3.2 <i>Ferula songarica</i> өсімдік шикізатын даярлау технологиясы .....	50
3.3 <i>Ferula songarica</i> өсімдік шикізатын анатомо-морфологиялық зерттеу.	53
3.4 <i>Ferula songarica</i> жер асты және жер үсті бөліктерін гистохимиялық талдау.....	63
3.5 <i>Ferula songarica</i> өсімдік шикізатының фармацевтикалық технологиялық параметрлерін анықтау.....	69
3.6 <i>Ferula songarica</i> өсімдік шикізатының фитохимиялық құрамын зерттеу.....	73
3.7 <i>Ferula songarica</i> өсімдік шикізатының сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін белгілеу .....	74
<b>4 <i>FERULA SONGARICA</i> ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН ЭФИР МАЙЫН АЛУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ</b> .....	79
4.1 <i>Ferula songarica</i> өсімдік шикізатынан эфир майын алу және химиялық құрамын зерттеу .....	79
4.2 <i>Ferula songarica</i> жер асты бөлігінен эфир майын алудың технологиясын жасау.....	83
4.3 <i>Ferula songarica</i> эфир майының сапа спецификациясын және сақтау мерзімін белгілеу .....	85
<b>5 <i>FERULA SONGARICA</i> ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕ ЖҰМСАҚ ДӘРІЛІК ЗАТТЫҢ ҚҰРАМЫН , ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ</b> .....	90
5.1 <i>Ferula songarica</i> эфир майы негізіндегі гелдің құрамын таңдау....	90
5.2 <i>Ferula songarica</i> шөбінің эфир майы негізіндегі гелдің реологиялық қасиеттерін анықтау.....	96
5.3 <i>Ferula songarica</i> эфир майы негізіндегі гелді жасаудың	98

	технологиялық схемасы .....	
5.4	<i>Ferula songarica</i> эфир майы негізінде гельдің сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін анықтау .....	100
<b>6</b>	<b><i>FERULA SONGARICA</i> ЭФИР МАЙЫНЫҢ ЖЕДЕЛ УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ <i>FERULA SONGARICA</i> ЭФИР МАЙЫНЫҢ ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕГІ ГЕЛЬДІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ .....</b>	<b>106</b>
6.1	<i>Ferula songarica</i> эфир майының жедел уыттылығын зерттеу.....	106
6.2	<i>Ferula songarica</i> эфир майының және оның негізіндегі гельдің микробқа және зенге қарсы белсенділігін зерттеу .....	109
6.3	<i>Ferula songarica</i> шөбінің эфир майы мен эфир майы негізіндегі гельдің қабынуға қарсы белсенділігі .....	112
6.4	<i>Ferula songarica</i> шөбінің эфир майы мен эфир майы негізіндегі гельдің антикоагулянттық, антиагрегациялық және антиоксиданттық белсенділігі .....	113
<b>7</b>	<b><i>FERULA SONGARICA</i> ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕГІ ГЕЛЬ ӨНДІРІСІНІҢ ТЕХНИКО-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ.....</b>	<b>119</b>
	<b>ҚОРЫТЫНДЫ .....</b>	<b>129</b>
	<b>ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ .....</b>	<b>131</b>
	<b>ҚОСЫМША А - Патент.....</b>	<b>142</b>
	<b>ҚОСЫМША Б - Зертханалық регламент.....</b>	<b>143</b>
	<b>ҚОСЫМША В - Оқу процесіне енгізу актісі.....</b>	<b>144</b>
	<b>ҚОСЫМША Г - Өсімдік шикізатының қорын анықтау.....</b>	<b>147</b>
	<b>ҚОСЫМША Д - Өсімдік шикізатының түрін растау.....</b>	<b>148</b>
	<b>ҚОСЫМША Е - Нормативтік құжат.....</b>	<b>152</b>
	<b>ҚОСЫМША Ж - Биоэтика 15.04.2025 ж. № 9 хаттама.....</b>	<b>153</b>
	<b>ҚОСЫМША И - Уыттылығын және қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу актісі.....</b>	<b>153</b>
	<b>ҚОСЫМША К - Микробқа және зенге қарсы белсенділігін зерттеу актісі.....</b>	<b>154</b>
	<b>ҚОСЫМША Л- Ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелері.....</b>	<b>155</b>
	<b>ҚОСЫМША М – Ғылыми - әдістемелік еңбектердің тізімі.....</b>	<b>156</b>
	<b>ҚОСЫМША Н – Scopus анықтамасы.....</b>	<b>157</b>

## НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертацияда келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер пайдаланылды:

«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 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы.

«Дәрілік заттарды таңбалау мен қадағалау және медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 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.

«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

«Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын гигиеналық нормативтерді бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 2 тамыздағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығы. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200029012> (жүгінген күні: 15.04.2023);

Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2006 жылғы 31 қазандағы N 1034 Қаулысы «Өсімдіктер мен жануарлардың сирек кездесетін және құрып кету қаупі төнген түрлерінің тізбесін бекіту туралы» (өзг. мен қос. 16.09.2022 г.). URL: [https://adilet.zan.kz/rus/docs/P060001034\\_](https://adilet.zan.kz/rus/docs/P060001034_) (жүгінген күні: 05.04.2023);

«Өсімдік ресурстарының қорларына ресурстық зерттеп-қарауды жүргізу және оларды пайдалану лимиттерін айқындау әдістемесін бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Экология және табиғи ресурстар министрінің м.а. 2023 жылғы 30 наурыздағы № 103 бұйрығы. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2300032193> (жүгінген күні: 05.04.2023);

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы № 15 «Өсімдік тектес шикізатты өсірудің, жинаудың, өңдеудің және сақтаудың тиісті тәжірибесі қағидаларын бекіту туралы» шешімі.

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2021 жылғы 07 желтоқсандағы №169 «Өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының (дәрілік шикізат негізіндегі препараттардың) және дәрілік өсімдік препараттарының тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы» шешімі.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы 1 т. - Алматы: «Жібек жолы» Баспа үйі, 2008. - 592 б.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы 2 т. - Алматы: «Жібек жолы» Баспа үйі, 2008. - 720 б.

ЖФМ.1.5.3.0003.15 «Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу техникасы».

## АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР

АТСС	Американдық типтік культуралар жинағы
АСР	Дәрілік өсімдіктерді тиісті іс-тәжірибемен өсіру және жинау
GMP	Good manufacturing practice (тиісті өндірістік тәжірибе)
LD <sub>50</sub>	Жануарлардың 50%-ының өліміне әкелетін летальды доза.
АҚШ	Америка Құрама Штаттары
ББЗ	Биологиялық белсенді заттар
БПТУ	Белсенділендірілген парциалды тромбопластиндік уақыт
ГХ-МС	Газды хромато-Масс-спектрометрия
ДДСҰ	Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
ДМСО	Диметилсульфоксиді
ДӨШ	Дәрілік өсімдік шикізаты
ДП	Дәрілік препарат
ДСМ	Денсаулық сақтау министрлігі
ЕАЭО Ф	Евразиялық экономикалық одақ фармакопеясы
ЖДФ	Жұмсақ дәрілік форма
ЖИД	Жалынды-ионизациялық детектор
ЖФМ	Жалпы фармакопеялық мақала
ЖШС	Жауапкершілігі шектеулі серіктестік
КеАҚ	Коммерциялық емес Акционерлік қоғам
ҚМУ	Қарағанды медицина университеті
ҚР	Қазақстан Республикасы
ҚР МФ	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы
мг/кг	миллиграмм/киллограмм
МЕМЛСТ	Мемлекеттік стандарт
мкл	Микролитр
мкм	Микрометр
мм	Миллиметр
натрий КМЦ	Натрий-карбоксиметил целлюлоза
НҚ	Нормативтік құжат
ПУ	Протромбин уақыты
ТМД	Тәуелсіз Мемлекеттер Достастығы
ТЭН	Технико-экономикалық негіздеме
pH	Сутектік көрсеткіш
см <sup>3</sup>	Сантиметр куб
FSK (гель)	<i>Ferula songarica</i> эфир майы негізіндегі гель
FSK (эфир майы)	<i>Ferula songarica</i> эфир майы
FS ЭМ	<i>Ferula songarica</i> эфир майы
ЭМ	Эфир майы

## КІРІСПЕ

### Жұмыстың өзектілігі

Қазақстанда Мемлекет басшысының 2029 жылға қарай отандық дәрі-дәрмек өндірісінің 50%-ға дейінгі үлесіне қол жеткізу жөніндегі тапсырмасын орындау үшін кешенді шаралар қабылдануда.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің мәліметтеріне сәйкес, 2025 жылдың алғашқы он айында фармацевтикалық кәсіпорындар өндіріс көлемін 11,7%-ға арттырып, жалпы көрсеткіш 156,6 млрд теңгені (шамамен 305 млн АҚШ доллары) құрады. Бұл 2024 жылдың сәйкес кезеңімен салыстырғанда 16,4 млрд теңгеге артық. Өндіріс көлемінің өсуі фармацевтикалық препараттар мен медициналық бұйымдарды өндіруге арналған жаңа технологиялық желілерді іске қосумен байланысты.

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында 200-ден астам отандық медициналық өнім өндіруші кәсіпорын жұмыс істейді, оның ішінде 43-і фармацевтикалық компаниялар, ал қалғандары медициналық бұйымдар өндірісімен айналысады.

Фармацевтикалық саланың дамуындағы оң динамикаға қарамастан, Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығы әлі де импорттық дәрілік заттарға едәуір тәуелді болып отыр. Осыған байланысты отандық дәрілік құралдарды әзірлеу, сондай-ақ оларды өндірудің тиімді технологияларын жасау және енгізу қазіргі фармацевтикалық ғылым мен өндірістің маңызды әрі өзекті бағыттарының бірі болып табылады.

Жаңа препараттарды жасау қазіргі фармацевтикалық өнеркәсіп пен ғылымның негізгі міндеттерінің бірі болып табылады. Медицинаның қарқынды дамуы, жаңа аурулардың пайда болуы және микроорганизмдердің қолданыстағы антибиотиктерге төзімділігінің өсуі тиімді, қауіпсіз және инновациялық шешімдерді іздеуді талап етеді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша әлемде жыл сайын дәстүрлі емдеу әдістеріне төзімді инфекцияларды тудыратын патогенді микроорганизмдердің ондаған жаңа штамдары пайда болады. Мұндай жағдайда жаңа дәрілік заттарды табу және енгізу халықтың денсаулығын сақтау және аурулармен күресу үшін маңызды болып табылады.

Перспективті бағыттардың бірі - табиғи қосылыстарды, оның ішінде өсімдік эфир майларын дәрілік құралдарды әзірлеу үшін негіз ретінде пайдалану. Көп компонентті және күрделі химиялық құрамға ие өсімдік эфир майлары бір мезгілде бірнеше патогенді микроорганизмдерге әсер етіп, төзімділіктің даму қаупін азайтады. Сонымен қатар, табиғи дәрі-дәрмектер көбінесе денеге жұмсақ әсер етеді және синтетикалық баламасымен салыстырғанда жанама әсерлері аз.

Дүниежүзілік фармацевтикалық нарықта шөптен жасалған дәрілік заттарға қызығушылық артып келеді, бұл олардың тиімділігімен де, қауіпсіз және экологиялық таза өнімдерге сұраныстың артуымен де түсіндіріледі. Антисептиктер, қабынуға қарсы дәрілік заттар және иммуномодуляторлар

сияқты эфир майларына негізделген өнімдер медицинада, косметологияда және тамақ өнеркәсібінде кеңінен қолданылады.

Жаңа дәрі-дәрмектерді жасау үшін табиғи компоненттерге қызығушылықтың артуы аясында ғалымдар биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие эфир майларына ерекше назар аударуда. Соңғы жылдары бұл бағыттағы зерттеулер бірегей биологиялық белсенді заттардың көздеріне айналуы мүмкін толық зерттелмеген өсімдіктерді зерттеуге бағытталған. Ғылыми және фармакологиялық тұрғыдан айтарлықтай құндылыққа ие өсімдіктердің бірі - Орталық Азияның таулы өңірлеріне тән эндемик болып табылатын *Ferula songarica* өсімдігі.

*Ferula songarica* дәстүрлі медицинада әртүрлі ауруларды емдеу үшін қолданылатын құнды эфир майларымен танымал. Бұл майлардың құрамында микробқа қарсы, қабынуға қарсы, антиоксиданттық және иммуномодуляциялық әсерлері бар белсенді компоненттер бар, бұл оларды заманауи дәрі-дәрмектерді дамыту үшін тартымды етеді. *Ferula songarica* өсімдігі әлі де жеткілікті деңгейде зерттелмеген, әсіресе оның негізінде стандартталған дәрілік құралдарды әзірлеу және фармацевтикалық тұрғыдан негіздеу мәселелері толыққанды қарастырылмаған.

*Ferula songarica* эфир майын кешенді зерттеу денсаулық сақтау саласының заманауи талаптарына сәйкес келетін тиімділігі мен қауіпсіздігі ғылыми тұрғыдан негізделген дәрілік құралдарды әзірлеуге мүмкіндік береді.

Бұл бағыттағы маңызды кезең - эфир майын алудың технологияларын жасау, оны стандарттау және сапасын бақылау, бұл жасалатын дәрілік нысандардың тұрақтылығын, тиімділігін және қауіпсіздігін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді..

Осылайша, Қазақстан аумағында өсетін *Ferula songarica* мен оның эфир майларын әрі қарай зерттеу жаңа табиғи дәрілік заттарды жасаудың негізі бола алады, олар фармацевтикалық нарықта маңызды орын алып, халық денсаулығына елеулі ықпал етеді.

### **Зерттеудің мақсаты:**

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінің эфир майы негізінде зеңге қарсы отандық дәрілік зат жасау және қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділігін зерттеу.

### **Зерттеудің міндеттері:**

1. *Ferula songarica* өсімдік шикізатының даярлау технологиясын жасау және фармакогностикалық зерттеу. Сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін белгілеу.
2. *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен эфир майын алу, химиялық құрамын зерттеу, сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін белгілеу.
3. *Ferula songarica* эфир майы негізінде алынған дәрілік құралдың құрамы және технологиясын жасау.
4. *Ferula songarica* эфир майы мен оның негізіндегі гельдің зеңге қарсы

белсенділігін және *Ferula songarica* эфир майының жедел уыттылығын зерттеу

**Зерттеу нысаны:** дәрілік өсімдік шикізаты - *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктері; өсімдік негізіндегі фармацевтикалық субстанция - *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен алынған эфир майы; өсімдік негізіндегі дәрілік құрал - *Ferula songarica* жер асты бөлігінен алынған эфир майы негізіндегі гель.

**Зерттеу пәні:** *Ferula songarica* өсімдік шикізатының өсу ареалын талдау, фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау және стандарттау, эфир майын алу технологиясын жасау, олардың фитохимиялық құрамын және биологиялық белсенділігін зерттеу, *Ferula songarica* тамырының эфир майы негізінде гель алу технологиясын жасау, гидродистилляция әдісімен алынған эфир майы мен эфир майы негізіндегі гельдің қауіпсіздігі мен фармакологиялық қасиеттерін зерттеу.

**Зерттеу әдістері:** фармакопепялық, фармакогностикалық, физикалық, физико-химиялық, фармакологиялық, биологиялық, статистикалық.

#### **Ғылыми жаңалығы**

Ғылыми зерттеулердің нәтижесінде алғаш рет:

- алғаш рет Қазақстанда өсетін *Ferula songarica* өсімдігіне фармакогностикалық зерттеу жүргізілді;

- алғаш рет *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен гидродистилляция әдісі арқылы эфир майы бөлініп алынды, оның химиялық құрамы, қауіпсіздігі және *in vitro* жағдайында тиімділігі зерттелді;

- алғаш рет *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізінде зеңге қарсы гель түріндегі жаңа дәрілік зат құрамы жасалды;

- алғаш рет *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі зеңге қарсы гельдің сапа көрсеткіштері әзірленіп, сақтау мерзімі мен сақтау шарттары анықталды.

Диссертациялық зерттеудің ғылыми жаңалығы «Зеңге қарсы дәрі ретінде *Ferula songarica* эфир майын қолдану» өнертабысы ҚР пайдалы модельге патентімен расталды. 02.12.2024 № 10302 (А Қосымшасы).

#### **Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:**

Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Ferula songarica* шөбінің шикізат қорлары мен фармакогностикалық талдау нәтижелері, нормативтік құжаттардың жобалары;

- *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер асты бөлігінен гидродистилляция әдісімен эфир майын алу және оның компоненттік құрамына жүргізілген талдау нәтижелері;

- *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі гель түріндегі дәрілік заттың құрамын әзірлеу;

- *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер асты бөлігінің эфир майы және оның негізіндегі гельдің фармакологиялық белсенділігін зерттеу нәтижелері.

#### **Жұмыстың тәжірибелік мәні**

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде Орталық Қазақстан аумағында *Ferula songarica* шөбінің шикізат қоры анықталды.

Диссертациялық жұмысты зерттеу барысында алынған нәтижелер бойынша дәрілік өсімдік материалы ұсынылды: дәрілік заттарды жасауға арналған *Ferula songarica* шөбі.

«*Ferula songarica*» дәрілік өсімдік шикізатын дайындау технологиясы, сапа спецификациясы және нормативтік құжаттардың жобалары дайындалды (Қосымша Б).

*Ferula songarica* өсімдік шикізатынан эфир майы гидродистилляция әдісімен алынып, оның химиялық құрамы газды хроматография–масс-спектрометрия (ГХ–МС) әдісі арқылы анықталды.

Фармацевтикалық субстанция негізінде (*Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы) зеңге қарсы гель түріндегі жұмсақ дәрілік құрал дайындалды. Клиникаға дейінгі зерттеулер нәтижесінде фармацевтикалық субстанцияның уыттылық қасиеттері анықталмады және оның зеңге қарсы әсері ғылыми негізделіп, зеңге қарсы дәрілік құрал ретінде қолдану мүмкіндігі ұсынылды.

Зеңге қарсы гельді алу үшін зертханалық регламент әзірленіп, нормативтік құжаттардың жобалары дайындалды (Қосымшалар Б, В, Г, Д).

*Ferula songarica* өсімдігінің фармакогностикалық зерттелуіне қатысты ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелері «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, фармация мектебіне, «Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды ұлттық зерттеу университеті» КеАҚ, биология-география факультетіне, «Башқұрт мемлекеттік медицина университеті», фармакогнозия және ботаника кафедрасының оқу процесіне енгізілді (Қосымшалар Е, Ж, З).

#### **Автордың жеке үлесі.**

Диссертация авторы отандық және шетелдік әдебиеттерге кең көлемде шолу жасап, талдау жүргізді, сондай-ақ қойылған міндеттерге сәйкес эксперименттік жұмыстарды дербес орындады. Бұл зерттеу нәтижелерінің заманауи жабдықтар мен ғылыми әдебиеттерді қолдана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынуымен расталады.

Алынған нәтижелердің ғылыми негізділігі мен дәлдігі - фармацевтикалық ғылым мен практикадағы өзекті мәселелерді, атап айтқанда, отандық өндірістегі жаңа дәрілік заттарды дайындау міндетін шешуге бағытталуымен, зерттеулердің қазіргі заманғы ғылыми-зерттеу орталығында жүргізілуімен және нормативтік құжаттар жобаларын дайындаумен расталады.

#### **Диссертация нәтижелерінің апробациясы**

Ғылыми жұмыстың негізгі нәтижелері мен тұжырымдары келесі ғылыми іс-шараларда баяндалды:

1. «Биология, медицина және фармацевтиканың даму перспективалары» ІХ халықаралық жас ғалымдар мен студенттердің ғылыми конференциясы (Шымкент қ., 2022 ж. 8-9 желтоқсан);

2. «Фармацияның өрлеуі!» студенттік ғылыми-практикалық конференциясы (Қарағанды қаласы, 2023 ж. 13-14 сәуір);

3. «Денсаулық сақтаудың заманауи технологияларын дамыту үрдістері» жас ғалымдардың X халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Мәскеу қ., Ресей, 5-6-желтоқсан 2023 жыл) ;

4. «Биология мен экологияның өзекті мәселелері» Ботаника кафедрасының профессоры Ахметжанова А.И.-нің 80 жылдық мерейтойына арналған халықаралық республикалық ғылыми-тәжірибелік конференция материалдары. (Қарағанды қ., 2025 ж. 15 қаңтар).

#### **Жариялымдар туралы мәліметтер**

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша 9 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Scopus дерекқорына кіретін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдағы мақала – 2 (Q2 , 50 %);

- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар - 2;

- тезистер және ғылыми-практикалық конференциялардағы мақалалар - 4;

- пайдалы модельге патент – 1.

#### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Диссертациялық жұмыстың баспа мәтіні компьютерде терілген 157 беттен тұрады, оның ішінде 39 кесте, 29 сурет, 156 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімі, сондай-ақ 16 қосымша бар.

Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлімнен, жеке зерттеулер бойынша жеті бөлімінен және қорытындыдан тұрады

## 1 ӘДЕБИ ШОЛУ

### 1.1 *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің жалпы сипаттамасы, ботаникалық сипаттамасы және таралу аймағы

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында фармацевтикалық өнеркәсіпті дамытудың негізгі бағыттарының бірі - табиғи ресурстарды зерттеу және өндірістік қоры жаңартылатын жергілікті өсімдік шикізатын пайдалану арқылы дәрілік заттарды өндіру болып табылады. Қазақстан флорасы шамамен 6000-ға жуық жоғары сатыдағы тамырлы өсімдіктер түрінен тұрады, алайда олардың тек 273 түрі ғана ресми түрде дәрілік өсімдіктер ретінде танылып, халықтық және ғылыми медицинада қолданылады.

Зерттеу нысаны ретінде ғылыми қызығушылық тудыратын өсімдіктердің бірі - *Ferula songarica* Pall. ex Spreng. Бұл өсімдік Қазақстан аумағында, сондай-ақ Батыс Сібірде, Моңғолияда және Қытайда кеңінен таралған. Жергілікті халық медицинасында ол дәстүрлі түрде дене ауырсынуын, суық тиюді және асқазан ауруларын емдеу мақсатында қолданылған [1].

*Ferula* L. тұқымдасының өсімдіктері әртүрлі фитохимиялық қосылыстардың көзі болып табылады. Олардың құрамында негізінен сесквитерпендер, сесквитерпенді кумариндер және сесквитерпенді хромондар кездеседі, бұл қосылыстардың көпшілігі биологиялық белсенділіктің кең ауқымын көрсетеді. Алайда *Ferula* тұқымдас өсімдіктердің жоғары фитохимиялық әлеуетіне қарамастан, *Ferula songarica* Pall. ex Spreng. түрі жеткілікті дәрежеде зерттелмеген. Халық медицинасында кеңінен қолданылатынына қарамастан, бұл өсімдіктің фитохимиялық құрамы туралы ғылыми мәліметтер шектеулі болып табылады [2].

*Ferula* L. тұқымдасының түрлері - көпжылдық монокарпты және поликарпты түбіртекті шөптесін өсімдіктер, әдетте жоғары әрі қалың сабағы мен күшті түбірлік жүйесі бар. Қазіргі уақытта *Ferula* L. тұқымдасына шамамен 180 түр жатады, олар Орталық Азияда, Батыс Сібірде, Кавказда, Жерорта теңізі аймағында, Солтүстік Африкада, Кіші Азияда, Иранда, Ауғанстанда, Қытайда (Синьцзян) және Үндістанда таралған, олардың ішінде Орталық Азия мен Қазақстанда да кездеседі [3]. *Ferula* L. тұқымдасына жататын өсімдіктердің ең жоғары алуан түрлілігі Қазақстан мен Орталық Азия аумақтарында таралған. Бұл өңірлерде эндемик түрлерінің үлесі жоғары болып келеді және олардың тіршілік ету ортасы әртүрлі экологиялық жағдайлармен сипатталады. *Ferula* тұқымдасына жататын көптеген өсімдіктер дәстүрлі медицинада қолданылатын хош иісті шайырлардың табиғи көзі ретінде белгілі. Олардың қатарына сагапенум - *Ferula persica* L., гальбанум - *Ferula gummosa* Boiss., сымбул - *Ferula moschata* Koso-Pol., сондай-ақ диверсин - *Ferula diversivittata* Regel & Schmalh. жатады. *Ferula* L. тұқымдасына жататын өсімдіктер сабағы жуан, биік, кейде өте ірі болып келетін көпжылдық монокарпты және поликарпты шөптесін өсімдіктерден тұрады [4].

*Apiaceae* (шатыршагүлділер) тұқымдасына жататын бұл өсімдіктердің биіктігі мен морфологиялық құрылымы әртүрлі болып келеді, ал түсі ашық сарыдан қызыл-қоңыр түске дейін өзгеріп отырады [5]. Бұл өсімдіктердің

алғашқы жүйелі ғылыми классификациясын швед ғалымы Карл фон Линней тек 1753 жылы өзінің «Species Plantarum» еңбегінде ұсынған. Автордың еңбегінде алғаш рет *Ferula canadensis*, *Ferula communis*, *Ferula ferulago*, *Ferula glauca*, *Ferula meoides*, *Ferula nodiflora*, *Ferula orientalis* және *Ferula tingitana* өсімдіктері сипатталып, жүйелендірілген. *Ferula* L. тұқымдасына жататын өсімдіктер биологиялық және морфологиялық ерекшеліктерінің әртүрлілігімен сипатталады, құрамында монокарпты көпжылдық және поликарпты өсімдіктер кездеседі. Кейбір өсімдіктердің, мысалы *Ferula gigantea* В. Fedtsch., биіктігі 4 метрге дейін жетуі мүмкін. Биіктігі төмен өсімдіктер де кездеседі, мысалы *Ferula nuda* Spreng., оның биіктігі 25–30 см-ден аспайды [6]. Бұл өсімдік Орта Азия мен Қазақстан аумағында, сондай-ақ Сырдария маңы шөлдері мен Қызылқұмда (Өзбекстан) таралған. Ірі әрі биік өсетін *Ferula* L. тұқымдасына жататын өсімдіктер қалың, іші қуыс және біршама шырынды сабақтарымен сипатталады. Жапырақтары үш рет тілімденген, ұсақ бөлшектелген, сабақты қоршап тұратын қалың түптік қынаппен ерекшеленеді. Гүлдері көбінесе сары түсті, сирек жағдайда ақ түсті болып келеді және ірі шатыр тәрізді гүлшоғырларға жиналады [7].

Орта Азия мен Қазақстан аумағында *Ferula* L. тұқымдасы өкілдерін зерттеумен Е. Регель (1878, 1882), В.А. Федченко (1902), Б.М. Козо-Полянский (1914, 1915, 1922, 1924), Е.П. Коровин (1939, 1940, 1947, 1961, 1962), Р.А. Камелин (1970), М.С. Байтенов (1970, 1975), М.Г. Пименов (1974, 1979, 1980, 1983), Л.К. Сафина (1984, 2012) айналысқан. Иран, Ауғанстан және Түркия аумақтарында *Ferula* тұқымдасына қатысты зерттеулер Коіе, Rechinger (1963), Pesmen (1972), Д. Чемберлин және К. Речингер (1987) тарапынан жүргізілген.

2008 жылы Р. Курзина-Млыник және басқа авторлар ядролық рибосомалық РНҚ-ны зерттеу негізінде *Ferula* L. тұқымдастарының филогенетикалық орнын айқындап, қазіргі Қазақстан аумағында таралған *Ferula* тұқымдастарының түрлеріне қатысты Л.К. Сафина мен М.Г. Пименов ұсынған жүйелеуді қолдаған [8].

*Ferula* тұқымдастарының жер асты бөлігі көбінесе ірі әрі күрделі құрылымымен ерекшеленеді. Ол тамырдан және сабақтамырдан (каудекс) тұрады [9]. Сабақтамыр өз кезегінде сабақтық және тамырлық бөліктерден құралған күрделі морфологиялық түзілім болып табылады. Монокарпты өсімдіктерде сабақтамыр жер астында орналасқан, айтарлықтай жуандаған және қысқарған вегетативті жертағанды өркен сабағынан түзіледі, ол төменгі бөлігінде дәл сондай жуандаған тамырдың базальды бөлігіне жалғасады. Сабақтамырдың қалыптасуына гипокотиль де қатысады [10]. Поликарпты өсімдіктерде сабақтамыр тармақталған, ол монокарпиялық өркендердің сүректенетін базальды бөліктерінен, метаморфозданған гипокотильден және тамырдың базальды бөлігінен тұрады; ересек генеративті және кәрілік дараларында бұл бөліктердің шекаралары іс жүзінде ажыратылмайды [11].

Сабақтамырдың бетінде көптеген тыртықтар мен қатпарлар айқын байқалады. Көптеген *Ferula* түрлерінде жапырақтар қурағаннан кейін де олардың сағақтары немесе кем дегенде өткізгіш шоқтары бірнеше жыл бойы

сабақтамырда сақталып, оның бетінде азды-көпті тығыз киіз тәрізді қабат түзеді [12].

*Ferula* тұқымдас өсімдіктердің тамырларының анатомиялық құрылысы айрықша ерекшеліктерімен сипатталады [13]. *Ferula* тамырлары қоңыр түсті, көбінесе қабыршақтанып түсетін тоз қабатымен қапталған; оның астында қалың қабық қабаты орналасады, ал тамырдың орталық бөлігін айқын тілімденген. Мұндай құрылым көбіне жас тамырларға тән. Кейіннен, тамырдың дамуы мен жуандауына қарай камбийдің толқынды сызығы үзіліп, орталық цилиндр жеке өткізгіш ұлпа түзілуімен жіктеледі. Бұл үдерістің әрі қарай дамуы олардың шашыраңқы немесе шеңберлі орналасуымен сипатталатын жеке орталық ксилема шоқтарының қалыптасуына алып келеді [14]. Флоэмада қалыптасатын көптеген шайыр жолдары жіңішке тамырларда азды-көпті дұрыс орналасқан концентрлі белдеулер түзеді, ал жасы үлкен тамырларда шоқтық құрылымның айқындалуына байланысты шайыр жолдарының мұндай реттелген орналасуы сақталмайды [15].

*Ferula* тұқымдас өсімдіктер сабақтарының биіктігі айтарлықтай өзгешеленеді. *Ferula foetida* сабақтары салыстырмалы түрде аласа (1,2 м-ден аспайды, сирек жағдайда 1,5 м-ге дейін), бірақ жуан әрі конус тәрізді болады [16]. *Ferula* тұқымдас өсімдіктерінің көптеген түрлерінде сабақтары әртүрлі дәрежеде түкті болып келеді. Түктері оңай түсіп қалатын (*Ferula foetida*, *Ferula litwinowiana*) немесе жеміс беру кезеңіне дейін сақталатын қатты түкті (*Peucedanoides* көптеген түрлері) болуы мүмкін. *Ferula foetida* түрінде сабақ қабығы даму соңында көбіне қабыршақтанып түседі, ал басқа түрлерде мұндай құбылыс байқалмайды [17].

*Ferula* тұқымдастарының кейбір түрлеріне (*Ferula diversivittata* Regel & Schmalh. және *Ferula malacophylla* Pimenov et Branova) сабақ буындарының айқын ісінуі тән [18]. Сонымен қатар, тығыз сабаққа ие өсімдік түрлерінің басым көпшілігінен айырмашылығы, кейбір *Ferula* тұқымдас өсімдіктерде (*Ferula botschantzevii* Korovin) сабақтарының ортаңғы және жоғарғы бөліктерінде орталық паренхиманың ыдырауы нәтижесінде түзілетін қуыстар кездеседі [19]. Сабақтың бұтақтануы кезектесіп орналасқан, әрі сабақтың жоғарғы бөлігінде кейде бұтақтар бір-біріне соншалықты жақын орналасады, олардың орналасуы шоқтанып (шоғыршақты) орналасуды еске салады [20].

*Ferula* өкілдерінің жапырақтары үшқұлақты күрделі тілімденген, айқын дамыған сағағы бар, оның төменгі бөлігі азды-көпті ісінген қынапқа ұласады. Жапырақ белгілеріне қарай өсімдік түрлері бір-бірінен айтарлықтай ерекшеленеді, бұл оларды вегетативтік күйінде анықтауға мүмкіндік береді. Жапырақтың өзгермелі белгілеріне жапырақ тақтасының тілімдену дәрежесі, соңғы үлесшелерінің пішіні мен олардың тісті болуы, қынаптарының, сағақтарының және тақталарының түктілігі, сондай-ақ қынаптың ісінуі мен консистенциясы жатады. Жапырақ тақтасының тілімденуінің ең төменгі дәрежесі екі рет қауырсынды тілімді жапырақтарға тән. Әдетте мұндай тілімдену соңғы үлесшелері кең болып келетін түрлерде байқалады [21].

*Ferula gummosa* Boiss., *Ferula linczevskyi* Korovin, *Ferula dissecta*, *Ferula ferulaeoides* түрлерінің жапырақтары бес рет тілімденген; бұл белгі бойынша

*Ferula varia* (Schrenk) Trautv., *Ferula songarica* Pall. ex Spreng., *Ferula nuda*, *Ferula caspica* Bieb. және басқа да кейбір тұқымдастарының жапырақтары аздап ғана кем. *Ferula* өкілдерінің жапырақ тақталарының пішіні әдетте үшбұрышты, дөңгелек-үшбұрышты немесе кең сопақша болып келеді; олардың ең үлкен өлшемдері ұзындығы 50 см-ге дейін, ені 40 см-ге дейін жетеді. Кей жағдайларда жапырақ тақтасының топырақ бетіне қатысты орналасуы диагностикалық белгі бола алады. Жапырақ тақтасының үлесшелерінің пішіні мен мөлшері ерекше алуан түрлі. Олардың пішіні дөңгелек секілді (*Ferula schtschurowskiana*, *Ferula xeromorpha*), сопақша (көптеген түрлері, соның ішінде *Ferula lehmannii*, *Ferula potaninii* Korovin ex Pavlov, *Ferula ovina*, *Ferula nuda*, *Ferula syreitschikowii* K.-Pol.), ұзынша-ланцет тәрізді (*Ferula foetida*), ланцет тәрізді (*Ferula canescens* (Ledeb.) Ledeb.), ланцет-сызықты (*Ferula penninervis*), сызықты (*Ferula dissecta*, *Ferula sibirica* және басқа да көптеген түрлері) және, ақырында, жіп тәрізді (*Ferula koso-poljanskyi* Korovin) болуы мүмкін [22].

*Ferula* тұқымдастарының гүлдері шатырша тәрізді жинақталып, олар өз кезегінде күрделі шатыршаларды құрайды, кейін күрделі гүлшоғыр түзеді. Күрделі гүлшоғырдың жеке бұтақтары (паракладийлері) негізгі ұшынан кезектесіп таралады және тек жоғарғы бөлігінде ғана жалған шоғыршақты түрде орналасады [23]. Күрделі гүлшоғырлары ұштарының тармақталу дәрежесіне байланысты қос, үштік немесе көптік шатыршалар ретінде сипатталады [24].

Қазақстан флорасы бойынша, сондай-ақ С.А. Арыстанғалиевтің және Л.К. Сафина мен М.Г. Пименовтың мәліметтері бойынша, Қазақстанда *Ferula* тұқымдасының 48 түрі кездеседі. Л.М. Гродзинская [25] және тағы да басқа авторлар Қазақстанның дәрілік өсімдіктерін зерттеу барысында тағы үш түрін анықтап, Қазақстанда жалпы саны 51 түрге жеткенін көрсеткен. Олардың ішінде Л.М. Гродзинская және авторлар халық медицинасында қолданылатын 15 түрін бөліп көрсеткен. Олар: *Ferula songarica*, *Ferula assa-foetida*, *Ferula caspica*, *Ferula diversivittata*, *Ferula ferulaeoides*, *Ferula iliensis*, *Ferula karelinii*, *Ferula pallida*, *Ferula penninervis*, *Ferula sumbul*, *Ferula schair*, *Ferula teterrima*, *Ferula transiliensis*, *Ferula tschimganica*, *Ferula tenuisect* [26].

*Ferula* тұқымдастары - биологиялық белсенді заттардың алуан түрлілігімен ерекшеленетін маңызы зор өсімдіктер тобы. *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің химиялық құрамына эфир майлары, фурукумариндер, алкалоидтар, флавоноидтар, шайырлар, органикалық қышқылдар және олардың емдік әрі фармакологиялық қасиеттерін анықтайтын басқа да қосылыстар кіреді [27]. *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктерден табылған маңызды компоненттердің ішінде айқын антимикробтық, қабынуға қарсы және антиоксиданттық белсенділікке ие фурукумариндер ерекше атап өтіледі [28-30]. Кейбір *Ferula* түрлерінің құрамындағы эфир майлары да антисептикалық және ауырсынуды басатын әсерлерді қоса алғанда, кең ауқымды физиологиялық әсер көрсетуі мүмкін [31].

*Ferula* түрлерінде кездесетін химиялық қосылыстардың әртүрлілігі бұл өсімдіктерді дәстүрлі және қазіргі заманғы медицинада қолдануға мүмкіндік береді. Алайда, *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктер негізінде жасалған дәрілік заттарды тереңірек түсіну және тиімді пайдалану үшін олардың

химиялық құрамын, әсер ету механизмдерін және қауіпсіздік деңгейін әрі қарай зерттеу қажет.

Бұл қорытынды *Ferula* тұқымдас өсімдіктерінің емдік әлеуетін айқындайтын химиялық құрамның маңыздылығын көрсетіп, ғылыми зерттеулерді жалғастыру қажеттігін ерекше атап өтеді [32].

## **1.2 *Ferula* тұқымдастарының химиялық құрамы**

Өсімдіктер әртүрлі терапиялық әсерге ие табиғи қосылыстардың маңызды көзі болып табылады және жаңа дәрілік заттарды әзірлеу мақсатында кеңінен зерттелуде [33]. Ғасырлар бойы көптеген ауруларды емдеуде табиғи қосылыстарға негізделген дәстүрлі медицина құралдары қолданылып келеді. Қазіргі уақытта фармацевтикалық препараттардың едәуір бөлігі табиғи өнімдер мен олардың туындылары негізінде алынуда. [34].

Дәрілік өсімдіктер - химиялық құрамы күрделі биологиялық жүйелер болып табылады. Олар фотосинтез және зат алмасу үдерістері нәтижесінде көмірқышқыл газы, су және бейорганикалық қосылыстардан алуан түрлі органикалық заттарды синтездейді [35]. Осы ерекшелігіне байланысты өсімдіктер бейорганикалық заттардан адам мен жануарлар ағзасының тіршілігі үшін қажетті органикалық қосылыстарды түзетін бірегей тірі жүйе ретінде қарастырылады. Минералды элементтер өсімдік ағзасындағы метаболизмдік үдерістерге қатысып, көбіне органикалық молекулалармен байланысқан күйде болады [36].

Өсімдіктерді дәрілік мақсатта қолданғанда, адам организміне минералды заттар мен органикалық қосылыстардың алғашқы және екінші синтезден түзілген кешені әсер етеді. Дәрілік өсімдіктер құрамындағы ең маңызды заттар тобы - фармакологиялық белсенділігі бар биологиялық белсенді қосылыстар (ББК) болып табылады [37].

Биологиялық белсенді заттар айқын фармакологиялық белсенділікке ие. ББК құрамына алғашқы синтездің қосылыстары (көмірсулар, липидтер, витаминдер) және негізінен екінші синтездің қосылыстары (эфир майлары, терпендер, сапониндер, ащы заттар, таниндер және басқа да заттар) кіреді [38].

Биологиялық белсенді қосылыстардың сапалық және сандық құрамы дәрілік өсімдіктерде олардың өсу ортасының экологиялық жағдайларына, онтогенетикалық даму кезеңіне, жинау мерзіміне, кептіру әдісіне, шикізатты сақтау шарттарына және басқа да факторларға байланысты өзгеріп отырады [39]. *Ferula* өсімдіктері - биологиялық белсенді қосылыстарға ие және дәстүрлі медицинада қолданылуы туралы мәліметтер болғанымен, фармакологиялық әлеуеті толық зерттелмеген және ғылыми тұрғыдан әлі де жан-жақты зерделеуді қажет етеді [40].

*Ferula* L. тұқымдасының өсімдіктеріне жүргізілетін химиялық зерттеулердің саны жылдан-жылға өсіп келеді. Қазақстан аумағында және оған шектес республикаларда өсетін *Ferula* L. тұқымдасының түрлерінің химиялық құрамын зерттеу нәтижесінде 50-ден астам түрі талданып, 250-ден астам жаңа терпендер, кумариндер, күрделі эфирлер және басқа да қосылыстардың химиялық құрылымы анықталды. Қазіргі уақытта *Ferula* L. түрлерінің химиялық

құрамын жан-жақты зерттеу жұмыстары жүргізілуде, оның нәтижелері 1-кестеде көрсетілген. келтірілген [41].

Кесте 1 - *Ferula* тұқымдас өсімдіктердің химиялық құрамы

Өсімдік түрі	Өсімдік органы	Эфир майы	Сесквитерпеноидтар	Кумариндер	Терпеноидтар	Майлар	Көмірсулар	Флавоноидтар	Стероидтар
<i>F. penninervis</i>	Тамыры	+	+	+	-	-	-	-	-
	Жер үсті бөлігі	+	-	-	-	-	-	-	-
	Жемісі	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>F. dshizakensis</i>	Жер үсті бөлігі	-	-	-	+	-	-	-	-
<i>F. angreni</i>	Тамыры	-	-	-	+	-	-	-	-
	Жемісі	-	-	-	+	-	-	-	-
<i>F. sumbul</i>	Тамыры	+	-	+	-	-	-	-	-
<i>F. ovina</i>	Тамыры	+	-	+	+	-	-	-	-
	Жер үсті бөлігі	+	-	-	-	-	-	-	-
	Жемісі	+	-	+	-	+	-	-	-
<i>F. diversivittata</i>	Жер үсті бөлігі	+	+	+	-	-	+	+	-
	Тамыры	-	+	+	-	-	-	-	+
	Жемісі	+	-	+	-	-	-	-	-
<i>F. kokanica</i>	Тамыры	-	-	+	-	-	-	-	-
	Жемісі	+	-	+	-	-	-	-	-
<i>F. schtschurowskiana</i>	Тамыры	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>F. varia</i>	Тамыры	+	+	+	+	-	+	-	-
	Жер үсті бөлігі	+	-	-	-	-	-	+	-

*Ferula kokanica* шырынының құрамынан бес макро- және микроэлемент анықталып, олардың ішінде кальций мөлшері бойынша басым үлеске ие болған. Зерттеу нәтижелері бойынша ауыр металдар анықталмаған [42]. *Ferula kokanica* шырынында полифенолды қосылыстардың мөлшері 759,67348 мг/л деңгейінде анықталған. Бұл қосылыстарға 2-(4-гидроксифенил) этанол, транс-ферул қышқылы, физетин гидрат және кумар қышқылы жатады. *Ferula kokanica* - қолшатыр тұқымдасына жататын, бай химиялық құрамымен ерекшеленетін кең таралған өсімдіктердің бірі болып табылады [43].

G. Kavoosi және тағы да басқа авторлар *Ferula assa-foetida* өсімдігінің эфир майларының қасиеттерін зерттеген. *Ferula assa-foetida* өсімдігінен алынған эфир майлардың химиялық құрамы газдық хроматография–масс-спектрометрия (ГХ–МС) әдісімен анықталған [44]. ГХ–МС әдісі арқылы жүргізілген талдау нәтижесінде эфир майының негізгі компоненттері келесі заттар екені белгілі болды: (E)-1-пропенил втор-бутил дисульфид (23,9%), 10-эпи-γ-эудесмол (15,1%), (Z)-1-пропенил втор-бутил дисульфид (8,0%), (Z)-β-оцимен (5,6%), α-эудесмол (4,5%), α-пинен (4,4%), β-пинен (4,2%), β-дигидроагарофуран (4,1%), γ-эудесмол (3,5%), гвайол (3,0%), агароспираль (3,0%), лимонен (2,9%), α-фелландрен (2,9%), (E)-β-оцимен (2,5%), 5-эпи-7-эпи-α-эудесмол (2,1%), β-эудесмол (1,1%). *Ferula assa-foetida* өсімдігінен алынған эфир майының шығымы шамамен 9%-ды, ал латекстен алынған эфир майының шығымы шамамен 4%-ды құраған. Нәтижесінде эфир майының құрамында ацикликалық күкіртқұрамды қосылыстар [(E)-1-пропенил втор-бутилдисульфид және (Z)-1-пропенил втор-бутилдисульфид] және бициклді сесквитерпендер [10-эпи-γ-эудесмол] жоғары деңгейде анықталған.

Эфир майларының құрамы өсімдік түріне, климаттық ерекшеліктерге, өсу биіктігіне, жинау уақыты мен фенологиялық кезеңіне байланысты өзгеріп отырады. Осыған байланысты *Ferula assa-foetida* өсімдігінің бұрын зерттелген эфир майларымен салыстырғанда аталған зерттеудегі эфир майы құрамында ұқсас компоненттер болғанымен, олардың сапалық және сандық көрсеткіштері арасында елеулі айырмашылықтар байқалған [45].

Majid Mohammadhosseini және тағы да басқа авторлар *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің эфир майларының фитохимиялық құрамына шолу жасаған. Бұл шолуда бірқатар эндемиялық және жергілікті *Ferula* түрлерінен алынған эфир майларының, олео-гум-смолалардың және ұшпа емес фракциялардың фитохимиялық құрамы туралы мәліметтер келтірілген. Авторлар ерекше назарды эфир майларының құрамындағы күкіртқұрамды ұшпа заттар мен аралас биогенетикалық шығу тегі бар жаңа фитохимиялық қосылыстарға аударады. Жалпы эфир майларындағы кең таралған компоненттерді есептемегенде, зерттеу барысында 180-нен астам химиялық қосылыс анықталған. Олардың қатарында күкіртқұрамды метаболиттер, терпеноидтар, кумариндер, сесквитерпенді кумариндер және т.б. бар, олар агликондар және гликозидтер түрінде берілген, сондай-ақ таралуы мен биологиялық белсенділігі (болған жағдайда) сипатталған. *Ferula* тұқымдас өсімдіктерде әртүрлі табиғи қосылыстар класына жататын, антипролиферативті, қабынуға қарсы және нейропротекторлық белсенділігімен ерекшеленетін

көптеген жаңа екінші реттік метаболиттер анықталған. Бұл фитохимиялық қосылыстардың кейбірі тек осы туысқа тән, сондықтан оларды хемотаксономиялық маркерлер ретінде қарастыруға болады [46].

Filippo Maggi және тағы да басқа авторлар *Ferula glauca* өсімдігінің ұшпа фракцияларын зерттеп, оның құрамындағы 100 компонентті анықтаған (жапырақтарда - 60, гүлдерде - 82, жемістерде - 19, тамырларда - 23), бұл жалпы эфир майының 68,7-96,8% құрайды. Негізгі ұшпа қосылыстар ретінде жапырақ фракциясында (*E*)-кариофиллен (24,9%) және кариофиллен оксиді (14,3%), гүлдер фракциясында  $\alpha$ -пинен (11,7%), мирцен (13,6%) және гермакрен D (14,2%), ал тамыр фракцияларында  $\alpha$ - (24,2%) және  $\beta$ -пинен (14,7%) анықталған [47].

Ал Hossein T. Jalali өз жұмысында Иранның солтүстік аймағынан жиналған *Ferula gummosa* өсімдігінің олео-гум-смоласының химиялық құрамын зерттеген. Этанолда ерігіш фракциясы (шамамен 67 масс.%) үш негізгі құрамдас бөліктен тұрады: монотерпендер мен монотерпеноидтар (шамамен 15 масс.%), сесквитерпендер мен сесквитерпеноидтар (шамамен 30 масс.%) және тритерпендер мен тритерпеноидтар (шамамен 55 масс.%) [48]. Терпендер мен терпеноидтардың негізгі топтары газдық хроматография мен масс-спектрометриялық детектордың (ГХ-МС) көмегімен анықталған.

*Ferula ovina* Boiss., *Ferula iliensis* Krasn. ex Korovin және *Ferula akitschkensis* B. Fedtsch. ex Koso-Pol. өсімдіктерінің әртүрлі бөліктерінен гүлдену/бүршік ату және жеміс беру кезеңдерінде жиналған өсімдік шикізатын гидродистилляция әдісімен өндеп, эфир майларын бөліп алған. *Ferula ovina* өсімдігінің эфир майының негізгі компоненттері  $\alpha$ -пинен (6,9-47,8%),  $\beta$ -пинен (1,5-7,1%), сабинен (0,1-20,5%),  $\beta$ -фелландрен (0-6,5%), *транс*-вербенол (0,9-7,4%), эремофилен (3,1-12%) және 6 *Z*.-2,5,5,10-тетраметил-ундека-2,6,9-триен-8-он (0-13,7%) анықтаған. *Ferula akitschkensis* өсімдігінің эфир майларында негізгі қосылыстар ретінде  $\alpha$ -пинен (0-46,2%),  $\beta$ -пинен (0-47,9%), сабинен (0-28,3%), эремофилен (0-10,6),  $\beta$ -кариофиллен (0-7,5%), химахален-7-ол (0-28,2%) және химахалолдың туындысы (0 - 8,3%) анықталған [49].

G. Oüzek тағы да басқа авторлар *Ferula iliensis* өсімдігінің эфир майын бөліп алып, оның химиялық құрамын зерттеген. Зерттеу нәтижесінде эфир майының негізгі компоненттері ретінде (*E*)-пропенил сек-бутилдисульфид (15,7 - 39,4%) және (*Z*)-пропенил сек-бутилдисульфид (23,4 - 45,0%) табылған [50].

Әдеби деректерге сәйкес, *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің химиялық құрамында кумариндер мен сесквитерпендер кеңінен таралған. Сонымен қатар, *Ferula* тұқымдасына кіретін бірқатар өсімдіктердің эфир майларын зерттеу барысында олардың айқын антиоксиданттық, цитоуытты және бактерияға қарсы белсенділік көрсететіні жөнінде ғылыми деректер келтірілген [51].

Ғылыми жарияланымдарда *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің фармакологиялық әлеуеті жан-жақты талданып, олардың ішінде цитоуытты белсенділікке ие қосылыстарға айрықша мән берілген. Аталған зерттеулер шеңберінде өсімдік экстрактыларының химиялық құрамы сараланып,

құрамындағы сесквитерпендер, кумариндер және басқа да биологиялық белсенді заттардың болуы мен ықтимал әсер ету механизмдері қарастырылған [52].

Е.С. Жестовская және тағы да басқа авторлар *Ferula songarica* дәрілік өсімдік шикізатының компоненттік құрамын газды хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС) әдісімен зерттеген. Зерттелетін нысандардан компоненттерді алу үшін ұсақталған құрғақ шикізатты этанолмен экстракциялау жүргізілген. Полярлы қосылыстарды талдау үшін алынған экстрактылар қосымша түрде дериватизацияланып, олардың триметилсилильді туындылары алынған. Компоненттерді сәйкестендіру үшін коммерциялық спектралды кітапханалар (NIST11, Wiley14) және авторлық масс-спектрлер кітапханасы қолданылған. Зерттеулер бойынша *Ferula songarica* тамырынан алынған экстрактының компоненттік құрамы 45 түрлі қосылыстан тұрады. Олардың ішінде қанттар (37,29%), 3-фарнезил-4-гидроксибензой қышқылы (34,15%), май қышқылдары (9,46%), даукан эфирлері (7,18%) және сесквитерпеноидтар (1,74%) кездеседі. Идентификацияланған қосылыстардың ішінде бірқатар ерекше қосылыстар да анықталып, олар 2-кестеде келтірілген.

Кесте 2 - *Ferula songarica* тамырынан алынған экстракт құрамында анықталған химиялық қосылыстар

Химиялық қосылыс	Ұсталу уақыты,мин	Үлесі,%
<i>Бензой қышқылының туындылары</i>		
3-фарнезил-4-гидроксибензой қышқылы	2841*	34.15
<i>Сесквитерпеноидтар</i>		
Ферутинол	1917	0.07
Феругинин	2496	1.67
<i>Таниндер</i>		
Ферутинин	2807	5.20
Дегидроферутинин	2415	0.20
Теферин	2852	1.15
Метилтеферин	2826	0.46

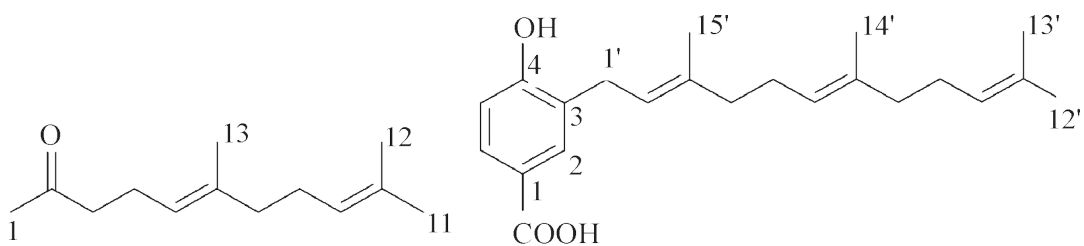
*Ferula* тұқымдасына жататын көптеген өсімдіктердің экстракт құрамында гидроксиароматикалық қышқылдардың түрлі күрделі эфирлері кездеседі, олар химиялық таксономиялық сипаттамасы ретінде қызмет атқара алады. Мысалы, зерттеу барысында табылған ферутинин мен теферин қосылыстары *Ferula songarica* өсімдігінің ғана емес, сондай-ақ *Ferula tenuisecta* өсімдігінің тамырларында да анықталды. Жүргізілген зерттеулер бұл қосылыстарды бөлек емес, сесквитерпеноидтармен (ферутинол, феругинин) және 3-фарнезил-4-гидроксибензой қышқылымен бірге пайдалану қажеттілігін көрсетті, өйткені бұл қосылыстар *Ferula songarica* өсімдігіне тән маркер қосылыстар ретінде әрекет ете алады [53].

Т. В. Букреев және басқа авторлар өз еңбектерінде *Ferula songarica* (*Apiaceae*) өсімдігінің тамырларынан алынған спиртті экстракттардың компоненттік құрамын зерттеген. Колонкалық хроматография әдісі арқылы

спиртті экстракттан бөлініп, ИК-спектроскопия,  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопиясы, сондай-ақ масс-спектрометрия әдістерімен анықталған қосылыстар қатарына геранилацетон, 3-фарнезил-4- гидроксibenзой қышқылы, 6-(3R,4R-дигидроксibenзоил)-ферутинол (акиферидин),  $\beta$ -ситостерин және стигмастерин жатады - бұлар бұл өсімдік түрі үшін бұрын белгісіз қосылыстар болып табылады. Сонымен қатар, гидролизат құрамынан ферутинол 6-(4R-гидроксibenзоил)-ферутинол (ферутинин) және лапиферин сияқты қосылыстар да анықталған.

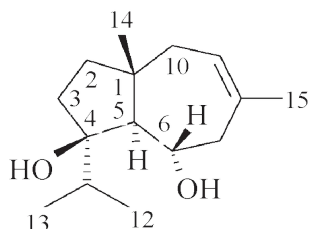
*Ferula songarica* өсімдігінің тамырынан алынған спиртті экстракттың компоненттік құрамы зерттеліп, нәтижесінде бұрынғы ғылыми деректермен сәйкестендірілген  $\beta$ -ситостерин мен стигмастерин, сондай-ақ 1-суретте ұсынылған бірқатар қосылыстар анықталып, құрылымдары идентификацияланды.

*Ferula songarica* (Pall. ex Spreng.) өсімдігінің тамырынан алынған спиртті экстракттан бұрын белгісіз болған бірқатар қосылыстар - геранилацетон, 6-(3R,4R-дигидроксibenзоил)-ферутинол (акиферидин), вирусқа қарсы белсенділікке ие 4-гидрокси-3-фарнезилбензой қышқылы, сондай-ақ  $\beta$ -ситостерол мен стигмастерол бөлініп алынып, құрылымдары анықталды. Сонымен қатар, бұл өсімдік түрі үшін бұрыннан белгілі сесквитерпеноидтар - ферутинол (гидролизаттан), 6-(4R-гидроксibenзоил)-ферутинол (ферутинин) және лапиферин де бөлініп алынды.

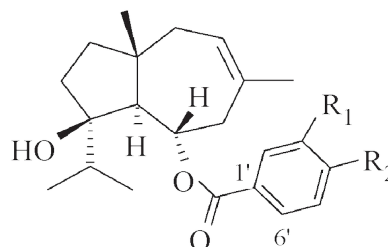


Геранилацетон

3-фарнезил-4-гидроксibenзойная кислота



Ферутинол

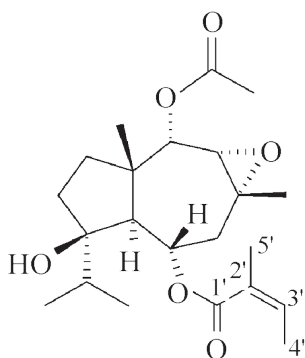


Ферутиниин  $R_1 = H, R_2 = OH$

Акиферидин  $R_1 = OH, R_2 = OH$

Теферин  $R_1 = OCH_3, R_2 = OH$

Ферутин  $R_1 = OH, R_2 = OCH_3$



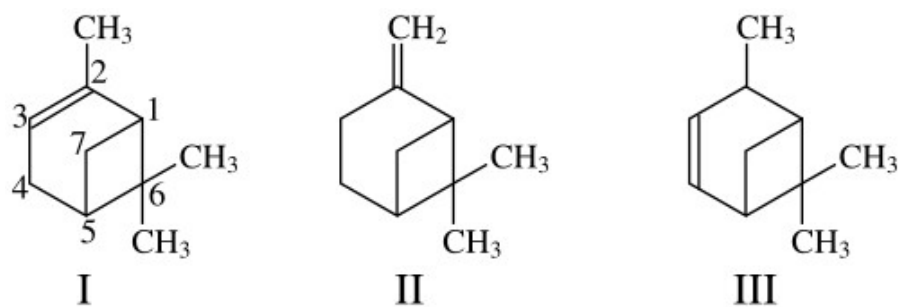
Лапиферин

Сурет 1 - *Ferula songarica* өсімдігінің тамырынан алынған спиртті экстракттан бөлініп алынған қосылыстар.

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігі биологиялық белсенді заттарға, әсіресе эфир майлары, кумариндер, сапониндер мен полисахаридтерге бай. Бұл компоненттер өсімдік тамырын микробқа қарсы, антисептикалық, қабынуға қарсы және иммунитетті ынталандыратын қасиеттері бар терапевтік қосылыстардың маңызды көзі етеді [54].

*Ferula songarica* эфир майының негізгі компоненттерінің бірі - кең биологиялық белсенділік спектріне ие  $\alpha$ -пинен.  $C_{10}H_{16}$  формулалы бұл моноциклді терпен қарағай, розмарин, базилик сияқты өсімдіктердің және *Ferula* тұқымдасы түрлерінің эфир майларында да кездеседі, бұл оның табиғатта кең таралғанын және фармакологиялық тұрғыдан маңыздылығын көрсетеді.

Қос байланыстың орналасу ерекшелігіне қарай пинендердің 3 изомері белгілі. Олардың құрылымдық формулалары 2-суретте көрсетілген [55].



Сурет 2 -  $\alpha$ -пинен (I),  $\beta$ -пинен (II) және  $\delta$ -пинен (III) құрылымдық формулалары

$\alpha$ -пинен - монотерпендер класына жататын қосылыс болып табылады және қылқан жапырақты ағаштарға тән иісімен сипатталады.  $\alpha$ -пинен ғасырлар бойы тыныс алу жолдарының инфекцияларын емдеуде қолданылып келеді. Сонымен қатар, ол парфюмериялық және хош иісті заттар өнеркәсібінде маңызды рөл атқарады. Медициналық мақсатта қолдану тұрғысынан ғылыми және практикалық қызығушылыққа ие, сондай-ақ айтарлықтай өндірістік және коммерциялық маңыздылығымен сипатталады.  $\alpha$ -пинен ((1RS,5RS)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен) екі изопрендiк бiрлiктен түзілген бициклдi көмірсутек болып табылады, соның нәтижесінде оның жалпы молекулалық формуласы  $C_{10}H_{16}$  құрайды.

Бұл қосылыс айқын биологиялық белсенділікке ие. Атап айтқанда,  $\alpha$ -пинен әртүрлі патогенді микроағзалардың өсуін тежейтін бактерияға қарсы әсер көрсетеді. Сонымен қатар, ол қабынуға қарсы қасиетке ие, яғни қабыну процестерінің қарқындылығын төмендетуге қабілетті, бұл оны қабынумен жүретін ауруларды емдеуде қолдануға негіз болады [56].

Осы қасиеттеріне байланысты  $\alpha$ -пинен тыныс алу жолдарының аурулары мен қабыну процестерінде қолданылатын дәрілік құралдардың құрамына енгізіледі. Ол тері күтіміне арналған құралдардың құрамына антисептикалық және хош иістендіргіш қасиеттері бар компонент ретінде енгізіліп, тазартылған эфир майларын өндіруде және әртүрлі фармацевтикалық әрі косметикалық өнімдерде ароматизатор ретінде пайдаланылады [57].

### 1.3 *Ferula* тұқымдастарына жататын өсімдіктердің қолданылуы

*Ferula* L. - ежелден белгілі дәрілік өсімдіктердің бірі. Әбу Әли ибн Сина өз емдік тәжірибесінде феруланы тері ауруларын (вителиго), туберкулезді, буын ауруларын емдеуде, ішекқұрттарға қарсы, асқазан мен ішектің қабынуында, сондай-ақ ағзаны тұздар мен қоректік қалдықтардан тазарту үшін қолданған [58].

*Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктер Авиценна мен Бируни заманында дәрілік өсімдіктер ретінде танылған. *Ferula* L. өсімдіктерінен бөлінетін шайырлар емдік мақсатта пайдаланылған, ал кейбір елдерде, мысалы, Иранда, бұл шайырлар Батыс Еуропаға экспортталып, қазіргі уақытта да медицинада қолданылуда. *Ferula* L. кейбір түрлерінің шайырлары жақсы желімдік қасиетке ие болып, акрил бояулары мен нитролактар өндірісіне жарамды.

*Apiaceae* өкілдері арасында *Ferula* L. тұқымдастары ең ірілерінің бірі болып табылады және дәстүрлі медицинада кеңінен қолданылатын, биологиялық белсенді заттарға бай көптеген перспективалы түрлерді біріктіреді [59].

*Ferula* L. тұқымдасына жататын кейбір өсімдіктердің түрлері бағалы емдік қасиеттерге ие тағамдық дәмдеуіштер ретінде көне дәуірлерден бері белгілі болғанымен, бұл өсімдіктердің алғашқы жүйелі жіктемесі тек 1753 жылы швед жаратылыстанушысы Карл фон Линнейдің «Species Plantarum» атты еңбегінде ұсынылған. Осы еңбекте алғаш рет *Ferula canadensis*, *Ferula communis*, *Ferula ferulago*, *Ferula glauca*, *Ferula meoides*, *Ferula nodiflora*, *Ferula orientalis* және *Ferula tingitana* сияқты түрлер сипатталып, жүйеленген [60].

Назаров М.Н. және т.б авторлардың деректері бойынша, Үнді медицинасында *Ferula* түрлері диспепсия, диарея, тырысқақ, қант диабеті, невроз, истерия, ревматизм және бронхиалды астма жағдайларында емдік мақсатта қолданылады. Орталық Азияда *Ferula* ежелден бері өттің ағуын ынталандыру үшін, сондай-ақ истерия, ипохондрия, тырыспалар, бронхиалды астма, өкпе туберкулезі, қант диабеті, бауыр аурулары, мерез, қатерлі ісіктер кезінде және тері ауруларына қарсы жара жазғыш құрал ретінде сыртқы қолдану арқылы пайдаланған. Ауғанстанда кептірілген шайырдан алынған ыстық судағы тұнбаны истерия, көкжөтел және жараларды емдеу үшін ішке қабылдайды. Қытайда өсімдік қайнатпасы ішек құрттарына қарсы қолданылады. Египетте кептірілген тамырдың ыстық судағы экстракты ішке құрыспен күресетін, несеп айдайтын және ауырсынуды басатын құрал ретінде пайдаланылады. Непалда шайырдан алынған су экстракты антигельминттік дәрі ретінде қолданылады. Сауд Арабиясында кептірілген шайыр көкжөтелге қарсы ем ретінде пайдаланылады. Бразилияда кептірілген жапырақ пен сабағынан дайындалған ыстық су экстракты жануарлардың ұрғашылық қабілетін арттыру үшін афродизиак және олеорезин түрінде қолданылады. АҚШ-та *Ferula* шайырының сұйық экстракты қақырық түсіретін, антигельминттік, құрыспен күресетін, афродизиақтық және миды ынталандыратын құрал ретінде қолданылады. *Ferula* тамыры артралгия, ревматизм, невралгия жағдайларында жақпа майлар түрінде жергілікті қолданылып, сондай-ақ жазылуы қиын және іріңді жараларды емдеу үшін пайдаланылады [61].

Ғылыми әдебиеттерде *Ferula* L. тұқымдастарына жататын өсімдіктердің эфир майлары, экстракттары және эндифиттерінің биологиялық белсенділігі мен медициналық маңызы туралы көптеген мәліметтер келтірілген. Дәстүрлі медицинада ферула тамырынан алынатын шайыр ертеден бері Азия елдерінің емшілерімен емдік мақсатта қолданылып келеді. Мысалы, *Ferula nodosa*, *Ferula assafoetida* L., *Ferula galbaniflua*, *Ferula sumbul*, *Ferula communis* L., *Ferula persica*, *Ferula sagapenum* сияқты ферула түрлерінің терапевтік әсері жөнінде ортағасырлық парсы ғалымы, шығыс аристотелизмі өкілі, философ әрі дәрігер Әбу Әли ибн Сина еңбектерінде жазылған [62].

Ғылыми әдебиеттерде *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің әртүрлі эфир майлары мен экстракттарының кең ауқымды биологиялық және емдік белсенділігі жөнінде мәліметтер бар [63, 64]. Бұл әсерлерге қатерлі ісікке қарсы, антигельминттік, эпилепсияға қарсы, афицидтік, антиоксиданттық, микробқа

қарсы, антигипертензивтік, зенге қарсы, антидепрессанттық, фитотоксикалық, антипролиферативтік, ацетилхолинэстераза мен мускарин рецепторларын тежейтін, қарапайымдыларға қарсы, антигемолитикалық, антимикобактериялық, ойық жараға қарсы, ісікке қарсы, антикоагулянттық, контрацептивтік, спазмолитикалық, тырысуға қарсы, босаңсытқыш, антиноцицептивтік, ұйықтататын, гипотензивтік, бұлшықетті босаңсытатын, есте сақтау қабілетін жақсартатын, ас қорыту ферменттерін күшейтетін, вирусқа қарсы, анксиолитикалық, антигиперлипидемиялық, антигенотоксикалық, қабынуға қарсы, цитотоксикалық, антигипергликемиялық, акарицидтік, қант диабетіне қарсы, гепатопротекторлық және антибиотикалық әсерлер жатады [65, 66].

Көптеген дәрілік өсімдіктердің иісі олардың құрамындағы эфир майларына байланысты, бұл майлар өсімдіктердің беткі қабатында (безді түктер, эфир майлы бездер, безді дақтар) немесе ішкі құрылымдарында (секреторлық жасушалар, жолдар мен өзектер, секреторлық қуыстар) жиналады. Эфир майлары - ұшпа, көбінесе сұйық күйде болатын органикалық қосылыстардың қоспасы, олардың құрамына көмірсутектер, әсіресе терпендер, спирттер, фенолдар, кетондар, альдегидтер және басқа да заттар кіреді. Эфир майларының тұтқырлағыш, бактерицидтік, қабынуға қарсы және жараны жазатын әсері бар [67].

Үндістандық ғалымдар өз еңбектерінде *Ferula assafoetida* смоласынан алынған «Хинг» препаратының биологиялық және фармакологиялық белсенділігін зерттей отырып, бұл заттың жоғары терапиялық әсерге ие екенін анықтады. Препарат антиоксиданттық, фибринолитикалық, нефропротекторлық, микробтарға қарсы, паразиттерге қарсы, антигиперлипидемиялық және қант диабетіне қарсы әсер көрсететіні хабарланады [68].

А.Х. Хасанов өзінің зерттеу жұмыстарында *Ferula gigantea* өсімдігінің биологиялық белсенділігіне арналған ғылыми әдебиеттерді талдай келе, бұл өсімдік негізінде әлемнің әртүрлі елдерінде инфекциялық және бейинфекциялық сипаттағы патологияларды емдеуге арналған түрлі дәрілік пішіндер: пилюлалар, тұнбалар, эмульсиялар жасалғанын айтады. Аталған дәрілік түрлер истерия, жүйке жүйесінің аурулары, астма мен жөтел кезінде қолданылады. Асафетида негізіндегі таблеткалар ас қорытуды жақсартады [69].

Орталық Азия халқы *Ferula tadshikorum* өсімдігінің шайыры ішек құрттарына қарсы, инсектицидтік және тырыспаға қарсы дәрі ретінде, сондай-ақ кейбір жүйке жүйесі аурулары мен несеп-жыныс жүйесінің вирустық ауруларында қолданады [70]. *Ferula* тұқымдасының кең таралған өсімдіктерінің бірі - *Ferula kuhistanica* Korovin, халық арасында «камол», «коврак», «шашир» деген атаулармен белгілі. Бұл өсімдік Орталық Азия тұрғындарымен жараның жазылуын тездететін құрал ретінде пайдаланылған. Халық емшілері бұл өсімдіктің тамырынан алынған смоланы сифилис пен қатерлі ісіктерді емдеуде қолдануды ұсынады [71].

О.А. Попов және оның авторлық ұжымының шолу еңбегінде *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктер құрамындағы биологиялық белсенді заттардың фармакологиялық белсенділігі туралы деректер келтірілген. Фармакологиялық тұрғыдан маңызды бөлігі - *Ferula* өсімдігінен алынатын

камедьті шайыр. *Ferula* негізінде бірнеше препараттар жасалған, атап айтқанда тефестрол, паноферол. Ферутина, ферутинин және теферин күрделі эфирлерінің айқын эстрогендік белсенділігі анықталған [72].

Гальбан қышқылының натрий тұзы (*Ferula gummosa* шайыры негізінде алынған қосылыс) резерпиннің ойық жара түзу ықтималдығын статистикалық тұрғыдан сенімді деңгейде төмендететіні анықталған. Аталған қосылыс әлсіз миотропты спазмолитикалық белсенділік танытады, сондай-ақ орталық жүйке жүйесіне бәсеңдетуші әсер көрсетеді. Сонымен қатар, ол хлоралгидрат пен барбитураттар тобына жататын препараттардың фармакологиялық әсерін потенциялайды, бағдарлы рефлекстің қимылдық компонентін төмендетеді. Фармакодинамикалық қасиеттері қатарында әлсіз гипотензиялық әсер және диурездің орташа дәрежеде артуы байқалады [73].

*Ferula karatavica* өсімдігінің тамырларынан алынған каратавил қышқылының натрий тұзы антибиотикалық белсенділікке ие, гипотензиялық және спазмолитикалық құрал ретінде қолданылады, хлоралгидратпен шақырылған наркоздың ұзақтығын арттырады, бірақ сонымен қатар ареколинмен индуцирленген тремор мен коразолмен шақырылған құрысуларды күшейтеді, жаралар санын азайтады [74].

*Ferula lithophila* өсімдігінен бөлінген кумариндер қатерлі ісіктерге қарсы белсенділік көрсетеді. *Ferula litwinowiana* өсімдігінің тамырларынан алынған сесквитерпендік лактондар ұшықтарға қарсы қасиетке ие болып, герпетикалық кератитті емдеуде қолданылуы мүмкін [75].

*Ferula pallida* өсімдігінен бөлінген терпеноидтық қосылыс чимганин, эксперименттік зерттеулерде эстрогендік белсенділік көрсететіні анықталған [76]. Сондай-ақ *Ferula tenuisecta* құрамынан оқшауланған терпеноидтар да эстрогендік әсерге ие екені дәлелденген. Аталған биологиялық белсенді заттар негізінде эстрогендік белсенділігі бар «Пенаферол» дәрілік препараты әзірленген [77].

*Ferula* L. тұқымдасындағы өсімдіктер, терпеноидты туындылардың шынайы көздері ретінде, дәрілік препараттарды дайындауда болашағы зор ресурс болып табылады [78].

*Ferula* тұқымдасының әртүрлі түрлерінен дәрілік препараттар жасалған, олар медицинада кеңінен қолданылады: антибактериалды 1%-ды диверсолид майы (*Ferula diversivittata*-дан) көздің роговицадағы жарақаттық эрозияларын емдеуде тиімді. Грилактон (*Ferula grigorievii*-ден) *Microsporum lanosum*-ға қарсы антибактериалды әсер көрсетеді [79].

*Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің тамырларынан алынған қайнатпалар, экстракттар және жақпа майлар дәстүрлі медицинада суық тию, бас ауыруы және радикулит кезінде қолданылады. Сыртқы қолдану барысында аталған дәрілік түрлер экзема, трофикалық жаралар және ұзақ жазылмайтын жараларды емдеуде тиімділік көрсетеді. Сонымен қатар, тәжірибелік зерттеулерде бұл препараттардың гипотензивтік әсері анықталған. Тамыр шикізатын құйрық маймен бірге қолдану сүйек сынуларында, пародонтоз және стоматит кезінде қолдануға мүмкіндік береді. 5–10 % концентрациядағы жақпа

май түріндегі тамыр экстракттары күйіктер мен жаралардың жазылу үдерісін жеделдететіні тәжірибелік түрде дәлелденген.

*Ferula* жемістерінен алынған экстракттар ісікке қарсы белсенділік танытады. Сасық қурайдың смоласынан жасалған «Асафин» препараты функционалды диспепсияны емдеуде қолданылады [80]. Сонымен қатар, бірнеше *Ferula* түрлерінің тамырларынан алынған смолалар асқазанның бұзылуы, ревматизм, бас ауруы, артрит және бас айналу сияқты ауруларды емдеуде пайдаланылады [81]. Кейбір түрлері дәстүрлі тағам ретінде және дәстүрлі медицинада тері инфекцияларын емдеу, диабетті емдеу, ұстамалар мен истерияның алдын алу үшін қолданылады [82].

Әдебиетке шолу нәтижесінде, *Ferula* тұқымдасы көптеген биологиялық қасиеттерге ие екендігі анықталды: олар ісікке қарсы, антигельминттік, эпилепсияға қарсы, антиоксиданттық, жараға қарсы, микробқа қарсы, вирусқа қарсы, зенге қарсы, гипертензияға қарсы, антидепрессанттық, антипролиферативтік, антигемолитикалық, антикоагулянттық, контрацептивтік, спазмолитикалық және диабетке қарсы әсерлерге ие. Бұл қасиеттер феруланьың түрлі түрлерінен биологиялық белсенді қоспалар мен фармацевтикалық құрамдарды жасауға мүмкіндік беріп, инфекциялық және инфекциялық емес ауруларды алдын алу және емдеу саласында қолданылуына жол ашты.

#### **1.4 Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы гелдердің ассортиментіне шолу**

Дәрілік терапияның ерекше рөлі мен тиімділігі дәрілік құралдарға (ДҚ) деген сұраныстың ұлғаюын анықтайды, бұл мемлекеттік денсаулық сақтау жүйесі үшін де, жалпы халықтың ДҚ тұтыну деңгейінің өсуіне де байланысты. Қазіргі заманғы фармакотерапия негізін 3-3,5 мың субстанция құрайды, олардан 300 мыңға дейін дәрілік құралдар шығарылады. Қазіргі уақытта денсаулық сақтаудың ең өзекті мәселелерінің бірі - дәрілік құралдарды және басқа ресурстарды тиімді пайдалану болып табылады [83].

Қазақстанда фармация саласындағы ғылыми-практикалық жұмыс 1951 жылдан бастау алған. Қазіргі уақытта бұл бағытта Қарағанды медицина университетінің фармация мектебі мен республикадағы медициналық жоғары оқу орындарының арнайы кафедралары жұмыс істейді.

Қазақстанның фармацевтикалық нарығы ТМД елдері ішінде ең дамыған нарықтардың бірі болып табылады. Белгілі бір дәрежеде дәрілік заттардың тапшылығы еңсеріліп, дайын дәрілік құралдар мен медициналық мақсаттағы бұйымдардың алуан түрімен қамтамасыз етілу деңгейі артты.

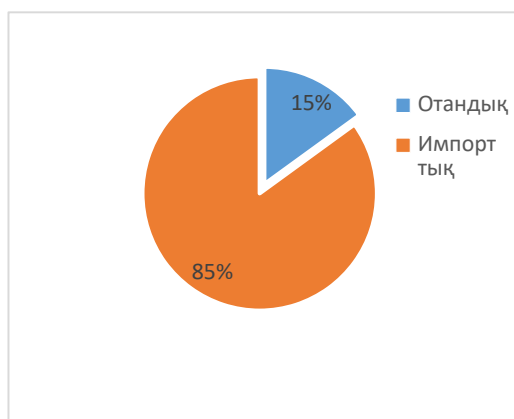
Қазақстан Республикасында фармацевтика саласының дамуына қолайлы жағдайлар жасау және оның өнімділігін арттыру - ұлттық экономиканы дамытудың тиімді жолдарының бірі болып табылады. Бұл өз кезегінде ел ішіндегі импорттық дәрілік заттардың артық көлемін отандық препараттармен алмастыруға мүмкіндік береді. Экономикалық тоқырауды еңсерудің бірден-бір жолы - импорттық тауарларды отандық өніммен алмастыру болып табылады [84].

Қазақстан Республикасының фармацевтика саласын орнықты дамыту үшін

маркетингтік зерттеулерге және мемлекет тарапынан қолдауға негізделген инновациялық әдістерді енгізу қажет.

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығы - Орталық Азиядағы ең ірі әрі неғұрлым дамыған нарықтардың бірі. Алайда бұл сала дамыған елдердің фармацевтикалық нарығымен салыстырғанда жеткілікті деңгейде қалыптаспаған және әлі де даму сатысында тұр. Елдің тәуелсіздік жылдарындағы экономикалық дамуы мұнай-газ және тау-кен өндіру өнеркәсібінің қарқынды өсуімен тікелей байланысты. Осы екі саланың дамуы фармацевтикалық препараттар сатылымының артуы арқылы денсаулық сақтау секторының да кеңеюіне ықпал етті. Қазіргі таңда Қазақстанның фармацевтикалық нарығында бірқатар елеулі кемшіліктер байқалады. Бұл, ең алдымен, халыққа кепілдендірілген көлемде тегін медициналық көмектің толық көлемде көрсетілмеуімен байланысты [85].

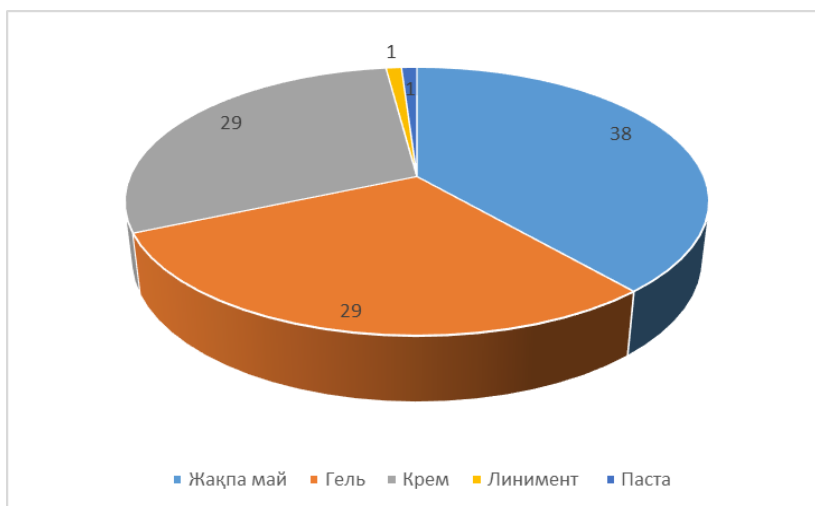
2025 жылдың наурыз айындағы деректерге сәйкес, Қазақстан Республикасында әртүрлі дәрілік түрлерімен тіркелген дәрілік заттардың жалпы саны 6946-дан асады. Соның ішінде 1062 атау отандық өндірістегі препараттарға тиесілі, бұл жалпы көрсеткіштің 15%-ын құрайды (3-сурет).



Сурет 3 - Қазақстан фармацевтика нарығындағы отандық дәрілік құралдардың үлесі

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік дәрілік заттар тізілімінде тіркелген барлық препараттардың ішінде жұмсақ дәрілік түрлерге жататындары 337 атауды құрайды, бұл жалпы тіркелген дәрілік заттардың 4,87%-ына тең [86]. Жұмсақ дәрілік түрлердің сапасы, тиімділігі мен қауіпсіздігі негіздің түріне, белсенді заттардың дисперстік күйіне, сондай-ақ өндіру мен сақтау талаптарының сақталуына тәуелді. Еуразиялық экономикалық комиссия алқасының 2015 жылғы 22 желтоқсандағы №172 шешімімен бекітілген дәрілік заттар номенклатурасына сәйкес, жұмсақ дәрілік түрлерге майлар, гельдер, кремдер, линименттер және пасталар жатады.

4-суретте ұсынылған деректерге сәйкес, жұмсақ дәрілік түрлердің арасында жетекші орынды майлар иеленеді - олардың үлесі 38%-ды құрайды. Гельдер мен кремдердің әрқайсысы 29%-дан үлеске ие, ал линименттер мен пасталардың үлесі небәрі 1%-ды құрайды.



Сурет 4 - Қазақстан фармацевтикалық нарығында жұмсақ дәрілік түрлердің таралуы

Қазақстан нарығын маркетингтік талдау нәтижесінде 337 атау жұмсақ дәрілік түрлердің ішінде отандық препараттардың үлесі тек 29 атауды құрайды, бұл жалпы көлемнің 8,6%-ын құрайды (5-сурет).

Отандық жұмсақ дәрілік түрлерін өндірушілер арасында Нобель, Шаншаров-Фарм, Фармация 2010 және басқа да компаниялар бар.

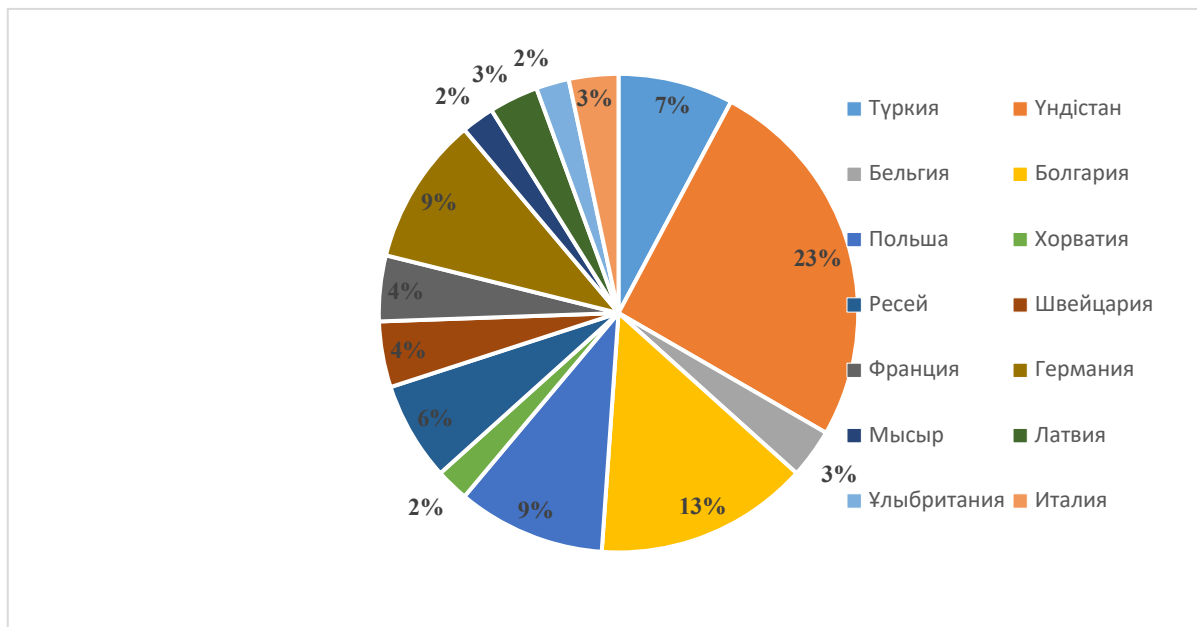


Сурет 5 - Қазақстан фармацевтикалық нарығындағы отандық жұмсақ дәрілік құралдардың үлесі

Фармацевтикалық нарықтың болашақтағы перспективті бағыттарының бірі - дәрілік заттардың максималды терапевтік әсерін қамтамасыз ету үшін дәрілік формадағы белсенді заттың жергілікті және біркелкі шығуын қамтамасыз ететін препараттарды дайындау. Осы талаптарға сәйкес келетін гелдер: олардың рН көрсеткіші терінің рН-ына жақын, олар тез дайындалады, тері тесіктерін бітпейді және тез әрі біркелкі таралады [87]. Осы себептен, гелдер болашақта тиімді дәрілік форма ретінде қарастырылады. Келесі зерттеу кезеңінде Қазақстан Республикасының Мемлекеттік дәрілік заттар реестріне енгізілген гелдер номенклатурасының маркетингтік талдауы жүргізілді. Қазіргі уақытта реестрде

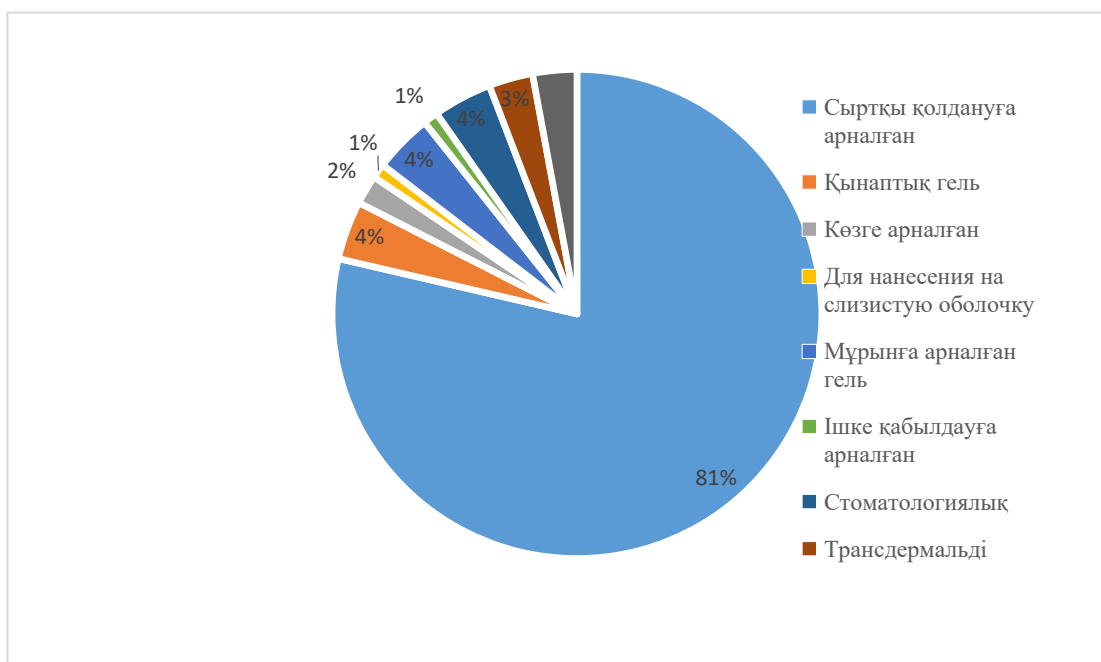
100 атау гельдер тіркелген.

Қазақстан нарығына жеткізілетін гельдердің негізгі өндірушілері: Үндістан - 23%, Түркия - 7%, Болгария - 13%, Ресей - 6%, Германия мен Польша - 9%, Франция мен Швейцария - 4%, Бельгия - 3%, Қазақстан - 1% және басқа елдер (6-сурет).



Сурет 6 - Қазақстанда тіркелген гельдердің негізгі өндірушілері

Келесі кезеңде гельдер қолдану тәсіліне байланысты талданды. 7-суретте ұсынылған деректерге сүйене отырып, сыртқы қолдануға арналған гельдердің (81%) ең көп таралғаны деп қорытынды жасауға болады.



Сурет 7 - Гельдерді қолдану тәсіліне байланысты талдау

3-кестеде көрсетілген деректерге сәйкес, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік дәрілік заттар реестрінде тіркелген микробқа және зеңге қарсы гельдер саны өте шектеулі, және олардың басым бөлігі синтетикалық дәрілік заттар. Қазақстан фармацевтикалық нарығында тіркелген 100 гелдің тек 3-еуі ғана зеңге қарсы гельдер ретінде ұсынылған.

Кесте 3 - Қазақстан Республикасының Мемлекеттік дәрілік құралдар реестріне енгізілген зеңге қарсы қасиеттері бар гельдер

Атауы	Белсенді заттар	Қосымша заттар	Өндіруші ел	Фармакологиялық әсері
Миконаз	Миконазол	Сорбитол ерітіндісі 70 %, глицерин, карбоксиметилцеллюлозаның натрий тұзы, натрий бензоаты, апельсин майы, лимон қышқылының моногидраты, полисорбат 80, тазартылған су	Египет	Зеңге қарсы, микробқа қарсы
Фуцис	Флуконазола 5 мг	Карбомер (карбопол 940), бензил спирті, полисорбат 80, пропиленгликоль, 2 - октилдодеканол, натрий гидроксиді, De – lite хош иістендіргіші, тазартылған су.	Үндістан	Зеңге қарсы
Кандид В	Клотримазол 20 мг	Хлорокрезол, карбопол 940 (Карбомер 940), цетиловый спирт, воск цетомакроголя эмульгирующего, пропиленгликоль, очищенный глицерин, бензиловый спирт, гидрохлорид натрия.	Үндістан	Зеңге қарсы, микробқа қарсы
Клотримазол	Клотримазола 1%	Бензил спирті, цетостеарил спирті, октилдодеканол, полисорбат, сорбитан стеараты, синтетикалық спермацет, су.	Польша	Зеңге қарсы
Нафтифин	Нафтифин гидрохлорид 1%	Натрий гидроксиді, бензил спирті, сорбитан стеараты, цетилпальмитаты, цетил спирті, стеарин спирті, полисорбат 60, изопропилмиристаты, тазартылған су	Ресей	Зеңге қарсы
Ламизил	Тербинафин2 10 мг	Бензил спирті, карбомер, изопропилмиристат, бутилгидрокситолуол, сорбитан лаурат, полисорбат-20, натрий гидроксид, 96% этанол, тазартылған су	Германия	Зеңге қарсы

## Бірінші тарау бойынша қорытынды

Жүргізілген әдеби шолу нәтижесінде *Apiaceae* тұқымдасына жататын *Ferula* тектес өсімдіктердің биологиялық белсенді заттардың құнды көзі екені және олардың фармакогностикалық әрі фармакологиялық тұрғыдан жоғары ғылыми қызығушылық тудыратыны анықталды. Әдеби деректер *Ferula* тектес өсімдіктердің Қазақстан флорасында кең таралғанын, алайда олардың жекелеген түрлерінің, әсіресе *Ferula songarica* өсімдігінің, дәрілік өсімдік шикізаты ретінде жүйелі және кешенді зерттелу деңгейі жеткіліксіз екенін көрсетеді.

*Ferula* тұқымдасына жататын өсімдіктердің химиялық құрамы жоғары әртүрлілігімен сипатталады және эфир майлары, моно- және сесквитерпеноидтар, кумариндер, фурукумариндер, фенолды қосылыстар және басқа да биологиялық белсенді заттарды қамтиды. Әдеби деректерде *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінің биологиялық белсенді қосылыстарға, соның ішінде эфир майына бай екенін және оның құрамындағы негізгі компоненттердің микробқа қарсы, зәңге қарсы, қабынуға қарсы, антиоксиданттық, цитоуытты, антисептикалық белсенділік көрсетуі мүмкін екендігі көрсетілген.

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығына жүргізілген талдау зәңге қарсы гель түріндегі дәрілік құралдардың басым бөлігі импорттық және синтетикалық белсенді заттарға негізделгенін, ал өсімдік тектес белсенді компоненттерге негізделген отандық препараттардың үлесі өте шектеулі екенін көрсетті. Осыған байланысты *Ferula songarica* эфир майы негізінде зәңге қарсы жұмсақ дәрілік форма жасау отандық фармацевтикалық өндіріс үшін ғылыми және практикалық тұрғыдан өзекті бағыт болып табылады.

## 2 ЗЕРТТЕУДІҢ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

Диссертациялық жұмыстың эксперименттік бөлімдерін жүзеге асыру кезінде Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясына және елімізде қолданылатын дәрілік заттардың сапасын реттейтін мемлекеттік стандарттар мен нормативтік құжаттарға негізделген материалдар мен әдістер қолданылды.

### 2.1 Зерттеудің материалдары

#### *Дәрілік өсімдік шикізаты*

*Ferula songarica* өсімдік шикізаты, 2021 жылдың тамыз-қыркүйек айларында Қарқаралы кентінің маңында (Қазақстан, Қарағанды облысы, N 49°43323, E 75°483886) жиналды. Өсімдіктің ботаникалық идентификациясы, «Е.А. Букетов атындағы Қарағанды ұлттық зерттеу университеті» КеАҚ биология-география факультетінде расталған (Қосымша Д).

#### Тест нысаналар

Грам-оң бактериялар: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Bacillus subtilis* ATCC 6633;

Грам-теріс бактериялар: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853;

Зендер: *Candida albicans* ATCC 10231;

Клиникалық штаммдар: *Candida albicans* 62608; *Candida glabrata* 62706; *Candida dubliniensis* 62610;

#### Қосалқы заттар:

*Ацетонитрил*.  $C_2H_3N$ . (Mr 41.05). 1000700. (ҚР МФ т.1, б. 339) – түссіз, мөлдір, тез ұшатын және жанғыш сұйықтық. Сумен араласады, хроматографиялық талдауларда жиі қолданылады.

*Тазартылған су* (ҚР МФ I, т.2). Мөлдір түссіз сұйықтық [119, Б. 475-477].

*Этанол 96 % Р* (ҚР МФ I, т. 2),  $C_2H_5OH$  (Mr 46.03) – түссіз, мөлдір, ұшқыш, жанғыш және гигроскопиялық қасиеті бар сұйықтық.

*Глицерин*.  $C_3H_8O_3$  пропан-1,2,3,-триол. (Mr 92,1). (ҚР МФ I, т.2, Б.176-178).

*Хлороформ*.  $CHCl_3$ . (Mr 1.49). 1018600. [67-66-3]. (ҚР МФ I, т. 1, Б. 440)

*Натрий гидроксиді*.  $NaOH$ . (Mr 40). (ҚР МФ I, т.2, Б.343-344).

*Сусыз натрий сульфаты*.  $Na_2SO_4$ . (Mr 142). (ҚР МФ I, т.2, Б.370).

*Хроматографияға арналған гелий*. He. (Ar 4.003). 1041800. [7440-59-7]. (ҚР МФ I, т.1, Б.345).

*Реактивтер*: метилен көгі (ҚР МФ I, т. 2, Б. 387), конц.  $H_2SO_4$ , 10% тимол ерітіндісі (ҚР МФ I т. 2, Б. 424), Люголя реактиві (ҚР МФ I т.1 Б. 370), конц.  $H_2SO_4$  (ҚР МФ I т. 2, Б. 413), 10%  $K_2Cr_2O_7$  спирттегі ерітіндісі (ҚР МФ I т.1, Б.369), 1%  $FeCl_3$  спирттегі ерітіндісі (ҚР МФ I т.1 Б. 364), Драгендорф реактиві (ҚР МФ I т.1, Б. 370).

#### *Көмекші заттар*

*Твин 80 (Полисорбат 80)* (ҚР МФ 1т., 2.6.12. 173 б., ҚР МФ 2т., 432 б.)

*Бензил спирті*. 1010700 (ҚР МФ 1т., 340 б.).

*Күкірт қышқылы  $H_2SO_4$* . (Mr 98,1). 1086800. (ҚР МФ 1т., 375 б.).

Карбопол 940. Өндіруші Қытай. Артикул 574612097  
Глицерин  $C_3H_8O_3$  пропан-1,2,3,-триол. (Mr 92,1). (ҚР МФ 2дисст., 176-178 б.).

Натрий карбоксиметилцеллюлоза. Өндіруші Қытай. CAS № 9004-32-4  
Карбоксиметилцеллоза. Өндіруші Қытай. Артикул 5209003723

Салыстыру препараттары:

Нистатин.  $C_{47}H_{75}NO_{17}$ . (Mr 926). (ҚР МФ I, т.3, Б.513).

Құрамында нистатин бар индикатор дискілері. Тек *in vitro* диагностикасы ретінде.

Натрий бензилпенициллині.  $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ . (Mr 356,4). (ҚР МФ I т.2, 133 б.).  
Бензилпенициллинді индикаторлық дискілер.

Натрий диклофенак  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ . (ҚР МФ 2т., 625 б.).

Тәжірибелік жануарлар. Зерттелетін эфир майының және эфир майы негізіндегі гельдің жедел уыттылығын және қабынуға қарсы белсенділігін бағалау үшін орташа салмағы 20–21 г болатын екі жынысты ақ тышқандар қолданылды.

Зерттелетін эфир майының жедел уыттылығын және қабынуға қарсы белсенділігін анықтау кезінде орташа салмағы 20-21 грамм болатын екі жыныстағы тексіз ақ тышқандар қолданылды.

Аспаптар мен құрылғылар: WB-4MS (Ресей) маркалы су моншасы, VGT-1200 (Қытай) ультрадыбыстық монша, Лабтех ИП-1ЛТ (Ресей) вакуумді-роторлық буландырғыш, Agilent 5975C (АҚШ) масс-селективті детекторлі Agilent GC System 7890A газ хроматографы, ультракүлгін детекторы және масс-спектрометрі бар Agilent 1260 Infinity сұйық хроматографы (АҚШ), 16x4 және 16x10 есе Мпикс ұлғайтуға арналған сандық камерасы бар UHCCD03100KPA Альтами микроскоптары (Ресей), Levenгuk DTX 50 (Болгария) USB-микроскопы, Биомед-4 4×, 10×, 20×, 40× (Ресей) микроскопы және «Leica DM1000» және 400x, 100x, 40x есе ұлғайтуға арналған микроскопы (Германия), Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия) сканерлеуші микроскопыны, цифрлық штангенциркуль, ротор радиусы 130 мм болатын ОПН-3.02 центрифуга (ААҚ ТҚК «ДАСТАН», Қырғызстан), агрегометр «АТ-02» (НПФ «Медтех», Ресей), оптикалық екі арналы автоматтандырылған қан ұйыту анализаторы АСКа 2-01-«Астра» (НПЦ «Астра», Ресей), «ХЛМ-003» хемилюминомері (Ресей).

## 2.2 Зерттеудің әдістері

*Ferula songarica* шөбінің шикізат қорын анықтау әдісі

*Ferula songarica* шөбінің шикізат қорын және оларды жинау көлемінің мүмкіндігін анықтау үшін өсімдіктің өсетін аумағы мен оның өнімділігі (шикізат қорының тығыздығы) есепке алынды. Өсімдік таралған аумақ белгілі бір геометриялық пішінге (тікбұрыш, шаршы, трапеция, шеңбер) келтіріліп, қажетті өлшемдер (ұзындық, ен, диаметр) арқылы жалпы ауданы есептелді. Егер өсімдіктер аймақ бойынша біркелкі таралмаған, яғни жеке дақтар түрінде орналасқан болса, алдымен жалпы таралған аумақтың ауданы, кейін сол

аумақтағы нақты зерттелетін *Ferula songarica* шөбінің алып жатқан үлесі (пайызы) анықталды.

*Ferula songarica* өсімдігінің таралу аумағы палетка әдісімен анықталды. Палетканың әрбір ұяшығының ауданы 1 см<sup>2</sup> болып, жоспар масштабы 1:10000 болған жағдайда бұл жергілікті жердегі 1 гектарға тең болды.

Шикізаттың өнімділігі (қор тығыздығы) *Ferula songarica* өсімдігінің саны мен зерттелетін аумақ ауданы арасындағы пайыздық қатынас арқылы бағаланды. Өнімділікті есептеу кезінде көктеген немесе зақымданған үлгілер есепке алынған жоқ.

Зерттеу жұмыстарының нәтижелері бойынша шикізат қорын анықтау, өнімділікті есептеу, нақты өсімдік шоғырының аумағын анықтау және олардағы шикізат қорының мөлшерін есептеу мақсатында материалдар өңделді.

*Ferula songarica* өсімдігінің зерттелген шикізатын макроскопиялық және микроскопиялық деңгейлерде идентификациялау мен сипаттау, сондай-ақ шикізатты жинау бойынша барлық зерттеулер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы, Еуразиялық экономикалық одақ фармакопеясы және GACP (дәрілік өсімдіктерді дұрыс жинау қағидаттары) талаптарына сәйкес жүргізілді.

ҚР МФ I т.2 сәйкес, өсімдік шикізатының құрамында эфир майы бар болғандықтан 25±2°С аспайтын температуралық жағдайда сақталды.

*Ferula songarica* өсімдік шикізатын фармакогнозиялық зерттеу

*Ferula songarica* дәрілік өсімдік шикізатын анатомо-морфологиялық белгілерін анықтау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес жүргізілді.

*Шикізатты макроскопиялық талдау. ҚР МФ I том, 2.8.3 және ЕАЭО Ф 2.1.8.*

Өсімдік үлгілеріндегі сабақ, жапырақ, гүл, жеміс, тамыр құрылымдары х5 және х10 үлкейткіш арқылы зерттелді. Зерттелетін материалдардың өлшемдері 3,1 мегапиксельді цифрлық камерамен жабдықталған Altamі микроскобының бағдарламалық жасақтамасы көмегімен (үлкейту режимі 16x4 және 16x10) анықталды. Микроскопиялық фотосуреттер Levenguk USB микроскобы арқылы түсірілді. Морфологиялық сипаттамалар М.Н. Прозина, А.А. Долгова және Л.И. Лотова ұсынған әдістемелік ұсынымдар негізінде жүргізілді [88-90].

*Шикізатты микроскопиялық талдау. ҚР МФ Т. I 2.8.3 және ЕАЭО Ф т.2. 1.8.17.*

Жиналған өсімдік шикізаты 70% этанолда (этил спирті), Страсбургер-Флеминг әдісіне сәйкес (этил спирті, глицерин және су 1:1:1 қатынаста) өңделіп, фиксациядан өткізілді. Микроскопиялық препараттар жалпы қабылданған зертханалық әдістерге сай дайындалды. Препараттарды жұмсарту үшін глицерин ерітіндісі пайдаланылды. Беткі препараттарды алу мақсатында өсімдік материалы 10% калий гидроксиді ерітіндісінде қайнатылды. Зерттеу жұмыстары «Биомед-4» маркалы микроскопта жүргізіліп, 10× және 20× үлкейткішті окулярлар, сондай-ақ 4×, 10×, 20× және 40× объектив линзалар қолданылды. Анатомиялық сипаттама жасау барысында К. Эзау, Н.А. Анели және Л.И. Лотова ұсынған әдістемелік құралдардағы терминдер негізге алынды [91-94].

*Ferula songarica* өсімдігінің сабағы, тұтас гүлдері, жапырақтарының көлденең және беткі кесінділері, тамырлары мен жемістері негізінде гистохимиялық талдау жүргізілді. Жиналған өсімдік мүшелері 70% этил спирті, глицерин және дистилденген судан тұратын 1:1:1 қатынасындағы Страус-Флеминг ерітіндісінде бекітілді. *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті және жер асты мүшелерінің кесінділеріндегі бояу өзгерістері микроскопиялық зерттеу арқылы тіркеліп, микрофотосуреттер «Биомед-4» микроскобы (окулярлары 10×, 20× және объектив линзалары 4×, 10×, 20×, 40×) көмегімен түсірілді. Шикізаттың гистохимиялық талдауы ЖФМ ОФС.1.5.3.0003.15 «Өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдіктер препараттарын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу әдістемесі» талаптарына сәйкес жүргізілді.

Гистохимиялық зерттеу барысында келесі реактивтер қолданылды: эфир майларын анықтау үшін метилен көгі, полисахаридтерді анықтау мақсатында 10% тимол ерітіндісі және концентрлі күкірт қышқылы ( $H_2SO_4$ ), сесквитерпеноидтар анықтауда - концентрлі  $H_2SO_4$ , фенолдық қосылыстарды анықтау үшін спирттегі 10% калий дихроматы ( $K_2Cr_2O_7$ ) ерітіндісі, ал флавоноидтарды анықтау үшін - спирттегі 1% темір хлориді ( $FeCl_3$ ) ерітіндісі пайдаланылды.

*Шикізаттың ұсақталу дәрежесі.* Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы (ҚР МФ), I том, 562-бет. «Дәрілік өсімдік шикізатының ұсақталу дәрежесін анықтау».

*Өсімдік шикізатындағы бөгде қоспаларды анықтау ҚР МФ 1 т, 2.8.2.* монографиясына сай жүргізілді. Шикізат зеңмен және қамбарлы зиянкестермен бүлінбеуі қажет. Өсімдік шикізатын визуалды түрде немесе бх үлкейткіш әйнек арқылы тексеріледі. Бөгде қоспалар бөлініп, олардың мөлшері пайыздық көрсеткішпен есептеледі.

*Өсімдік шикізатын кептіру кезіндегі масса шығынын анықтау әдісі*

Шикізатты кептіру кезіндегі масса жоғалтуды анықтау ҚР МФ, 1 т., 2.2.32 және ЕАЭО Ф 2.1.2.31. фармакопеялық әдісіне сәйкес (d әдісі) анықталды.

*Жалпы күлді анықтау әдісі*

Шикізат күлінің жалпы құрамы ҚР МФ, 1 т., 2.4.16 және ЕАЭО Ф 2.1.4.16 мақаласына сәйкес анықталды. Шикізаттың 100 г-ындағы хлорсутек қышқылында ерімеген күл-сульфатты немесе хлорсутек қышқылында еріткенде қалған қалдықты есептеу жүргізілді. Бұл өлшемдер ҚР МФ 1 т., 2.8.1 және ЕАЭО Ф 2.1.8.1 фармакопеялық әдістемесіне сәйкес анықталды.

*Шикізаттағы ББЗ негізгі топтарын сандық анықтау*

*Флавоноидтарды сандық анықтау.* Шамамен 1,0 г (нақты өлшенген массасы) өсімдік шикізатына 100 мл 70 % этил спирті құйылып, көлемі 250 мл тегістелген мойынды колбада су моншасында, экстрагенттің қайнау температурасында 1 сағат бойы экстракция жүргізілді. Алынған сығынды қағаз сүзгі арқылы сүзіліп, А ерітіндісі алынды [95].

Сыйымдылығы 25 мл өлшемді колбаға 2,5 мл А ерітіндісі алынып, үстіне 70 % этил спиртіндегі 5 % алюминий хлориді ерітіндісінің 5 мл қосылды, 10 минуттан кейін 3 % сірке қышқылы ерітіндісінің 1 мл қосылды. Ерітінді көлемі

70 % этил спиртімен белгіге дейін жеткізіліп, араластырылды және 30 минутқа қалдырылды (Б ерітіндісі).

Б ерітіндісінің оптикалық тығыздығы 30 минуттан кейін спектрофотометрде 396 нм толқын ұзындығында, қабат қалыңдығы 10 мм кюветада өлшенді. Салыстыру ерітіндісі ретінде 2,5 мл А ерітіндісінен, 3 % сірке қышқылы ерітіндісінің 1 мл және 70 % этил спиртімен белгіге дейін жеткізілген (25 мл өлшемді колбада) ерітінді қолданылды.

Флавоноидтардың жалпы мөлшері, цинарозидке шаққанда, абсолютті құрғақ шикізатта пайызбен (1) формула бойынша есептеледі:

$$x = \frac{A_{10025100}}{A_{1\text{см}}^{1\%} a 2,5(100 - W)} \quad (1)$$

Мұндағы, А - сынақ ерітіндісінің оптикалық тығыздығы;  $A_{1\text{см}}^{1\%}$  - цинарозидтің 70 % спирткегі алюминий хлоридімен әрекеттесу кезінде 396 нм толқын ұзындығында арнайы сіңіру коэффициенті 345 тең; а - шикізаттың дәл өлшенген массасы, г; W - шикізаттың ылғалдылығы, %.

*Дубильді заттардың* жалпы саны танинге шаққандағы мән бойынша титриметриялық әдіс арқылы анықталды. Аталған зерттеу Қазақстан Республикасының ОФС «Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік заттарындағы дубильді заттардың мөлшерін анықтау» (әдіс 1) талаптарына сәйкес жүргізілді [96].

*Полисахаридтерді сандық анықтау.* Шамамен 10,0 г өсімдік шикізаты (нақты навеска) 500 мл сыйымдылығы бар колбаға салынғаннан кейін үстіне 200 мл тазартылған су қосылады. Колба қайнап тұрған су моншасында қыздырылып, 1 сағат бойы экстракция жүргізіледі. Алынған сығынды маталы сүзгі арқылы сүзіліп, экстракция бір рет қайталанатын. Барлық сығындылар біріктіріліп, вакуум астында «ақ лента» қағаз сүзгі арқылы тазаланады.

Сүзінді роторлы буландырғышта бастапқы көлемінің 1/5 дейін буландырылады, содан соң үстіне 96 % этил спиртінің үш есе көлемі қосылып, полисахаридтік кешеннің толық тұнуы үшін 12 сағат бойы тоңазытқышта ұсталуы қамтамасыз етіледі. Тұнба алдын ала тұрақты массаға жеткізілген қағаз сүзгі арқылы сүзіліп, сүзгіде қалған тұнба 30 рет ыстық 96 % этил спиртімен, кейін ацетонмен жуылады. Соңында сүзгідегі тұнба тұрақты массаға дейін кептіріліп, таразыға салынады [97].

*Аминқышқылдардың* құрамын анықтау этанолдағы 2% нингидрин ерітіндісімен әрекеттесуге негізделген спектрофотометриялық әдіспен, содан кейін реакция өнімін спектрофотометриялық анықтаумен жүзеге асырылды [98].

*Ferula songarica* өсімдігінің минералды құрамын анықтау атомды-эмиссионды индуктивті байланысқан плазма және атомды-абсорбциялық спектрометрия әдістерімен жүргізілді. Зерттеу жұмыстары химия-аналитикалық зертхананың базасында, ТОО «Азимут Геология» (Қарағанды, Қазақстан) жүзеге асырылды.

*Өсімдік шикізатындағы радионуклидтерді анықтау* ҚР Ұлттық экономика министрінің 2017 жылғы 27 ақпандағы № 155 бұйрығымен бекітілген «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге арналған санитарлық-эпидемиологиялық талаптардың» гигиеналық нормативтері мен ҚР МФ 1т. 566 б. талаптарына сәйкес жүргізілуі қажет.

Радионуклидтерді анықтау безозолды радиохимиялық әдіспен бета-спектрде жүргізілді және зерттеу «ЭкоЭксперт» сынақ орталығы (Қарағанды қаласы, Қазақстан) базасында жүзеге асырылды.

*Өсімдік шикізатындағы ауыр металлдардың мөлшері* индуктивті байланыстырылған плазмалы атомдық эмиссиялық спектроскопия әдісімен анықталды. Зерттеу Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясының I томындағы 2.2.23 тармағы «Өсімдік шикізатындағы ауыр металлдарды анықтау» және ЕАЭО Ф 2.1.2.41 нормативтік құжаттарына сәйкес жүргізілді.

*Эфир майлары.* Дәрілік өсімдік шикізатындағы эфир майларының мөлшері Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясының I томы, 2.8.12 тармағы және ЕАЭО Ф 2.1.8.12 нормативтік құжаттарына сәйкес анықталды.

*Экстрактивтік заттардың мөлшері.* Дәрілік өсімдік шикізатындағы экстрактивтік заттардың мөлшері зерттеу барысында су және этанолдың әртүрлі концентрациялары (30 %, 40 %, 70 %, 90 %) экстрагент ретінде қолданылды. Экстрактивтік заттардың нақты мөлшері Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясының I томы, 566-беттегі «Дәрілік өсімдік шикізатындағы экстрактивтік заттардың мөлшерін анықтау» әдістемесіне сәйкес анықталды.

Шикізаттың микробиологиялық тазалығын анықтау әдісі

Микробиологиялық тазалығын анықтау ҚР МФ, 1 т., 5.1.4, 2.6.12 және 2.6.13, ЕАЭО Ф 2.3.1.4. талаптарына сәйкес жүргізілді.

*Дәрілік шөптің меншіктік салмағын анықтау әдістемесі*

Құрғақ және ұсақталған өсімдік шикізаттың массасы оның көлеміне қатынасы. 5 г ұсақталған өсімдік шикізаттың көлемі 100 мл пикнометрге орналастырып, тазартылған сумен көлемі 2/3 бөлігіне дейін құйып, 1,5-2 сағат бойы қайнап тұрған сулы моншада ұстайды, өсімдік шикізатының құрамынан ауаны толықтай бөліп шығару мақсатында периодты үздіксіз араластырып отырады. Пикнометрді 20<sup>0</sup>С температураға дейін мұздатып, белгіленген деңгейіне дейін тазартылған сумен толтырылады. Пикнометрдің бос күйдегі және сумен толтырылғандағы массасы анықталады.

Меншікті массасын ( $d_y$ ) теңдеу бойынша есептейді, өлшем бірлігі г/см<sup>3</sup>

$$d_y = \frac{Pd}{P+G}$$

(2)

мұндағы;

P – абсолютті құрғақ шикізаттың салмағы, г

G – пикнометрдің сумен бірге салмағы, г;

$F$  – пикнометрдің сумен және шикізатпен толтырғандағы салмағы, г;  
 $d$  – судың тығыздығы, г/см<sup>3</sup> ( $d = 0.9982$  г/см<sup>3</sup>).

*Дәрілік шөптің себілу салмағын анықтау әдістемесі*

Ұсақталып алынған өсімдік шикізатының себілу салмағын анықтау кезінде табиғи ылғалдылығы сақталған шикізаттың толық көлемі ескеріледі, оған бөлшектердің ішкі қуыстары мен олардың арасындағы бос кеңістік те кіреді. Зерттеу барысында ұсақталған шикізат өлшегіш цилиндрге орналастырылып, цилиндр жеңіл сілкі арқылы тегістеледі, содан кейін оның алатын көлемі тіркеледі. Содан кейін үлгінің массасы анықталып, себілу тығыздығы (г/см<sup>3</sup>) тиісті формула бойынша есептеледі (3):

$$d_n = \frac{P_n}{V_n}, \quad (3)$$

мұндағы,

$P_n$  – белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың массасы, г;

$V_n$  – шикізаттан тұратын көлем, см<sup>3</sup>.

*Дәрілік шөптің көлемдік салмағын анықтау әдістемесі*

Ұсақталынбаған өсімдік шикізатының көлемдік көрсеткіші табиғи күйіндегі жалпы көлемге негізделіп анықталады; бұл көлемге бөлшектердің ішкі капиллярлық қуыстары және ауамен толтырылған аралық кеңістіктері де кіреді. Зерттеу барысында массасы 10 г болатын ұсақталынбаған шикізат 100 мл өлшегіш цилиндрге орналастырылады. Оның үстіне 50 мл су қосылып, қоспа тез араластырылғаннан кейін түзілген жалпы көлем тіркеледі. Алдын ала цилиндрдегі судың бастапқы көлемі анықталып, кейін шикізат енгізілгеннен кейінгі көлеммен салыстырылады. Алынған көлем айырмасы негізінде шикізаттың көлемдік салмағы ( $d_0$ ) тиісті формула бойынша есептеледі, г/см<sup>3</sup> (4):

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}, \quad (4)$$

мұндағы,

$P_0$  – белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың салмағы, г;

$V_0$  – шикізат алатын көлемі, см<sup>3</sup>.

*Шикізаттың кеуектілігін анықтау әдісі*, г/см<sup>3</sup>. Кеуектілік шикізат бөлшектерінің ішкі қуыстарының көлемдік сипаттамасын көрсететін параметр болып табылады және үлестік масса (нақты тығыздық) мен көлемдік масса арасындағы айырмашылықтың олардың арақатынасына негізделген шамасы ретінде айқындалады. Шикізаттың кеуектілік коэффициенті (Шк) төменде келтірілген формула арқылы есептеледі (5):

$$Шк = \frac{d_y - d_0}{d} \quad (5)$$

мұндағы,

$d_y$  – шикізаттың массалық үлесі, г/см<sup>3</sup>;  $d_0$  – шикізаттың көлем массасы, г/см<sup>3</sup>

### ***Ferula songarica* эфир майының фармакопоялық параметрлерін анықтау**

*Ferula songarica* эфир майының фармакопоялық сипаттамалары ҚР МФ I, Т. 1, 2.8-бөлім әдістеріне сәйкес зерттелді.

*Сипаттамасы.* (ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8)

*Эфир майларының этанолдағы ерігіштігі.* Май 96% этанолда жақсы ериді

*Салыстырмалы тығыздығы.* ҚР МФ, I т. 1, 2.2.5.

*Сыну көрсеткіші.* ҚР МФ, I т. 1, 2.2.6.

*Эфир майының құрамындағы су.* ҚР МФ, I т. 1, 2.8.5

*Микробиологиялық тазалығы.* Препараттың 1 мл құрамында аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес 1 г препаратта *Pseudomonas aeruginosa* және *Staphylococcus aureus* бактерияларының болуына жол берілмейді. (ҚР МФ, I т. 1, 2.6.12, 2.6.13).

#### **Зерттеудің хроматографиялық әдістері.**

*Газды хроматография.*

Газдық хроматография-масс-спектрометрия (ГХ/МС) әдісімен *Ferula songarica* шөбінің эфир майларының және соның негізіндегі дәрілік құралдың химиялық құрамын талдау Agilent GC System 7890А газдық хроматографы және масс-селективті детекторы Agilent 5975С (MSD) көмегімен жүргізілді. Зерттеуде HP-5MS капиллярлық колонкасы (ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм, пленка қалыңдығы 0,25 мкм) пайдаланылды. Температуралық бағдарлама бойынша: пештің изотермасы 33-70°С-та 2 минут сақталып, кейін 70°С-тан 270°С-қа дейін 20°С/мин қыздырылып, соңында 270°С-та 30 минут ұсталды. Тасымалдаушы газ ретінде 2 мл/мин жылдамдықпен бөлусіз гелий қолданылды. Буландырғыштың температурасы - 250°С, детектор - 230°С. Масс-спектрлер 70 эВ ионизация энергиясымен және 280°С-тағы бөлгіш температурада m/z 10-650 аралығында тіркелді.

Компоненттерді сәйкестендіру үшін алынған масс-спектрлер NIST 2017 кітапханасының (нұсқа 2.3) мәліметтерімен және AMDIS 32 бағдарламасымен салыстырылды. Эфир майындағы компоненттердің үлесі ChemStation бағдарламасы арқылы есептелді. Зерттеу әдісі КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» базасында жүргізілді.

*Гельдерден α-пиненнің босап шығуын «агарға тікелей диффузия» әдісімен зерттеу.*

*α-пинен сандық анықтау.* ҚР МФ, I т. 2.2.28.

Бактериологиялық агардың дәл өлшенген мөлшері (2,00 г) 250 мл көлемдегі термиялық төзімді конусты колбаға салынып, үстіне 100 мл тазартылған су қосылды және үздіксіз араластыра отырып, қайнап тұрған су моншасында 10 - 15 минут бойы толық ерігенше қыздырылды. Содан кейін, ыстық агар ерітіндісіне 10 мл 0,1%-дық метилен көгі индикаторының ерітіндісі қосылып, ерітінді қою

жасыл түске боялды. Ыстық агар бірден Петри табақшасына тең көлемде құйылып, тоңазытқышқа қойылып, желе түзілгенше суытылды.

Әсер етуші заттың майдан босап шығуын зерттеу термостатта 3 сағат бойы «агарға тікелей диффузия» әдісімен жүргізілді. Бояғыш компонент ретінде метилен көгі пайдаланылды, себебі  $\alpha$ -пинен босап шыққанда агарды қою көк түске бояйды. 2%-дық агар ерітіндісі дайындалып, Петри табақшаларына құйылды, бір сағат бойы салқындатылды, кейін диаметрі 8,5 мм болатын лункалар кесіліп, әртүрлі негіздегі *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майына негізделген гельдерден 0,25 г мөлшерінде салынды. Зерттеу  $36,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$  температурада 3 параллельде жүргізілді. Агардағы диффузия дәрежесі аймақтардың қою көк түске боялуы арқылы визуалды түрде бағаланды.

*Ferula songarica* шөбінің эфир майы негізіндегі гельдің реологиялық қасиеттерін анықтау

Жұмыс ( $20 \pm 2$ )  $^\circ\text{C}$  температурада, төменгі және жоғары қысым градиенттері жағдайында, Brookfield NDJ-1F ротациялық вискозиметрі арқылы орындалды. Эфир майы бар гельдің тиксотропты қасиеттерін бағалау мақсатында қиысу жылдамдығы градиенті мен жанама кернеу арасындағы тәуелділікке сәйкес графиктер құрастырылды.

Жүйенің бұзылу сәтін сипаттайтын "жоғарғы" қисық пен оның қалпына келуін көрсететін "төменгі" қисықтың, сондай-ақ олардың арасындағы "гистерезис ілмегінің" болуы - гельдің тиксотроптық қасиетке ие екенін дәлелдейді

***Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің микробқа және зеңге қарсы белсенділігін анықтау**

*Агарға диффузия әдісімен микробқа және зеңге қарсы белсенділікті зерттеу*

Үлгілердің микробқа және зеңге қарсы белсенділігі грам-оң бактериялардың (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грам-теріс бактериялардың (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), сондай-ақ ашытқы зең саңырауқұлағына (*Candida albicans* ATCC 10231) және оның клиникалық штаммдарына (*Candida albicans* 62608, *Candida glabrata* 62706, *Candida dubliniensis* 62610) қатысты бағаланды. Микроорганизмдерге қарсы белсенділікті бағалау агарға диффузия әдісімен жүргізілді, мұнда зерттелетін затпен сіңірілген агар дискілері қолданылады [99].

Микроорганизмдердің дақылдары рН  $7,3 \pm 0,2$  болатын сұйық қоректік ортада  $30-35^\circ\text{C}$  температурада 18-20 сағат бойы өсірілді. Алынған дақылдар стерильді 0,9% натрий хлоридінің изотониялық ерітіндісімен 1:1000 қатынасында сұйылтылып, зерттелетін тест-штаммдарға сәйкес элективті және қоректік орталармен толтырылған Петри табақшаларына 1 мл көлемінде егілді. Егу «тұтас көгал» әдісімен жүргізілді. Қолданылған қоректік орталар: Чистович ортасы, қоректік агар, Эндо ортасы, Сабуро ортасы болды. Оларға зерттелетін үлгілердің, бензилпенициллин натрий тұзының және нистатиннің сіңірілген дискілері енгізілді. Бақылау ретінде этанол қолданылды [100].

Зерттеу нәтижелері бактериялар өсуінің тежелу аймақтарының диаметрін өлшеу арқылы бағаланды. Әр сынама үш параллель тәжірибеде тексерілді [101].

Нәтижелерді статистикалық өңдеу ҚР Мемлекеттік фармакопееясының талаптарына сәйкес жүргізілді. Есептеу үшін Excel, Statistica 12.0 электрондық бағдарламалары қолданылды.

### ***Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің өткір уыттылығы**

*Эфир майының жедел уыттылығын зерттеу* бойынша барлық эксперименттік жұмыстар «Жаңа фармакологиялық заттарды клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқаулықтың» талаптарына сай жүргізілді (Дәрілік заттарды клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқаулық. 1-бөлім. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 б.).

Барлық эксперименттік жұмыстар «Пушино» зертханалық жануарлар питомнигінен алынған жануарларға, 2024 жылы БММУ фармакология кафедрасының базасында жүргізілді. Зерттеулер омыртқалы жануарларды зертханалық жағдайда қорғау жөніндегі Еуропалық конвенцияның халықаралық ұсынымдарына, Ресей Федерациясында зертханалық доклиникалық зерттеулер жүргізу қағидаларына (ГОСТ 3 51000.3–96 және 51000.4–96, ГОСТ 50258–92), сондай-ақ Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің 23.08.2010 ж. №708н «Зертханалық зерттеулер жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығына (GLP) сәйкес орындалды.

Зерттеу ғылыми зерттеулерді бағалау жөніндегі этикалық комитетімен мақұлданды (№4 хаттама, 19.02.2026 ж.).

Жануарларды ұстау омыртқалы жануарларды қорғау жөніндегі Еуропалық конвенция талаптарына (2010/63/EU Директивасы) және зертханалық жануарларды ұстау мен күту жөніндегі нұсқаулыққа (ГОСТ 33215–2014) сәйкес, СП 2.2.1.3218–14 санитариялық-эпидемиологиялық ережелеріне сай виварий жағдайында жүзеге асырылды.

Жануарлар бір торда 5 бастан аспайтындай орналастырылып, азық пен суға еркін қолжетімділік жағдайында ұсталды. Жарық режимі 12 сағаттық аралықпен 1:1 қатынасында реттелді. Температура 22–25°C шегінде, салыстырмалы ылғалдылық 50–70% деңгейінде сақталды.

### **Эксперименттік жануарлардың ішкі ағзаларының гистоморфологиялық бағалануы**

Талдауға келесі ағзалар алынды: жүрек, ми, өкпе, бүйрек, бауыр, көкбауыр.

Зерттеу материалдары бақылау кезеңі аяқталғаннан кейін эксперименттік жануарлардан алынды. Алынған үлгілер 10% буферленген бейтарап формалинде фиксацияланды. Бұдан кейін үлгілер изопропил спиртінің біртіндеп артатын концентрацияларында стандартты гистологиялық өңдеуден өткізіліп, парафинге (Биовитрум, РФ) енгізілді. Алынған парафин блоктарынан қалыңдығы 4 мкм кесінділер дайындалып, олар гематоксин-эозинмен (Биовитрум, РФ) боялды.

Дайын шыны препараттар Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия) сканерлеуші микроскопының көмегімен цифрландырылып, морфологиялық талдау жүргізілді.

Барлық эксперименттік жұмыс Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігінің БММУ фармакология кафедрасында клиникалық фармакология курсы бойынша «Жаңа фармакологиялық заттарды доклиналық зерттеуге арналған нұсқаулық» (Дәрілік заттарды доклиналық зерттеу жүргізу бойынша нұсқаулық. Бірінші бөлім. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 бет.) ұсыныстарына сәйкес орындалды.

### ***Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің қабынуға қарсы әсері**

Зерттеу орташа дене салмағы 20–21 г, жасы шамамен 2 ай болатын 160 ақ тышқанға жүргізілді. Зерттелетін затты енгізу пероральды (ішке қабылдау) әдісімен жүзеге асырылды. Барлық эксперименттік зерттеулер «Жаңа фармакологиялық заттарды клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқаулықтың» ұсынымдарына сәйкес орындалды (Дәрілік заттарды клиникаға дейінгі зерттеу бойынша нұсқаулық. Бірінші бөлім. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 б.).

Жедел қабыну реакциясы (ісіну) 0,1 мл 2 % формалин ерітіндісін субплантарлық (табан апоневрозы астына) енгізу арқылы индукцияланды. Зерттелетін фитопрепараттар жануарларға күн сайын 7 тәулік бойы енгізілді. Табанның ісіну дәрежесі цифрлық штангенциркуль көмегімен өлшеніп, қабыну индукциясына дейінгі көрсеткіштермен салыстырғанда 4 және 24 сағаттан кейін табан диаметрінің (мм) өзгеруі арқылы бағаланды. Бақылау ретінде диклофенак натрий қолданылып, ол ісіну моделін индукциялаудан 1 сағат бұрын 10 мг/кг дозада құрсақ қуысына енгізілді.

Зерттеу нәтижелері Statistica 10.0 (StatSoft Inc, АҚШ) статистикалық бағдарламасы арқылы өңделді. Акопиялынған мәліметтердің үлестірімінің қалыптшылығын тексеру үшін Шапиро-Уилк критерийі қолданылды. Дисперсиялық талдау үшін Краскел-Уоллис немесе Манн-Уитни критерийлері (тәуелсіз топтар үшін), сондай-ақ Фридман критерийі (қайталанатын өлшемдер үшін) қолданылды. Статистикалық маңыздылық деңгейі  $p = 0,05$  деп алынды.

### ***Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің антикоагулянттық, антиагреганттық және антиоксиданттық белсенділігі**

Зерттеулер *in vitro* жағдайында сау еркек донорлардан алынған қанмен жүргізілді. Донорлардың жалпы саны 102 адамды құрады. Қан үлгілерін алу алдында зерттеуге қатысушылардың барлығынан ақпараттандырылған келісім рәсімделді.

Зерттеу ғылыми зерттеулерді бағалау жөніндегі этикалық комитетімен мақұлданды (№4 хаттама, 19.02.2026 ж.).

Гемостаз жүйесінің көрсеткіштерін зерттеу мақсатында қан үлгілері кубитальды көктамьрдан BD Vacutainer® вакуумдық қан алу жүйесін пайдалану арқылы алынды (Becton Dickinson and Company, АҚШ). Веноздық қанды тұрақтандыру мақсатында 3,8 % натрий цитраты ерітіндісі 9:1 қатынасында қолданылды. Барлық тестілер тромбоциттермен байытылған және тромбоциттерден жұтанатылған плазмамен жүргізілді. Тромбоциттермен байытылған плазма цитратты қаннан 150g салыстырмалы центрифугалық үдеу кезінде 1000 айн/мин 10 минут бойы центрифугалау арқылы алынды, ал бестромбоцитарлы плазма 1500g 3000айн/мин 20 минут бойы центрифугалау

арқылы алынды. Центрифугалау режимі ротор радиусы 130 мм болатын ОПН-3.02 центрифуга (ААҚ ТҚК «ДАСТАН», Қырғызстан) қолданылды.

Тромбоциттер агрегациясына әсерін зерттеу Born әдісі бойынша (Born G.G.V. Nature (London). - 1962. - V.194.) «АТ-02» агрегометрінде (НПФ "Медтех", Ресей) жүргізілді. Агрегация индукторы ретінде аденозиндифосфат (АДФ) - 20 мкг/мл концентрациясында және коллаген - 5 мг/мл концентрациясында қолданылды (өндіруші – «Технология-Стандарт», Ресей).

Антикоагулянттық белсенділік жалпы қабылданған клоттингтік тесттерді қолдану арқылы екі арналы автоматтандырылған оптикалық қан ұю анализаторында — АСКa 2-01 «Астра» (НПЦ «Астра», Ресей) құрылғысында анықталды. Зерттеу барысында белсендірілген парциалды тромбопластин уақыты (БПТУ), протромбин уақыты (ПУ) және Clauss әдісі бойынша фибриноген концентрациясы анықталды. Жұмыста Барнаул қаласындағы «Технология-Стандарт» (Ресей) компаниясының реактивтері қолданылды.

Фитопрепараттардың антиоксиданттық қасиеттері организмдегі ең кең таралған еркін радикалды оксидтену реакцияларын және белсенді оттегінің түрлерін қалыптастыруды бастайтын ортада липидтер пероксидінің оксидтену реакцияларын имитациялайтын қарапайым модельдік жүйелерде бағаланды. Жарық шығуын тіркеу «ХЛМ-003» (Ресей) химиллюминомері арқылы жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері Statistica 10.0 (StatSoft Inc, АҚШ) және статистикалық бағдарламасы арқылы өңделді. Нақты алынған мәліметтердің үлестірімінің қалыптылығын тексеру үшін Шапиро-Уилк критерийі қолданылды. Дисперсиялық талдау үшін Краскел-Уоллис немесе Манн-Уитни критерийлері (тәуелсіз топтар үшін), сондай-ақ Фридман критерийі (қайталанатын өлшемдер үшін) қолданылды. Статистикалық маңыздылық деңгейі  $p = 0,05$  деп алынды [102].

## Екінші тарау бойынша қорытынды

Зерттеудің екінші бөлімінде диссертациялық жұмыстың мақсаты мен қойылған міндеттеріне сәйкес қолданылған зерттеу нысандары, материалдары және әдістері жүйелі түрде негізделді. Зерттеу нысаны ретінде *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктері, өсімдік шикізатынан алынған эфир майы, сондай-ақ эфир майы негізінде дайындалған гель түріндегі жұмсақ дәрілік форма таңдалды.

Зерттеулерді жүргізу барысында фармакопоялық талаптарға, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясына, Еуразиялық экономикалық одақтың нормативтік құжаттарына және дәрілік өсімдік шикізатын зерттеуге қойылатын қазіргі заманғы ғылыми талаптарға сәйкес келетін әдістер кешені қолданылды. Дәрілік өсімдік шикізатының сапасын бағалау үшін морфологиялық, анатомиялық, гистохимиялық және фармакогностикалық әдістер пайдаланылды, бұл алынған шикізаттың түпнұсқалылығын, біртектілігін және стандарттауға жарамдылығын анықтауға мүмкіндік берді.

Жұмсақ дәрілік формаға қойылатын негізгі талаптарды (біртектілік, реологиялық қасиеттер, физика-химиялық тұрақтылық) бағалауға мүмкіндік беретін әдістер қолданылды. Биологиялық белсенділікті және қауіпсіздікті бағалау үшін *in vitro* және *in vivo* фармакологиялық әдістер кешені пайдаланылып, зерттеу нәтижелерінің ғылыми негізділігі мен сенімділігі қамтамасыз етілді.

### 3 ОРТАЛЫҚ ҚАЗАҚСТАН ФЛОРАСЫНДАҒЫ *FERULA SONGARICA* ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ЗЕРТТЕУ

#### 3.1 Орталық Қазақстан аумағындағы *Ferula songarica* шөбінің таралуы мен шикізат қоры

Адамзат өркениетінің тарихи дамуы қоршаған ортаны тану, табиғи ресурстарды, сондай-ақ флора мен фаунаны шаруашылық қызметте ұтымды пайдалану үдерістерімен тығыз сабақтас. Қоғамның өндіргіш күштерінің даму деңгейі артқан сайын табиғи ресурстарды игеру қарқыны күшейіп, оларды пайдалану бағыттары мен функционалдық қолдану аясы едәуір кеңейе түседі [103].

Болашақта пайдалану мүмкіндігі жоғары ресурстар қатарына қайта қалпына келетін ресурстар, оның ішінде өсімдіктер, саңырауқұлақтар, қыналар, жануарлар мен микроорганизмдер жатады. Бұл ресурстар экологиялық таза өндірісті қамтамасыз ете алады және ұтымды пайдалану жағдайында оларды ұзақ уақыт бойы қолдануға мүмкіндік береді [104].

Өсімдік әлемі биологиялық әртүрлілігінің жоғары деңгейімен ерекшелене отырып, адамзат қоғамының қалыптасуынан бастап оның өмір сүруі мен дамуы үшін маңызды ресурс болып табылады. Адамзат өркениетінің алғашқы кезеңдерінде-ақ қоршаған ортадағы өсімдік түрлері жүйелі түрде ажыратылып, олардың морфологиялық ерекшеліктері мен биологиялық белсенді қасиеттері зерттеліп, практикалық тұрғыдан бағаланған. Жинақталған білімдер кейіннен жүйеленіп, шаруашылық және медициналық маңызы бар өсімдік түрлері қолданылу бағыттарына сәйкес жіктелді. Нәтижесінде көне дәуірлерде дәрілік өсімдіктерге арналған алғашқы трактаттар мен жазбаша дереккөздер қалыптасты [105, 106]. Ұзақ тарихи кезең бойы дәрілік өсімдіктер фармакотерапияның негізгі көзі қызметін атқарды. Алайда XX ғасырда органикалық және синтетикалық химияның қарқынды дамуы фармацевтикалық өндірісте синтетикалық препараттардың кеңінен енгізілуіне әкелді, соның салдарынан өсімдік тектес шикізаттың медицинадағы рөлі салыстырмалы түрде төмендеді. Таблетка, инъекциялық ерітінділер, суппозиторийлер және басқа да дәрілік қалыптар түріндегі синтетикалық препараттардың өндірісі мен қолжетімділігі олардың клиникалық тәжірибеде кең қолданылуына және жылдам терапиялық әсер көрсетуіне мүмкіндік берді. Сонымен қатар, клиникалық бақылаулар мен эксперименттік зерттеулер нәтижесінде химиялық препараттардың тиімділігі әрдайым тұрақты бола бермейтіні, ұзақ немесе бақылаусыз қолдану кезінде ауыр жанама әсерлер туындатуы және ағзаның әртүрлі жүйелеріне жағымсыз ықпал етуі мүмкін екендігі анықталды. Кейбір синтетикалық дәрілік заттардың қолданылу мерзімінің шектелуі терапиялық нәтижеге толық қол жеткізуге кедергі келтіруі ықтимал [107, 108].

Дәрілік өсімдіктер мен олардан жасалған шөптер кешенді түрде әсер етеді. Мысалы, қытай халық медицинасында шөптерді бір-бірінің әсерін күшейту, жанама әсерлерін төмендету және иммунитетті арттыру мақсатында таңдайды. Өсімдіктер мен жануарлардан алынатын өнімдер ұзақ уақыт бойы қолдануға

болады немесе аурулардың алдын алу үшін пайдаланылуы мүмкін. Бұл әсіресе иммунитеті әлсіреген қарт адамдар мен балалар үшін маңызды [109-111].

XX ғасырдың соңы мен XXI ғасырдың басында бүкіл әлемде табиғи тектес дәрілік заттарға деген қызығушылықтың айтарлықтай артуы байқалады. Бұл үрдіс дәстүрлі медицинаның ғасырлар бойы жинақталған тәжірибесі мен оның практикалық әлеуетінің жоғары болуымен түсіндіріледі. Әрбір елде этноботаникалық зерттеулер жүргізіліп, олардың нәтижесінде белгілі бір өсімдік түрлерін тағамдық, медициналық, техникалық және өзге де мақсаттарда қолдану мүмкіндіктері айқындалады. Осы тұрғыда өсімдіктерді ботаникалық зерттеу барысында олардың практикалық маңызы туралы деректер жүйелі түрде жинақталады. Өсімдіктерді пайдалану жолдарын және олардан алынатын өнімдерді зерттейтін ботаника саласы XX ғасырдың басында «шаруашылық ботаникасы» деп аталып, кейіннен «экономикалық ботаника» немесе «ботаникалық ресурстарды зерттеу» атауымен ғылыми айналымға енді [112].

Ботаникалық ресурстарды зерттеу ғылымы төмендегідей объектілерді қамтиды:

- 1) халық шаруашылығында пайдаланылатын немесе шаруашылық айналымына енгізуге болатын өсімдік түрлері;
- 2) өсімдіктердің өңдеуге жарамды бөліктері (шикізат);
- 3) практикалық маңызы бар жеке химиялық қосылыстар, сондай-ақ өсімдік қауымдастықтары, популяциялар мен өскіндер;
- 4) өсімдіктер негізінде алынатын өнімдер және олардың қолданылу бағыттары;
- 5) өсімдік ресурстарын ұтымды пайдалану, жерсіндіру және кейінгі өсіру мәселелері.

Осылайша, ботаникалық ресурстарды зерттеу объектісі ретінде тек жекелеген шикізаттық өсімдік түрлері ғана емес, сонымен қатар өсімдік қауымдастықтары, олардың өскіндері мен табиғи ресурстық әлеуеті де қарастырылады.

Геоботаникалық, жүйелік, экологиялық, фитохимиялық және фармакологиялық әдістер негізінде шикізаттық өсімдіктер мен олардың қауымдастықтарын кешенді түрде зерттеу жүргізіледі. Бұл ресурстық зерттеулердің ерекшелігі - ол кешенді ғылым болып табылады, басқа ғылымдардың, мысалы, геоботаника, өсімдік химиясы, биохимия, өсімдік физиологиясы, агрономия, егіншілік, өсімдік таксономиясы және басқа да салалардың тұжырымдары мен әдістерін қабылдайды.

Қазіргі заманда медицинада өсімдік тектес дәрілік құралдардың маңызы зор. Қазіргі таңда бірнеше ауыр ауруларды емдеу үшін тек өсімдік тектес дәрілік заттар қолданылады, мысалы, жүрек-қан тамырлары аурулары, асқазан-ішек аурулары, жүйке жүйесінің кейбір аурулары және басқа да аурулар.

Ботаникалық ресурстар зерттеуі Қазақстан Республикасында ерекше маңызды. Бұл аспект өз дәрілік препараттарын өндіру қажеттілігімен, әсіресе өз экстрактілері мен субстанцияларын жасау қажеттілігімен байланысты. Қазіргі уақытта республикада өндірістің көп бөлігі дәрілік препараттар - дженериктерге негізделген, яғни Ресей, Үндістан, Қытай, Польша және басқа елдерден әкелінген субстанцияларға негізделген.

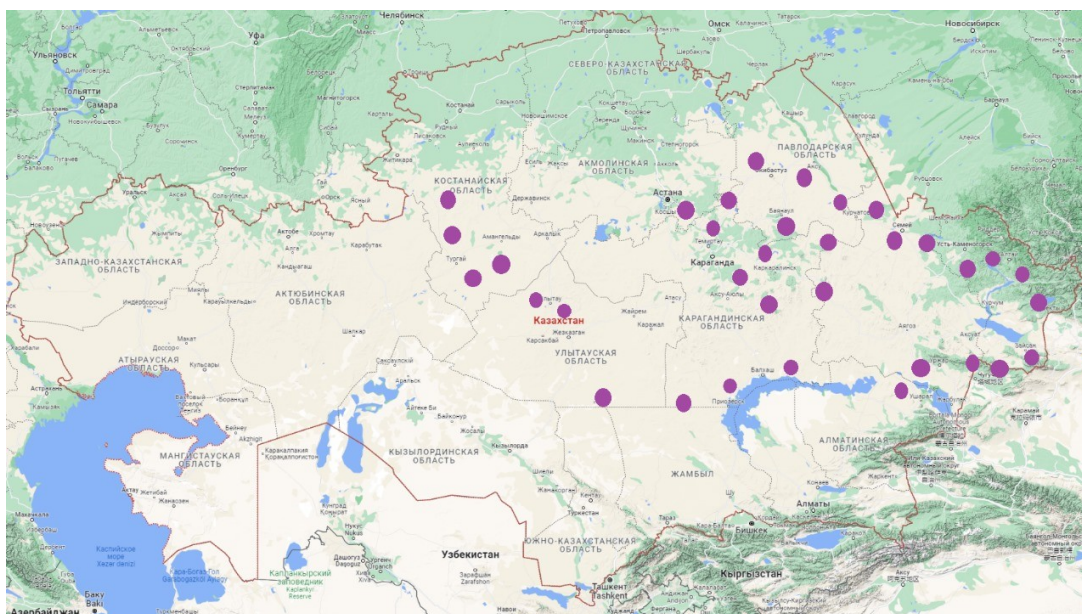
Қазақстан шаруашылық маңызы бар өсімдік ресурстарына аса бай мемлекеттердің бірі болып табылады. Мәселен, республика аумағында таралған тамырлы өсімдіктердің 5500-ден астам түрінің шамамен 1500 түрі дәрілік қасиеттерге ие болуы ықтимал. Алайда қазіргі таңда ресми медицинада олардың тек 160 түрі ғана қолданылуда. Бұл деректер жергілікті өсімдік шикізатын ғылыми тұрғыда зерттеп, ұтымды пайдалану арқылы дәрілік заттардың негізгі топтарын өндіруге және ел халқын отандық дәрі-дәрмектермен қамтамасыз етуге елеулі мүмкіндік бар екенін көрсетеді [113–117].

Химия-фармацевтикалық өнеркәсіп пен экспортқа бағытталған ұйымдар көптеген дәрілік өсімдік түрлерінің шикізатына айтарлықтай зәру болып отыр. Мұндай жағдайдың туындауының негізгі себептерінің бірі - шикізаттың нақты қорлары мен оларды дайындауға қажетті өсімдіктер туралы дәл мәліметтердің болмауы, сондай-ақ шикізатты дайындаушыларда өндірістік көлемде жинауға жарамды өсімдіктер қауымдастықтарының таралуын көрсететін карталардың жоқтығы.

Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2006 жылғы 31 қазандағы №1034 қаулысымен бекітілген «Сирек кездесетін және жойылып кету қаупі төнген өсімдіктер мен жануарлар түрлерінің тізбелері туралы» ережеге сәйкес, *Ferula songarica* дәрілік өсімдігі сирек және жойылып кету қаупі төнген түрлер қатарына жатпайды. Дегенмен, шикізат қорларын зерттеу және *Ferula* тұқымдасына жататын өсімдік түрлерінің жекелеген өкілдерін белгілі бір аумақта жинаудың мүмкін көлемін анықтау жөніндегі мәліметтерді тұрақты түрде жаңарту - ботаника мен фармакогнозия салалары үшін өзекті міндет болып табылады.

*Ferula songarica* түріне қатысты шикізаттың таралу аймағын, өсімдік қауымдастықтарының жалпы ауданын, өнімділігін (шикізат қорының тығыздығын), сондай-ақ Орталық Қазақстан аумағындағы пайдалануға жарамды қорларды ескере отырып, шикізатты алу (жинау) көлемін айқындау мақсатында ресурстық зерттеу жұмыстары жүргізілді. Аталған зерттеулер Қазақстан Республикасы Экология және табиғи ресурстар министрлігі басшысының міндетін атқарушысының 2023 жылғы 30 наурыздағы №103 бұйрығымен бекітілген «Өсімдік ресурстары қорларын ресурстық зерттеу және оларды пайдалану шектерін белгілеу әдістемесіне» толық сәйкес орындалды. Жиналған картографиялық материалдар негізінде Қазақстан аумағында *Ferula songarica* өсімдіктерін зерттеу бағыттары мен шикізат жинауға қолайлы учаскелер анықталды. Сонымен қатар, өсімдіктің ресурстық әлеуетін бағалауға мүмкіндік беретін деректер жүйеленіп, зерттеу нысандарының аумақтық орналасуы нақтыланды.

Материалдарды зерттеу нәтижесінде Қазақстан аумағындағы *Ferula songarica* шөбінің таралу картасы жасалды (8-сурет) (Қосымша Е).



Сурет 8 - Қазақстандағы *Ferula songarica* өсімдік шикізатының таралу картасы

*Ferula songarica* негізінен шөптесін дала беткейлерінде, шөлейтті ұсақ шоқылы аймақтарда, шабындық дала мен бұталы өсімдік қауымдастықтарында таралған. Қазақстан аумағында бұл өсімдіктің ареалы Ертіс өзенінің жайылмасын, Семей орман-тоғайларын, Торғай даласын, Орталық Қазақстанның ұсақ шоқыларын, сондай-ақ Ұлытау, Қарқаралы, Баянауыл таулы аймақтарын қамтиды. Сонымен қатар, бұл түр сирек жағдайда Бетпақдала шөлінде, Іле өзенінің аңғарында және Алтай, Тарбағатай мен Жоңғар Алатауының баурайларында да кездеседі.

Қарағанды облысында *Ferula* өсімдігі қурайлы-көптекті шөптесін және бұталы қауымдастықтардың құрамында, таулардың еніс беткейлері мен тасты борпылдақ беткейлерге тән жерлерде өседі. Өсімдіктер жеке-жеке немесе топтасып, ауданы 10×20, 20×30 және 40×50 м дейінгі үлкен топтар түзеді.

Тамырларының өнімділігі 5,6 - 8,5 ц/га мөлшерінде болды (4-кесте), ал жер үсті бөлігінің өнімділігі 12,4 - 16,5 ц/га аралығында анықталды (5-кесте).

Кесте 4 - Қарағанды облысы аумағындағы *Ferula songarica* тамырларының өнімділігі мен шикізат қоры

Мекен ету ортасы	Ауданы, га	Өнімділік, к/га	Эксплуатациялық қоры, ц	Шикізатты жинау ықтималдылығы, ц
1	2	3	4	5
Спасск жоталары	20,0	5,6	112,0	11,2
Нұра өзенінің жайылмасы	15,6	7,8	121,7	12,2

#### 4 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
Көктас ауылының маңы	18,4	5,8	106,7	10,6
Қарқаралы тауларының маңы	22,0	6,1	134,2	13,4
Барлығы:	76,0	25,3	474,6	47,4

Кесте 5 - Қарағанды облысы аумағындағы *Ferula songarica* жер үсті бөлігінің өнімділігі мен шикізат қоры

Мекен ету ортасы	Ауданы, га	Өнімділік, к/га	Эксплуатациялық қоры, ц	Шикізатты жинау ықтималдылығы, ц
Спасск жоталары	3,2	234	7,5	3,7
Нұра өзенінің жайылмасы	6,1	270	16,4	8,2
Көктас ауылының маңы	4,8	250	12,0	6,0
Қарқаралы тауларының маңы	5,3	312	16,5	8,3
Барлығы:	19,4	1006	52,4	26,2

Осылайша, ресурстық зерттеу деректеріне сүйене отырып, *Ferula songarica* (жоңғар қурайы) Орталық Қазақстан аумағында кеңінен таралғанын айтуға болады. Әсіресе Қарағанды облысының аумағында бұл өсімдіктің жиі кездесетіндігі байқалады, кейбір жерлерде ол шикізат дайындауға жарамды кең популяциялар құрайды.

### 3.2 *Ferula songarica* өсімдік шикізатын даярлау технологиясы

*Ferula songarica* өсімдік шикізатын жинау, кептіру, өңдеу және сақтау жұмыстары «Өсімдік тектес бастапқы шикізатты өсіру, жинау, өңдеу және сақтау бойынша тиісті практика» талаптарына, яғни Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2018 жылғы 26 қаңтардағы №15 шешіміне, сондай-ақ дәрілік өсімдіктерді жинау мен өсіруге арналған GACP қағидаларына толық сәйкес жүргізілді.

Зерттеу барысында *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті мүшелері гүлдену кезеңінде жиналды. Шикізат жинау жұмыстары 2021 жылғы шілде айында Қарағанды облысы аумағында, Қарқаралы ауданына қарасты Матақ ауылының маңындағы дала аймақтарында жүргізілді. Өсімдіктің жер асты бөлігі өсімдіктің

жер үсті бөлігінің солу (курау) кезеңінде жиналды. Шикізаттын жер асты бөлігін жинау 2021 жылғы қыркүйек айында Матақ ауылы маңында жүзеге асырылды.



А



Б



В

А - өсімдіктің жер үсті бөлігі; Б - өсімдіктің жер асты бөлігі;  
В - тамырдың ішкі құрылысы

Сурет 9 - *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктері

Координаттары: N 49,68053; E 74,70494, 540 теңіз деңгейінен 540 м биіктікте.

Өсімдік түрлерінің сәйкестігін анықтау үшін олар «Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» КеАҚ ботаника кафедрасының гербарий қорының коллекциялық материалдарымен салыстырылды.

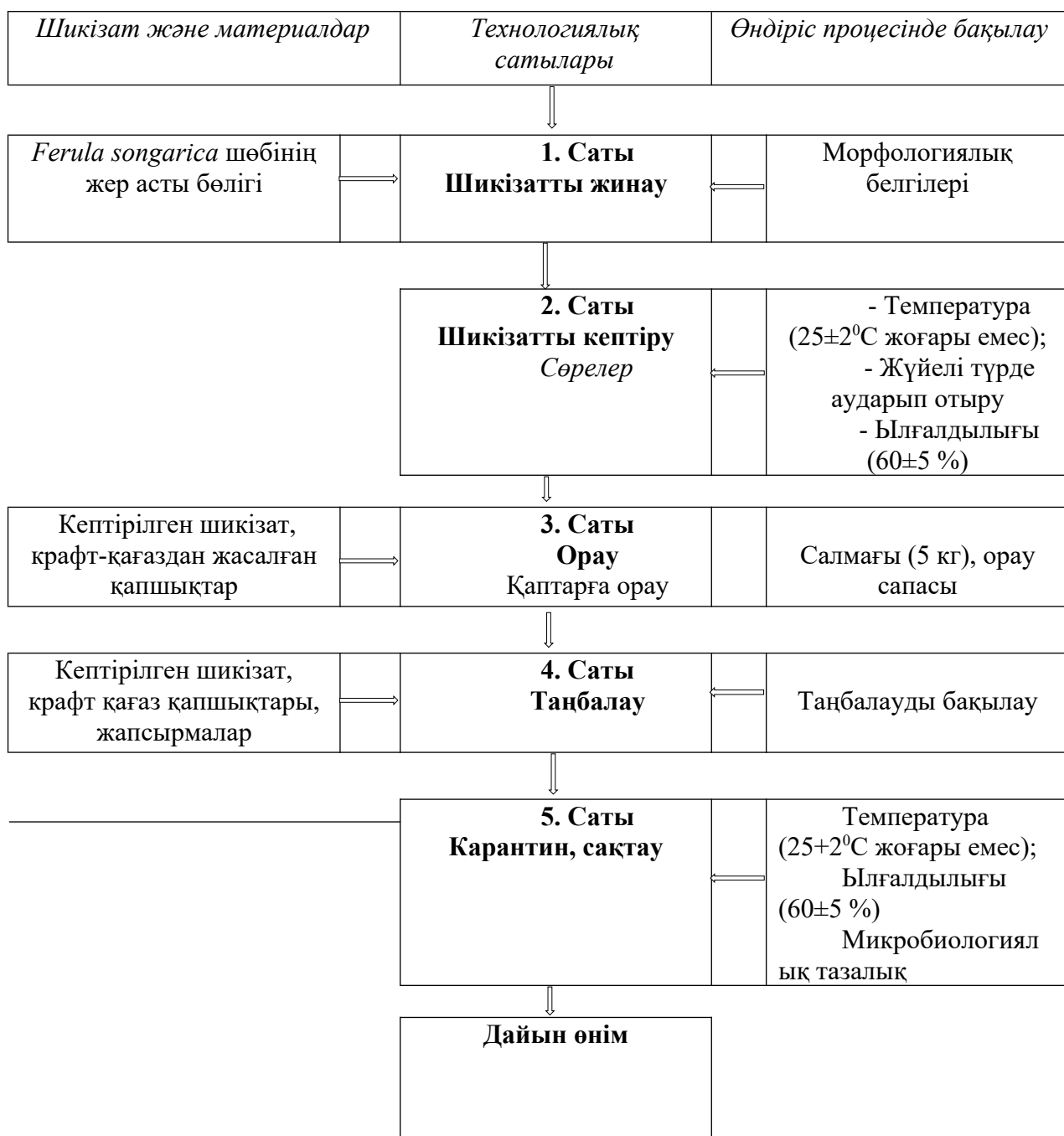
*Ferula songarica* шөбінің идентификациясын «Академик Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» КеАҚ ботаника кафедрасының қызметкерлері растады. (Қосымша Ж).

*Ferula songarica* өсімдік шикізатын кептіру процесі температурасы  $25 \pm 2$  °C және салыстырмалы ылғалдылығы  $(60 \pm 5)\%$  болатын желдетілетін бөлмеде жүргізілді. Шикізат стеллаждардың бетіне бірқалыпты жайылып, белгілі уақыт аралығында аударылып отырды. Жиналған тамырлар топырақ қалдықтарынан, бөгде қоспалар мен жәндіктерден мұқият тазартылды. Толық кептірілген өсімдік шикізаты 5 кг көлемінде крафт қағазынан жасалған қапшықтарға салынды. Қаптарға этикеткалар жапсырылады, өндіріс орнының атауы, шикізаттың атауы, максималды рұқсат етілген ылғалдылықты ескере отырып таза массасы, сақтау шарттары, өндірілген күні мен сақтау мерзімі көрсетіледі.

Эфир майының болуына байланысты бұл шикізат Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2015 жылғы 19 наурыздағы №232 қаулысымен бекітілген «Дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техникалар айналымы саласындағы объектілерге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар» және 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығымен бекітілген «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау және тасымалдау қағидалары» талаптарына сәйкес 18°C-тан

аспайтын температурада «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Фармация мектебінің жертөлелік қоймасында сақталды.

*Ferula songarica* дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептірудің технологиялық сызбасы 9-суретте кескінделген.



Сурет 9 - *Ferula songarica* дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептірудің технологиялық сызбасы

*Ferula songarica* өсімдік шикізатын дайындау және кептіру технологиясының сипаттамасы

*1-саты.* *Ferula songarica* жер асты бөлігі шикізатын жинау және тазалау. Шикізат күрекпен қазып алынғаннан кейін, 1-2 сағат ішінде кептіру бөлмесіне

жеткізіліп, идентификация жүргізілді. Сондай-ақ, шикізаттың бөгде қоспалардан тазалығына бақылау жасалынды.

*2-саты.* *Ferula songarica* жер асты бөлігі шикізатын кептіру. Арнайы стеллаждарда, қараңғы және желдетілетін жерде кептіру процесі жүргізілді.

*3-саты.* Орау. *Ferula songarica* кептірілген шикізатын МЕМСТ 2228-81 талаптарына сәйкес крафт қағаз қапшықтарға өлшеп, бөліп салу жүргізілді. Орама салмағы мен бүтіндігінің дұрыстығы бақылауға алынды.

*4-саты.* Таңбалау. Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығына сәйкес, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды таңбалау талаптарына сәйкес жапсырмалармен безендірілді. Таңбалаудың дұрыстығына бақылау жүргізілді.

*5-саты.* Қаптарды қораптарға орау. Қаптау үшін үстел. Қаптарға жапсырылған белгілер, қолдану нұсқаулығы. Қораптағы қаптардың санын бақылау және дайын өнімді бақылау.

### **3.3 *Ferula songarica* өсімдік шикізатын анатомио-морфологиялық зерттеу**

Макроскопиялық зерттеу үшін өсімдік шикізаттары этанолда Страсбургер-Флемминг әдісімен (спирт, глицерин, су, 1:1:1) өңделді. Зерттеу үшін толық жетілген, зақымданбаған өркендерден орташа деңгейдегі жапырақтары таңдалып алынды, бұл өсімдіктің морфологиялық және анатомиялық сипаттамаларын анықтау мақсатында жүргізілді.

#### *Ferula songarica* дәрілік өсімдік шикізатын анатомиялық зерттеу

Орталық Қазақстан аумағында (Қарағанды облысы, Қарқаралы ауданы, Матақ ауылы маңы) өсетін *Ferula songarica* өсімдігінің анатомиялық құрылысы алғаш рет зерттелді.

Зерттеу нысаны ретінде *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті бөліктері (жапырақтары, гүлшоғыры, сабақтары және жемістері) мен жер асты бөлігі (тамырлары) алынды.

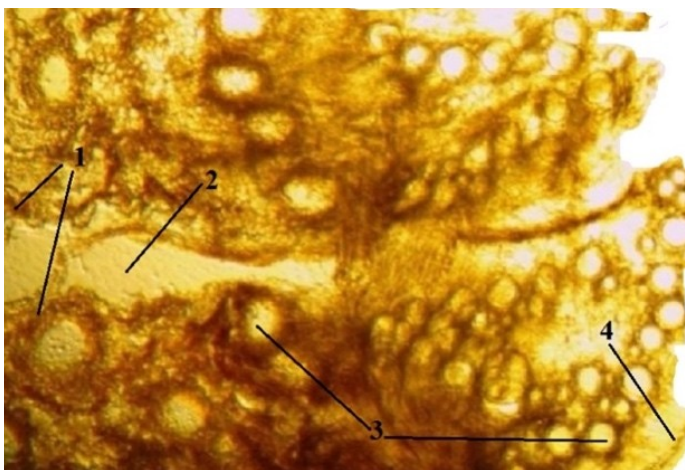
*Ferula songarica* өсімдігінің жас тамырлары сыртқы жағынан қоңыр түсті, жиі қабыршақтанып түсетін тығыз перидерма қабатымен қапталған, ол ішкі жағынан қабық паренхимасымен шектеседі. Қабық аймағында схизогендік шығу текті, дөңгелек пішінді секреторлық қуыстар және айқын көрінетін паренхималық сәулелер анықталады.

*Ferula songarica* өсімдігінің жас тамырларының көлденең кесіндісіндегі диаметрі 5-8 см құрайды. Сыртқы беті қоңыр түсті, қалыңдығы 30-42 мкм болатын тығыз перидерма қабатымен қапталған. Перидерма ішкі жағынан қабық паренхимасымен шектеседі. Қабық аймағында схизогенді шығу текті секреторлық қуыстар анықталады; олар дөңгелек пішінді, диаметрі 20-40 мкм-ге дейін жетеді және айқын көрінетін паренхималық сәулелермен сипатталады.

Қалыңдығы 5-9 мкм болатын эндодерма салыстырмалы түрде тұйық құрылым болып табылады және заттардың өтуін реттеу мен крахмал жинақтау қызметін атқарады. Флоэма мен перициклдің паренхималық жасушаларының қызметі нәтижесінде камбий жасушаларының тұйық жолағы түзіледі. Бұл қабат сыртқы жағынан ксилема сәулелерін, ал ішкі жағынан флоэма сәулелерін қоршап

орналасады. Өткізгіш аймақта диаметрі 25-45 мкм болатын, дөңгелек пішінді схизогенді қуыстар анықталып, оларда шайыр тәрізді заттар жиналады.

Орталық цилиндр перициклден және диаметрі 50-100 мм-ге дейін жететін күрделі радиалды өткізгіш шоқтан тұрады, онда протоксилема мен протофлоема шоқтары кезектесіп орналасады. *Ferula songarica* өсімдігінің жаңа жиналған тамырларында (1 жылдық өсімдіктерде) тетраархиялық радиалды өткізгіш шоқтар анықталса, ескі үлгілерде полиархиялық құрылым қалыптасады (10-сурет).



1 - флоэма, 2 - схизогендік қуыстар, 3 - ксилема 4 - эндодерма

Сурет 10 - *Ferula songarica* өсімдігі тамырының анатомиялық құрылымы (16×4 есе үлк.)

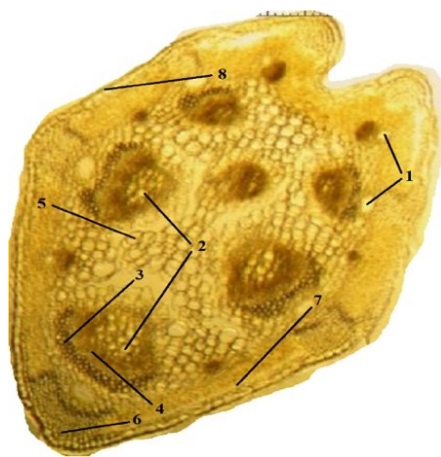
*Ferula songarica* өсімдігінің сабақтары онтогенездің бастапқы кезеңінде түктілігімен сипатталады, алайда гүлдену фазасына өткен кезде бұл түктілік жойылады. Қалыңдығы шамамен 12-16 мкм болатын эпидермис қабатында сирек кездесетін қарапайым көпжасушалы трихомалар анықталады. Вегетацияның соңғы кезеңінде жеміс қабығының қабыршақтануы байқалады. Сабақтың тармақталуы кезектесіп орналасады, бірақ жоғарғы бөлігінде жанама бұтақтар бір-біріне жақын орналасып, жалған шоқ түзуі мүмкін. Көлденең кесіндіде сабақ дөңгелек немесе сопақша пішінді болып келеді және айқын қырлы құрылымымен ерекшеленеді.

*Ferula songarica* сабағының анатомиялық құрылысы *Apiaceae* (*Umbelliferae*) тұқымдасына тән морфологиялық белгілермен сипатталады [118]. Эпидермис қабатының астында қалыңдығы 18-23 мкм болатын хлоренхима қабаты орналасқан; ол хлорофиллге бай жасушалардан тұрады және 2-3 қатарлы құрылым түзеді. Хлоренхималық ұлпа сабақтың механикалық беріктігін қамтамасыз ететін, қалыңдығы 30 мкм-ге дейін жететін бұрыштық колленхима учаскелерімен кезектесіп орналасады. Колленхиманың көлденең кесіндідегі пішіні бүйрек тәрізді (11-сурет).

Өткізгіш шоқтар коллатеральды типке жатады және сабақ бойымен шеңбер түрінде орналасады. Ірі (диаметрі 35-40 мкм) және ұсақ (25-30 мкм) шоқтар бір-

бірін алмастырып орналасады, олардың пішіні кең жұмыртқа тәрізді. Склеренхималық талшықтар флоэма жағында орналасқан «қалпақша» тәрізді массивтер түзеді, олардың қалыңдығы 10-12 мкм құрайды.

Перифериялық өткізгіш шоқтардан басқа, сабақтың өзек бөлігінде әртүрлі пішін мен бағытта орналасқан медуллярлық шоқтар кездеседі, олардың диаметрі 8-16 мкм аралығында болады. Жапырақтар бекінетін сабақ бөлігі көпбұрышты және көпқабатты құрылымымен сипатталады. Жапырақ ізі шоқтарынан сабақ қуысына алдымен медиальды, кейін латеральды бөліктер енеді.



1 - қуыстар, 2 - ксилема, 3 - склеренхима, 4 - флоэма, 5 - өзекті паренхима, 6 - бұрыштық колленхима, 7 - хлоренхима, 8 - эпидермис

Сурет 11 - *Ferula songarica* өсімдігі сабағының көлденең қимасы (16×4 есе үлк.)

*Ferula songarica* өсімдігінің жапырақтары күрделі, сабаққа дейін тілімденген, жақсы жетілген және ірі түйіршікті құрылымымен сипатталады. Сабақтың төменгі бөлігі ісінген жапырақ қынабына айналады. Жапырақ тақталары мен олардың соңғы бөліктері шөлді аймақта өсетініне қарамастан, мезоморфты және жұмсақ болып келеді, бұл олардың анатомиялық құрылысымен дәлелденеді. Бұл құбылыс өсімдіктің дамуы салыстырмалы түрде ылғалды ерте көктемгі кезеңге сәйкес келетін эфемероидты вегетация типімен байланысты болуы мүмкін. Жапырақтар сирек орналасқан трихомалармен қапталған, олардың құрылысы сабақ эпидермисінің құрылымына ұқсас. Трихомалар негізінен жапырақтың төменгі бөлігінде орналасқан.

Жапырақтың көлденең кесіндісінде инверттелген бифациалды тип байқалады (12-сурет), яғни жоғарғы және төменгі эпидермис астында бағаналы мезофиллдің даму процесі жүреді. Бағаналы жасушалар 1-2 қатар болып орналасқан, аймақтың қалыңдығы 25-27 мкм құрайды. Эпидермис жасушаларының көлденең кесіндісі тікбұрышты пішінді болып келеді және бір-біріне тығыз орналасқан. Жасушалардың беткі қабаты кутикула қабатымен жабылған. Эпидермис қалыңдығы 5-8 мкм.

Негізгі өткізгіш шоқ аймағында борпылдақ ұлпаның жақсы дамуы байқалады, ал бағаналы ұлпа пластинкалы колленхимамен үзіледі, бұл

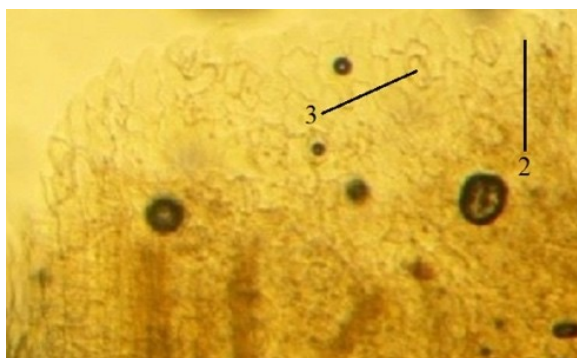
ұлпалардың қалыңдығы 15-20 мкм. Колленхима астында дөңгелек пішінді схизогенді қуыстар орналасады, олар қалың және күңгірт қабықшалармен қоршалған, диаметрі 8-11 мкм. Өткізгіш шоқтар коллатеральды типті (жоғарыда ксилема, төменде флоэма), жабық (камбийсіз), көптеген жанама шоқтардың болуымен сипатталады.



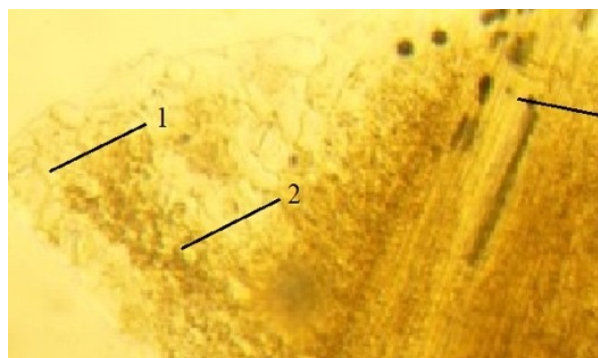
1 - өткізгіш шоқ, 2 - төменгі эпидермис, 3- жоғарғы эпидермис, 4- қуыстар, 5-мезофилл

Сурет 12 - *Ferula songarica* жапырағының көлденең кесіндісі (16×4 есе үлк.)

Эпидермис жасушалары жапырақтың жоғарғы және төменгі бөлігінде жіп тәрізді қабырғалары бар дөңгелек пішінді жасушалар түрінде кездеседі (13-сурет), ал үстіңгі жағында қабырғалардың иректелуі айқын байқалады. Жапырақ жүйкелері үстінде жасушалар прозенхималық пішінді болып келеді және олардың қабырғалары тік бағытталған. Лептесіктері ұсақ, жапырақтың екі бетінде де кездеседі (амфистоматикалық тип), аномоцитті типке жатады.



1 - жапырақ жүйкесінің үстіндегі эпидермис жасушалары, 2 - негізгі жасушалар, 3 - лептесіктер

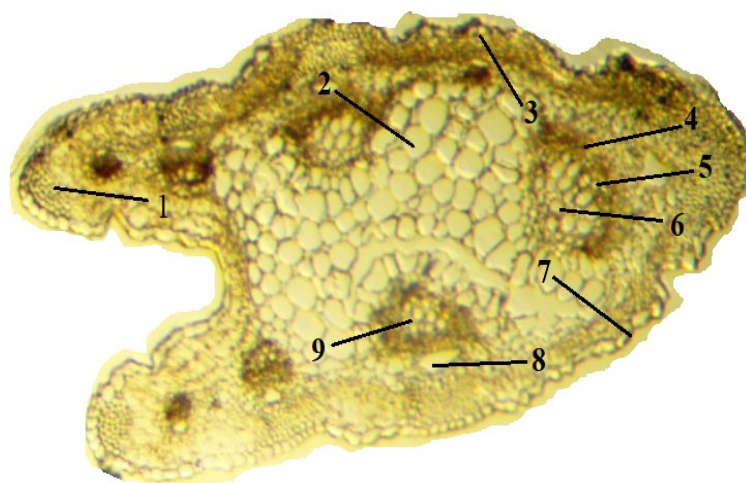


1 - эпидермис негізгі жасушалары, 2 - лептесіктер, 3 - жапырақ жүйкесінің үстіндегі эпидермис жасушалары

Сурет 13 - *Ferula songarica* жапырағының жоғарғы эпидермисі (16×20 есе үлк.)

Жапырақ сағақтары кең, дорсовентральды бағытта дөңгелек пішінді (14-сурет), екі жағынан да - жоғарғы және төменгі эпидермиспен қапталған. Жапырақ сағақтарының диаметрі 5-14 мм құрайды. Қалыңдығы 6-8 мкм болатын төменгі эпидермис астында диаметрі 10-12 мкм болатын дөңгелек немесе сопақша пішінді, бір-біріне параллель орналасқан схизогенді қуыстар байқалады.

Өткізгіш шоқтар коллатеральды, жабық типті, олардың диаметрі 18-25 мкм. Орталық бөлігінде түзу бойлық сызық тәрізді орналасу байқалады. Әрбір өткізгіш шоқ флоэма жағынан сағақтың механикалық беріктігін арттыру мақсатында склеренхима учаскесімен қоршалған. Сағақтың қалған бөлігі бағаналы және борпылдақ мезофиллге жіктелмейтін мезофилл ұлпасымен толтырылған.

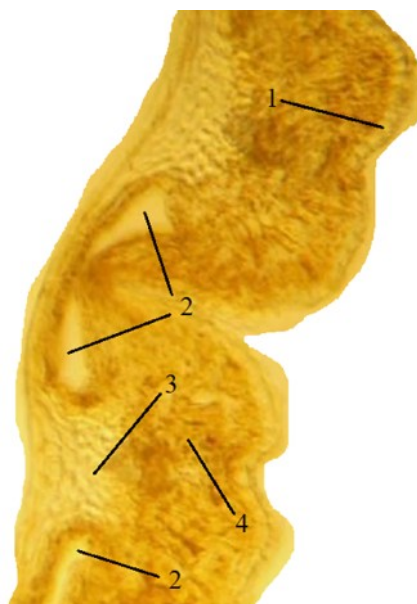


1 - бұрыштық колленхима, 2 - өзек паренхимасы, 3 - хлоренхима,  
4 - склеренхима, 5 - флоэма, 6 - ксилема, 7 - эпидермис, 8- қуыстар, 9- өткізгіш шоқтар

Сурет 14 - *Ferula songarica* жапырағы қаламшесінің көлденең кесіндісі  
(16×10 есе үлк.)

*Ferula songarica* жемістері көлденең кесіндісінде жалпақ, айқын байқалатын қырлары көрінеді. Эпидермис беті түксіз, оның қалыңдығы 2-3 мкм-ге дейін жетеді. Кутикула әдетте жұқа және тегіс, қалыңдығы 0,2-0,5 мкм. Қалыңдығы 5-9 мкм болатын экзокарп бір қатарлы қалың қабырғалы жасушалардан тұрады, олардың пішіні изодиаметриялық (15-сурет).

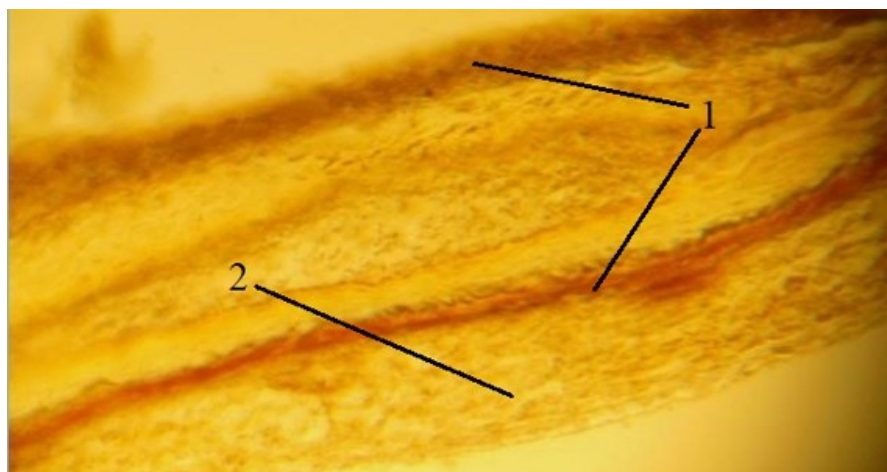
Мезокарп ірі, жұқа қабырғалы жасушалардан тұрады, оның қалыңдығы 50-55 мкм-ге дейін жетеді. Бұл аймақта склеренхима қабатымен қоршалған, жабық типті 3-тен 5-ке дейін коллатеральды өткізгіш шоқтар орналасады. Сонымен қатар диаметрі 8-16 мкм болатын дөңгелек пішінді схизогенді қуыстар байқалады. Қуыстар ұсақ, қалың қабырғалы жасушалармен қоршалған. Экзокарп аймағы ұсақ паренхималық жасушалармен толтырылған.



1 - экзокарп, 2- қуыстар, 3- эндокарп, 4- мезокарп

Сурет 15 - *Ferula songarica* жемісінің көлденең кесіндісі (16×10 есе үлк.)

Гүл күлтелері эпидермис жасушаларынан тұрады, олардың пішіні дөңгелек немесе дөңгелек-тікбұрышты болып келеді, түктері жоқ (16-сурет). Беткі қабатында жүйкелер бойымен ұзынша және боялған қуыстар байқалады.



1 - қуыстар, 2- эпидермис жасушалары

Сурет 16 - Гүл күлтесінің эпидермис препаратының беткі көрінісі (16×10 есе үлк.)

Осылайша, *Ferula songarica* шикізатының тән ерекшеліктеріне жапырақ пен сабақ эпидермисінің жасушаларының пішіні мен құрылымы, қуыстардың пішіні мен орналасуы, және жүргізуші-тамырлы шоқтардың пішіні жатады.

Зерттелген *Ferula songarica* өсімдігі үшін микроскопиялық деңгейде диагностикалық белгілер анықталды:

- тамырдың көлденең кесіндісінде: эндодерма жасушаларының пішіні, ксилемалық тамырлар мен схизогендік қуыстардың құрылымы мен орналасуы;
- сабақтың көлденең кесіндісінде: хлоренхиманың және бұрышты колленхиманың болуы, жүргізуші шоқтардың кең дөңгелек пішіні, схизогендік қуыстардың пішіні мен орналасуы;
- жапырақтың көлденең кесіндісінде: бағаналы мезофиллдің орналасуы, схизогендік қуыстардың пішіні мен орналасуы;
- жапырақтың беткі көрінісінде: эпидермис жасушаларының пішіні, лептесіктердің типі;
- жапырақ қалемшесінің көлденең кесіндісінде: жүргізуші шоқтардың пішіні, мезофилл құрылымы, схизогендік қуыстардың пішіні мен орналасуы;
- жемістің көлденең кесіндісінде: схизогендік қуыстардың пішіні мен орналасуы;
- гүл күлтесінің беткі көрінісінде: эпидермис жасушаларының пішіні, қуыстардың орналасуы.

### ***Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті және жер астындағы бөліктерінің морфологиялық көрсеткіштері**

Макроскопиялық және микроскопиялық зерттеу - дәрілік өсімдік шикізатын фармакопоя талаптарына сәйкес идентификациялаудың маңызды сатыларының бірі болып табылады. Макроскопиялық талдау барысында шикізаттың органолептикалық және морфологиялық сипаттамалары, яғни пішіні, түсі, хош иісі, өлшемдері және құрылымдық ерекшеліктері айқындалады. Фармакогностикалық зерттеулер нәтижесінде алынған макро- және микроскопиялық сипаттамалар өсімдік шикізатын дұрыс идентификациялауға және фармакопоялық құжаттаманы әзірлеуге негіз болады.

Зерттеу нысандары ретінде өсімдіктің жер үсті және жерасты бөліктері алынды. Өсімдіктің жерүсті бөлігі гүлдену кезеңінде жиналды; жинау орны – Матақ ауылының маңындағы дала учаскелері (Қарқаралы ауданы, Қарағанды облысы), 2021 жылғы шілде. Өсімдіктің жер асты бөлігі мен піскен жемістері жер үсті мүшелерінің қурау кезеңінде жиналды; жинау орны - Матақ ауылының маңы, 2021 жылғы қыркүйек.

Морфологиялық көрсеткіштерді талдау барысында өсімдіктің өсу ерекшеліктері, сыртқы көрінісі, пішіні, беткі құрылымы, өркендерінің, жапырақтарының, жемістерінің, тамырларының, гүлшоғырлары мен гүлдерінің түсі зерттелді. Шикізат үлгілері Digital Microscope Levenhuk DTX 30 сандық микроскопының көмегімен талданды, алынған фотосуреттер Paint 10.1 бағдарламасында өңделді. 6-кестеде *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті және жер асты мүшелерінің макроскопиялық сипаттамасының нәтижелері келтірілген.




Морфологиялық көрсеткіштерді талдау барысында өсімдіктің өсу ерекшеліктері, сыртқы көрінісі, пішіні, беткі құрылымы, өркендерінің, жапырақтарының, жемістерінің, тамырларының, гүлшоғырлары мен гүлдерінің түсі зерттелді. Шикізат үлгілері Digital Microscope Levenhuk DTX 30 сандық

микроскопының көмегімен талданды, алынған фотосуреттер Paint 10.1 бағдарламасында өңделді [119].

Кесте 6 - *Ferula songarica* өсімдігінің жер үсті және жер асты бөліктерінің морфологиялық сипаттамалары

Көрсеткіштер	Сипаттамасы
1	2
Өркені	 <p>Сабақтарының биіктігі 1,7 метрге дейін, жоғарғы бөлігінде сирек тармақталған. Сабақтарының диаметрі 0,5-тен 3 см-ге дейін; беті майда қырлы, тегіс және түксіз. Жас өркендердің жоғарғы бөлігінде сирек кездесетін бұйра трихомалар болуы мүмкін. Жоғарғы жағының түсі - қоңыр, ортаңғы және төменгі бөліктері - ашық жасыл немесе сары. Сабақтың сынған жері - ақ немесе сары түсті</p>
Өркендердің түктілігі:	<p>Өркендер негізінен түксіз, сирек жағдайларда жоғарғы бөлігінде өте сирек және ұсақ бұйра трихомалар кездесуі мүмкін.</p>
Жапырағы	 <p>Жерге жақын орналасқан және сабақтың төменгі жағындағы жапырақтар қысқа қалемшелі, пластинкасы жұмыртқа тәрізді, түбі жүрек пішінді, ұшы доғал, жиегі майда тісті. Ортаңғы жапырақтар ірілеу, ал жоғарғы жапырақтар отырмалы.</p> <p>Қалемше жапырақтары ірі, ұзындығы 80 см-ге дейін, бес немесе алты мәрте қауырсынды тілімделген; соңғы бөліктері - сызықты, ұзын, ені 4-6 мм-ге дейін.</p>

6 - кестенің жалғасы

1	2
<p>Жапырақтың жоғарғы бөлігі</p>	 <p>Жоғарғы беті жасыл немесе қою жасыл, қабыршақты, ортаңғы жүйке анық емес, түктері сирек орналасқан қарапайым трихомалармен жабылған.</p>
<p>Жапырақтың төменгі бөлігі</p>	 <p>Төменгі беті қою жасыл, қабыршақты, ортаңғы жүйке айқынырақ көрінеді; сирек орналасқан қарапайым трихомалар байқалады.</p>
<p>Гүл шоғыры</p>	 <p>Гүл шоғыры жоғарғы орналасқан. Шатыршалары екі типті: ортадағылары қысқа сағақтарда орналасқан, 10-20 сәулелі, диаметрі 4-5 см; бүйірлік шатыршалары ұзын сағақтарда, 15-20 гүлден тұрады. Барлық шатыршалардың орамында бес жапырақшадан тұратын қаптама бар, олардың пішіні ланцет тәрізді. Беті қабыршақты, түсі қоңыр-жасыл.</p>

6 - кестенің жалғасы

1	2
Гүлдері	 <p data-bbox="520 703 1501 808">Гүлдер қосжынысты; күлтелерінің тістері өте қысқа, күлтелері - созылған дөңгелек тәрізді, ұзындығы 1-1,5 мм, сары түсті, орталық жолақтары қоңыр түске боялған.</p>
Жемісі	 <p data-bbox="520 1234 1501 1413">Жемісі пісіп жетілгенде екі біртұқымды мерикарпияға бөлінеді, олардың шеткі қырлары өте кең. Пішіні - эллипс тәрізді, артқы жағынан қысық. Қырлары жіп тәрізді, қырлар арасындағы түтікшелер жалғыздан, бір жағында - 4, екінші жағында - 2. Түсі - қоңыр немесе сары-жасыл.</p>
Тамыры	 <p data-bbox="520 1756 1501 1899">Жер асты бөлігі айтарлықтай дамыған шалқан тәрізді тамырмен ұсынылған; мойыны жеке, қоңыр түсті өлі жапырақтардың талшықтарымен тығыз қоршалған. Тамыр сынған кезде сарғыш түсті, жеке талшықтарға бөлінеді.</p>
Мекен ортасы	<p data-bbox="520 1906 1501 1973">Тауларда, аласа тауларда, шөпті беткейлерде, майда шатқалдарда, шалғынды дала мен бұтақтылар арасында өседі.</p>

Макроскопиялық талдау нәтижесінде шикізаттың келесі диагностикалық белгілері анықталды:

1. Сабағы: сабақтағы жапырақтардың пішіні мен орналасуы, жоғарғы бөліктегі өркендердің тармақталуы, олардың түсі, беткі қабаттың қабыршақтылығы және түксіздігі.

2. Жапырақтары: жапырақ пластиналарының пішіні мен өлшемі, тілімделу дәрежесі - үштік тілімделген, бетінің түсі - жасыл, жиектерінің пішіні - тегіс, түксіздігі, беткі құрылымы - тегіс.

3. Гүл шоғырлары: үлкен, типі - күрделі шатыршалы, жоғарғы орналасқан, 4-тен 10-12 топтамадан тұрады, ұзындығы 5-тен 10 см-ге дейін, ені 1,2-2 см, топтамаларда 1-2 гүлсағағы бар.

4. Гүлдер: күлтенің пішіні мен түсі (гүл актиноморфты, күлте 5 еркін күлтеден тұрады, түсі жарқын сары), диаметрі 1-1,5 мм

5. Жемісі: жеміс пішіні - эллипс тәрізді, қысық, бетінің құрылымы - ұсақ қабыршақты, қыртысты, түсі - сарыдан қоңыр-сары және сары-жасылға дейін.

6. Тамырлары: беткі құрылымы - сұр-қоңыр түсті, қабығы қабыршақтанып кетеді; ішкі құрылымы - талшықты, бос, ақшыл-сары түске боялған.

### 3.4 *Ferula songarica* жер асты және жер үсті бөліктерін гистохимиялық талдау

Гистохимиялық зерттеу биологиялық белсенді қосылыстардың секреция үдерісінің ерекшеліктерін анықтауға, әсер етуші және қосалқы заттар топтарының немесе олардың метаболиттерінің бар-жоғын айқындауға, сондай-ақ олардың өсімдік ұлпалары мен мүшелеріндегі локализациясын белгілеуге мүмкіндік береді. Өз кезегінде, бұл зерттеулер бір түрге жататын өсімдіктің әртүрлі хемотиптерінің безді трихомалары мен ұлпаларының метаболизм ерекшеліктерін сипаттайды [120].

Гистохимиялық талдау нәтижесінде реактивтердің анықталатын метаболиттермен әрекеттесуінің салдарынан әртүрлі типтегі жасушаларға тән боялуы анықталды.

Кесте 7 - *Ferula songarica* жер үсті және жер асты мүшелерінің гистохимиялық талдауы

Анықталатын компонент	Реактив	Түсінің өзгеруі	Жер асты және жер үсті мүшелерінің түрі				
			Сабағы	Жапыра	Гүлі	Жемісі	Тамыры
1	2	3	4	5	6	7	8
Эфир майы	Метилен көгі	Көк	+	+	+	+	+
Сесквитерпеноидтар	конц. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ванилин ерітіндісі	Қызғылт-сары	-	-	+	+	-
Флавоноидтар	1% FeCl <sub>3</sub> этанолдағы ерітіндісі	Қара-көк-жасыл	+	+	+	+	+

## 7 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
Фенолды қосылыстар	10% $K_2Cr_2O_7$ этанолдағы ерітіндісі	Қоңыр - сары	+	+	+	+	+
Полисахаридтер	10% конц. $H_2SO_4$ тимол ерітіндісі	Сарғыш-қызыл	-	-	-	+	+
Крахмал	Люголь Реактиві	Көгілдір	-	-	-	-	-
Ескерту: теріс реакция; + оң реакция							

### ***Ferula songarica* жер үсті және жер асты мүшелерінің құрамындағы эфир майын анықтау**

Жапырақ, сабақ, жеміс, гүл және тамыр микропрепараттарын метилен көгі ерітіндісімен өңдеу нәтижесінде құрамында эфир майларының бар екені анықталды. Эфир майының негізгі локализациялану орындары болып табылатын құрылымдар келесі суретте көрсетілген (17-сурет):

- жапырақтың көлденең кесіндісінде: жапырақ эпидермисінде, бағаналы және кеуекті мезофилл ұлпаларында, өткізгіш шоқтарда;
- сабақтың көлденең кесіндісінде: эпидермис, өткізгіш шоқтардың үстіндегі склеренхима аймақтары, ксилема, сондай-ақ аз мөлшерде өзек паренхимасы жасушаларында;
- гүл күлтелерінің беткі препараты бойынша эфир майы гүлдің түбіндегі жүйкелерде локализацияланған;
- жемістің көлденең кесіндісінде: экзокарпий, қыртысты аймақта орналасқан ұяшықтар;
- тамырдың көлденең кесіндісінде: эфир майы қыртысты аймақтағы ұяшықтарда және ксилема элементтерінде локализацияланады.



А- жапырақтың көлденең кесіндісі



Б- сабақтың көлденең кесіндісі

Сурет 17 - *Ferula songarica* мүшелеріне метилен көгімен жүргізілген гистохимиялық реакциялар нәтижесі (16×10 есе үлк.), 1 парақ



*В- гүл*



*С- жемістің көлденең кесіндісі*



*Д- тамырдың көлденең кесіндісі*

Сурет 17, 2 парак

**Флавоноидтарды жер үсті және жер асты мүшелерінде идентификациялау**

1% этанолдағы  $FeCl_3$  ерітіндісімен микропрепараттарды өңдеу нәтижесінде сабақтың, жапырақтың және гүлдің аймақтарында қарқынды қара-күрең түсті боялуы байқалды (18-сурет):

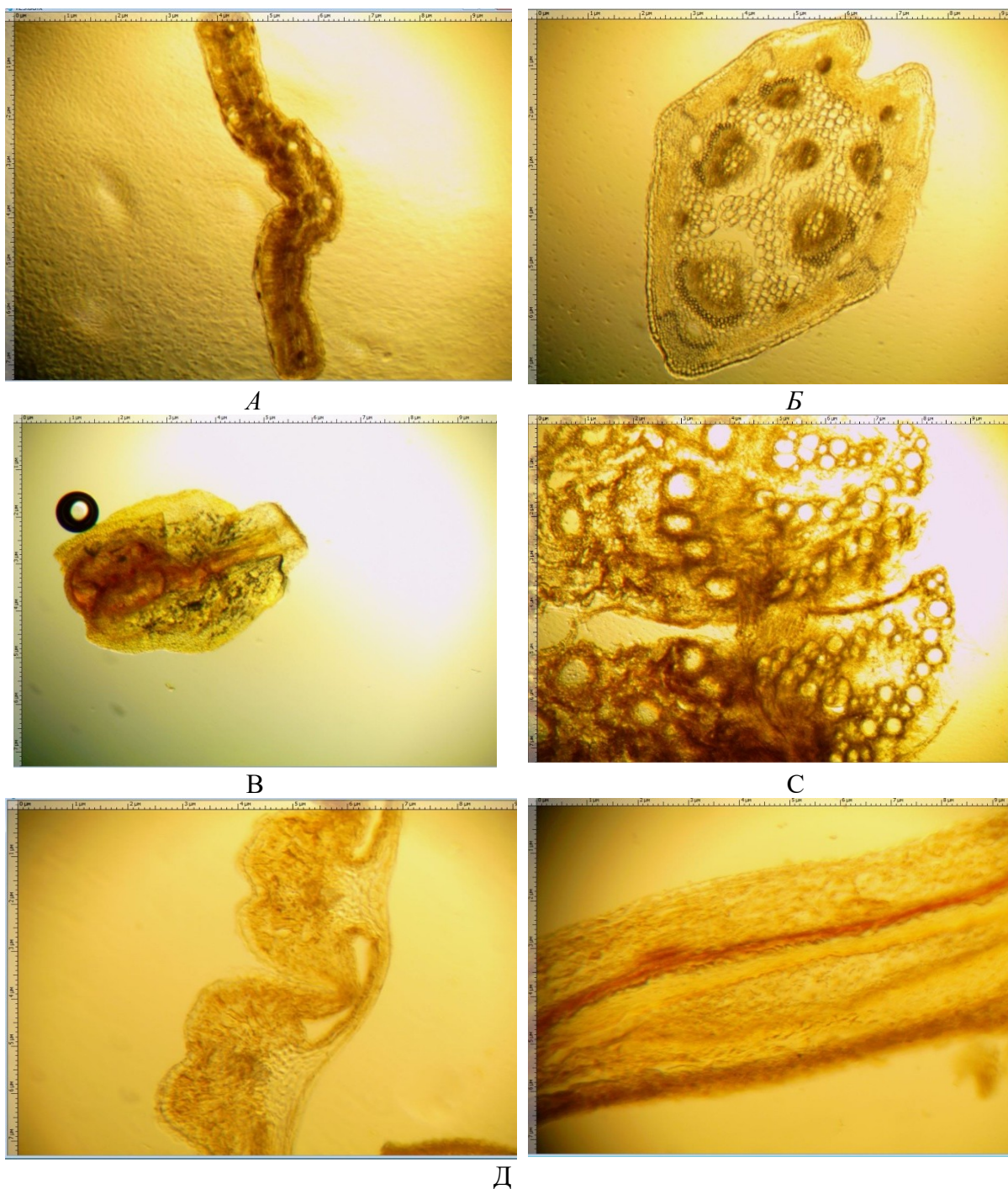
- жапырақтың көлденең кесіндісінде: бағаналы мезофилл, өткізгіш шоқтың ксилема элементтері;

- сабақтың көлденең кесіндісінде: қыртысты паренхима, склеренхима, өткізгіш шоқтар;

- гүл күлтелерінің беткі препараты бойынша жүйкелерде локализация байқалады;

- жемістің көлденең кесіндісінде: мезокарпий;

- тамырдың көлденең кесіндісінде: паренхима және өткізгіш аймақ.



А - жапырақтың көлденең кесіндісі, Б - сабақтың көлденең кесіндісі, В - гүл, С - тамырдың көлденең кесіндісі, Д - жемістің көлденең кесіндісі.

Сурет 18 - *Ferula songarica* мүшелеріне 1%-дық этанолдағы  $\text{FeCl}_3$  ерітіндісімен жүргізілген гистохимиялық реакциялар нәтижесі (16×10 есе үлк.)

### Фенол қышқылдарын жер үсті және жер асты мүшелерінде идентификациялау

Фенол қышқылдарын анықтау үшін ұлпалар 10%-дық калий бихроматы ерітіндісімен өңделді, нәтижесінде айқын сары-қоңыр түсті боялу байқалды (19-сурет):

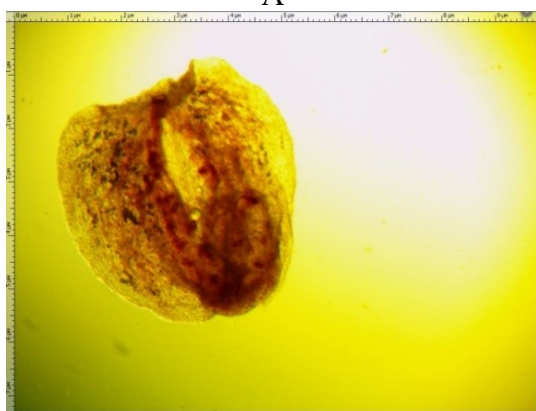
- жапырақтың көлденең кесіндісінде: кеуекті және бағаналы мезофилл, өткізгіш шоқтар;
- сабақтың көлденең кесіндісінде: эпидермис, хлоренхима, қыртыс және өзек паренхимасы, өткізгіш шоқтардағы ксилема қарқынды боялған;
- гүл күлтелерінің беткі препаратында: эпидермис жасушалары;
- жемістің көлденең кесіндісінде: ұяшықтардың қабырғалары, экзокарпийдің қарқынды боялуы байқалды;
- тамырдың көлденең кесіндісінде: қыртыс паренхимасы және ксилема талшықтары.



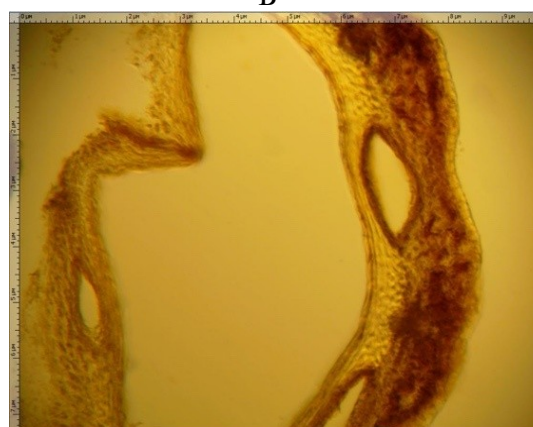
А



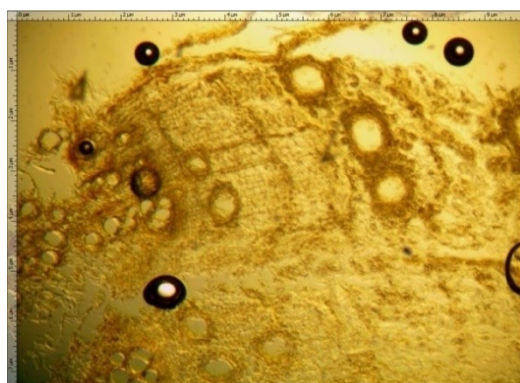
Б



В



С



Д

А – жапырақтың көлденең кесіндісі, Б – сабақтың көлденең кесіндісі, В – гүл, С – жемістің көлденең кесіндісі, Д – тамырдың көлденең кесіндісі

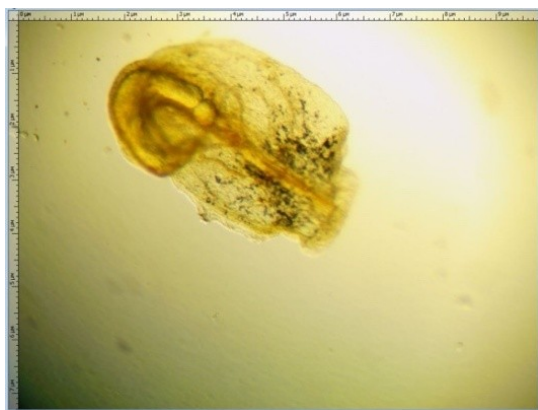
Сурет 19 - *Ferula songarica* мүшелеріне 10%-дық спиртті калий бихроматы ерітіндісімен жүргізілген гистохимиялық реакциялар нәтижесі (16×10 есе үлк.)

### **Сесквитерпеноидтар жер үсті және жер асты мүшелерінде идентификациялау**

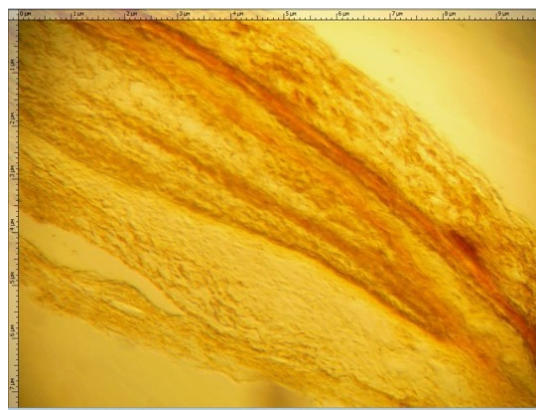
Сесквитерпеноидтар анықтау үшін күкірт қышқылындағы ванилин ерітіндісі қолданылды, ол қарқынды қызғылт–сары түсті бояу береді. Бұл қосылыстардың локализациясы келесі мүшелерде анықталды (20-сурет):

-гүл күлтелерінің беткі препаратында: эпидермис жүйкелері бойындағы ұяшықтарда;

-жемістің көлденең кесіндісінде: ұзыннан орналасқан ұяшықтарда.



А– гүл



В– жемістің көлденең кесіндісі

Сурет 20 - *Ferula songarica* мүшелеріне ванилин ерітіндісімен жүргізілген гистохимиялық реакциялар нәтижесі (16x10 есе үлк.)

### **Полисахаридтерді жер үсті және жер асты мүшелерінде идентификациялау**

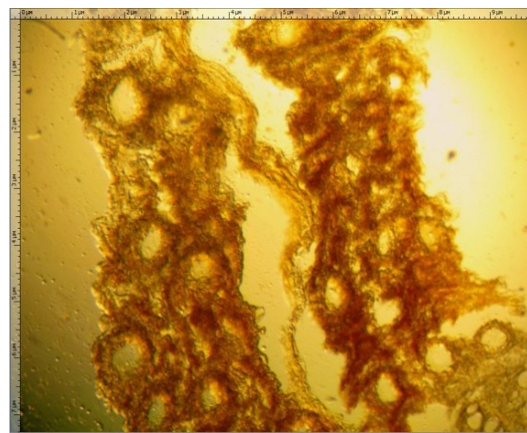
Полисахаридтер тимол ерітіндісімен қоңыр-сары түсті бояу береді. Полисахаридтердің локализациясы келесі мүшелерде анықталды (21-сурет):

- жемістің көлденең кесіндісінде: экзокарпий;

- тамырдың көлденең кесіндісінде: ксилема тамырлары.



А– жемістің көлденең кесіндісі



В– тамырдың көлденең кесіндісі

Сурет 21 - *Ferula songarica* мүшелеріне тимол ерітіндісімен жүргізілген гистохимиялық реакциялар нәтижесі (16x10 есе үлк.)

Алғаш рет *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер үсті және жер асты мүшелеріне жарық микроскопиясы әдісін қолдана отырып гистохимиялық талдау жүргізілді. Жүргізілген гистохимиялық зерттеудің нәтижесінде *Ferula songarica* жапырақтарының, сабақтарының, жемістерінің, тамырларының көлденең кесінділерінде және гүлдерінің беткі препараттарында эфир майлары, фенол қышқылдары, флавоноидтар, сесквитерпенді лактондар, полисахаридтер, алкалоидтар анықталды, сондай-ақ олардың локализациясы анықталды:

-эфир майлары - эпидермис, мезофилл және жапырақтың өткізгіш шоқтарында; сабақтың эпидермисінде, ксилема және өзек паренхимасында; гүл күлтесінің жүйкелерінде; жемістің және тамырдың экзокарпийі мен ұяшықтарында; тамырдың қыртыс паренхимасында орналасқан.

-фенол қышқылдары - жапырақ мезофилі, өткізгіш шоқтың ксилема элементтерінде, сабақ пен тамыр паренхимасы және өткізгіш аймағында, гүл күлтесінің эпидермис жасушаларында орналасқан.

-флавоноидтар - жапырақ мезофилі және өткізгіш шоқтарында; сабақ пен тамыр эпидермисінің жасушаларында, хлоренхима, қыртыс және өзек паренхимасы; сабақтың склеренхимасы; сабақ пен тамырдың ксилемасы; жемістің мезокарпийі, гүл күлтесінің жүйкелерінде;

-сесквитерпеноидтар - гүл эпидермисінің жүйкелері бойындағы ұяшықтарда, жемістегі ұяшықтарда;

-полисахаридтер - жемістің экзокарпийі, тамырдың өткізгіш аймағында;

-алкалоидтар - жемістің экзокарпийі мен мезокарпийі, тамыр паренхимасында.

### **3.5 *Ferula songarica* жер асты бөлігінің фармацевтикалық технологиялық параметрлерін анықтау**

*Ferula songarica* жер асты бөлігінен биологиялық белсенді заттарды барынша толық экстракциялау мақсатында оның негізгі технологиялық параметрлерінің оңтайлы мәндері анықталды. Зерттеу Минина С.А. мен Каухова И.Е. құрастырған «Фитопрепараттардың химиясы және технологиясы» атты оқу құралында келтірілген әдістеме, сондай-ақ Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының 1-томы [121] негізінде жүргізілді. 8-10-кестелерде технологиялық көрсеткіштердің: меншікті массасы, көлемдік массасы, себілмелі массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының бос көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті, экстрактивті заттардың шығымы, кептірген кездегі масса жоғалтуы, жалпы күл және 10% тұз қышқылында ерімейтін күл мөлшері анықталған нәтижелері келтірілген. Үш параллельді анықтама жүргізіліп, алынған деректерге статистикалық өңдеу жүргізілді

Кесте 8 - *Ferula songarica* жер асты бөлігінің технологиялық параметрлерін анықтау, %

№	Технологиялық параметрлер	Орнатылған мәндер
1	Меншікті масса, г/см <sup>3</sup>	1,51±0,14
2	Көлемдік масса, г/см <sup>3</sup>	0,74±0,21
3	Кеуектілігі, г/см <sup>3</sup>	0,29 ±0,31
4	Бөлектілігі, г/см <sup>3</sup>	0,71±0,01
5	Шикізат қабатының бос көлемі,, г/см <sup>3</sup>	0,9±0,26
6	Жаппай масса, г/см <sup>3</sup>	0,33±0,13
<i>Экстрагентті сіңірілу коэффициентінің нәтижесі:</i>		
7	Тазартылған су	3,20±0,16
8	30% этанол ерітіндісі	3,15±0,21
9	50% этанол ерітіндісі	2,87±0,18
1	70% этанол ерітіндісі	3,56±0,18
1	90% этанол ерітіндісі	2,64±0,3

*Ferula songarica* жер асты бөлігінің экстрагентті сіңіру коэффициенті ұнтақталу дәрежесіне тікелей тәуелді. Ұнтақталу дәрежесі артқан сайын сіңіру коэффициенті де жоғарылайды. 8-кестеде келтірілген мәліметтерге сәйкес, экстрагентті сіңіру коэффициенті 70% этанолда ең жоғары болып, 3,56-ны құрайды.

Кесте - 9 *Ferula songarica* жер асты бөлігінің әртүрлі экстрагенттермен экстракцияланған заттардың шығымы, %

№	Экстрагент	Экстрактивті заттардың шығымы, %
1	Тазартылған су	27,16±0,17
2	30% этанол ерітіндісі	28,89±0,49
3	50% этанол ерітіндісі	28,21±0,19
4	70% этанол ерітіндісі	31,17±0,16
5	90% этанол ерітіндісі	26,45±0,21

Фармако-технологиялық параметрлерді анықтау бес қайталауда жүргізілді және алынған нәтижелер статистикалық өңдеуден өткізілді. Алынған мәліметтер экстрагенттің оңтайлы концентрациясын және шикізаттың ұсақталу дәрежесін анықтауға мүмкіндік берді. 9-кестеде көрсетілген деректерге сәйкес, зерттелген объекті *Ferula songarica* жер асты бөлігі үшін экстрагент ретінде 70 % этанол (көлем/көлем) қолданғанда экстрактивтік заттардың максималды шығымы алынған.

10-12 - кестелерде *Ferula songarica* өсімдігінің жер астындағы бөлігінің фармакопоялық сапалық көрсеткіштерін анықтау нәтижелері келтірілген.

Кесте 10 - *Ferula songarica* жер асты бөлігінің фармакопоялық сапа көрсеткіштері

№ сериі	Кептіру кезінде массаның жоғалуын анықтау, %	Жалпы күлі, %	10% HCL ерімейтін күлі, %
1	6,50 ± 0,2	7,2 ± 0,13	0,56 ± 0,2
2	6,45 ± 0,5	7,1 ± 0,2	0,57 ± 0,1
3	6,48 ± 0,2	7,0 ± 0,13	0,55 ± 0,15

Эксперименттер толықтай ҚР Мемлекеттік Фармакопоясының талаптарына сәйкес жүргізілді, алынған деректер фармакопояның арнайы баптарында көрсетілген шекті мәндерден аспайды.

Кесте 11 - *Ferula songarica* жер асты бөлігінің микробиологиялық тазалық көрсеткіштері

Микроорганизмдердің атауы	НҚ талабы	Нәтижелері
Тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны, КТБ/г	10 <sup>5</sup> артық емес	1 × 10 <sup>2</sup>
Зеңдердің жалпы саны, КТБ/г	10 <sup>2</sup> артық емес	анықталмады
1,0 граммдағы <i>E. coli</i>	Болмауы керек	анықталмады

Қолданыстағы нормативтік құжатқа сәйкес, дәрілік өсімдік шикізатында төрт негізгі уытты элемент – қорғасын, кадмий, сынап және мышьяк – үшін міндетті шекті нормалар белгіленген. Дәрілік өсімдік шикізатындағы ауыр металдардың мөлшерін анықтау оның қауіпсіздігін бағалау мен фармакопоя талаптарына сәйкестігін растаудың маңызды кезеңдерінің бірі болып табылады. *Ferula songarica* жер асты бөлігіндегі ауыр металдардың мөлшері анықталып, нәтижелері 12 - кестеде көрсетілген.

Кесте 12 - *Ferula songarica* жер асты бөлігіндегі ауыр металдардың мөлшері

Көрсеткіштердің атауы	НҚ бойынша шекті мөлшері, мг/кг	Жалпы күлі, %
Қорғасын	6,0	анықталмады
Кадмий	1,0	0,0114 ± 0.0037
Мышьяк	0,5	0,0168 ± 0.0085
Сынап	0,1	анықталмады

Нормативтік құжаттарға сәйкес, өсімдік шикізатында төрт негізгі уытты элементті анықтау міндеттелген: қорғасын, кадмий, сынап және мышьяк. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясының 3-томының 2.4.27 тармағына сай рұқсат етілген шекті мөлшерлер мынадай: кадмий – 1,0 мг/кг аспауы тиіс, қорғасын – 6,0 мг/кг аспауы тиіс, сынап – 0,1 мг/кг аспауы тиіс, мышьяк – 0,5 мг/кг аспауы тиіс.

*Ferula songarica* жер асты бөлігіндегі радионуклидтерді (Cs-137, Sr-90) анықтау озоландырусыз радиохимиялық әдіспен, бета-спектрде «ЭкоЭксперт» сынақ орталығында (Қарағанды қ., Қазақстан) жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері бойынша *Ferula songarica* жер асты бөлігіндегі радионуклидтер (Cs, Sr) мөлшері Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 2 тамыздағы № ҚР ДСМ-71 бұйрығымен бекітілген «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге арналған гигиеналық нормативтерге» толығымен сәйкес келеді. Аталған нормативтерге сәйкес дәрілік өсімдіктердегі радионуклидтердің рұқсат етілген шекті мөлшері: Cs-137 үшін - 400 Бк/кг және одан төмен, Sr-90 үшін - 200 Бк/кг және одан төмен (13-кесте).

Кесте 13 - Орталық Қазақстан аумағында жиналған *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөліктеріндегі радионуклидтер мөлшерін анықтау нәтижелері

Өсімдік шикізатының атауы	Cs-137, Бк/кг		Sr-90, Бк/кг	
	НҚ талабы	Нәтижелері	НҚ талабы	Нәтижелері
<i>Ferula songarica</i> жер асты бөлігі	400 Бк/кг	<5 Бк/кг	200 Бк/кг	<8 Бк/кг

#### *Ferula songarica* өсімдігінің минералдық құрамын анықтау

Макро- және микроэлементтер организмнің органикалық және минералды заттарын құрайды, олар тірі тіндердің құрылысын жасауға, биохимиялық және физиологиялық процестерге қажетті [122].

Кейбір элементтер медицинада әртүрлі ауруларды емдеу үшін қолданылады. Сондай-ақ микроэлементтердің теңгерімінің бұзылуы белгілі бір аурулармен - микроэлементоздармен көрінеді [123].

*Ferula songarica* жер асты бөлігіндегі минералды құрамын атомдық-абсорбционды спектроскопия әдісімен анықтады, нәтижелер ТОО «Азимут Геология» (Қарағанды, Қазақстан) химия-аналитикалық зертханасында алынды. Алынған нәтижелер 14-кестеде көрсетілген.

Кесте 14 - *Ferula songarica* жер асты бөлігіндегі минералдық құрамы

№	Химиялық элемент	Құрамы (мг/кг)
1	2	3
1	2	3
1	Алюминий	291
2	Барий	551
3	Бериллий	0,05
4	Бор	1
5	Ванадий	0,1
6	Галлий	0,6
7	Темір	243
8	Иттрий	0,5
9	Кобальт	0,1
10	Лантан	2,34
11	Литий	1,7

14 – кестенің жалғасы

1	2	3
12	Марганец	96,6
13	Мыс	14,3
14	Молибден	2,0
15	Никель	6,1
16	Стронций	60,4
17	Титан	20
18	Фосфор	2924
19	Хром	8,3
20	Церий	1,64
21	Мырыш	611
22	Цирконий	1,8

Орталық Қазақстан аумағында жиналған *Ferula songarica* жер асты бөлігінің минералдық құрамын зерттеу нәтижесінде 22 элементтің бар екені анықталды.

Макро- және микроскопиялық зерттеу, биологиялық белсенді заттардың гистохимиялық және фитохимиялық талдауы, минералдық құрамын және радионуклидтер мөлшерін анықтау нәтижелері «*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігі» атты өсімдік шикізатына арналған сапа сипаттамасы мен нормативтік құжаттар жобасын әзірлеудің негізі болып табылады.

### 3.6 *Ferula songarica* жер асты бөлігінің фитохимиялық құрамын зерттеу

Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Ferula songarica* жер асты бөлігінде флавоноидтар, фенол қышқылдары, таниндер, суда еритін полисахаридтер, аминқышқылдар және эфир майларының мөлшері 2.2-бөлімшеде және [124, 125] дереккөзінде сипатталған әдістемелерді пайдалана отырып анықталды (15-кесте).

Кесте 15 - Орталық Қазақстан аумағында өсетін *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігіндегі биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының мөлшері

ББЗ класы	
Эфир майы, %	4,13±0,21
Флавоноидтар, %	3,81±0,18
Фенол қышқылдары, %	3,22±0,12
Таниндер, %	0,13±0,15
Полисахаридтер, %	0,35±0,3
Аминқышқылдары, %	0,34±0,05

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінде флавоноидтар, эфир майлары, полисахаридтер және фенол қышқылдары көп мөлшерде анықталды.

### 3.7 *Ferula songarica* өсімдік шикізатының сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін белгілеу

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты шикізатының сәйкестендіру көрсеткіштері ҚР МФ, ЕАЭО Ф Фармокопеясы және ҚР ДСМ-нің 2021 жылғы 16 ақпандағы №ҚР ДСМ-20 бұйрығы талаптарына сәйкес анықталғаннан кейін мынадай сапа критерийлері белгіленді: сипаттамасы, сәйкестендіру, соның ішінде макро- және микроскопиялық белгілері, сапалық реакциялар, кептіру кезіндегі масса жоғалту, жалпы күл мөлшері, тұз қышқылының 10% ерітіндісінде ерімейтін күл, қоспалар, микробиологиялық тазалығы (ҚР МФ т.1, 2.6.12., 2.6.13.), сандық анықтау, радионуклидтер мен ауыр металдар мөлшері нормативтік құжаттар талаптарына сай (16-кесте). Зерттеу нәтижелері көрсеткіштерінің барлығы бекітілген НД талаптарына толық сәйкес келеді.

Кесте 16 - *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер асты бөлігінің сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары (Рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Тамырлары: сыртқы бетінің құрылымы - қабығы түсе бастаған сұр-қоңыр түсті; ішкі бөлігі - талшықты, бос құрылымды, түсі ақ-сары.	ҚР МФ 1 т. б. 571 «Тамырлар, тамырсабақтар, пиязшықтар, түйнектер» мақаласына сәйкес
Идентификациясы А. Макроскопиясы	Жерасты бөлігі қатты өсіп жетілген шомыр тәрізді тамырмен сипатталады; тамыр мойны бөлінген, құраған жапырақтардың қоңыр талшықтарымен тығыз қапталған. Сынған жері сарғыш түсті, жеке талшықтарға бөлінген.	ҚР МФ I т., 2.8.3 ЕАЭО Ф 2.1.8
В. Микроскопиясы	<i>Ferula songarica</i> тамырларының сырты қоңыр түсті, жиі қабыршақтанып тұратын тығыз тозды жабын ұлпамен (10-сурет) қапталған, ол қабық паренхимасымен шектеседі. Қабық аймағында схизогенді жолмен түзілген ұсақ сопақ пішінді қоймалар мен паренхималық сәулелер кездеседі. Эндодерма - заттардың өтуі мен крахмал қорын жинауға қатысатын қатты кеуекті құрылым. Флоэма мен перицклдің паренхималық жасушаларының қызметі нәтижесінде ксилема сәулелерін сыртынан, ал флоэма сәулелерін ішінен қоршайтын тұйық лента тәрізді камбий жасушалары қабаты түзіледі. Өткізгіш аймақта да сопақ пішінді схизогенді қоймалар байқалады, олардың ішінде камедь-шайыр жиналады.	ЕАЭО Ф 2.1.8.17 ҚР МФ I т., 2.8.3

16 - кестенің жалғасы

1	2	3
С. Сапалық реакция -эфир майы	Метилен көгін қосқанда көк түске боялды.	НҚ сәйкес
Бөгде қоспалар	-Органикалық қоспалар 1,0 % артық емес; -Қарайған және сарғайған шикізат бөліктері 10,0 % артық емес; -Минералдық қоспалары -1% артық емес	ҚР МФ 1 т, 2.8.2.
Кептіргендегі масса шығыны	10,0 % - дан артық емес	ЕАЭО Ф 2.1.2.31 ҚР МФ, 1т., 2.2.32
Жалпы күлі	12,0 % - дан артық емес	ЕАЭО Ф 2.1.4.16 ҚР МФ, 1т., 2.4.16
10% HCL ерімейтін күлі	1 % - дан артық емес	ЕАЭО Ф 2.1.8.1 ҚР МФ, 1т., 2.8.1
Микробиологиялық тазалығы	Тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны, $3,6 \times 10^4$ КТБ/г, $10^5$ артық емес Зеңдер, $2 \times 10^2$ КТБ/г, $10^4$ артық емес, шикізатта <i>E. Coli</i> болмауы тиіс	ЕАЭО Ф 2.3.1.4 ҚР МФ, 1т., 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау: $\alpha$ -пинен	9% кем емес	ҚР МФ 1т., 2.2.28
Радионуклидтер	Мемлекеттік ұйым бекіткен талаптар бойынша	ҚР МФ, 1т., 6.566
Ауыр металдар	Мемлекеттік ұйым бекіткен талаптар бойынша	ЕАЭО Ф 2.1.2.21 ҚР МФ 1т., 2.2.23,
Орау	Шикізатты 5 кг-нан бірнеше қабатты крафт-қағаздан дайындалған қаптарға орамдалды.	МЕМСТ 2226-2013 сәйкес
Таңбалау	Қаптамада дәрілік заттың саудалық атауы, шығарылу күні, жарамдылық мерзімі, серия нөмірі, концентрациясы, салмағы, қолдану әдісі, жіберу шарттары, сақтау шарттары, ескерту жапсырмалары жазылды.	ҚР ДСМ 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы
Сақтау	Температурасы (+25°C), салыстырмалы ылғалдылығы $60 \pm 5\%$ аспайтын, құрғақ және жарықтан қорғалған жерде	ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау мерзімі	2 жыл	НҚ сәйкес
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттары талаптарына сәйкес	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы,
Негізгі фармакологиялық әсері	Зеңге қарсы	НҚ сәйкес

*Ferula songarica* өсімдіктік шикізатының ұзақ мерзімді сынақ жағдайларындағы тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығымен бекітілген «Дәрілік заттарды өндіруші жүзеге асыратын тұрақтылықты зерттеу, сақтау мерзімін белгілеу және қайта бақылау қағидаларын бекіту туралы» қағидаларға сәйкес жүргізілді.

Өсімдіктік шикізаттың тұрақтылығын зерттеу 2 жыл бойы ( $25 \pm 2$ ) °С температурада және ( $60 \pm 5$ ) % салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілді. Сапа көрсеткіштерін бақылау жиілігі зерттеудің бірінші жылында әр 3 ай сайын, кейінгі кезеңде әр 6 ай сайын жүзеге асырылды. Микробиологиялық тазалық зерттеудің басында және соңында анықталды. Шикізат нормативтік құжат талаптарына сәйкес крафт-қағаздан жасалған қаптарда сақталды. Тұрақтылық пен сақтау мерзімі бойынша жүргізілген сынақтар барысында шикізат сапасының бақыланатын көрсеткіштерінде сенімді өзгерістер байқалмады. Осылайша, *Ferula songarica* өсімдік шикізатының ұзақ мерзімді сақтау жағдайындағы тұрақтылығын зерттеу нәтижелері бақыланатын сапа көрсеткіштерінде елеулі өзгерістердің болмағанын көрсетті. Сынақ нәтижелері 17-кестеде көрсетілген.

Кесте 17 - *Ferula songarica* өсімдік шикізатының сақтау мерзімін белгілеу

Орау: крафт-қағаздан жасалған қаптарға Сынақтың басталу мерзімі: 09.2022 ж Сынақтың аяқталу мерзімі: 09.2024ж											
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалары	Бақылау кезеңдері, ай							
				0	3	6	9	12	18	24	
Сипаттамасы	Температура 25±2°C; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ, 1 т., 571 б.	Тамырлары: сыртқы бетінің құрылымы - қабығы түсе бастаған сұр-қоңыр түсті; ішкі бөлігі - талшықты, бос құрылымды, түсі ақ-сары.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	
Идентификация - эфир майы		НҚ сәйкес	Метилен көгін қосқанда көк түске боялды	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
-өсімдіктің қарайған және күреңденген бөліктері -органикалық қоспалар -минералды қоспалар		ҚР МФ, 1 т., 2.8.2. ЕАЭО Ф 2.1.8.2	10,0%-дан артық емес	7,56	7,56	7,55	7,57	7,58	7,59	7,59	
				7,55	7,56	7,56	7,55	7,59	7,58	7,57	
				7,52	7,52	7,54	7,54	7,57	7,56	7,55	
				1,0%-дан артық емес	0,76	0,76	0,77	0,77	0,77	0,78	0,78
				0,77	0,77	0,79	0,79	0,78	0,79	0,79	
				0,75	0,75	0,76	0,76	0,77	0,77	0,78	
Кептіргендегі масса шығыны		ЕАЭО Ф 2.1.2.31 ҚР МФ, 1т., 2.2.32	10%-дан артық емес	8,37	8,37	8,38	8,38	8,37	8,36	8,38	
				8,38	8,35	8,36	8,37	8,37	8,36	8,37	
	8,37			8,36	8,38	8,39	8,38	8,38	8,38		
Жалпы күлі	ЕАЭО Ф 2.1.4.16 ҚР МФ, 1т., 2.4.16	7%-дан артық емес	4,46	4,45	4,44	4,45	4,46	4,44	4,45		
			4,46	4,44	4,42	4,43	4,45	4,44	4,45		
			4,45	4,44	4,45	4,44	4,46	4,43	4,44		
Микробиологиялық тазалығы	ЕАЭО Ф 2.3.1.4 ҚР МФ, 1т., 2.6.12, 2.6.13	Тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны, $3,6 \times 10^4$ КТБ/г, $10^5$ артық емес Зендер, $2 \times 10^2$ КТБ/г, $10^4$ артық емес 1,0 шикізатта E.Coli болмауы тиіс.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес		
			сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес		
Сандық анықтау -α-пинен	ҚР МФ 1 т., 2.2.28	9%-дан кем емес	9,45	9,46	9,45	9,45	9,44	9,44	9,43		

## Үшінші тарау бойынша қорытынды

Үшінші тарауда *Ferula songarica* өсімдік шикізатының таралу аймағы, морфологиялық-анатомиялық ерекшеліктері, гистохимиялық сипаттамасы, фармацевтикалық-технологиялық параметрлері, фитохимиялық құрамы және сапа көрсеткіштері кешенді түрде зерттелді.

Орталық Қазақстан аумағындағы таралу аймағын зерттеу нәтижесінде *Ferula songarica* өсімдігінің орналасу ерекшеліктері, табиғи қоры және өнімділік көрсеткіштері анықталды. Жүргізілген ресурстық бағалау өсімдік шикізатын экологиялық тұрғыдан қауіпсіз және ұтымды пайдалану мүмкіндігін негіздеді, бұл өсімдікті отандық фармацевтикалық өндіріс үшін болашағы бар шикізат көзі ретінде қарастыруға негіз болды.

Анатомо-морфологиялық зерттеу барысында өсімдіктің жер үсті және жер асты мүшелеріне тән диагностикалық белгілер анықталды, бұл шикізатты сәйкестендіру мен стандарттау үшін ғылыми негіз болып табылады. Гистохимиялық талдау нәтижесінде биологиялық белсенді заттардың секрециялық құрылымдарда жинақталу ерекшеліктері және олардың ұлпалар бойынша локализациясы анықталды.

Фармацевтикалық-технологиялық параметрлерді анықтау барысында шикізаттың физикалық қасиеттері (меншікті және көлемдік масса, кеуектілік, бөлшектілік және басқа да көрсеткіштер) зерттеліп, олардың әрі қарай өңдеу мен технологиялық процестерге жарамдылығы дәлелденді.

Жүргізілген зерттеулер негізінде *Ferula songarica* өсімдік шикізатына сапа спецификациясы әзірленіп, сақтау мерзімі ғылыми тұрғыдан негізделді.

## 4 FERULA SONGARICA ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН ЭФИР МАЙЫН АЛУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ

### 4.1 *Ferula songarica* жер асты бөлігінен эфир майын алу және химиялық құрамын зерттеу

*Ferula songarica* жер асты бөлігінен эфир майы анықталуына байланысты, өсімдіктің жер асты бөлігінен эфир майы Клевенджер құрылғысы арқылы гидродистилляция әдісімен алынып, эфир майларының негізгі компоненттерін анықтау үшін газды хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС) әдісімен хроматографиялық талдау жүргізілді (2.2-кіші бөлімде сипатталған) [126]. Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша *Ferula songarica* жер асты бөлігінен алынған эфир майының шығымы 2 % құрады.

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінің эфир майының компоненттік құрамын газды хроматография-масс-спектрометрия (ГХ/МС) әдісімен анықтау «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ ғылыми-зерттеу орталығының базасында (Қазақстан, Қарағанды қ.) жүргізілді. *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен алынған эфир майларының компоненттік құрамы 18-кестеде берілген. *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінің эфир майларының ГХ-МС хроматограммасы 22-суретте көрсетілген.

Кесте 18 - *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігі эфир майының компоненттік құрамы

№	RT, мин	Химиялық қосылыс	Үлесі, %
1	2	3	4
1	10.5921	Bicyclo[3.1.0]hex-2-ene, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-	0.3965
2	11.2776	Camphene	1.2651
3	12.3454	$\alpha$ -Pinene	32.1585
4	12.9082	$\beta$ -Myrcene	1.1325
5	13.2978	$\alpha$ -Phellandrene	0.1083
6	14.0122	o-Cymene	0.4124
7	14.1493	Cyclohexene, 4-methylene-1-(1-methylethyl)-	2.9421
8	14.2503	Eucalyptol	0.0320
9	15.1883	$\gamma$ -Terpinene	0.1547
10	16.1623	Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethylidene)-	0.1384
11	19.3948	3-Cyclohexene-1-methanol, $\alpha$ , $\alpha$ ,4-trimethyl-, (R)-	0.1759
12	20.6719	Benzene, 2-methoxy-4-methyl-1-(1-methylethyl)-	0.1640
13	22.1366	Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)-	0.7650
14	23.4642	1,3-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-	0.1151
15	23.8683	Benzene, 1-ethyl-3,5-dimethyl-	0.7114
16	24.3733	1,2,4-Metheno-1H-indene, octahydro-1,7a-dimethyl-5-(1-methylethyl)-, [1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3a. $\beta$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,7a. $\gamma$ .,8S*)]-	0.2489
17	24.4455	$\gamma$ -Muurolene	0.2226
18	24.5898	Сораене	1.4939
19	24.6908	3-Isopropyl-6,8a-dimethyl-1,2,4,5,8,8a-hexahydroazulene	0.6036
20	24.7990	$\beta$ -gurjunene	0.1807

## 18 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
21	25.7298	(-)-Aristolene	1.8948
22	25.9607	1,1,7,7a-Tetramethyl-1a,2,6,7,7a,7b-hexahydro-1H-cyclopropa[a]naphthalene	0.5681
23	26.0689	1H-Cyclopropa[a]naphthalene, 1a,2,3,5,6,7,7a,7b-octahydro-1,1,7,7a-tetramethyl-, [1aR-(1a $\alpha$ ,7. $\alpha$ ,7a. $\alpha$ ,7b. $\alpha$ )]-	0.5550
24	26.1122	Bicyclo[3.1.1]hept-2-ene, 2,6-dimethyl-6-(4-methyl-3-pentenyl)-	0.3472
25	26.2060	$\alpha$ -Guaiene	0.4182
26	26.3359	1,2,4-Methenoazulene, decahydro-1,5,5,8a-tetramethyl-, [1S-(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ $\beta$ ,4 $\alpha$ ,8a. $\beta$ ,9R*)]-	0.2437
27	26.5019	(-)-1,2,2 $\alpha$ ,3,3,4,6,7,8,8 $\alpha$ -decahydro-2 $\alpha$ ,7,8-trimethylacenaphthylene	1.5774
28	26.6173	(E)- $\beta$ -Famesene	3.6519
29	26.7616	Bicyclo[4.4.0]dec-1-ene, 2-isopropyl-5-methyl-9-methylene-	0.2802
30	27.0358	Germacrene D	0.1933
31	27.1007	Germacrene D	0.1830
32	27.1729	$\gamma$ -Muurolene	0.5994
33	27.2883	Benzene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl-	0.2362
34	27.4326	Naphthalene, decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethenyl)-, [4aR-(4a. $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a. $\beta$ .)]-	0.5618
35	27.5625	Bicyclo[3.1.1]hept-2-ene, 2,6-dimethyl-6-(4-methyl-3-pentenyl)-	1.5517
36	27.6419	Naphthalene, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-4a,8-dimethyl-2-(1-methylethenyl)-, [2R-(2. $\alpha$ ,4a. $\alpha$ ,8a. $\beta$ .)]-	0.6925
37	27.7501	1H-Cyclopropa[a]naphthalene, 1a,2,3,3a,4,5,6,7b-octahydro-1,1,3a,7-tetramethyl-, [1aR-(1a. $\alpha$ ,3a. $\alpha$ ,7b $\alpha$ .)]-	0.7181
38	27.9160	$\beta$ -Bisabolene	0.8254
39	28.1036	(Z)-1-Methyl-4-(6-methylhept-5-en-2-ylidene)cyclohex-1-ene	1.7130
40	28.2552	1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-	1.3079
41	28.3129	1-Isopropyl-4,7-dimethyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydronaphthalene	2.4978
42	28.4428	Quinoline, 2,4-dimethyl-	0.1134
43	28.6592	1H-Cyclopropa[a]naphthalene, 1a,2,3,3a,4,5,6,7b-octahydro-1,1,3a,7-tetramethyl-, [1aR-(1a. $\alpha$ ,3a. $\alpha$ ,7b. $\alpha$ .)]-	0.5044
44	28.7530	Tricyclo[4.4.0.0(2,7)]dec-8-ene-3-methanol, . $\alpha$ , $\alpha$ ,6,8-tetramethyl-, stereoisomer	0.9498
45	29.0489	Benzene, 1,2,3-trimethoxy-5-(2-propenyl)-	0.4063
46	29.1643	2H-3,9a-Methano-1-benzoxepin, octahydro-2,2,5a,9-tetramethyl-, [3R-(3 $\alpha$ ,5a. $\alpha$ ,9. $\alpha$ ,9a $\alpha$ .)]-	2.2276
47	29.2220	1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, (E)-	0.5084
48	29.7127	3,4-Pyridinediamine	2.6286

49	29.8209	3,5,11-Eudesmatriene	0.0449
18 - кестенің жалғасы			
1	2	3	4
50	30.0229	1H-3a,7-Methanoazulene, 2,3,6,7,8,8a-hexahydro-1,4,9,9-tetramethyl-, (1.α.,3a.α.,7.α.,8a.β.)-	0.1453
51	30.4558	Naphthalene, 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-	0.3444
52	30.5424	3,5,11-Eudesmatriene	0.0576
53	30.6723	2-Naphthalenemethanol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-.α.,.α.,4a,8-tetramethyl-, [2R-(2.α.,4a.β.,8.β.)]-	0.0315
54	30.7877	Nerolidol	0.3298
55	30.8743	1H-Cyclopropa[a]naphthalene, 1a,2,3,3a,4,5,6,7b-octahydro-1,1,3a,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.α.,3a.α.,7b.α.)]-	0.2365
56	31.0691	Bicyclo[4.4.0]dec-1-ene, 2-isopropyl-5-methyl-9-methylene-	0.2515
57	31.1990	γ Muurolene	0.0605
58	31.3072	2-(4a,8-Dimethyl-2,3,4,5,6,8a-hexahydro-1H-naphthalen-2-yl)propan-2-ol	0.3205
59	31.3722	2-Naphthalenemethanol, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-.α.,.α.,4a,8-tetramethyl-, [2R-(2.α.,4a.α.,8a.β.)]-	0.4123
60	31.6752	1,4-Methano-1H-indene, octahydro-1,7a-dimethyl-4-(1-methylethenyl)-, [1S-(1α,3a.β.,4α,7a.β.)]-	0.1097
61	31.8556	Naphthalene, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-4a,8-dimethyl-2-(1-methylethenyl)-, [2R-(2α,4a.α,8a.β.)]-	0.2250
62	31.9638	Apiol	0.4025
63	32.6493	6,10-Dodecadien-1-yn-3-ol, 3,7,11-trimethyl-	0.1032
64	37.5557	n-Hexadecanoic acid	0.6682

ГХ–МС талдауы Agilent 5975 GC-MSD жүйесімен (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, АҚШ) жүргізілді. Тасымалдаушы газ ретінде гелий (0,8 мл/мин) қолданылып, Agilent Innovax FSC капиллярлы колонкасы пайдаланылды (ұзындығы - 60 м, диаметрі - 0,25 мм, қабықша қалыңдығы - 0,25 мкм).

Газды хроматографтың термостатының температурасы бастапқыда 60 °С деңгейінде 10 минут сақталып, одан кейін 220 °С-қа дейін 4 °С/мин жылдамдықпен көтерілді, бұл температура 10 минут бойы ұсталды. Кейін температура 1 °С/мин жылдамдықпен 240 °С-қа дейін арттырылды. Ағынды бөлу коэффициенті 40:1 болды, инжектордың температурасы 250 °С-ты құрады. Масс-спектрлер 70 эВ иондану энергиясында, 35-тен 450 m/z дейінгі масса диапазонында тіркелді.

Компоненттердің шығу (элюциялану) тәртібін белгілеу үшін ГХ-МС жүйесінде ағын ЖИД және МС детекторларына бөлініп, үлгі бір реттік енгізу

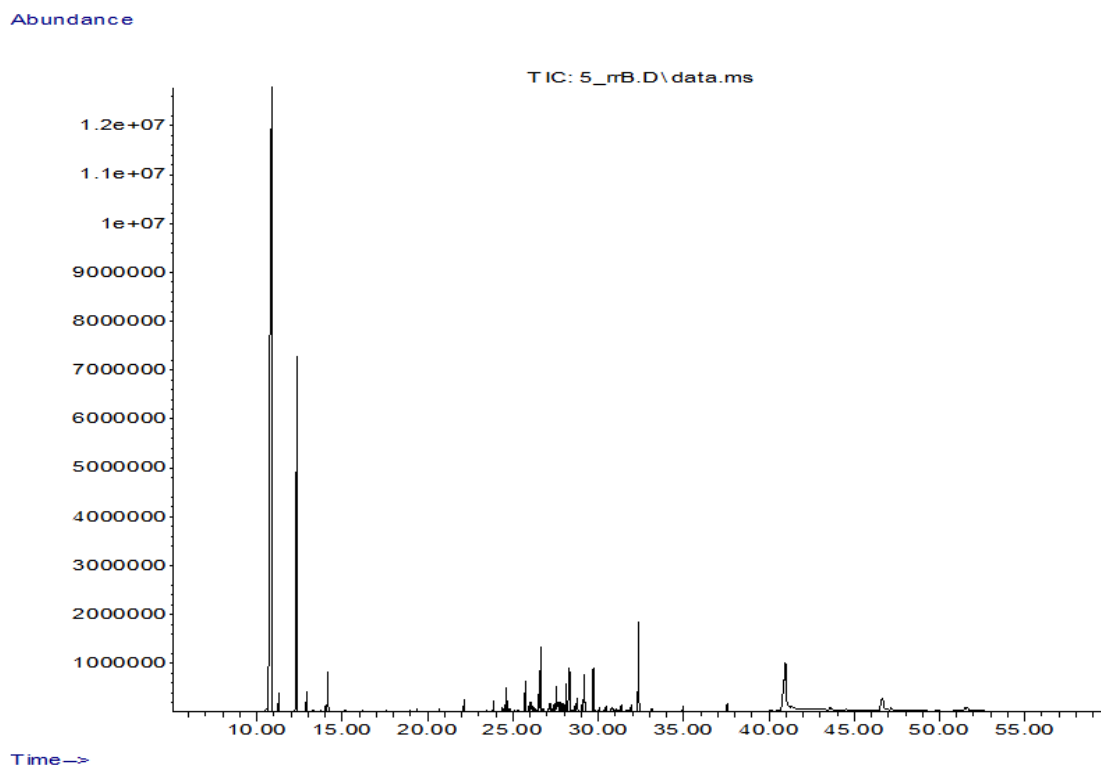
арқылы сол колонкада және идентикалық талдау шарттарында зерттелді. ЖИД температурасы 300 °C болды.

Эфир майының компоненттері коинъекция әдісімен идентификацияланды, яғни стандарттармен салыстыру арқылы (егер бұл мүмкін болса), олар коммерциялық түрде сатып алынған немесе табиғи көздерден алынған. Сонымен қатар, қосылыстардың идентификациясы олардың масс-спектрлерін Wiley GC/MS кітапханасы (Wiley, Нью-Йорк, АҚШ), MassFinder 4.0 бағдарламалық жасақтамасы (Dr. Hochmuth Scientific Consulting, Гамбург, Германия), Adams кітапханасы және NIST дерекқоры арқылы салыстыру арқылы жүргізілді [127].

Қосымша түрде идентификация «Башердің эфир майы компоненттерінің кітапханасы» деп аталатын ішкі дерекқорды пайдалану арқылы расталды. Бұл кітапхана сол жабдықта және ұқсас жағдайларда таза қосылыстарға жүргізілген хроматографиялық талдаулар нәтижесінде жасақталған.

Сақталу коэффициенттерінің салыстырмалы индекстерін (RRI) анықтау үшін зерттелетін үлгілерге C<sub>8</sub>-C<sub>40</sub> қалыпты алкандардың стандартты ерітіндісі (Fluka, Букс, Швейцария) қосылды.

Бөлінген қосылыстардың салыстырмалы пайыздық мөлшері ЖИД арқылы алынған хроматограммалар негізінде есептелді [128].



Сурет 22 - *Ferula songarica* эфир майының хроматограммасы

*Ferula songarica* эфир майының негізгі компоненттері:  $\alpha$ -Pinene-32%, Cyclohexene, (E)-.beta.-Famesene-3,65%.

***Ferula songarica* эфир майының фармакопоялық параметрлерін анықтау**

*Ferula songarica* эфир майының фармакопоялық сипаттамалары ҚР МФ I, Т. 1, 2.8-бөлім әдістеріне сәйкес зерттелді.

*Сипаттамасы.* Қылқан жапырақты ағашқа тән иісі бар, ақшыл түсті, жылжымалы мөлдір сұйықтық. (ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8)

*Эфир майларының этанолдағы ерігіштігі.* Май 96% этанолда жақсы ериді.

*Салыстырмалы тығыздығы.* 0,910 г/см<sup>3</sup>-0,915 г/см<sup>3</sup>. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.5.

*Сыну көрсеткіші.* 1.422. ҚР МФ, I т. 1, 2.2.6.

*Эфир майының құрамындағы су.* Анықталмады ҚР МФ, I т. 1, 2.8.5

*Микробиологиялық тазалығы.* ҚР МФ, I т. 1, 2.6.12, 2.6.13.

*α-пиненді сандық анықтау.* ҚР МФ, I т. 1, 2.8.11, 2.2.28.

#### **4.2 *Ferula songarica* жер асты бөлігінен эфир майын алудың технологиясын жасау**

Эфир майын алу гидродистилляция әдісімен Клевенджер аппараты арқылы жүзеге асырылды: 50 г ұсақталған өсімдік шикізаты айдау колбасына салынып, 500 мл тазартылған су қосылды, жүйе аппаратқа жалғанып, су моншасы бар электрлік қыздырғышта айдау жүргізілді.

Эфир майының бөлінген көлемін нақты анықтау үшін градуирленген қабылдағышқа гексан қосылды.

Эфир майын айдау 2-2,5 сағат бойы жүргізілді. Айдаудың басталуы алғашқы дистиллят тамшыларының пайда болу сәтімен белгіленді. Айдау жылдамдығы минутына 45-50 тамшыдан аспауы тиіс

Айдау үдерісі аяқталуға 15 минут қалғанда эфир майының тоңазытқыштың ішкі қабырғаларында конденсацияланған тамшыларын толық жинау мақсатында тоңазытқышқа су беру тоқтатылып, оның қызуына мүмкіндік берілді. Айдау аяқталғаннан кейін қабылдағыштағы эфир майы алынып, аппарат арқылы қосымша 30 минут бойы бу өткізілді. Алынған эфир майы бөлгіш воронка көмегімен сулы фазадан ажыратылып, сусыз натрий сульфаты үстінде кептірілді. Кептірілген май 4 °С-тан аспайтын температурада тоңазытқышта сақталды..

*Ferula songarica* жер асты бөлігінен эфир майын алудың технологиялық сызбасы 23-суретте келтірілген.

*Технологиялық процестің сипаттамасы*

1. Өсімдік шикізатын бастапқы дайындау.

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігі қажетті мөлшерде өлшеу құралдарының көмегімен анықталып алынды.

2. Өсімдік шикізатын ұсақтау кезеңі. Шикізатты елеу.

Өлшенген 50 г *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігі секатордың көмегімен 2-3 мм-ге дейін ұсақталды. Ұсақталған *Ferula songarica* өсімдігінің тамырлары електен өткізілді.

3. Өсімдік шикізатын қондырғыға салу және су буымен айдау.

Біртекті еленген *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігі дөңгелек түпті колбаға орналастырылды, 500 мл тазартылған су қосылды. Дайындалған коспа Клевенджер аппаратына қосылып, эфир майын айдау 2,5 сағат бойы жүргізілді. Айдау кезінде тамшының қарқыны минутына 45-50-ден аспауы қамтамасыз етілді. Айдау аяқталуына шамамен 15 минут қалған кезде, колбаның ішкі қабырғаларында қалған эфир майының қабылдағышқа толық түсуін оңтайландыру мақсатында судың салқындатқыш жүйесі арқылы берілуі тоқтатылды.

#### 4. Эфир майын Клевенджер қондырғысы көмегімен бөліп алу.

Айдау процесі аяқталғаннан кейін эфир майы қабылдағыштан бөлгіш воронка арқылы ағызылады. Жиналған май сусыз натрий сульфатымен кептіріліп, ылғалды компоненттер толық алынғаннан кейін таза эфир майы бөлініп алынды.

#### 5. Сақтауға арналған құтыларды дайындау және тазалау.

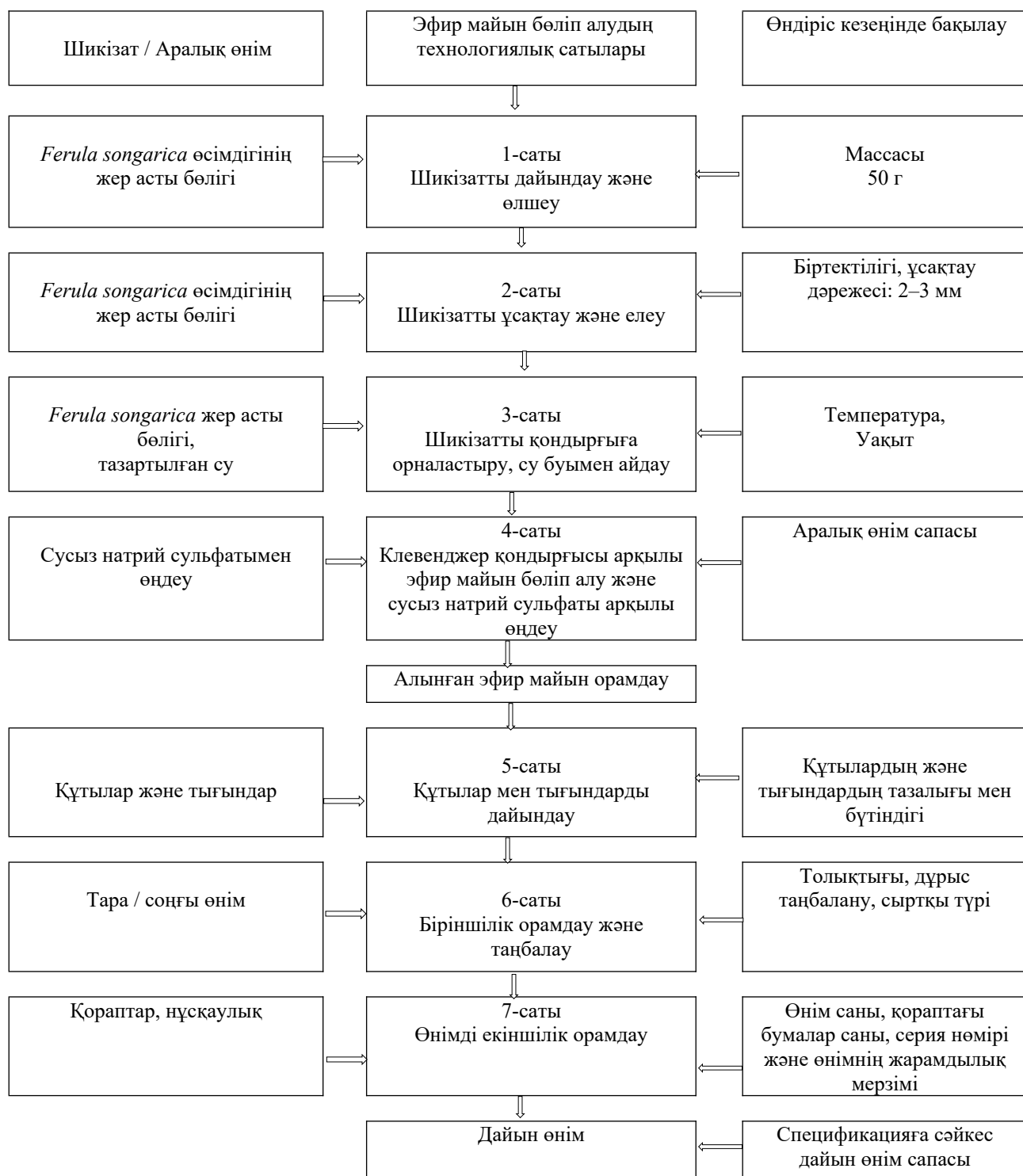
Сақтау үшін қолданылатын шыны құтыларды механикалық және сыртқы ластанулардан арылту мақсатында алдымен ағынды сумен шаю жүргізіледі. Кейін құтыларды 50-60°C температурадағы сумен бірнеше рет жуып, тағы да бірнеше рет шайылады. Құтылардың тазалығы визуалды тексеру арқылы бағаланып, бөгде қоспалардың жоқтығы мен сумен біркелкі шайылғандығы анықталады.

#### 6. Біріншілік орамдау және таңбалау кезеңі.

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен алынған эфир майы 5 мл сыйымдылықтағы қоңыр түсті шыны құтыларға қажетті көлемде құйылады. Таңбалау барысында құтыларда өндіруші ел, өндірген кәсіпорынның атауы және тауарлық белгісі, эфир майының атауы, көлемі, сақталу шарттары, дайындалған күні мен жарамдылық мерзімі міндетті түрде көрсетіледі.

#### 7. Өнімді екіншілік орамдау кезеңі.

Эфир майымен толтырылған құтылар қораптарға орналастырылады. Әр қорапқа қосымша қорғаушы парақ қойылып, заттаңбада серия нөмірі және эфир майының жарамдылық мерзімі көрсетіледі.



Сурет 23 - *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен эфир майын алудың технологиялық сызбасы

#### 4.3 *Ferula songarica* эфир майының сапа спецификациясын және сақтау мерзімін белгілеу

Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясы (ҚР МФ), ЕАЭО Фармакопеялық мақаласы және ҚР ДСМ-нің 2021 жылғы 16 ақпандағы №ҚР

ДСМ-20 бұйрығына («Дәрілік заттарды сараптау кезінде өндіруші әзірлеген және мемлекеттік сараптамалық ұйыммен келісілген дәрілік заттардың сапасына арналған нормативтік құжатты бекіту қағидаларын бекіту туралы») сәйкес *Ferula songarica* дәрілік өсімдік шикізатынан алынған эфир майының сапа критерийлері мен көрсеткіштердің рұқсат етілген нормалары анықталды (19 кесте).

Кесте 19 - *Ferula songarica* эфир майының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары (Рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістері
Сипаттамасы	Ақшыл түсті, мөлдір, қылқан ағашына тән иісі бар, жылжымалы, мөлдір сұйықтық	Көрнекі түрде. ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8
Эфир майының ерігіштігі	96% этанолда еріді	ҚР МФ, I т. 1, 2.8.10
Салыстырмалы тығыздығы	0,910 г/см <sup>3</sup> -0,915 г/см <sup>3</sup>	ҚР МФ, I т. 1, 2.2.5
Сыну көрсеткіші	1,422	ҚР МФ, I т. 1, 2.2.6
Кептіру кезіндегі масса жоғалту	7,0 %-дан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Ауыр металдар	0,1 %-дан артық емес	ҚР МФ I т., 2.4.,8 А әдісі
Эфир майының құрамындағы су	Анықталмады	ҚР МФ, I т. 1, 2.8.5
Микробиологиялық тазалығы	Дәрілік құралдың 1 мл құрамында аэробты бактериялар мен зендердің 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес. 1 г дәрілік құралда <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді.	ҚР МФ, I т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау: α-пинен	32% кем емес	ҚР МФ т.1, 2.2.28
Орау	5 мл шыны құтыларға құйылды	НҚ сәйкес
Таңбалау	Қаптамада эфир майының атауы, шығарылу күні, жарамдылық мерзімі, серия нөмірі, концентрациясы, салмағы, қолдану әдісі, сақтау шарттары, ескерту жапсырмалары жазылды.	ҚР ДСМ 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттарына сәйкес	ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау	Температурасы (+25°C), салыстырмалы ылғалдылығы 60±5% аспайтын, құрғақ және жарықтан қорғалған жерде	ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау мерзімі	12 ай	НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық белсенділігі	Зеңге қарсы әсер	НҚ сәйкес

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы №ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына («Дәрілік заттарды өндіруші жүзеге асыратын тұрақтылықты зерттеу, сақтау мерзімін белгілеу және дәрілік заттарға қайталап бақылау жүргізу қағидаларын бекіту туралы») сәйкес, *Ferula songarica* эфир майының тұрақтылығын зерттеу ұзақ мерзімді сынақ әдісімен жүргізілді.

Эфир майының ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеу барысында (12 ай) температура  $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$  және салыстырмалы ылғалдылық  $(60\pm 5)\%$  жағдайында сапалық және сандық көрсеткіштері, сондай-ақ микробиологиялық тазалығы белгіленген шектерде сақталды. Сапа көрсеткіштерінің айтарлықтай өзгерістері байқалған жоқ.

*Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майының тұрақтылығын сынау нәтижелері 20-кестеде келтірілген. Негізгі сапа көрсеткіштері бойынша серияны бақылау жиілігі: 0, 3, 6, 9, 12, 18 ай.

Эфир майының тұрақтылығын зерттеу жұмыстары қазіргі уақытта жалғасуда.

Кесте 20 - *Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майының сақтау мерзімін белгілеу

Орау: 5 мл шыны құтыға құйылды Сынақтың басталу мерзімі: 10.2022 ж Сынақтың аяқталу мерзімі: 10.2024ж										Кезең: 01,02
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалары	Бақылау кезеңдері, ай						24
				0	3	6	9	12	18	
Сипаттамасы	Температура (25±2°C); Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	Көрнекі түрде. ҚР МФ, I т. 1, 2.8.8	Ақшыл түсті, мөлдір, қылқан жапырақты ағашқа тән иісі бар, жылжымалы, мөлдір сұйықтық	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	Зерттеу жұмыстары жалғасуда
Иісі		ҚР МФ, I т., 2.8.8	Қылқан жапырақты ағашқа тән иісі бар	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	
Ерігіштігі		ҚР МФ, I т. 1, 2.8.10	96% этанолда ереді	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	
Микробиологиялық тазалығы		ЕАЭО Ф 2.3.1.4 ҚР МФ, I т., 2.6.12, 2.6.13	Препараттың 1 мл құрамында аэробты бактериялар мен зендердің 100-ден артық емес, энтеробактериялардың 10-нан артық емес 1 г препаратта <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> бактерияларының болуына жол берілмейді.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	
Сандық анықтау: α-пинен		ҚР МФ т.1, 2.2.28	32 % кем емес	32%	33%	33%	34%	34%	33%	
				33%	33%	35%	34%	34%	33%	
				32%	32%	34%	33%	33%	32%	

## Төртінші тарау бойынша қорытынды

Төртінші тарауда *Ferula songarica* жер асты бөлігінен эфир майын алу, оның химиялық құрамын зерттеу, жер асты бөлігінен эфир майын алудың технологиясын әзірлеу, сондай-ақ сапа спецификациясын жасау және сақтау мерзімін негіздеу бойынша кешенді зерттеулер жүргізілді.

Газды хроматография–масс-спектрометрия (ГХ–МС) әдісімен жүргізілген зерттеулер *Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майының көпкомпонентті химиялық құрамын анықтауға мүмкіндік берді. Анықталған компоненттік құрам *Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майының микробқа және зеңге қарсы бағыттағы биологиялық белсенділігіне ғылыми негіз береді.

*Ferula songarica* жер асты бөлігінен эфир майын алудың технологиясы жасалынды.

Алынған нәтижелер негізінде *Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майының сапа спецификациясы әзірленді.

Алынған нәтижелер эфир майын әрі қарай зеңге қарсы жұмсақ дәрілік форма әзірлеуде белсенді фармацевтикалық субстанция ретінде пайдаланудың ғылыми негізін қалады.

Эфир майының тұрақтылығын зерттеу жұмыстары қазіргі уақытта жалғасуда.

## **5 FERULA SONGARICA ЖЕР АСТЫ БӨЛІГІНІҢ ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕ ЖҰМСАҚ ДӘРІЛІК ЗАТТЫҢ ҚҰРАМЫН , ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ**

### **5.1 *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі гельдің құрамын таңдау**

Әлемде өсімдік тектес дәрілік құралдарға қызығушылық артып келеді, олардың құрамында көбінесе биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) теңдестірілген кешені болады, олар аллергиялық, тітіркендіргіш әсер туғызбайды және әртүрлі ауруларда жоғары емдік әсерге ие [129]. Синтетикалық дәрілік құралдардан айырмашылығы, өсімдік тектес дәрілік құралдарды қолдану жанама әсерлерді, соның ішінде микроорганизмдердің резистентті штамдарының пайда болуын тудырмайды, бұл әсіресе созылмалы жараларды емдеу кезінде, қабыну процестерімен бірге болған жағдайларда маңызды [130].

Гельдің құрамын әзірлеу барысында, ең алдымен, гель тұзушілер, еріткіштер, консерванттар және рН реттегіштер сияқты көмекші заттардың негізгі топтарын анықтау қажет [131]. Қазіргі уақытта жоғары сапалы гель тұзуші агенттер ретінде қолданылатын табиғи заттардың кең ауқымы белгілі. Метилцеллюлоза мен полоксамерлер суық суда жақсы ерігіштігімен сипатталады. Ал карбомерлер, трагакант және гумин қышқылдары жылы сумен әрекеттесу кезінде жақсы технологиялық қасиеттері бар гельдік жүйелер түзеді [132].

#### **Гель құрамын таңдау**

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ базасында гидродистилляция әдісімен алынған эфир майын енгізу арқылы гельдің фармацевтикалық құрамын әзірлеу бағытында зерттеулер жүргізілді. Модельдік концентрация 3 % құрап, эфир майының тәжірибе жүзінде дәлелденген емдік қасиеттеріне сәйкес келді.

Гельдердің фармакологиялық белсенділігі көбінесе гель негізінің дұрыс таңдалуына байланысты, өйткені дәл осы негіз дәрілік құралдың геледен босап шығу жылдамдығы мен толықтығына әсер етеді. Сол себепті гель түзетін негіз ретінде қолданылатын компоненттерді дұрыс таңдау - маңызды міндеттердің бірі болды [133]. Бұл компоненттер липофильді немесе гидрофильді сипатта болуы мүмкін және олар аллергиялық реакциялар мен тері тітіркенуін тудырмауы, сонымен қатар дәрілік заттың тиімді босап шығуын қамтамасыз етуі тиіс. Біз гидрофильді сипаттағы 20 модельдік гель жасадық. Алынған гельдердің алдын ала визуалды бағасы келесі критерийлерге сәйкес келмеген үлгілерді алып тастауға мүмкіндік берді: сыртқы көрінісі, консистенциясы, біртектілігі. Нәтижесінде келесі зерттеулер үшін карбопол-940 қолданылған 5 үлгі және натрий карбоксиметилцеллюлозасы (Na-КМЦ) қолданылған 5 үлгі таңдап алынды. Барлық қосымша заттардың сандық мөлшері әдеби шолу және эмпирикалық тәсіл негізінде таңдалды.

Таңдалған барлық гель негіздері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы мен Еуразиялық экономикалық одақтың фармакопеясына сәйкес гелидер дайындауға қойылатын талаптарға толық сай келді.

***Na-КМЦ негізінде гель дәрілік түрін жасау құрамын негіздеу және технологиясын дайындау.***

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) дәрілік гелидерге бірнеше себептермен қосылады, оның ішінде:

Гель түзуші: Na-КМЦ қоюландырғыш қасиеттерге ие, бұл гелидің консистенциясын реттеуге мүмкіндік береді. Бұл оны теріге жағуға ыңғайлы етеді және препараттың орнында ұзақ уақыт тұруына көмектеседі.

Тұрақтандырғыш: Na-КМЦ гелидің пішіні мен құрылымын тұрақтандырып, оның бөлшектенуін және белсенді ингредиенттердің шөгуін болдырмайды, бұл препараттың сақталу мерзімін және тиімділігін арттырады.

Адгезияны жақсарту: Na-КМЦ өз қасиеттері арқасында гелидің теріге жақсы жабысып, белсенді заттардың әсерін тиімді және ұзақ уақытқа қамтамасыз етеді.

Гидрофильді қасиеттері: Na-КМЦ жоғары су ұстау қабілетіне ие, бұл препараттағы ылғалдылық деңгейін сақтау мен оның майлағыш және ылғалдандырғыш қасиеттерін жақсартуға көмектеседі.

Белсенді заттардың бөлінуін басқару: Кейбір жағдайларда, Na-КМЦ гелиден белсенді заттардың бөліну жылдамдығын бақылау үшін қолданыла алады, бұл дәрілік әсердің ұзаққа созылуы үшін маңызды.

Қауіпсіздік пен үйлесімділік: Na-КМЦ қауіпсіз және жақсы көтерілетін компонент болып табылады, сондықтан оны фармацевтикалық және косметикалық өнімдерде қолдануға болады [134].

Гель түріндегі дәрілік форманы әзірлеу процесі бірнеше негізгі кезеңдерді қамтиды:

Na-КМЦ еріту: Суды шамамен 40 - 50°C дейін қыздырып, оған Na-КМЦ біртіндеп қосылады, біркелкі масса алу үшін жақсылап араластырылады. Түйіршіктер болмауы үшін еріту процесі баяу және кезең-кезеңмен жүргізіледі.

pH реттеу: Na-КМЦ толық ерігеннен кейін, оның тұтқырлығы мен құрылымын қажетті деңгейге жеткізу үшін ерітіндіге NaOH бейтараптандырғышы қосылады. Бұл гелидің оңтайлы pH мәнін (5-7) қамтамасыз ету үшін маңызды қадам.

Белсенді заттарды қосу: Гель түзілгеннен кейін оған белсенді зат - эфир майы қосылады. Эфир майы гелидің бүкіл массасына біркелкі таратылады, бұл оның тиімді жергілікті әсерін қамтамасыз етеді.

Консервациялау: Микроорганизмдердің өсуін болдырмау үшін гелиге бензил спирті консервант ретінде қосылады.

Кесте 21 - Na-КМЦ негізіндегі зеңге қарсы гелидің құрамы:

Компоненттер	Атқаратын қызметі	Эфир майы және қосалқы заттардың сандық құрамы, г				
		FS1	FS2	FS 3	FS 4	FS 5
1	2	3	4	5	6	7

Эфир майы(г)	Әрекет етуші зат	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Na-КМЦ (г)	Гель түзуші	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

## 21 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Глицерин (г)	Пластификатор	1,0	1,5	2	2,5	3
10%NaOH	Қышқылдылықты реттеуші	2,5	1,5	2	0,5	1
Твин 80 (г)	Эмульгатор	1	3	1,5	1,2	1,8
Бензил спирті	Консервант	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Тазартылған су	Еріткіш	100	100	100	100	100

## Кесте 22 - Композицияларды визуалды бағалау

Сыртқы түрі	№1	№2	№3	№4	№5
	Ақшыл біртекті емес гель	Ақшыл біртекті емес гель	Біртекті ақшыл гель	Біртекті ақшыл гель	Біртекті ақшыл гель

## Кесте 23 - Құрамдарды тұрақтылық бойынша бағалау

24 сағ кейінгі тұрақтылығы	№1	№2	№3	№4	№5
	Жентектеліп қалды, тұрақты емес	Жентектеліп қалды, тұрақты емес	Көбіктенген, тұрақты емес	<b>Тұтқыр, тұрақты, мақұлданды</b>	Тығыздау, тұрақты емес

23-кестеде берілген мәліметтерге сәйкес № 1, 2, 3 және 5 модельдік үлгілер коллоидтық тұрақтылықты бағалау барысында тұрақсыздық пен төмен икемділік көрсеткендіктен, зерттеу аясынан шығарылды және оларға әрі қарай талдау жүргізілген жоқ.

Сондықтан жұмсақ дәрілік форма талаптарына (біртектілік, тұрақтылық, рН) сәйкес келетін №4 композиция ең оңтайлысы ретінде таңдалды. Қосымша зерттеулер дәл осы үлгімен жүргізілді.

### ***Карбопол негізіндегі гельдік дәрілік форманың құрамын негіздеу және технологиясын әзірлеу***

Карбопол негізіндегі гельдің құрамы мен ерекшеліктері:

Карбопол - гельдің қажетті тұтқырлығы мен құрылымын қамтамасыз ететін негізгі қоюландырғыш және тұрақтандырғыш.

Су (еріткіш) - барлық белсенді заттарды ерітуге арналған негізгі компонент. Ол белсенді заттардың тасымалдаушысы ретінде әрекет етеді және қажетті консистенцияға қол жеткізуге көмектеседі.

Натрий гидроксиді (NaOH) - рН деңгейін реттеу үшін қолданылады. Карбопол гель түзуі үшін сілтілік орта қажет, сол себепті NaOH арқылы бейтараптандыру жүргізіледі.

Жергілікті әсер етуі - гель белсенді заттарды қабыну не зақымдалған аймаққа дәл жеткізеді, бұл тезірек және тиімді емдеуді қамтамасыз етеді.

Белсенді заттың бөлінуін бақылау - карбопол негізіндегі гельдер белсенді заттардың баяу және ұзақ уақыт бойы бөлінуін қамтамасыз етеді.

Тұрақтылық - карбопол гельдің тұрақты құрылымын қамтамасыз етіп, компоненттердің бөлінуіне және шөгуіне жол бермейді.

Қолайлылығы - гельдер жағымды текстураға ие, тез сіңеді және із қалдырмайды, бұл оны қолдануды ыңғайлы етеді [135].

Кесте 24 - Карбопол негізіндегі зеңге қарсы гельдің құрамы

Компоненттер	Атқаратын Қызметі	Карбопол 940 негізіндегі гель үлгілерінің құрамы				
		FS1	FS2	FS 3	FS 4	FS 5
<i>Ferula songarica</i> Эфир майы (г)	Әрекет етуші Зат	3	3	3	3	3
Карбопол -940 (г)	Гель түзуші	2.0	1.5	1.5	2.0	2.0
Глицерин (мл)	Пластификатор	2.0	-	2.0	-	2.0
10% NaOH (мл)	Қышқылдылықты реттеуші	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Твин 80 (мл)	Эмульгатор	1.0	1.5	1.5	2.0	2.0
Бензил спирті	Консервант	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Тазартылған су	Еріткіш	100-ге дейін	100-ге дейін	100-ге дейін	100-ге дейін	100-ге дейін

Кесте 25 - Композицияларды визуалды бағалау

Сыртқы түрі	№1	№2	№3	№4	№5
	Біртекті ақшыл гель	Ақшыл біртекті емес гель	Біртекті ақшыл гель	Ақшыл біртекті емес гель	Біртекті ақшыл гель

Кесте 26 - Құрамдарды тұрақтылық бойынша бағалау

24 сағ кейінгі тұрақтылығы	№1	№2	№3	№4	№5
	Жентектеліп қалды, тұрақсыз	Сұйық, тұрақсыз	Сұйық, тұрақсыз	Қабаттарға бөлінген, тұрақсыз	<b>Тұтқыр, тұрақты, мақұлданды</b>

26-кестеде берілген мәліметтерге сәйкес № 1, 2, 3 және 4 модельдік үлгілер коллоидтық тұрақтылықты бағалау барысында тұрақсыздық пен төмен икемділік

көрсеткендіктен, зерттеу аясынан шығарылды және оларға әрі қарай талдау жүргізілген жоқ.

Жұмсақ дәрілік формаға қойылатын негізгі талаптарға (біртектілік, тұрақтылық, рН көрсеткіші) сәйкес келетін ең тиімді композиция №5 үлгісі болып таңдалды. Қосымша зерттеулер дәл осы үлгімен жүргізілді.

**Таңдалған құрамдардың температураға тұрақтылығын анықтау**  
Термотұрақтылықты анықтау үшін зерттелген № 4 және № 5 құрамы бойынша әрбір 10,0 г гель тығыз қақпақпен жабылған пробиркаға орналастырылды, гелдің қабаты барынша тығыз және біркелкі болды. Бір топ пробиркаларды 24 сағат бойы 37 °С температурада термостатта, ал екінші топты -18 °С температурада мұздатқышта сақтап, кейін ерітті.

Термотұрақтылық сынақтарының нәтижелері бойынша № 4 құрамы таңдалды, ол 37 °С температурада термостатта және -18 °С температурада мұздатқышта да тұрақты болып шықты. № 5 құрамы термостатта инкубацияланғаннан кейін де, мұздатқышта сақталғаннан кейін де, ерітілгеннен кейін де бөлініп кетті.

***Гельдерден  $\alpha$ -пиненнің босап шығуын «агарға тікелей диффузия» әдісімен зерттеу.***

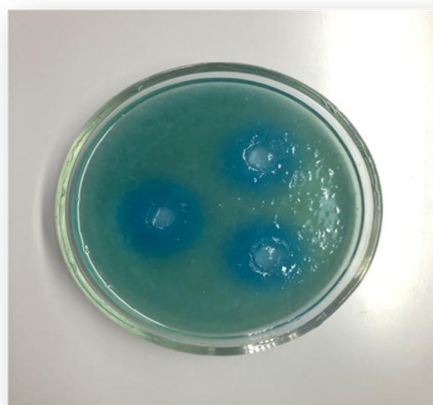
*2% агар ерітіндісін дайындау*

Бактериологиялық агардың дәл өлшенген мөлшері (2,00 г) 250 мл көлемдегі термиялық төзімді конусты колбаға салынып, үстіне 100 мл тазартылған су қосылды және үздіксіз араластыра отырып, қайнап тұрған су моншасында 10 - 15 минут бойы толық ерігенше қыздырылды. Содан кейін, ыстық агар ерітіндісіне 10 мл 0,1%-дық метилен көгі индикаторының ерітіндісі қосылып, ерітінді қою жасыл түске боялды. Ыстық агар бірден Петри табақшасына тең көлемде құйылып, тоңазытқышқа қойылып, желе түзілгенше суытылды.

Әсер етуші заттың майдан босап шығуын зерттеу термостатта 3 сағат бойы «агарға тікелей диффузия» әдісімен жүргізілді. Бояғыш компонент ретінде метилен көгі пайдаланылды, себебі  $\alpha$ -пинен босап шыққанда агарды қою көк түске бояйды. 2%-дық агар ерітіндісі дайындалып, Петри табақшаларына құйылды, бір сағат бойы салқындатылды, кейін диаметрі 8,5 мм болатын лункалар кесіліп, әртүрлі негіздегі *Ferula songarica*-ның жер асты бөлігінің эфир майына негізделген гельдерден 0,25 г мөлшерінде салынды. Зерттеу 36,6±0,2°С температурада 3 параллельде жүргізілді. Агардағы диффузия дәрежесі аймақтардың қою көк түске боялуы арқылы визуалды түрде бағаланды. Нәтиже 24,25-суретте көрсетілген.



А



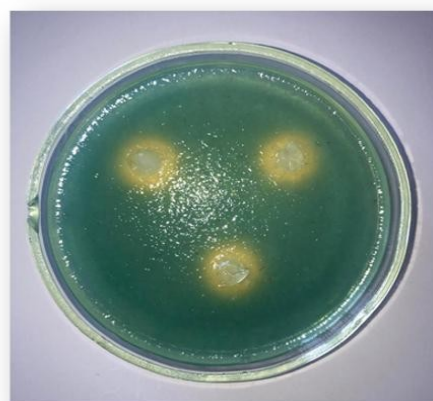
Б

А- Na-КМЦ негізіндегі гель; Б- Na-КМЦ негізіндегі гелдің сапалық реакциясы

Сурет 24 - «Агарға тікелей тікелей диффузия» әдісі бойынша №4 композициядан  $\alpha$ -пиненнің босап шығуын зерттеу



А



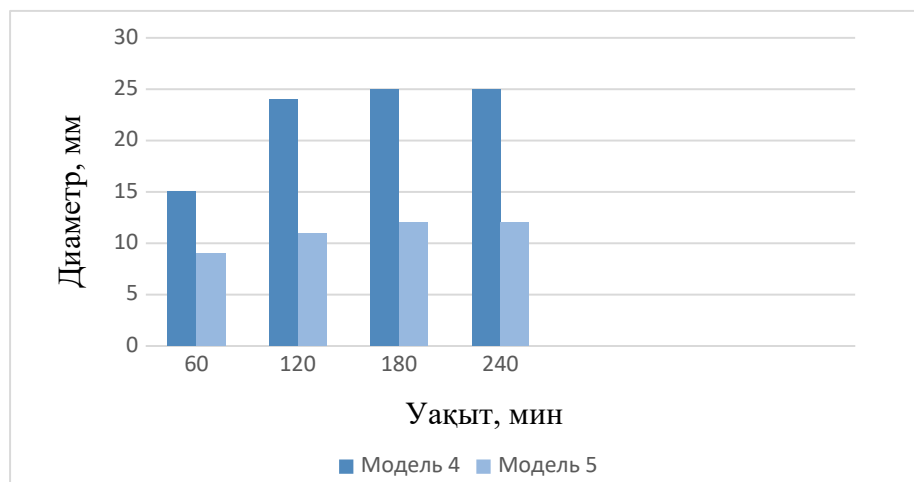
Б

А- Карбопол -940 негізіндегі гель; Б- Карбопол -940 негізіндегі гелдің сапалық реакциясы

Сурет 25 - «Агарға тікелей тікелей диффузия» әдісі бойынша №5 композициядан  $\alpha$ -пиненнің босап шығуын зерттеу

Гель композицияларынан әсер етуші заттың босап шығу кинетикасына жүргізілген тәжірибелер нәтижесінде Na-КМЦ негізіндегі № 4 гидрофильді негіздің биофармацевтикалық көрсеткіштері ең жоғары екендігі анықталды. Гель құрамынан  $\alpha$ -пиненнің босап шығу жылдамдығы таңдалған тасымалдаушының табиғатына тәуелді екені айқындалып, бұл құбылыс 28-суретте көрнекі түрде көрсетілген. Сәйкес кинетикалық қисықтардың сипаты тәжірибе басталған сәттен бастап төрт сағат бойы сызықтық заңдылықпен өзгеріп, алғашқы максимумға жетеді. № 4 негіз келесі ингредиенттерден тұрады: *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен гидродистилляция әдісімен алынған эфир майы – 3,0; Na-КМЦ – 1,5; глицерин – 3,5; натрий гидроксиді – 0,5; твин 80 – 1,2; бензил спирті – 0,3; тазартылған су – 100-ге дейін.

№ 5 негіз қанығу иығына жетіп, кейін бірқалыпты монотонды баяу өсу үрдісіне ие болады. № 5 негіз үшін белсенді ингредиенттің елеулі дәрежеде босап шығуы байқалмады. Аталған негіздің құрамы: эфир майы - 3,0; карбопол-940 - 2,0; глицерин - 2,0; твин-80 - 2,0; натрий гидроксиді - 2,0; бензил спирті - 0,3; тазартылған су - 100-ге дейін.



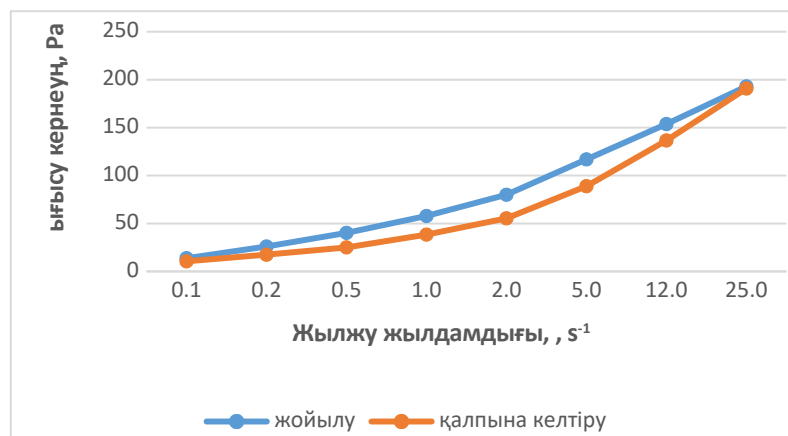
Сурет 26 - «Агарға тікелей диффузия» әдісімен гельдік композициялардан эфир майы негізінде жасалған гелдің босап шығу кинетикасы

Осылайша, босап шығу қарқындылығына негіздің табиғаты мен дәрілік форма дайындау әдістері сияқты белгілі факторлар әсер етеді. Эксперименттік зерттеулер нәтижесі бойынша №4 модель «агарға тікелей диффузия әдісімен»  $\alpha$ -пиненнің босап шығу кинетикасы жағынан ең жақсы көрсеткіштерге ие болды.

Осыған байланысты, гелдің оңтайлы құрамы ретінде №4 үлгі таңдалды. Жүргізілген кешенді фитохимиялық және технологиялық зерттеулер нәтижесінде келесі құрам ұсынылды және негізделді: *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен гидродистилляция әдісімен алынған эфир майы - 3,0; Na-КМЦ - 1,5; глицерин - 2,5; натрий гидроксиді - 0,5; твин 80 - 1,2; бензил спирті - 0,3; тазартылған су - 100 дейін.

## 5.2 *Ferula songarica* шөбінің эфир майы негізіндегі гелдің реологиялық қасиеттерін анықтау

Реологиялық қасиеттері гелдің ағуын, теріге оңай жайылуын, белсенді заттардың босауын, терапевтік тиімділігін және препараттың сақтау кезінде тұрақтылығын бағалауға мүмкіндік береді. Зерттеулер үздіксіз құрылымның бұзылу әдісімен жүргізілді. Жұмыс ( $20 \pm 2$ ) °C температурада, төменгі және жоғары қысым градиенттері жағдайында, Brookfield NDJ-1F ротациялық вискозиметрі арқылы орындалды. Эфир майы бар гелдің тиксотропты қасиеттерін бағалау мақсатында қиысу жылдамдығы градиенті мен жанама кернеу арасындағы тәуелділікке сәйкес графиктер құрастырылды (27 - сурет) [136-138].



Сурет 27 - *Ferula songarica* эфир майы негізіндегі деформация кинетикасының реограммасы (үлгі №4)

Жүйе бірден аға бастамайды: аз жылжу жылдамдықтарында оның ең жоғары беріктігі байқалады. Гель құрылымы аздап бұзылғаннан кейін қайта қалпына келеді. Жылжу жылдамдығы артқан сайын жүйе деформацияланып, гель аға бастайды. Қысым біртіндеп азайған кезде гель құрылымы қайта қалпына келу үрдісіне өтеді, алайда бұл процесс біраз кешеуілдейді. Жүйенің бұзылу сәтін сипаттайтын «жоғарғы» қисық пен оның қалпына келуін көрсететін «төменгі» қисықтың, сондай-ақ олардың арасындағы «гистерезис ілмегінің» болуы - гелдің тиксотроптық қасиетке ие екенін дәлелдейді. Гистерезис ілмегінің ауданы жүйенің құрылымдық-механикалық тұрақтылығын бағалауға мүмкіндік береді: бұл көрсеткіш неғұрлым аз болса, жүйе соғұрлым тұрақты деп есептеледі [139, 140].

Кесте 27 – *Ferula songarica* эфир майы қосылған гелдің оңтайлы құрамы

Компоненттер	Функционалдық белгіленуі	Эфир майы және көмекші заттардың сандық құрамы (г)	Нормативті құжат
Эфир майы (г)	Әрекет етуші зат	3,0	Сапа спецификациясы
Na-КМЦ (г)	Гель түзуші	1,5	USP/NF
Глицерин (г)	Пластификатор	2,5	ҚР МФ 1 т.
10% NaOH	Қышқылдылықты реттеуші	0,5	ҚР МФ 1 т.
Твин 80 (г)	Стабилизатор	1,2	ҚР МФ 1 т.
Бензил спирті	Консервант	0,3	ҚР МФ 1 т.
Тазартылған су (г)	Еріткіш	77,5	ҚР МФ 1 т.

Гельдің оңтайлы құрамын жасауда таңдалған Na-КМЦ (натрий карбоксиметилцеллюлоза) гель түзуші агенті бірқатар артықшылықтарға ие:

1. Жоғары тұтқырлық қасиеті – аз концентрацияда да қажетті консистенцияны қамтамасыз етеді.

2. Суда жақсы еруі – біркелкі, мөлдір немесе жартылай мөлдір гель түзуге мүмкіндік береді.
3. Биологиялық қауіпсіздігі – уытсыз, тітіркендіргіш әсері төмен, медицина және фармацевтикада қолдануға жарамды.
4. Биосәйкестілігі – теріге және шырышты қабықтарға үйлесімді.
5. Тұрақтандырғыш қасиеті – белсенді заттардың біркелкі таралуын қамтамасыз етеді және жүйенің тұрақтылығын арттырады.

### **5.3 *Ferula songarica* эфир майы негізіндегі гельді жасаудың технологиялық схемасы**

#### *Гель өндірісінің технологиялық сатылары*

Тиісті өндірістік тәжірибе (GMP) талаптарына сәйкес өндірістік үдеріс ең алдымен санитариялық дайындықтан басталады. Бұл кезеңге өндірістік аймақтарды желдету, дезинфекциялық ерітінділерді әзірлеу, өндіріс орындары мен жабдықтарды өңдеу, персоналды дайындау, арнайы технологиялық киімді әзірлеу, сондай-ақ тазартылған суды дайындау жұмыстары кіреді (сурет-28) [141].

1. *Шикізат және материалдарды дайындау.* *Ferula songarica* эфир майы, натрий карбоксиметилцеллюлоза, 10% NaOH ерітіндісі, глицерин, твин-80, бензил спирті, тазартылған суды өлшеу.

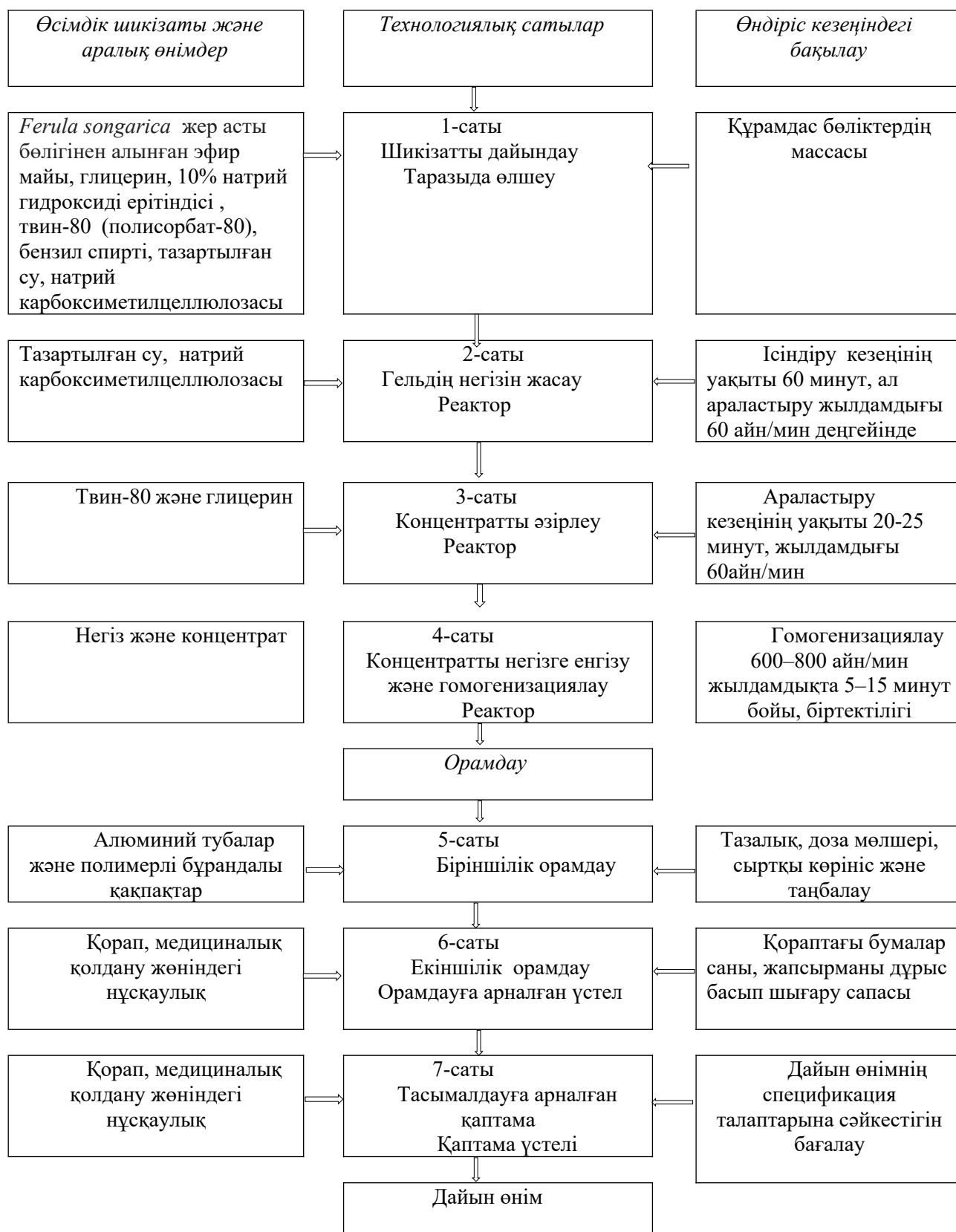
2. *Гельге арналған негізді дайындау.* Реакторға алдын ала есептелген мөлшердің 60% көлемінде тазартылған су енгізілді. Араластырғыштың жұмыс істеу жылдамдығы кемінде 60 айн/мин деңгейінде қамтамасыз етілді. Тазартылған суға натрий карбоксиметилцеллюлоза біртіндеп қосылып, қоспа 25 минут бойы араластырылды, ары қарай гельдің толық ісінуі үшін 60 минутқа қалдырылып, баяу араластыру режимінде 10% натрий гидроксиді (NaOH) ерітіндісі рН көрсеткіші 6,5–7,5 аралығына жеткенге дейін енгізілді. Дайын масса алынғаннан соң оның біркелкілігі және механикалық қоспалардың болмауы бақылаудан өткізілді.

3. *Концентратты дайындау.* *Ferula songarica* эфир майы тұрақтандырғыш твин- 80 ерітіндісіне қосылып, пластификатор ретінде қолданылатын глицеринмен араластырылды.

4. *Негізге концентратты енгізу, гомогенизациялау.* Дайын болған концентрат негізбен араластырылып (араластыру жылдамдығы 30 айн/мин). Гомогенизациялау 800-1000 айн/мин жылдамдығында жүргізілді. Дайын болған гельге есептелген мөлшердегі консервант бензил спирті (1%) қосылды. Біртекті масса алынғанға дейін қосымша гомогенизацияланды. Ақшыл түсті, қылқан жапырақты ағаштың иісі бар гель алынды.

5. *Орамдау, қаптау және таңбалау.* Дайын гель массасы бұрандалы полимерлі қақпағы бар ламинатталған тубаларға 30 г мөлшерінде құйылып, қапталды. Қаптама нормативтік құжаттарға (НҚ) сәйкес таңбаланды. Одан кейін тубалар картон қораптарға орналастырылып, олар да НҚ талаптарына сай таңбаланды. Дайын дәрілік түр үшін сапа көрсеткіштері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопееясының талаптары мен Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР

ДСМ-20 нормативтік құжатына сәйкес айқындалып, осының негізінде тиісті сапа спецификациясы қалыптастырылды [142, 143].



Сурет 28 - *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізінде жасалған гельді алудың технологиялық сызбанұсқасы

**5.4 *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізінде алынған гельдің сапа спецификациясын дайындау және сақтау мерзімін белгілеу**

*Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы гидродистилляция әдісі арқылы алынған гельдің сапалық көрсеткіштері және рұқсат етілген шекті мәндері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы, Еуразиялық экономикалық одақ фармакопеясы және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы негізінде анықталды (кесте 28).

Кесте 28 - *Ferula songarica* шөбінің жер асты бөлігінің эфир майы негізінде гельдің сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары (Рұқсат етілген шегі)	Сынақ әдістері
Сипаттамасы	Ақшыл, қылқан ағашқа тән иісі бар, гель тәрізді масса	ҚР МФ, 1 т., 571 б.
- $\alpha$ -пинен идентификациясы	Ванилин мен күкірт қышқылының қатысуымен жүргізілген сапалық реакция нәтижесінде күлгін түсті бояу байқалады	НҚ сәйкес сапалық реакция
pH	pH=5,5-5,8	ЕАЭО Ф, т.1, б.1, 2.1.2.3 ҚР МФ, т.1, 2.9.7
Гельдің біркелкілігі	Біркелкі	ЕАЭО Ф т.1, б.1, 2.1.9.10 ҚР МФ, т.1.
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта аэробты бактериялар мен зендердің (жалпы) мөлшері 10 <sup>2</sup> КОЕ-ден аспауы керек, энтеробактериялар - 10 КТБ-ден аспауы тиіс, ал <i>S. aureus</i> пен <i>P. aeruginosa</i> болмауы керек.	ҚР МФ, т. 1, 5.1.4, 2 категория
Сандық анықтау: $\alpha$ -пинен	0,9 %-кем емес	ҚР МФ 1т., 2.2.28
Қаптама ішіндегі массасы	30 г	ҚР НҚ сәйкес
Орамдау	30 г алюминий тубаларға орамдалды. Әр туба нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынды	МЕМСТ 2226-2013 сәйкес
Таңбалау	Қаптамада дәрілік заттың атауы, шығарылу күні, жарамдылық мерзімі, серия нөмірі, салмағы, қолдану әдісі, жіберу шарттары, сақтау шарттары, ескерту жапсырмалары жазылды.	ҚР ДСМ 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы
Тасымалдау	ҚР нормативті құжаттары талаптарына сәйкес	ҚР ДСМ 16.02.2021ж. № ҚР ДСМ-19 бұйрығы,
Сақтау	Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25 °С-тан жоғары емес температурада сақтау керек.	ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы
Сақтау мерзімі	18 ай	ҚР НҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Зеңге қарсы	ҚР НҚ сәйкес

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығымен регламенттелген талаптар негізінде дәрілік заттың тұрақтылығын кешенді бағалау, сақтау жағдайларын айқындау және қайта бақылау мерзімдерін ғылыми тұрғыдан негіздеу мақсатында ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізілді. Жүргізілген сынақтардың нәтижелері *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен алынған эфир майы негізінде дайындалған гельдің жарамдылық мерзімін 18 ай деңгейінде белгілеуге мүмкіндік берді.

Гельдің тұрақтылығын бағалау мақсатында ұзақ мерзімді сақтау шарттары белгіленді: температура  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$  және салыстырмалы ылғалдылық  $(60\pm 5)\%$ . Зерттеу кезеңділігі зерттеудің бірінші жылында әрбір 3 ай сайын, екінші жылы әрбір 6 ай сайын, ал кейінгі кезеңде жылына бір рет жүргізілді. Тұрақтылықты зерттеу барысында микробиологиялық тазалықтың сапалық және сандық көрсеткіштері нормативтік талаптар шегінде сақталды. Сонымен қатар, анықталған сапа параметрлерінде елеулі өзгерістер тіркелмеді.

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен алынған эфир майы негізінде дайындалған гельдің сақтау мерзімін бағалау нәтижелері 30-кестеде ұсынылған.

*Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майынан алынған гель құрамындағы  $\alpha$ -пиненнің мөлшерлік анықтамасын валидациялау.

Гель құрамындағы  $\alpha$ -пинен мөлшерін талдау.

1,0 г гель (дәл өлшенген мөлшер) үстіне 0,400 мл хлороформ қосып, араластырады. Содан кейін бірнеше тамшы концентрлі күкірт қышқылы қосылады. Алынған ерітінді араластырылғаннан кейін, күлгін түсті шекараның пайда болуы байқалады, бұл терпеноидтардың бар екенін көрсетеді. Түстің қарқындылығы  $\alpha$ -пинен концентрациясына тікелей байланысты.

*Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майынан алынған гель құрамындағы  $\alpha$ -пиненнің мөлшерін анықтау Agilent GC System 7890A газды хроматографында, Agilent 5975C масс-селективті детекторы (MSD) арқылы жүргізілді. HP-5MS капиллярлы бағанында 30 м x 0,25 мм (жабын қалыңдығы 0,25 мкм).

Алынған ерітінді хроматографиялық талдауға жіберілді. Қайталану саны - 5 (29-кесте).

Кесте 29 - Гель құрамындағы  $\alpha$ -пиненді сандық анықтау әдісінің қайталанымдылығын бағалау.

Гель құрамындағы $\alpha$ -пиненді сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдау нұсқалары $X_1, \%$	0,96; 0,98; 0,95; 0,94; 0,95
Үлгі көлемі, n	5
Орташа көрсеткіш таңдау, $X_{\text{орташа}}$	0,956
Стандартты ауытқу, SD	0,0152
Студента Критерийі, $t_{p(f)}$	2,776
Сенімді интервал (95 %), $\Delta x$	0,019
Салыстырмалы қателік	1,97

Келтірілген реконструкциялау параметрлері бойынша (кесте 29) әдістің жақсы қайталанатындығы туралы қорытынды жасауға болады. Гель құрамындағы  $\alpha$ -пиненнің орташа қателігі 1,97%-ды құрайды.

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазан айындағы №ҚР ДСМ-165/2020 «Дәрілік заттарды әзірлеушінің дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеу, сақтау мерзімін белгілеу және дәрілік заттарды қайта бақылау ережелерін бекіту туралы» бұйрығына сәйкес, *Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майы негізіндегі гельдің сақтау мерзімдері 18 айға дейін ұзақ мерзімді сынақ әдісімен анықталды. Гельдің тұрақтылығын зерттеу барысында  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$  температура мен  $(60\pm 5)\%$  салыстырмалы ылғалдылықта сапалық және сандық көрсеткіштер, микробиологиялық тазалық белгіленген шектерде болды. Белгіленген көрсеткіштерде маңызды өзгерістер байқалмады. Гельдің тұрақтылығын зерттеу нәтижелері кесте 30-да көрсетілген.

Кесте 30 - *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі гельдің сақтау мерзімін белгілеу

Орау: алюминий тубаларға орамдалады									
Сынақтың басталу мерзімі: 06.2022 ж									
Сынақтың аяқталу мерзімі: 12.2024ж									
Кезең: 01,02,03									
Сапа көрсеткіштері	Зерттеу шарттары	Зерттеулер әдісі	Нормалары	Бақылау кезеңдері, ай					
				0	3	6	9	12	18
Сипаттамасы	Температура (25±2)°С; Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %;	ҚР МФ, 1 т., 571 б.	Түссіз, мөлдір, қылқан ағашына тән иісі бар, гель тәрізді масса	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	Зерттеу жұмыстары жалғасуда
α-пинен		НҚ сәйкес	Ванилин мен күкірт қышқылының қатысуымен жүргізілген сапалық реакция нәтижесінде күлгін түсті бояу байқалады	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	
pH		ЕАЭО Ф, т.1, 6.1, 2.1.2.3 ҚР МФ, т.1, 2.9.7	5,5-5,8	5,6	5,6	5,7	5,6	5,6	
Біркелкілігі		ҚР МФ 1 т., 2.9.7	Біркелкі консистенцияда болу қажет	сәйкес	сәйкес	Сәйкес	сәйкес	сәйкес	
Микробиологиялық тазалығы		ЕАЭО Ф 2.3.1.4 ҚР МФ 1 т., 2.6.12, 2.6.13	1 г препаратта аэробты бактериялар мен зендердің (барлығы) саны 10 <sup>2</sup> КТБ-ден аспауы тиіс, энтеробактериялардың саны 10 <sup>4</sup> КТБ-ден аспауы керек, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> болуына жол берілмейді.	сәйкес	сәйкес	Сәйкес	сәйкес	сәйкес	
α-пинен сандық анықтау		ҚР МФ т.1, 2.2.28	0,9%-кем емес	0,92%	0,9%	0,91%	0,92%	0,91%	
Қаптаманың ішіндегі масса		НҚ сәйкес	30 г	29,7	29,7	29,4	29,4	28,3	
				29,3	29,3	29,2	29,2	29,2	
	29,5			29,5	29,3	29,3	29,2		

Құрамында: белсенді ингредиент - 3,0 г *Ferula songarica* эфир майы, қосалқы заттар: натрий КМЦ (1,5 г) - гель түзуші, глицерин (2,5 г) - пластификатор, твин - 80 (1,2 г)- эмульгатор, бензил спирті (0,3 г) және тазартылған су бар гелдің құрамы мен технологиясы дайындалды. Гельді алудың технологиялық схемасы дайындалды, сондай-ақ ҚР МФ бойынша сапа көрсеткіштері анықталды. Гельдің тұрақтылығын Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығына сәйкес «Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы талаптарына сәйкес» ұзақ мерзімді сынақты пайдалана отырып анықтадық.  $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$  температурада және салыстырмалы ылғалдылықты  $(60\pm 5)\%$  зерттеу кезінде сапалық және сандық көрсеткіштер микробиологиялық тазалық белгіленген шектерде болды. Анықталған сапа көрсеткіштерінде айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Гельді сақтау мерзімі 18 айды құрады. Зерттеу жұмыстары жалғасуда. Гелдің барлық қасиеттерін зерттей отырып, НҚ жобасы дайындалды.

## Бесінші тарау бойынша қорытынды

Зерттеудің бесінші тарауында *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізінде жұмсақ дәрілік форма - гельдің оңтайлы құрамы мен оны алу технологиясы ғылыми тұрғыдан негізделді.

Гель құрамы келесі компоненттерден тұрады: *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы - 3,0; натрий карбоксиметилцеллюлозасы - 1,5; глицерин - 3,5; натрий гидроксиді - 0,5; твин-80 - 1,2; бензил спирті - 0,3; тазартылған су - 100,0 дейін.

Дайындалған гель үлгілерінің біртектілігі, құрылымдық-механикалық тұрақтылығы және реологиялық қасиеттері зерттелді. Зерттеу нәтижелері гельдің технологиялық талаптарға сәйкестігін және құрылымдық жүйенің тұрақтылығын көрсетті. Реологиялық зерттеулер гельдің сыртқа қолдануға жарамдылығын, жағу кезінде оңай таралуын және тері бетінде жеткілікті уақыт сақталуын қамтамасыз ететіні анықталды және алынған нәтижелер гельдің тиксотроптық қасиетке ие екенін және оның қолдану кезінде тұрақты консистенциясын сақтайтынын дәлелдеді.

Гельдің биофармацевтикалық қасиеттерін бағалау мақсатында әсер етуші заттың босап шығу қарқындылығы агарға тікелей диффузия әдісі арқылы зерттелді. Нәтижелер бойынша №4 үлгі негізіндегі гель  $\alpha$ -пиненнің босап шығу аймағының диаметрі және диффузия кинетикасы көрсеткіштері бойынша салыстырмалы түрде жоғары мәндер көрсетті.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі гельдің оңтайлы құрамы мен дайындау технологиясы ғылыми тұрғыдан негізделді.

*Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізінде зеңге қарсы әсері бар, технологиялық тұрғыдан негізделген және стандартталған жұмсақ дәрілік форма - гель әзірленді. Алынған нәтижелер препаратты әрі қарай клиникаға дейінгі және өндірістік деңгейде енгізуге ғылыми алғышарт болып табылады.

## **6 FERULA SONGARICA ЭФИР МАЙЫНЫҢ ЖЕДЕЛ УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ FERULA SONGARICA ЭФИР МАЙЫНЫҢ ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕГІ ГЕЛЬДІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ**

### **6.1 *Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің жедел уыттылығын зерттеу**

Жедел уыттылықты зерттеу тәжірибесі заттың бір реттік немесе тәулік ішінде қысқа уақыт аралықтарымен бірнеше рет енгізілуінен кейін байқалуы мүмкін жедел уыттылықты модельдеу мақсатында жүргізіледі. Осы зерттеудің мақсаты - уыттылығының болмауын, жануарлардың өліміне әкелетін летальді дозаларын анықтау, сондай-ақ қоспаның жануарлар организмінде жинақталу қабілетінің жоқтығын дәлелдеу болып табылады [144].

Жедел уыттылығын зерттеуге 40 ақ тышқандардың еркектері мен 40 ұрғашыларына 2 айлық жаста, орташа дене массасы 20-21 г, асқазан ішілік енгізу әдісімен жүргізілді.

Барлық эксперименттік жұмыстар «Пушино» зертханалық жануарлар питомнигінен алынған жануарларға, 2024 жылы БММУ фармакология кафедрасының базасында жүргізілді. Зерттеулер омыртқалы жануарларды зертханалық жағдайда қорғау жөніндегі Еуропалық конвенцияның халықаралық ұсынымдарына, Ресей Федерациясында зертханалық доклиналық зерттеулер жүргізу қағидаларына (ГОСТ 3 51000.3–96 және 51000.4–96, ГОСТ 50258–92), сондай-ақ Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің 23.08.2010 ж. №708н «Зертханалық зерттеулер жүргізу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығына (GLP) сәйкес орындалды.

Зерттеу ғылыми зерттеулерді бағалау жөніндегі этикалық комитетімен мақұлданды (№4 хаттама, 19.02.2026 ж.).

Зерттелетін үлгілер фармакологиялық сынақ жүргізілетін зертханаға тиісті жағдайда жеткізілді. Барлық үлгілер шектеулі қатынасы бар бөлмеде сақталды. Зерттелетін үлгілерді сақтау шарттары сақталды. Бөлменің температурасы мен ылғалдылығы тұрақты түрде бақылауда болды.

Жануарларды ұстау омыртқалы жануарларды қорғау жөніндегі Еуропалық конвенция талаптарына (2010/63/EU Директивасы) және зертханалық жануарларды ұстау мен күту жөніндегі нұсқаулыққа (ГОСТ 33215–2014) сәйкес, СП 2.2.1.3218–14 санитариялық-эпидемиологиялық ережелеріне сай виварий жағдайында жүзеге асырылды.

Жануарлар бір торда 5 бастан аспайтындай орналастырылып, азық пен суға еркін қолжетімділік жағдайында ұсталды. Жарық режимі 12 сағаттық аралықпен 1:1 қатынасында реттелді. Температура 22–25°C шегінде, салыстырмалы ылғалдылық 50–70% деңгейінде сақталды.

Барлық жануарлар үшін карантин кезені 14 күнді құрады, одан кейін тышқандар зерттеуге бір мезгілде енгізілді.

Зерттеу объектілерін асқазан ішіне енгізу әдісімен 1000, 3000 және 5000 мг/кг дозада енгізді. Бір реттік енгізуден кейін тышқандар жануарларға арналған жеке мөлдір қораптарға орналастырылды, олардың бүйір беттерінде бірнеше

дөңгелек тесіктер қарастырылған. Енгізуден кейін алғашқы күннен бастап жануарлар тұрақты бақылауда болды. Бір тәулік өткен соң, зерттелетін нысан енгізілгеннен кейін, тышқандар зертханалық жануарларға арналған торларға ауыстырылды, онда оларға азық пен суға еркін қол жеткізу мүмкіндігі қамтамасыз етілді. Зерттеу барысында жануарларды бақылау жалпы 14 күнге созылды [145-147].

Нәтижелер.

Үлгілерді енгізгеннен кейінгі келесі күндерде тышқандардың мінез-құлықтағы өзгерістер байқалмады. Тышқандар зертханалық жануарларға арналған торда белсенді түрде қозғалып, дыбыстық және тактильді тітіркендіргіштерге жауап берді. Кешіктірілген өлім тіркелген жоқ (кесте 31). Жынысқа байланысты әсерде айырмашылықтар байқалмады.

Кесте 31 - *Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің жедел уыттылығының көрсеткіштері

Мөлшері, мг/кг	Топтар	Жынысы, n=10	Әсері (%)
1000	Гель FS	Е	0 (0)
		Ұ	0 (0)
3000	Гель FS	Е	0 (0)
		Ұ	0 (0)
5000	Гель FS	Е	0 (0)
		Ұ	0 (0)
1000	FS Эфир майы	Е	0 (0)
		Ұ	0 (0)
3000	FS Эфир майы	Е	0 (0)
		Ұ	0 (0)
5000	FS Эфир майы	Е	0 (0)
		Ұ	0 (0)

5000 мг/кг дозада жануарлардың өлімі тіркелмегенін ескере отырып, 12.1.007-76 МЕМЛ стандартына сәйкес 4-класс қауіптілігі төмен заттарға жатады.

Барлық эксперименттік жұмыс Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің БММУ ФМБМ ЖОО фармакология және клиникалық фармакология курсы кафедрасында «Жаңа фармакологиялық заттарды клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқаулықтың» (Дәрілік заттарды клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқаулық. Бірінші бөлім. - М.: Гриф и К, 2012.- 944 б.) ұсынымдарына сәйкес жүргізілді [148].

#### **Эксперименттік жануарлардың ішкі ағзаларының гистоморфологиялық бағалануы**

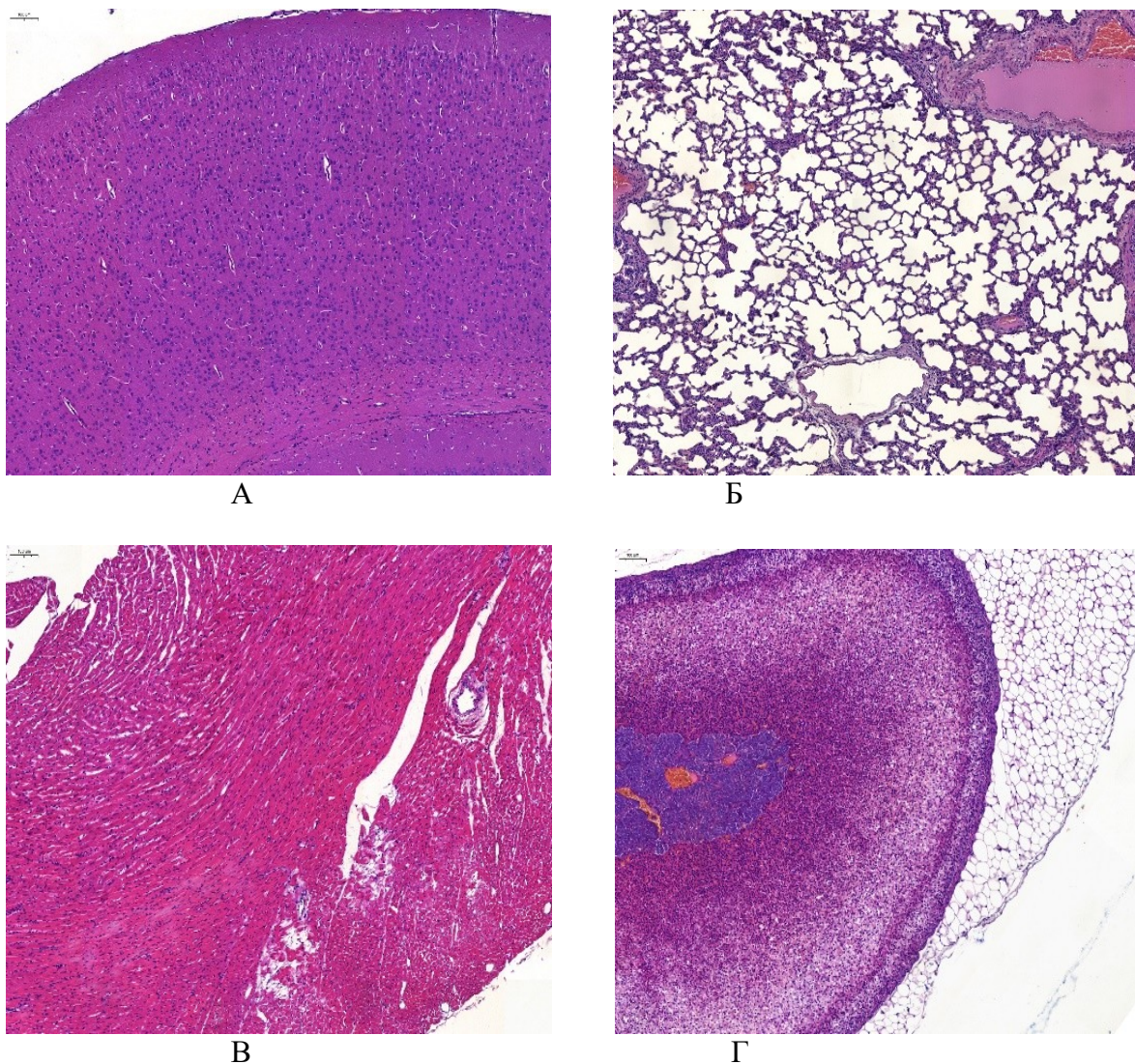
*Ferula songarica* эфир майының ықтимал уытты әсерін бағалау мақсатында тәжірибелік тышқандардың ішкі ағзаларына гистоморфологиялық зерттеу жүргізілді. Талдауға келесі ағзалар алынды: жүрек, ми, өкпе, бүйрек, бауыр, көкбауыр.

Зерттеу материалдары бақылау кезеңі аяқталғаннан кейін эксперименттік жануарлардан алынды. Алынған үлгілер 10% буферленген бейтарап формалинде фиксацияланды. Бұдан кейін үлгілер изопропил спиртінің біртіндеп артатын концентрацияларында стандартты гистологиялық өңдеуден өткізіліп, парафинге (Биовитрум, РФ) енгізілді. Алынған парафин блоктарынан қалыңдығы 4 мкм кесінділер дайындалып, олар гематоксилин-эозинмен (Биовитрум, РФ) боялды.

Дайын шыны препараттар Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия) сканерлеуші микроскопының көмегімен цифрландырылып, морфологиялық талдау жүргізілді.

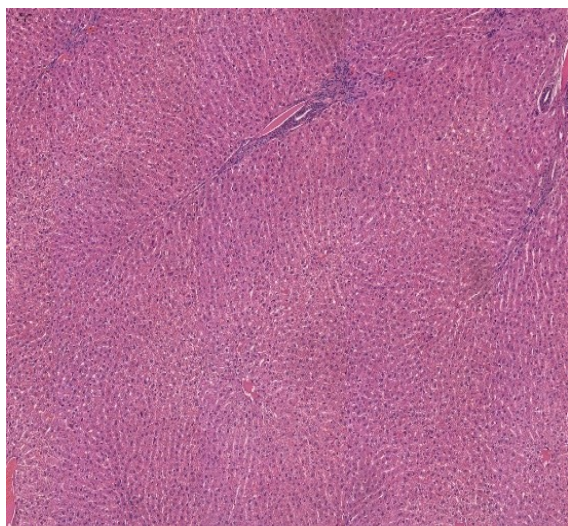
Макроскопиялық және гистоморфологиялық зерттеу нәтижелері бойынша ми, миокард, өкпе паренхимасы, бауыр, көкбауыр және бүйрек тіндерінде патологиялық өзгерістер анықталған жоқ.

Ағзалардың құрылымдық ұйымдасуы интактты жануарларға тән морфологиялық нормаға сәйкес келді (сурет 29).

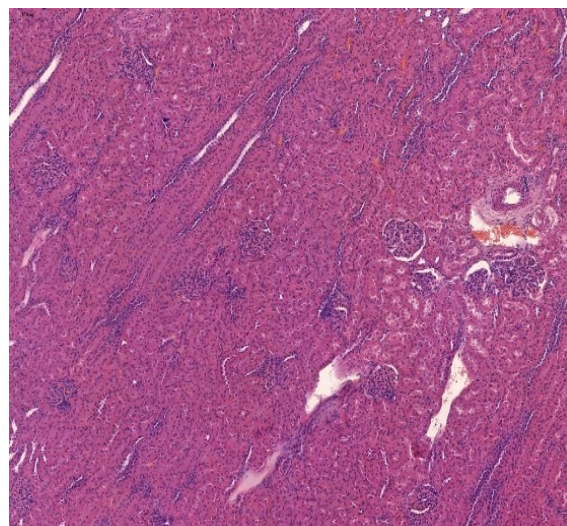


А - ми қыртысы; Б - өкпе паренхимасы; В - миокард; Г – бүйрек үсті безі қыртысы;

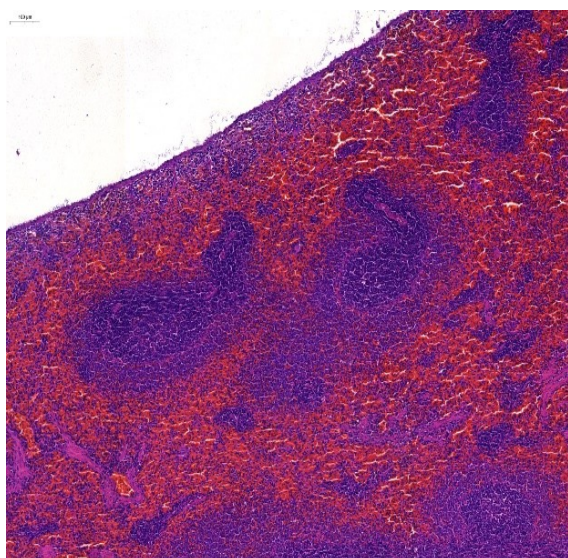
Сурет 29 - Тәжірибелік тышқандардың ішкі ағзаларының морфологиялық бағалануының үлгілері, 1 парақ



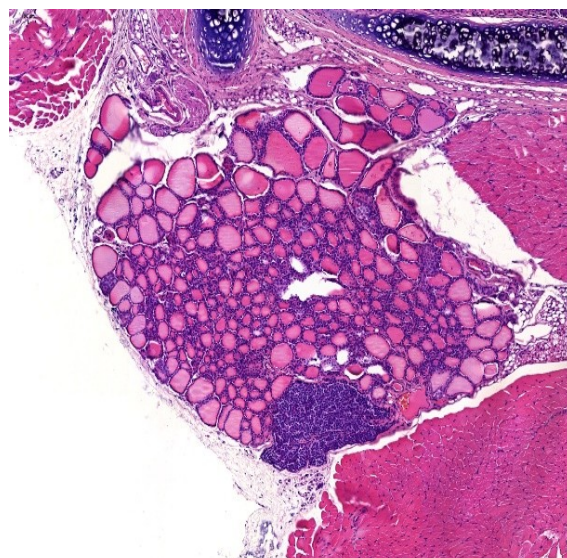
Е



Ж



З



И

Е - бауыр паренхимасы; Ж - бүйрек қыртысы; З - көкбауыр; И - қалқанша без

Сурет 29, 2 парақ

Барлық эксперименттік жұмыс Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігінің БММУ фармакология кафедрасында клиникалық фармакология курсы бойынша «Жаңа фармакологиялық заттарды доклиникалық зерттеуге арналған нұсқаулық» (Дәрілік заттарды доклиникалық зерттеу жүргізу бойынша нұсқаулық. Бірінші бөлім. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 бет.) ұсыныстарына сәйкес орындалды.

### **6.2 *Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің микробқа және зенге қарсы белсенділігін зерттеу**

Сынамалы үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін 2.2-бөлімшеде сипатталған агарға диффузия әдісімен анықтады. Зерттеу Қазақстан

Республикасы, Қарағанды қ., «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ биомедицина кафедрасы базасында жүргізілді (Қосымша Н).

Эфир майының және эфир майы негізіндегі гельдің микробқа қарсы және зеңге қарсы белсенділігі грам оң бактериялар (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грамтеріс бактериялар (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), ашытқы тәрізді зеңдер (*Candida albicans* ATCC 10231) және клиникалық штаммдар (*Candida albicans* 62608, *Candida glabrata* 62706 және *Candida dubliniensis* 62610) қатысында зерттелді. Әдіс ретінде зерттелетін затпен сіңірілген агар дискілеріне диффузия әдісі қолданылды. Салыстыру препараттары ретінде микробтарға қарсы бензилпенициллин, ципрофлоксацин ал ашытқы тәрізді зеңге қарсы нистатин қолданылды.

Зерттеу жүргізу үшін өміршең бактерия жасушаларының стандартты мөлшерін қамтитын суспензия дайындалып, Петри табақшаларындағы қоректік ортаның бетіне газон тәрізді себілді. Стерильді сүзгіш қағаз дискілеріне әр үлгіден 0,01 мл жағылды. Препарат сіңірілген дискілер себіндіге шеңбер бойымен табақшаның ортасынан 2,5 см қашықтықта орналастырылды (әр табақшаға 4 диск). Егістер 36°C температурада 24 сағат бойы инкубацияланды. Инкубациядан кейін бактериялық газон аясында дискілердің айналасында бактериялардың өсуін толық немесе жартылай тежейтін аймақтар пайда болды. Нәтижелер тежелу аймақтарының диаметрін өлшеу арқылы бағаланды. Әр үлгі үш параллельді тәжірибеде сыналды. Салыстыру препараттары бактерияларға арналған - бензилпенициллин натрий тұзы, ципрофлоксацин және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлағына арналған флуконазол, розеофунгин және нистатин қолданылды [149].

Статистикалық өңдеу параметрлік статистика әдістерімен, арифметикалық орташа мән мен стандарттық қателікті есептеу арқылы жүргізілді.

Сынама үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігі тест-штаммдардың өсуін тежеу аймағының диаметрі (мм) бойынша бағаланды. Өсу аймағының диаметрі 10 мм-ден аз болса - Петри табақшасында біркелкі өсу байқалып, микробқа қарсы белсенділік жоқ деп бағаланды; 10-15 мм - әлсіз белсенділік, 15-20 мм - орташа белсенділік, 20 мм-ден жоғары - айқын белсенділік ретінде бағаланды.

Сынамалардың микробқа және зеңге қарсы (музейлік және клиникалық штаммдар) белсенділігі бойынша зерттеу нәтижелері 32, 33-кестелерде келтірілген.

Кесте 32 - *Ferula songarica* эфир майы мен эфир майы негізіндегі гельдің микробқа қарсы белсенділігі (мм-мен өлшенеді).

<i>мм</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
Үлгілер					
FS ЭМ	22±1,08	20±1,22	25±1,41	19±0,71	34±1.22
FS Гель 4	24±1.08	23±1.41	22±1.08	17±1.41	35±1.08
Бензилпенициллин натрий тұзы	22±1.41	22±0.71	24±1.22		-
Ципрофлоксацин				24±1.22	
Этил спирті (70%)	9±0.71	9±1.08	9±0.41	8±0.41	9±0.41
Нистатин	-	-	-	-	27 ± 0,21
Флуконазол	-	-	-	-	32±0,18
Розеофунгин	-	-	-	-	22±0,12

Кесте 33 - *Ferula songarica* эфир майы мен эфир майы негізіндегі гельдің клиникалық штамдарына қарсы белсенділігі (мм-мен өлшенеді).

<i>мм</i>	<i>Candida albicans</i> 62608	<i>Candida glabrata</i> 62706	<i>Candida dubliniensis</i> 62610
Үлгілер			
FS ЭМ	41±0,1	39±0,5	42±1
FS Гель 4	30± 0,2	24 ± 0,1	28±1
Флуконазол	28± 0,2	22 ± 0,1	25±1
Розеофунгин	20 ± 0,2	23 ± 0,2	23± 0,1
Этил спирті (70%)	9± 0.71	8,5±0.41	9±0.71
Нистатин	21 ± 0,2	21 ± 0,2	22±0,1

Зерттеу нәтижесінде FS ЭМ және FS Гель 4 үлгілерінің грамм оң бактериялар *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 және *Bacillus subtilis* ATCC 6633 қатысты айқын антимикробтық белсенділік танытқаны анықталды.

FS ЭМ және FS Гель 4 үлгілері грамм теріс бактериялар *Escherichia coli* ATCC 25922-ге қатысты айқын, ал *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 қатысты орташа антимикробтық белсенділік көрсетті.

FS ЭМ және FS Гель 4 үлгілері ашытқы тәрізді зеңдер музейлік штаммы *Candida albicans* ATCC 10231 және клиникалық штаммдар *Candida albicans* 62608, *Candida glabrata* 62706 және *Candida dubliniensis* 62610 зеңге қарсы айқын белсенділік танытты [150, 151].

### **6.3 *Ferula songarica* эфир майының және оның негізіндегі гельдің қабынуға қарсы белсенділігі**

Зерттеу 60 ақ тышқандармен, олардың орташа салмағы 20-21 г, 2 айлық жас шамасында, ішке қабылдау арқылы енгізу әдісімен жүргізілді. Жануарларды ұстау жағдайлары, бақылау ұзақтығы және әр дозадағы тәжірибелік топтағы жануарлар саны Еуропалық экономикалық қоғамдастықта (1981) қабылданған жаңа медициналық өнімдердің қауіпсіздігіне жүргізілген сынақтарға қойылатын талаптарға сәйкес, сондай-ақ фармакологиялық құралдардың жалпы уыттылық әрекетін бағалау жүйесіне және фармакологиялық құралдардың жалпы уыттылық әрекетін зерттеу жөніндегі әдістемелік нұсқауларға (2012 ж.) негізделіп анықталды.

Жедел қабыну реакциясын (ісіну) субплантарлық (табандар аралық апоневроз астына) 0,1 мл 2% формалин ерітіндісін енгізу арқылы жасады. Зерттелген фитопрепараттарды күн сайын бір апта бойы енгізді. Табанның ісінуін цифрлық штангенциркуль арқылы табан диаметрінің (миллиметрмен) 4 және 24 сағаттан кейін қабыну индукциясынан бұрынғы диаметрмен салыстыру арқылы анықтады. Салыстырмалы препарат (диклофенак натрий) ісіну моделін жасаудан 1 сағат бұрын 10 мг/кг дозада іш қуысына енгізілді. Қабынуға қарсы әсерді зерттелген дәрілік шөптермен салыстырмалы топтың нәтижелеріне қатысты табанның ісінуін азайту арқылы бағалады [152].

Салыстырмалы препараттар:

Натрий диклофенагы (ЖШС «Гротекс», Ресей).

Статистикалық өңдеу:

Зерттеу нәтижелері Statistica 10,0 статистикалық пакеті (StatSoft Inc, АҚШ) көмегімен өңделді. Фактілік деректердің таралуының қалыпты екендігін тексеру Шапиро-Уилка критерийі көмегімен жүргізілді. Алынған деректердің таралуы қалыптыдан өзгеше екені анықталды, сондықтан келесі жұмыс барысында параметрлік емес әдістер қолданылды. Деректер медиана, 25 және 75 процентиль түрінде ұсынылған. Дисперсиялық талдау Краскел-Уоллис немесе Манн-Уитни (тәуелсіз бақылаулар үшін) және Фридмен (қайталанатын бақылаулар үшін) критерийлері көмегімен жүргізілді. Статистикалық критерийлер үшін маңыздылықтың критикалық деңгейі  $p = 0,05$  деп қабылданды. Зерттеу нәтижелерінің қабынуға қарсы белсенділігі 30-шы кестеде көрсетілген.

Кесте 34 – *Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майының және оның негізіндегі гельдің қабынуға қарсы белсенділігі, Ме (25-75).

№	Зерттеу нысандары	Ісікті қоздырғаннан кейінгі уақыт		
		0сағ.	4сағ.	24сағ.
1	Контроль, мм	3,2 (2,9-3,4)	4,5 (4,3-4,7) <sup>a,†</sup>	3,7 (3,5-4,0) <sup>a,β,†</sup>
2	№4 гель	3,3 (2,9-3,5)	3,6 (3,5-4,1) <sup>*,a</sup>	3,4 (3,1-3,2) <sup>*,β</sup>
3	FS жер асты бөлігінің эфир майы	3,2 (2,7-3,4)	3,7 (3,6-4,1) <sup>*,a,†</sup>	3,1 (3,0-3,3) <sup>*,β</sup>
4	Диклофенак натрий, мм	3,0 (2,7-3,2)	3,5 (3,3-3,9) <sup>*,a</sup>	3,2 (2,9-3,4) <sup>*</sup>

Зерттеу нәтижесінде барлық зерттелген фитопрепараттардың апталық қолданылуы барысында қабынуға қарсы әсер көрсететіні анықталды. Бұл әсер салыстырмалы препаратпен бір деңгейде болды, яғни олардың қабынуға қарсы белсенділігі салыстырмалы препараттың көрсеткіштеріне тең болды.

Барлық тәжірибелік жұмыс Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің БММУ фармакология кафедрасында «Жаңа фармакологиялық заттарды доклиникалық зерттеу жөніндегі нұсқаулықтарға» сәйкес орындалды (Ресей, М.: Гриф и К, 2012 ж., 944 бет).

Зерттеу ғылыми зерттеулерді бағалау жөніндегі этикалық комитетімен мақұлданды (№4 хаттама, 19.02.2026 ж.).

#### **6.4 *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы мен эфир майы негізіндегі гельдің антикоагулянттық, антиагрегациялық және антиоксиданттық белсенділігі**

Зерттеулер *in vitro* жағдайында сау еркек донорлардан алынған қанмен жүргізілді. Донорлардың жалпы саны 102 адамды құрады. Қан үлгілерін алу алдында зерттеуге қатысушылардың барлығынан ақпараттандырылған келісім рәсімделді.

Зерттеу ғылыми зерттеулерді бағалау жөніндегі этикалық комитетімен мақұлданды (№4 хаттама, 19.02.2026 ж.).

Гемостаз жүйесіне қатысты қосылыстарды зерттеу үшін қан тапсырысы кубитальды тамырдан BD Vacutainer® вакуумды қан алу жүйесімен (Becton Dickinson and Company, АҚШ) алынған. Венозды қанды стабилизациялау үшін 3,8% натрий цитратының 9:1 қатынасындағы ерітіндісі қолданылды. Барлық тестілер тромбоциттермен байытылған және тромбоциттерден жұтандатылған плазмамен жүргізілді. Тромбоциттермен байытылған плазма цитратты қаннан 150g салыстырмалы центрифугалық үдеу кезінде 1000 айн/мин 10 минут бойы центрифугалау арқылы алынды, ал бестромбоцитарлы плазма 1500g 3000айн/мин 20 минут бойы центрифугалау арқылы алынды. Центрифугалау режимі ротор радиусы 130 мм болатын ОПН-3.02 центрифуга (ААҚ ТҚК «ДАСТАН», Қырғызстан) қолданылды.

Тромбоциттердің агрегациясына әсерін зерттеу Born әдісі бойынша (Born G.G.V.Nature (London).-1962 .-V.194.) агрегометр «AT-02» (НПФ «Медтех», Ресей) арқылы жүргізілді. Агрегация индукторлары ретінде аденозиндифосфат

(АДФ) 20 мкг/мл концентрациясында және коллаген 5 мг/мл концентрациясында «Технология-Стандарт» (Ресей) өндірушісінен пайдаланылды. Тромбоциттердің АДФ индуцирленген агрегациясы кезінде максималды амплитуданы, агрегация жылдамдығын, максималды амплитуданың жету уақытын және дезагрегацияны зерттелген қосылыстардың қатысуымен бағалау жүргізілді. Коллаген индуцирленген тромбоциттердің агрегациясы кезінде фосфолипаза С активациясы (қосымша медиаторлардың түзілуіне, тромбоцитарлы гранулалардың секрециясына және тромбоксан А2 синтезіне әкелетін уақыт) латентті кезеңін бағалау жүргізілді.

Антикоагулянттық белсенділікті анықтау жалпы қабылданған коагуляция тестілері арқылы жүргізілді, олар оптикалық екі арналы автоматтандырылған қан ұйыту анализаторы АСКа 2-01-«Астра» (ЖШС «Астра», Ресей) көмегімен орындалды. Зерттелген көрсеткіштер: белсенділендірілген парциалды тромбопластиндік уақыт, протромбин уақыты және фибриноген концентрациясы А. Clauss әдісімен. Жұмыста «Технология-Стандарт» (Барнаул, Ресей) өндірісінің реагенттері қолданылды.

Үлгілердің антиоксиданттық қасиеттері организмдегі ең көп тараған бос радикалды оксидация реакцияларын имитациялайтын қарапайым модельдік жүйелерде және активті оттегі түрлерінің түзілуі басталатын ортада, сондай-ақ липидтердің пероксидация реакцияларында бағаланды. Жарықтың тіркелуі «ХЛМ-003» хемиллюминомері (Ресей) арқылы жүргізілді. Антиоксиданттық белсенділік хемиллюминесценцияның төмендеуі дәрежесі бойынша анықталды және бақылаудан пайызбен есептелді. Салыстыру препараты ретінде аскорбин қышқылы таңдалды. Белсенді оттегі түрлерін анықтау үшін 5-амино-2,3-дегидро-4-фталазиндион люминолын қолданды, ол тотығып, электронды қозған карбонильді хромофорларды түзеді, бұл жоғары кванттық шығумен жарықтың интенсивтілігін едәуір арттырады, соның нәтижесінде активті оттегі түрлері түзіледі. Хемиллюминесценция 5 минут бойы тіркелді. Фитопрепараттарды зерттеу 1 мл ерітіндісін 20 мл реакция қоспасына қосқанда жүргізілді.

Белсенді оттегі түрлерін (АФК) индукциялау үшін (I модель) 20 мл фосфатты буферге цитрат пен люминол қосылды. Буфердің құрамы: 2,72 г  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 7,82 г  $\text{KCl}$ , 1,5 г натрий цитраты  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{Na}_3 \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}$  1 литр дистилденген суда. Алынған ерітіндінің рН мәні 7,45 бірлікке дейін титрлеу арқылы қаныққан КОН ерітіндісімен реттелді, содан кейін 0,2 мл люминолдың бастапқы ерітіндісі (10<sup>-5</sup> М) қосылды. АФК түзілуі 1 мл 50 мМ темір(III) сульфаты ерітіндісін қосу арқылы индукцияланды.

Липидтердің пероксидациясын бағалау үшін (II модель) тауықтың сарысынан липопротеинді кешендер дайындалды. Сарысуды фосфатты буфермен 1:5 қатынасында араластырып, содан кейін гомогенизациялады. Хемиллюминесценция 1 мл 50 мМ темір(III) сульфаты ерітіндісін қосу арқылы индукцияланды, бұл қосылыс ненасыщенне май қышқылдарының тотығу процесін бастаған. Липидтердің пероксидациясы процесі дамыған жарықтың интенсивтілігімен бағаланды.

Фармакологиялық белсенділікті бағалау үшін зерттелген тұнбалар реакциялық қоспаның көлемінің 5%-ы ретінде плазмаға енгізілді.

Пентоксифилин мен ацетилсалицил қышқылының антиагрегациялық белсенділігі  $2 \times 10^{-3}$  М/л концентрациясында, натрий гепаринінің антикоагулянттық белсенділігі  $5 \times 10^{-4}$  г/мл концентрациясында көрсетілді.

- Салыстыру препараттары:
- 3,7-диметил-1-(5-оксогексил) ксантин («Пентоксифиллин», АҚ «Дальхимфарм», Ресей),
- 2-ацетилоксибензойная кислота («Ацетилсалициловая кислота», Фармацевтикалық фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Қытай),
- «Натрий гепарині» (АҚ «Синтез», Ресей),
- «Этамзилат» (АҚ Новосибхимфарм, Ресей),
- Аскорбин қышқылы (Фармацевтикалық фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Қытай),
- Тазартылмаған сүзілген май (ЖШС «Сигма», Ресей),
- Этил спирті дәрілік түрлерді дайындауға арналған 95% (ЖШС «Константа-Фарм М», Ресей)

*in vitro* зерттеулері үшін қолданылатын реагенттер жиынтықтары:

«Технология-Стандарт» (Барнаул қ.) өндірісі бойынша коагуляциялық тестілер жиынтығы: Тех-АПТВ-ЕІ-тест, Тех-Фибриноген-тест, Техпластин-тест (R).

«Технология-Стандарт» (Барнаул қ.) өндірісі бойынша тромбоциттердің агрегациясын индукциялаушылар: АДФ, Коллаген.

Статистикалық өңдеу:

Зерттеу нәтижелері Statistica 10,0 статистикалық пакеті (StatSoft Inc, АҚШ) көмегімен өңделді. Деректердің таралуының қалыпты еместігін тексеру үшін Шапиро-Уилка тесті қолданылды. Нәтижелердің таралуы қалыптыдан ерекшеленгені анықталды, сондықтан әрі қарайғы жұмыста параметрлік емес әдістер қолданылды. Деректер медиана, 25 және 75 пайыздық интервал түрінде ұсынылды. Дисперсионды талдау Краскел-Уоллиса немесе Манн–Уитни (тәуелсіз бақылаулар үшін) және Фридмен (қайталанатын бақылаулар үшін) критерийлерімен жүргізілді. Статистикалық критерийлер үшін маңыздылық деңгейі  $p < 0,05$  деп қабылданды [153-155].

Кесте 35 – Жаңа синтезделген қосылыстар мен салыстыру препараттарының *in vitro* жағдайында гемостаз жүйесіне әсері, Ме (0,25-0,75)

№	Шифр	Латентті кезең, % бақылауға	Максималды амплитуда, % бақылауға	Агрегация жылдамдығы, % бақылауға	МА жетуге дейінгі уақыт, % бақылауға	АПТВ өзгерісі, % бақылауға
1	2	3	4	5	6	7
1	ЭФЖ (тамыр ЭМ)	-3,8 (3,2-4,6)†	-1,8 (1,2-2,8)†,#	-14,2 (13,6-16,7)*,†,#	+7,7 (5,4-9,3)*,†,#	+7,8 (6,3-8,6)*
2	ЭФЖ (тамыр ЭМ)	-4,9 (3,7-5,4)†, #	-7,4 (5,2-8,1)*,†,#	-8,1 (7,4-11,2)*,†	+12,3 (11,6-14,2)*, †	+2,4 (1,9-3,1)
3	FSгель (1)	+4,2 (3,6-5,2)†, #	-3,6 (2,7-4,5)†, #	-12,5 (11,4-13,7)*, †	-18,6 (16,1-19,4)*, †, #	+6,1 (4,7-9,8)*

35 – кестенің жалғысы

1	2	3	4	5	6	7
4	FSгель (2)	+3,7 (2,8-4,6)†, #	-4,4 (3,6-5,2)†, #	-10,6 (9,4-12,1)*, †	+13,5 (11,4-16,8)*, †	+3,3 (3,1-5,7)
5	FS (1)	+6,8 (4,8-7,3)*, †, #	-6,8 (5,6-8,4)*, †, #	-8,4 (7,2-10,3)*, †, #	+11,4 (9,7-13,2)*, †	+2,3 (1,8-2,7)
6	FS (2)	-2,4 (1,9-3,5)†	-1,3 (0,7-1,6)†, #	-3,4 (2,9-4,8)†, #	-9,5 (8,2-12,6)*, †, #	+7,3 (5,5-10,2)*
<p>Ескерту: *<math>p \leq 0,05</math> – бақылаумен салыстырғанда; #<math>p \leq 0,05</math> – ацетилсалицил қышқылымен салыстырғанда; †<math>p \leq 0,05</math> – пентоксифиллинмен салыстырғанда; <math>\Delta p \leq 0,05</math> – этамзилатпен салыстырғанда; барлық қосылыстар үшін натрий гепаринімен салыстырғанда <math>p &lt; 0,05</math>. N=6.</p>						

Кесте 36 – Зерттелген қосылыстарды қосқанда белсенді оттегі формаларының генерациясы (I) және липидтердің асқын тотығуы (II) модельдік жүйелеріндегі хемилюминесценция көрсеткіштері, Me (0,25-0,75)

Зерттеу нысандары	Үлгі	Жарық қосындысы, у.е.	Өздігінен жарық шығару, у.е.
Бақылау	I	29,1 (28,6-29,5)	1,35 (1,31-1,38)
	II	25,4 (24,9-26,4)	1,07 (1,01-1,11)
ЭФЖ (тамыр ЭМ)	I	32,3 (30,1-33,7)*	1,31 (1,30-1,31)*
	II	29,8 (27,6-30,2)*	1,15 (1,12-1,23)*
ЭФЖ (тамыр ЭМ)	I	31,5 (31,6-33,4)*	1,29 (1,27-1,30)*
	II	28,7 (27,5-29,9)*	1,17 (1,16-1,21)*
FSгель(1)	I	35,9 (33,4-38,6)*	17,5 (15,1-19,7)*
	II	52,7 (47,4-56,3)*	8,3 (8,0-9,4)*
FSгель(2)	I	34,9 (32,8-37,3)*	11,6 (9,4-17,3)*
	II	31,3 (26,5-33,7)*	8,5 (8,1-11,5)*
FS (1)	I	38,5 (37,6-40,4)*	15,4 (10,6-17,7)*
	II	41,6 (37,9-43,8)*	9,9 (7,3-12,7)*
FS (2)	I	36,1 (31,3-38,5)*	13,4 (11,5-19,4)*
	II	34,9 (27,9-37,4)*	9,7 (7,8-15,3)*
<p>Ескерту: Нәтижелер 6 өлшеудің медианасы және квантильаралық интервал түрінде ұсынылған. *<math>p \leq 0,05</math> – бақылаумен салыстырғанда; <math>p &lt; 0,05</math> – барлық қосылыстар үшін аскорбин қышқылымен салыстырғанда.</p>			

Барлық эксперименттік жұмыс Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігінің БММУ фармакология кафедрасында клиникалық фармакология курсы бойынша «Жаңа фармакологиялық заттарды доклиникалық зерттеуге арналған нұсқаулық» (Дәрілік заттарды доклиникалық зерттеу жүргізу бойынша нұсқаулық. Бірінші бөлім. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 бет.) ұсыныстарына сәйкес орындалды.

Қосылыстар гемостаз жүйесінің плазмалық компонентіне әртүрлі дәрежеде әсер ететіні анықталды, бұл қанның ішкі ұю жолының көрсеткіші – активтелген ішінара тромбопластин уақыты өзгеруімен көрінді. Аталған концентрациядағы қосылыстар фибриноген концентрациясы мен ПУ әсер етпеді.

FS гель(1) зертханалық шифрымен белгіленген үлгі ацетилсалицил қышқылымен салыстырғанда lag-кезеңді ұзарту көрсеткіші бойынша жоғары антиагрегациялық қасиет көрсетті.

Ұсынылған үлгілер арасында екі модельдік жүйе бойынша прооксиданттық қасиетке ие экстракттар да анықталды.

Жүргізілген эксперименттік жұмыс нәтижесінде антиагрегациялық, антикоагуляциялық және прооксиданттық қасиетке ие қосылыстар табылды.

## Алтыншы тарау бойынша қорытынды

Алтыншы тарауда *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майының жедел уыттылығы және *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майының негізіндегі гельдің биологиялық белсенділігі зерттелді.

Жедел уыттылықты зерттеу барысында жануарлардың жалпы жағдайында, мінез-құлқында және ішкі ағзаларының морфологиялық құрылымында клиникалық маңызы бар патологиялық өзгерістер анықталған жоқ. *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майының жедел уыттылығы төмен екендігі анықталды, 5000 мг/кг дозада жануарлардың өлімі тіркелмегенін ескере отырып, МЕМЛ 12.1.007-76 стандартына сәйкес 4-класс қауіптілігі төмен заттарға жатады.

*In vitro* жағдайында жүргізілген микробқа және зеңге қарсы белсенділікті бағалау нәтижелері эфир майы мен оның негізіндегі гельдің айқын фунгицидтік және микробқа қарсы әсер көрсететінін дәлелдеді. FS ЭМ және FS Гель 4 үлгілері ашытқы тәрізді зеңдер *Candida albicans* ATCC 10231 және *Candida albicans* 62608, *Candida glabrata* 62706 және *Candida dubliniensis* 62610 клиникалық штамдарына зеңге қарсы айқын белсенділік танытты.

Қабынуға қарсы белсенділікті бағалау барысында зерттелетін нысандар қабыну үдерісінің қарқындылығын төмендетуге қабілетті екені анықталды.

*Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы мен гельдің антикоагулянттық, антиагрегациялық және антиоксиданттық белсенділіктері зерттелді. Жүргізілген эксперименттік жұмыс нәтижесінде антиагрегациялық, антикоагуляциялық және прооксиданттық қасиетке ие қосылыстар табылды.

Жүргізілген зерттеулер *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы мен оның негізіндегі гельдің қауіпсіздігін және биологиялық белсенділігінің кең спектрін ғылыми тұрғыдан негіздеді. Алынған нәтижелер бойынша зерттелетін гельдің зеңге қарсы және микробқа қарсы әсері бар перспективалы отандық дәрілік құрал ретінде әрі қарай клиникаға дейінгі зерттеулер мен өндіріске енгізу үшін ұсынуға мүмкіндік береді.

## **7 FERULA SONGARICA ЭФИР МАЙЫ НЕГІЗІНДЕГІ ГЕЛЬ ӨНДІРІСІНІҢ ТЕХНИКО-ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ**

### **Маркетингтік шолу**

Фармацевтикалық нарықтың қарқынды дамуы оның өмірлік маңыздылығымен айқындалады, өйткені адамзат өзінің өмір сүруінің алғашқы кезеңдерінен бастап денсаулықты толыққанды өмір сүруге қажетті деңгейде сақтау үшін дәрілік заттарды тұрақты түрде қолдануға мұқтаж.

Жұмсақ дәрілік қалыптар медицинада кеңінен қолданылады. Олардың негізгі артықшылықтарының бірі - трансдермальды енгізу жолы болып табылады, себебі ол қауіпсіз деп саналады: енгізілген дозаның басым бөлігі тері бетінде орналасады және қажет болған жағдайда оны ішінара алып тастау арқылы реттеуге болады. Жергілікті, ал кейбір жағдайларда резорбтивті әсер көрсете отырып, бұл дәрілік қалыптар қолдануға ыңғайлы және жоғары фармакологиялық тиімділікке ие. Осыған байланысты Қазақстан Республикасындағы жұмсақ дәрілік қалыптардың фармацевтикалық нарығын зерттеу және талдау өзекті болып табылады [156].

Нарықты зерттеу нәтижелері көрсеткендей, Қазақстан Республикасының, ТМД елдерінің және шет мемлекеттердің нарығында *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майымен тіркелген дәрілік заттар жоқ. Қазіргі уақытта нарықта зеңге қарсы дәрілердің бағасы 920 теңгеден басталып, орташа деңгейі шамамен 3295 теңгені құрайды. 37- кестеде Қазақстан Республикасында тіркелген зеңге қарсы жұмсақ дәрілік формаларға талдау нәтижелері көрсетілген.

Кесте 37 - Қазақстан Республикасында тіркелген зеңге қарсы жұмсақ дәрілік формаларға талдау

Белсенді зат	Қосымша заттар	Фармакологиялық әсері	Атауы	Өндіруші ел	Дәрілік түр	Қаптамаға орташа баға
1	2	3	4	5	6	7
Розеофунгин 2%; 20 гр	Диметилсульфоксиді, полиэтиленоксиді-1500 және полиэтиленоксид-400	Зеңге қарсы антибиотик	Розеофунгин	«Өнеркәсіптік микробиология», Қазақстан	Мазь	1875
Клотримазол 1% 20 гр	Бензил спирті, цетостеарил спирті, октилдодеканол, полисорбат, сорбитан стеараты, синтетикалық спермацет, су	Сыртқы қолдануға арналған кең спектрлі зеңге қарсы дәрі, терідегі кандидозды, дерматофитияны (аяк/дене), түрлі-түсті лишайды және эритразманы емдеуде қолданылады.	Клотримазол	«GlaxoSmithKline» Польша	Крем	920
Нафтифин 1%	Натрий гидроксиді, бензил спирті, сорбитан стеараты, цетилпальмитат, цетил спирті, стеарил спирті, полисорбат 60, изопропилмиристат, тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Экзодерил	«Salutas Pharma GmbH», Германия	Крем	5470
Миконазол, 2%	Сорбитол ерітіндісі 70 %, глицерин, карбоксиметилцеллюлозаның натрий тұзы, натрий бензоаты, апельсин майы, лимон қышқылының моногидраты, полисорбат 80, тазартылған су	Кең спектрлі зеңге қарсы дәрі (имидазол туындысы), дерматомицеттер мен ашытқы зеңдеріне қарсы тиімді.	Миконаз	«Medical Union Pharmaceuticals» Египет	Гель	1890

## 37 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Тербинафин гидрохлориді 1 %.	Натрий гидроксиді, бензил спирті, сорбитан стеараты, цетилпальмитат, цетил спирті, стеарил спирті, полисорбат 60, изопропилмиристат, тазартылған су	Дерматологияда қолдануға арналған зеңге қарсы дәрі	Терфалин	АО «Нобел Алматы Фармацевтикалық Фабрика», Алматы, Қазақстан	Крем	2390
Ундецилен қышқылы - 1,5 г, мырыш ундециленаты - 6,0 г	Стеарин қышқылы, ара балауызы, қатты парафин (балқу температурасы 64–68°C), қатты парафин, сұйық парафин, метилпарагидроксибензоат, C16–C18 табиғи этоксилденген спирттер, дистилденген моноглицерид, ақ парафин, тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Микосептин	«Sanofi-Winthrop Industrie» Франция	Мазь	1825
Сертаконазол 2%	Этиленгликоль және полиэтиленгликоль пальмитостеараты (Tefose 63), лаурилмакрогол глицеридтері (Labrafil M-2130 CS), глицерил изостеараты (Pescel isoestearic), вазелин майы, метилпарагидроксибензоат (E128), сорбин қышқылы, тазартылған су	Тері ауруларын емдеуге арналған зеңге қарсы дәрі	Сертаконазол	«Ferrer Internacional S.A.» Испания	Крем	5660
Тербинафин гидрохлориді 10 мг	Цетостеарил спирті, ақ вазелин, сұйық парафин, полисорбат 80, троламин, бензил спирті және тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Эрбинол	«World Medicine Pac San. ve TIC. A.S.» Түркия	Крем	3500

## 37 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Флуконазол 5 мг	Карбомер (карбопол 940), бензил спирті, полисорбат 80, пропиленгликоль, 2-октилдодеканол, натрий гидроксиді, De-lite хош иістендіргіші, тазартылған су	Жергілікті қолдануға арналған зеңге қарсы дәрі	Фуцис	«Kusum healthcare» (Үндістан)	Гель	2930
Натамицин 20,0 мг	Цетостеарил спирті, натрий лаурилсульфаты, пропиленгликоль, цетил эфирлері негізіндегі балауыз, децил олеаты (цетиол), метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, тазартылған су	Тері ауруларын емдеуге арналған зеңге қарсы дәрі	Пимафуцин	«Temmler» Италия	Крем	4430
Клотримазол 10%	Тефоз-63, сұйық парафин (вазелин майы), цетостеарил спирті, бензил спирті, бутилгидрокситолуол, полисорбат-60, натрий дигидрофосфаты дигидрат, триэтанолламин, тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Клофан	«Kusum healthcare» Үндістан	Крем	1690
Фентиконазол нитраты 2,00 г	Глицерил моностеараты, ЭДТА-ның динарий тұзы, май қышқылдарының полиэтиленгликоль эфирі, гидрогенденген ланолин, тәтті бадам майы, пропиленгликоль, цетил спирті, тазартылған су	Жергілікті қолдануға арналған зеңге қарсы дәрі, дерматомикоздарды (сыңырау, саусақ зеңдері) емдеу үшін	Ломексин	«Recordati Ireland» Ирландия	Крем	4245

## 37 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Клотримазол 1 г, Беклометазон дипропионаты 0,025 г, Гентамицин сульфаты (гентамицинге эквивалентті) 0,1 г	Пропиленгликоль, эмульгирленген цетомacroгол, ақ вазелин, сұйық парафин, бензил спирті, метилгидроксибензоат, пропилгидроксибензоат, бутилденген гидрокситолуол, натрий дигидрофосфаты, натрий фосфаты, тазартылған су	Зеңге қарсы, бактерияға қарсы және қабынуға қарсы дәрі	Кандидерм	«Glenmark Pharmaceuticals Limited» Үндістан	Крем	2810
Клотримазол 1000 мкг, беклометазон 25мкг	Ақ вазелинді желе, сұйық парафин, цетомacroгольды балауыз, бензил спирті, метилпарабен, пропилпарабен, бутилирленген гидрокситолуол, пропиленгликоль, бір орынбасарлы натрий фосфаты, суы жоқ натрий фосфор қышқылы, тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Кандид Б	«Glenmark Pharmaceuticals Limited» Үндістан	Крем	2890
Тербинафина гидрохлориді 10 мг	Цетил спирті, стеарил спирті, цетилпальмитат, бензил спирті, сорбитан моностеарат, изопропилмиристат, натрий гидроксид, полисорбат-60, тазартылған су	Дерматология. Терінің ауруларын емдеуге арналған қарсы, зеңге қарсы	Экзифин	«Dr. Reddy's Laboratories» Үндістан	Крем	1520

## 37 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Изоконазол нитраты 1,0 г	Полисорбат-60, сорбитан стеарат, цетостеарил спирті, ауыр сұйық парафин, жұмсақ ақ парафин, тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Травоген	«LEO Pharma Manufacturing Italy S.r.l.» Италия	Крем	5490
Кетоконазол 20 мг	Пропиленгликоль, цетостеарил спирті, цетомакрогол 1000, жұмсақ ақ парафин, ашық сұйық парафин, натрий ЭДТА, полисорбат 80, натрий сульфит, тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Дермазол	«Kusum healthcare» (Үндістан)	Крем	4450
Кетоконазол 20 мг	Пропиленгликоль, цетостеарил спирті, цетомакрогол 1000, жұмсақ ақ парафин, ашық сұйық парафин, натрий ЭДТА, полисорбат 80, натрий сульфит, тазартылған су	Зеңге қарсы дәрі	Низорал	«Janssen Pharmaceutica N.V.» Бельгия	Крем	4315
Сертаконазол нитраты 2 г	Этиленгликоль, полиэтиленгликоль пальмитостеарат, лаурилмакрогол глицериді, глицерил изостеарат, вазелин майы, метилпарагидроксибензоат (E128), сорбин қышқылы, тазартылған су	Зеңге қарсы крем	Залаин	«Ferrer Internacional S.A.» Испания	Крем	4170

## 37 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Тербинафин гидрохлориді 10 мг	Натрий гидроксид, бензил спирті, сорбитан моностеарат, цетилпальмитат, цетил спирті, цетостеарил спирті, полисорбат-60, изопропилмиристанат, тазартылған су және натрий гидроксидтің 2,4% ерітіндісі	Тері ауруларын емдеуге арналған зеңге қарсы дәрі	Тербизил	«Gedeon Richter» Польша	Крем	3150
Тербинафина гидрохлориді 1 г	Натрий гидроксид 30% ерітіндісі, бензил спирті, сорбитан стеарат, цетилпальмитат, стеарил спирті, цетил спирті, полисорбат-60, изопропилмиристанат, тазартылған су	Дерматология. Терінің ауруларын емдеуге арналған қарсы, зеңге қарсы	Ламизил	«GSK Consumer Healthcare S.A.» Швейцария	Крем	3590
Тербинафин 10мг	Бензил спирті, карбомер, изопропилмиристанат, бутилгидрокситолуол, сорбитан лаурат, полисорбат-20, натрий гидроксид, 96% этанол, тазартылған су	Зеңге қарсы, қабынуға қарсы, салқындататын әсерге ие	Ламизил	«NOVARTIS PHARMA PRODUCTIONS» GmbH Германия	Гель	3600

## Технико- экономикалық негіздемесі

Гель өндірудің ТЭН-сын есептеу үшін бастапқы кезеңде *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен алынған эфир майына есептеу жүргізілді (37-кесте). Фармацевтикалық нарықта өсімдік шикізатынан алынған эфир майларының бағасы 1000 теңгеден асады. Қазақстанда, ТМД елдерінде, алыс және жақын шетелдерде докритикалық жағдайда алынған *Ferula songarica* жер асты бөлігі эфир майының өндірісі туралы мәліметтер жоқ.

Кесте 38 - *Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен алынған эфир майының техникалық-экономикалық негіздемесі

№	Атауы	Өлшем бірлігі	Жұмсалы нормасы	Бағасы, Теңге	Жалпы құны, теңге
1	2	3	4	5	6
<b>НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ</b>					
1	<i>Ferula songarica</i> өсімдік шикізатының жер асты бөлігі	кг	13400	500	6 700 000
2	Сусыз натрий сульфаты	кг	10	1400	14 000
3	Гексан х.т.	кг	10	5800	58 000
Жалпы соммасы					6 772 000
<b>ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР</b>					
1	Шыны құтылар	дана	10000	30	300000
2	Этикетка	дана	10000	4	40000
	Негізгі заттардың амортизациясы			50000	50000
	Басқа қосымша заттар			40000	40000
Жалпы соммасы					430 000
1	Еңбекақы +шегерімдер				120000
2	Түрлі шығындар				10000
Жалпы соммасы					130000
Соңғы өндірістік өзіндік құн					7 202 000
<b>ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН</b>					
1	Өндірістік өзіндік құн				7 202 000
2	Әкімшілік шығындар			30%	2 160 600
3		Коммерциялық шығындар			20%

## 38 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
	Жалпы сомасы				10 803 000
	<i>Ferula songarica</i> жер асты бөлігі эфир майының 1 құтысының өзіндік құны				1080,3
<i>САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН БАҒА</i>					
1		Жалпы өзіндік құн			10 803 000
2		Рентабельділік		30%	3 240 900
	Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы (10 000 бірлік)				14 043 900
	<i>Ferula songarica</i> жер асты бөлігі эфир майының 1 құты үшін бағасы				1 404

*Ferula songarica* өсімдігінің жер асты бөлігінен алынған эфир майының бір флаконының өзіндік құны 1080,3 теңгені құрайды, өндірістік өзіндік құны - 1404 теңге, 30% рентабельділік деңгейінде өтелу мерзімі 3 жыл 4 айды құрайды. Антимикробтық және зеңге қарсы әсерге ие *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі гель өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесін есептеу барысында бір өнім бірлігінің толық өзіндік құны 964,8 теңге деп анықталды. Бұл ретте өндірістік өзіндік құн - 6 432 600 теңге, әкімшілік шығындар - 1 929 780 теңге, ал коммерциялық шығындар - 1 286 520 теңге (38-кесте)

Кесте 39 - Өнімді сату кезіндегі бір дана өнімнің ең төменгі бағасын есептеу

№	Атауы	Өлшем бірлігі	Жұмсалық нормасы	Бағасы, Теңге	Жалпы құны, теңге
1	2	3	4	5	6
<b>НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ</b>					
1	<i>Ferula songarica</i> жер асты бөлігінің эфир майы	кг	25	140 400	3 510 000
2	Na КМЦ	кг	150	3000	450 000
3	Глицерин	кг	35	980	34 300
4	Твин-80	кг	12	3400	40 800
5	Бензил спирті	кг	3	38500	115500
6	Тазартылған су	кг	800	40	32000
5					4 182 600
<b>ҚОСЫМША МАТЕРИАЛДАР</b>					
1	Туба	дана	10000	120	1 200 000
2	Қорап	дана	10000	35	350 000
3	Қолдану жөніндегі нұсқаулық	дана	10000	15	150 000
4	Скотч	м	100	200	20 000
5	Этикетка	дана	2000	30	60 000
6	Гофра қорап	дана	2000	160	320 000
7	Басқа қосымша заттар			40000	40 000
Жалпы соммасы					2 140 000
<b>БАСҚА ШЫҒЫНДАР</b>					
1	Еңбекақы + шегерімдер				100000

## 39 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
2	Түрлі шығындар				10000
Жалпы соммасы					110000
Соңғы өндірістік өзіндік құн					6 432 600
<b>ЖАЛПЫ ӨЗІНДІК ҚҰН</b>					
1	Өндірістік өзіндік құн				6 432 600
2	Әкімшілік шығындар			30%	1 929780
3	Коммерциялық шығындар			20%	1 286 520
ЖАЛПЫ СОМАСЫ					9 648 900
<i>Ferula songarica</i> жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі гельдің 1 құтысының өзіндік құны					964,8
<b>САТУҒА ҰСЫНЫЛАТЫН БАҒА</b>					
Жалпы өзіндік құн					9 648 900
Рентабельділік					30%
Сатуға ұсынылатын төменгі бағаның жалпы сомасы (10 000 бірлік)					12 543 570
<i>Ferula songarica</i> жер асты бөлігінің эфир майы негізіндегі гельдің 1 құтысының құны					1254,3

Өнімнің бір данасының бөлшек бағасы 30% рентабельдікпен 1254,3 теңгені құрайды. Жобаның өтелу мерзімі 3 жыл 4 айды құрайды, бұл ретте 10 000 дана өнімнің өзіндік құны – 9 648 900 теңге және таза пайда 30% мөлшерінде есептелді. Осылайша, ұсынылған техникалық-экономикалық негіздеме дәрілік затты өнеркәсіптік көлемде өндірудің тиімді екенін көрсетеді.

### ТҰЖЫРЫМ

Алынған нәтижелер бойынша Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 2 мақала, халықаралық Scopus деректер базасына енгізілген шетелдік ғылыми басылымдарда 2 мақала жарияланды. Халықаралық конференция материалдарында 4 мақала, пайдалы патент үлгісі алынды. Жалпы, ұсынылған диссертациялық жұмыстың ғылыми-әдістемелік деңгейі ашық ғылыми баспасөзде жарияланған заманауи аналогтарға сәйкес келеді.

## ҚОРЫТЫНДЫ

1. *Ferula songarica* өсімдік шикізатының таралу ареалы және ресурстары зерттелді. Таралу ареалын зерттеу нәтижесінде *Ferula songarica* Қазақстан аумағында, оның ішінде Қарағанды облысында кеңінен таралған деген қорытынды жасалды. Ресурстарды зерттеу нәтижелері көрсеткендей, *Ferula songarica* тамырларының эксплуатациялық қоры 564,7 ц. және жер үсті бөлігі 1238,3 ц., мүмкін болатын шикізатты жинау көлемі 56,4 ц. және жер бөлігі 613,2 ц.

2 *Ferula songarica* өсімдік шикізатының жер үсті бөлігі (жапырақтары, гүлдері, сабақтары, жемістері) және жер асты бөлігі (тамырлары) фармакогностикалық талдау негізінде макроскопиялық, микроскопиялық белгілері бойынша идентификацияланды. *Ferula songarica* өсімдік шикізатының гистохимиялық құрамы зерттелді. Шикізатты жинау және өңдеу технологиясы әзірленіп, сапа спецификациясы жасалды, сонымен қатар оның сақтау мерзімі анықталды. Біріншілік орамадағы *Ferula songarica* шикізатының 24 ай бойындағы тұрақтылығын бағалау барысында барлық сапалық параметрлер рұқсат етілген шектерде сақталды. Зерттеу нәтижелері нормативтік құжаттама жобасына енгізілді.

3. *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майлары гидродистиляция әдісімен алынды: нәтижесінде, *Ferula songarica* эфир майының шығымы 2% құрады. *Ferula songarica* эфир майының химиялық құрамында келесі компоненттері :  $\alpha$ -Pinene-32%, Cyclohexene, 4-methylene-1-(1-methylethyl)-2,9%, Сораене-1,49%, (-)-Aristolene- 1.89%, (E)-.beta.-Famesene-3,65%. *Ferula songarica* эфир майының сапа спецификациясы жасалды және сақтау мерзімі анықталды.

4. *Ferula songarica* жер асты бөлігінің майы негізінде гель түріндегі дәрілік құрал жасалды құрамында: белсенді зат– 3,0 г *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы бар, қосалқы заттар: натрий КМЦ (1,5 г) - гель түзуші, твин-80 (1,2 г)-эмульгатор, глицерин (2,5) – пластификатор, тазартылған су. Гельдің сапа спецификациясы жасалды және сақтау мерзімі (18ай) анықталды.

*Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізінде алынған гелдің техникалық- экономикалық негіздемесі дайындалды. *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы негізінде алынған гелдің бір данасы үшін өзіндік құны 964,8 теңге, ал көтерме бағасы 1254,3 теңгені құрады. Рентабельділігі 30% болып есептелгендегі *Ferula songarica* эфир майы негізіндегі гель өндірісінің өтелу мерзімі 3 жыл 4 айды құрады. *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майының жедел уыттылығы және биологиялық белсенділігі анықталды. 1000, 3000, 5000 мг/кг мөлшерде *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майын жедел енгізгеннен кейін 7 және 14 күн ішінде эксперименттік тышқандарды бақылау нәтижелерін талдау барысында жануарлардың сыртқы түріне, жалпы жағдайына, дене салмағына және мінез-құлқына теріс әсерлер, сондай-ақ қанның биохимиялық параметрлеріне және ағзаның негізгі физиологиялық функцияларына теріс әсерлер байқалмады. Осылайша, алынған эксперименттік деректер субстанцияның сыналатын үлгісін 4 класс - іс жүзінде улы емес заттарға жатқызылды. *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майының және эфир

майының негізіндегі гельдің зеңге қарсы белсенділігі зерттелді. Нәтижесінде *Ferula songarica* жер асты бөлігінің эфир майы және оның негізіндегі гель зеңдерге қарсы айқын белсенділік танытты.

## ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Хоснутдинова Т. С. и др. Development of a method for obtaining a flavonoid complex from the aerial part of *ferula songarica* pall. Ex spreng. With antioxidant activity // Academic Scientific Journal of Chemistry. – 2025. – №. 1. – С. 183–194.
- 2 Khosnutdinova T. et al. Chemical constituents from *Ferula songarica* Pall. ex Spreng. and its chemotaxonomic significance // Biochemical Systematics and Ecology. – 2026. – Т. 126. – С. 105241.
- 3 Khosnutdinova T. S. et al. Coumarins of genus *ferula* L.(Apiaceae lindl.) // Eurasian Chemico-Technological Journal. – 2023. – Т. 25, №. 1. – С. 39-56.
- 4 Mustafina F. U. et al. Comparative fruit morphology and its systematic significance in *Ferula* (Apiaceae) species from different growth habitats // Flora. – 2021. – Т. 283. – С. 151899.
- 5 Хожамбергенова П., Кдырниязова С. Особенности распространения и применения растений семейства ферула // Medicineproblems. uz-Tibbiyot fanlarining dolzarb masalalari. – 2025. – Т. 3, №. 8. – С. 5-13.
- 6 Джуманиязова Ф.С., Мукумов И.У., Мамурова Г.Н. Распространение и химический состав *Ferula* L. на территории Навоийской области (Узбекистан) // Вестник науки. - 2021. - №5 (38). - С.173-181.
- 7 Саторов С., Мавлоназарова С. Н., Юсуфи С. Д. Систематика, общая характеристика и применение растений рода *Ferula* L. в медицине // Здравоохранение Таджикистана. – 2024. – №. 2 (361). – С. 114-121.
- 8 Сафина Л.К., Пименов М.Г. Ферулы Казахстана. – Алма – Ата: Наука. – 2014. - 200 с.
- 9 Куприянов А. Н. и др. Обзор видов зонтичных (Apiaceae Lindl.) Казахского мелкосопочника // Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – 2017. – №. 23. – С. 3-29.
- 10 Рахимов С. Биолого-морфологические особенности ферулы (*Ferula* L.) в Таджикистане // Душанбе: Дониш. – 2010. – Т. 59. – 25 с.
- 11 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание. - Алматы, 2014. - 200 с.
- 12 Саидова Н.Г., Кодирова Г.Х., Кароматов И.Дж. Лечебное растение ферула вонючая. Биология и интегративная медицина, 2017. - № 9. - С. 58-69.
- 13 Рахимов С., Рахмонов Х. Онтогенез монокарпического побега *Ferula tadshikorum* M. Pimen // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2015. – №. 1. – С. 7-11.
- 14 Sabzehzari M. et al. Pharmacological and therapeutic aspects of plants from the genus *Ferula*: a comprehensive review // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2020. - Т. 20, №. 13. - С. 1233-1257.
- 15 Hassanabadi M. et al. Variation in essential oil components among Iranian *Ferula assa-foetida* L. accessions // Industrial crops and products. – 2019. – Т. 140. – 111598 с.

- 16 Ahmadvand H. et al. Chemical composition and antioxidant properties of *Ferula-assa-foetida* leaves essential oil // *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Т. 12, №. 2. – С. 52-57.
- 17 Bandana Rath, Maharana C.S., Sadananda Rath, Mahakul D.J. Evaluation of Bronchoprotective Effect of *Ferula Asafetida* in Guinea pigs. // *OSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. - 2017. – Vol.16, Issue 3 Ver. XIII - 19 p.
- 18 Salehi M., Naghavi M. R., Bahmankar M. A review of *Ferula* species: Biochemical characteristics, pharmaceutical and industrial applications, and suggestions for biotechnologists // *Industrial Crops and Products*. – 2019. – Т. 139. – 111511 с.
- 19 Yaqoob U., Nawchoo I. A. Distribution and taxonomy of *Ferula* L.: A review // *Res. Rev. J. Bot.* – 2016. – Т. 5, №. 3. – С. 15-23.
- 20 Mohammadhosseini M. et al. The genus *Ferula*: Ethnobotany, phytochemistry and bioactivities—A review // *Industrial crops and products*. – 2019. – Т. 129. – С. 350-394.
- 21 Amalraj A., Gopi S. Biological activities and medicinal properties of *Asafoetida*: A review // *Journal of traditional and complementary medicine*. – 2017. – Т. 7, №. 3. – С. 347-359.
- 22 Сикура А. И., Сикура И. И. Морфологические особенности плодов и семян семейства зонтичных (*Umbelliferae* Moris.= *Apiaceae*) // *Інтродукція рослин*. – 2003. – №. 1-2. – С. 93-103.
- 23 Kavooosi G. & Rowshan V. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil obtained from *Ferula assafoetida* oleo-gum-resin: Effect of collection time. *Food Chemistry*. - 2013. - 138 (4). – P. 2180-2187.
- 24 Zare-Bidoki R. et al. A Review of Anticancer Activity of *Ferula* Constituents and their Action Mechanism // *Current Pharmaceutical Design*. – 2025. – Т. 31, №. 30. – С. 2402-2415.
- 25 Грудзинская Л. М. и др. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: справ. изд. – 2014.
- 26 Кабланова Д. А., Мирзадинов Р. А. А., Акымбекова Л. Д. Запасы ферулы вонючей (*ferulaassa-foetida*) в казахстане для медицинских целей // *European science*. – 2020. – №. 6 (55). – С. 24-29.
- 27 Liu J. Study on Chemical Constituents and Quality Control Method of *Ferula ferulaeoides* : дис. – Hohhot, China : Inner Mongolia Medical University, 2019.
- 28 Elibol Z. et al. A molecular phylogenetic study on some Turkish *Ferula* L. (*Apiaceae*) species using nrDNA ITS sequences // *Pak. J. Bot.* – 2012. – Т. 44, №. 2. – С. 589-594.
- 29 Boghrati Z., Iranshahi M. *Ferula* species: A rich source of antimicrobial compounds // *Journal of herbal medicine*. – 2019. – Т. 16. – С. 100244.
- 30 Abu-Zaiton A.S. Anti-diabetic activity of *Ferula assafoetida* extract in normal and alloxan-induced diabetic rats // *Pak. J. Biol. Sci.* - 2010. - № 13(2). - P. 97-100.
- 31 Kurzyrna-Młynik R. et al. Phylogenetic position of the genus *Ferula* (*Apiaceae*) and its placement in tribe Scandiceae as inferred from nrDNA ITS sequence variation // *Plant Systematics and Evolution*. – 2008. – Т. 274, №. 1. – С. 47-66.

- 32 Bagheri S.M., Dashti-R M.H., Morshedi A. Antinociceptive effect of *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin in mice // *Res. Pharm. Sci.* - 2014. - № 9(3). - P. 207-212.
- 33 Cragg G. M., Newman D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects.* – 2013. – Т. 1830, №. 6. – С. 3670-3695.
- 34 Dzobo K. The role of natural products as sources of therapeutic agents for innovative drug discovery // *Comprehensive pharmacology.* – 2022. – 408 с.
- 35 Nasim N., Sandeep I. S., Mohanty S. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects // *The Nucleus.* – 2022. – Т. 65, №. 3. – С. 399-411.
- 36 Li Z. et al. Molecular mechanism overview of metabolite biosynthesis in medicinal plants // *Plant Physiology and Biochemistry.* – 2023. – Т. 204. – С. 108125.
- 37 Wang M. et al. Unraveling the specialized metabolic pathways in medicinal plant genomes: A review // *Frontiers in Plant Science.* – 2024. – Т. 15. – С. 1459533.
- 38 Hazrati S., Mousavi Z., Nicola S. Harvest time optimization for medicinal and aromatic plant secondary metabolites // *Plant Physiology and Biochemistry.* – 2024. – Т. 212. – С. 108735.
- 39 Mohammed H. A. et al. Factors affecting the accumulation and variation of volatile and non-volatile constituents in rosemary, *Rosmarinus officinalis* L // *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants.* – 2024. – Т. 42. – С. 100571.
- 40 Wang L. et al. Research on the development of chemical components, pharmacological activities and toxicity of *Resina Ferulae* // *World Tradit. Chin. Med.* – 2020. – Т. 15. – С. 3887-3894.
- 41 Мукумов И. У., Зокиржонова Х. Распространение и химический состав рода ферула в туркестанском хребте // *Вестник науки.* – 2023. – Т. 2, №. 7 (64). – С. 237-244.
- 42 Хафизов Д. Ш., Шамсудинов Ш. Н., Каримов А. И. Influence of *kokanica ferula* juice on the amount and chemical composition of gall (f. *Kokanica regel et schmalh.*) // *Вестник педагогического университета. Естественные науки.* – 2019. – №. 3-4. – С. 198-204.
- 43 Шомуддинович Х. Д., Шамсудинов Ш. Н., Каримов А. И. The chemical composition of *kokand ferula* juice (f. *Kokanica regel et schmalh.*) // *Вестник педагогического университета. Естественные науки.* – 2019. – №. 1-2. – С. 221-226.
- 44 Kavooosi G. et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of essential oils from *Carum copticum* seed and *Ferula assafoetida* latex // *Journal of food Science.* – 2013. – Т. 78, №. 2. – С. Т356-Т361.
- 45 Гемеджиева Н. Г., Кузьмин Э. В. Современное состояние ценопопуляций *Ferula foetida* в Южном Казахстане // *Мат. МНТК Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы.* Новосибирск. – 2015. – С. 9-13.
- 46 Mohammadhosseini M. et al. The genus *Ferula*: Ethnobotany, phytochemistry and bioactivities—A review // *Industrial crops and products.* – 2019. – Т. 129. – С. 350-394.

47 Maggi F. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from *Ferula glauca* L.(*F. communis* L. subsp. *glauca*) growing in Marche (central Italy) // *Fitoterapia*. – 2009. – Т. 80, №. 1. – С. 68-72.

48 Jalali H. T. et al. Assessment of the sesquiterpenic profile of *Ferula gummosa* oleo-gum-resin (galbanum) from Iran. Contributes to its valuation as a potential source of sesquiterpenic compounds // *Industrial Crops and Products*. – 2013. – Т. 44. – С. 185-191.

49 Utegenova G.A., Pallister K.B., Kushnarenko S.V., Özek G., Özek T., Abidkulova K.T., Kirpotina L.N., Schepetkin I.A., Quinn M.T., Voyich J.M. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils from *Ferula* L. Species against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules*. – 2018. – Т. 23. – №7. – С. 1679 p. <https://doi.org/10.3390/molecules23071679>

50 Gulmira Oüzek, Igor A Schepetkin, Gulzhakhan A Utegenova, Liliya N Kirpotina, Spencer R Andrei, Temel Oüzek, Kemal Huüsnuü Can Baser, Karime T Abidkulova, Svetlana V Kushnarenko, Andrei I Khlebnikov, Derek S Damron, Mark T Quinn, Chemical composition and phagocyte immunomodulatory activity of *Ferula iliensis* essential oils, *Journal of Leukocyte Biology*. - 2017. - Vol. 101, Issue 6. - P. 1361–1371, <https://doi.org/10.1189/jlb.3A1216-518RR>

51 Хакимжонов Л. С., Мукумов И. У., Расулова З. А. Род *ferula* l. Во флоре зарафшанского хребта // *Вестник науки*. 2020. - №3 (24). <https://cyberleninka.ru/article/n/rod-ferula-l-vo-flore-zarafshanskogo-hrehta> 27.03.2025.

52 Nazari Z. E., Iranshahi M. Biologically active sesquiterpene coumarins from *Ferula* species // *Phytotherapy research*. – 2011. – Т. 25, №. 3. – С. 315-323.

53 Жестовская Е. С. и др. Исследование компонентного состава лекарственного растительного сырья методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // *Химия растительного сырья*. – 2018. – №. 3. – С. 149-157.

54 Букреева Т. В. и др. Компонентный состав спиртовых экстрактов из корней *ferula soongarica* (ариасеае) // *Растительные ресурсы*. – 2016. – Т. 52, №. 1. – С. 151-156.

55 Allenspach M., Steuer C.  $\alpha$ -Pinene: A never-ending story // *Phytochemistry*. – 2021. – Т. 190. – С. 112857.

56 Семиколенов В. А. и др. Способ получения вербенола и эпоксид альфа-пинена. – 2004.

57 Аникеев В. и др. Способ термической изомеризации альфа-пинена в сверхкритических флюидах. – 2007.

58 Мукумов И. У., Амридинова Д. Ж., Хужакулов Д. Род *Ферула* (*Ferula* L.) во флоре Кашкадарьинской области // *Вестник науки*. – 2020. – Т. 2, №. 1 (22). – С. 275-284.

59 Зубайдова Т. М. и др. Применение ферулы вонючей в древне-традиционной и народной медицине // *ISSN 2413-452X*. – 2013. –204 с.

60 Саторов С., Мавлоназарова С. Н., Юсуфи С. Д. Систематика, общая характеристика и применение растений рода *Ferula* L. в медицине // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2024. – №. 2 (361). – С. 114-121.

- 61 Назаров М.Н., Джамшедодж.Н., Борониев Н. С. Литературная справка род *Ferula* L. (ОБЗОР). Наука и инновация. - 2018. - №2. – С. 176-181.
- 62 Мукумов И. У., Амриддинова Д. Ж., Хужакулов Д. Род Ферула (*Ferula* L.) во флоре Кашкадарьинской области // Вестник науки. – 2020. – Т. 2, №. 1 (22). – С. 275-284.
- 63 Qin H. H. et al. The plastid genome of twenty-two species from *Ferula*, *Talassia*, and *Soranthus*: comparative analysis, phylogenetic implications, and adaptive evolution // BMC Plant Biology. – 2023. – Т. 23, №. 1. – 9 с.
- 64 Попова О. А. и др. Состав и фармакологическое действие биологически активных веществ растений рода ферула // Фармация. – 2021. – Т. 70, №. 2. – С. 5-10.
- 65 Ghasemi Z. et al. Anti-inflammatory, anti-oxidant, and immunomodulatory activities of the genus *Ferula* and their constituents: A review // Iranian journal of basic medical sciences. – 2021. – Т. 24, №. 12. – С. 1613.
- 66 Попова О. А., Бунятян Н. Д., Бобизода Г. М. Фармакологическая активность растений рода *ferula* // Вестник педагогического университета (Естественных наук). - 2021. - №2 (10). <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakolgicheskaya-aktivnost-rasteniy-roda-ferula> 27.03.2025.
- 67 Мырзагалиева А. Б. и др. Эфирномасличные растения: история, современность и перспективы // аймақтық хабаршысы. - № 2 (54), 2012– С. 31.
- 68 Javaid R. ING (*Ferula foetida* Regel): A potent Unani Herb with its descriptive parameters of pharmacognosy and pharmacology: A Review. // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. - 2020. - No. 10 (5). – P. 362-367.
- 69 Хасанов А.Ф., Давлатзода С.Х. Индивидуальное развитие (онтогенез) ферулыгигантской (*Ferula gigantea* V. Fedtsch) в условиях Кулябского региона Республики Таджикистан // Вестник Бохтарского государственного университета имени Носира Хусрава. Серия естественных наук. - 2021. – №2/3(90). – С. 84-89.
- 70 Рахмонов Х.С. Некоторые биологические особенности и хозяйственное значение ферулы таджиков в Таджикистане // Респуб. Научно-теоритич. конф. проф.-препод. состава и сотрудников ТНУ. – Душанбе: ТНУ, - 2015. –152 с.
- 71 Asilbekova D.T. Essential oil and lipids from leaves of *Ferula kuhistanica*. Chemistry of Natural Compounds. – 2019. - № 55 (6). – P. 993–998.
- 72 Попова О. А. и др. Получение и стандартизация сухого экстракта смолы *F. assafoetida* // Биофармацевтический журнал. – 2021. – Т. 13, №. 3. – С. 14-21.
- 73 Mahboubi M. *Ferula gummosa*, a traditional medicine with novel applications // Journal of dietary supplements. – 2016. – Т. 13, №. 6. – С. 700-718.
- 74 Asilbekova D. T., Ozek G., Ozek T. Compositions of Essential Oil and Fatty Acids from Fruit of *Ferula karatavica* // Chemistry of Natural Compounds. – 2023. – Т. 59, №. 1. – С. 183-186.
- 75 Bahetjan Y. et al. Chemistry, bioactivity, and prediction of the quality marker (Q-Marker) of *ferula* plants in China: a review // Molecules. – 2023. – Т. 28, №. 13. – 5191 с.

- 76 Khasanov T. K., Saidkhodzhaev A. I., Nikonov G. K. Components of the roots of *Ferula pallida* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1972. – Т. 8, №. 6. – С. 794-795.
- 77 Rakhmanberdyeva R. K., Azizov D. Z., Dmitrenok A. S. Structure and Biological Activity of an Arabinogalactan from *Ferula tenuisecta* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2023. – Т. 59, №. 5. – С. 825-828.
- 78 Назаров М.Н., Джамшедов Дж.Н., Борониев Н. С. Литературная справка род *Ferula* L. (ОБЗОР). *Наука и инновация*. - 2018. - №2. – С.176-181.
- 79 Iranshahi M. et al. Cancer chemopreventive activity of diversin from *Ferula diversivittata* in vitro and in vivo // *Phytomedicine*. – 2010. – Т. 17, №. 3-4. – С. 269-273.
- 80 Mala K.N., Thomas J., Syam D.S., Maliakel B., Krishnakumar I.M., Safety and Efficacy of *Ferula asafoetida* in Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. - 2018. - Vol. 2018, Article ID 4813601. - 11 p. <https://doi.org/10.1155/2018/4813601>
- 81 Джуманиезова Ф., Мукумов И., Нигматуллаев А. Запасы сырья *Ferula foetida* (Bunge) Regel во флоре Навоийской области. // *Ozbekiston milliy universiteti xabarlari*. – 2023. - №3/1. – С. 83-86.
- 82 Sahebkar A., Iranshahi M. Biological activities of essential oils from the genus *Ferula* (Apiaceae) // *Asian Biomedicine*. – 2010. – Т. 4, №. 6. – С. 835-847.
- 83 Пискунова Л. П., Санникова Ю. А. Современные тенденции развития фармацевтического рынка: Россия и Казахстан // *Российские регионы в фокусе перемен: Сборник докладов со специальных мероприятий*. - Екатеринбург, 2018. – С. 242-248.
- 84 Aliyeva N. A., Manap A. S., Issabayev M. M. Kazakhstan's pharmaceutical market in the context of global trends // *Economic series of the Bulletin of LN Gumilyov ENU*. – 2020. – №. 4. – С. 21-35.
- 85 Жакипбеков К. С. и др. Перспективы развития фармацевтического рынка Республики Казахстан // *Инновации в науке*. – 2014. – №. 38. – С. 122-132.
- 86 Сакипова З. Б. Маркетинговые исследования рынка мягких лекарственных форм Республики Казахстан // *Наука и новые технологии*. – 2008. – №. 5-6. – С. 68-71.
- 87 Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация // *Фармация*. – 2014. – №. 8. – С. 44-48.
- 88 Карпук В. В. Фармакогнозия. – 2011.
- 89 Лукашевич Н. П. и др. Фармакогнозия. – 2017.
- 90 Самылина И. А., Потанина О. Г. Фармакогнозия. Атлас. – 2022.
- 91 Паутов А. А. Морфология и анатомия вегетативных органов растений. – 2012.
- 92 Кищенко И. Т. Практический курс ботаники (цитология, гистология, морфология, анатомия, систематика). – ООО ДиректМедиа, 2020.
- 93 Дергоусова Т. Г., Могильная О. Д. Фармакогнозия. – 2016.
- 94 Рахымбаев Н.А. Сасық курай (*Ferula asafoetida* L.) экстракты негізінде дәрілік қалып алудың фармакогностикалық және технологиялық аспектілері

(PhD): 6D074800. – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы. - НАО «Казахский Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова». – Алматы, 2023. – 44 с.

95 Государственная фармакопея РФ XIII online, ФС.2.5.0047.15. «Трава тимьяна. *Thymi serpylli herba*». - 2016. - 10 с.

96 Государственная фармакопея РФ XIII online, ОФС.1.5.3.0008.1 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». - 2016. - 4 с.

97 Кахраманова С.Д., Боков Д.О., Самылина И.А. Количественное определение полисахаридов в лекарственном растительном сырье. // Фармация. - 2020. - № 69 (8). - С. 5–12.

98 Тулебаев Е. А. Фармакогностическое изучение и перспективы применения в медицине *Filipendula vulgaris*, *Filipendula ulmaria*, произрастающих на территории Центрального Казахстана (PhD): 6D110400 – Фармация / НАО «Казахский Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова». – Алматы, 2023. – 163 с.

99 Зеленский И. В. и др. Микробиологические исследования стоматологических гелей, содержащих бишофит очищенный и " тизоль®" // Курортная медицина. – 2019. – №. 2. – С. 85-90.

100 Левая Я.К. Фармацевтическая разработка готовой лекарственной формы на основе биологически активных веществ шалфея степного: дис. ... док. философ. (PhD) : 6D074800 - НАО «Казахский Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова». – Алматы, 2023. – 142 с.

101 Рамазанова А. *Dracoscephalum nutans* L. және *Dracoscephalum ruyschiana* L. негізінде микробқа қарсы жаңа дәрілік құралдарды жасау: 8D07201. философ. док. (PhD)... .дисс.: – НАО «Казахский Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова». – Алматы, 2024. - 134 с.

102 Dhurat R., Sukesh M. S. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective // Journal of cutaneous and aesthetic surgery. – 2014. – Т. 7, №. 4. – С. 189-197.

103 Ишмуратова М. Ю. и др. К оценке сырьевых запасов лекарственных растений гор Улытау (Карагандинская область) // Fundamental and Experimental Biology. – 2015. – Т. 77. – №. 1. – С. 43-49.

104 Патсаев А. К. и др. Исследование лекарственных растений южного Казахстана // Редакциялық жамаат. – 2017. – Т. 1, №. 5.

105 Жарыкбасова К. С. и др. Лекарственные растения Восточно-Казахстанской области как функциональные ингредиенты // Вестник Alikhan Bukeikhan University. – 2019. – Т. 42, №. 2. – С. 134-134.

106 Ишмуратова М. Ю., ТлеуKENOVA С. У., Агеев Д. В. Ресурсы *salvia stepposa* в центральном казахстане. – 2022.

107 Мырзагалиева А. Б. Алкалоидоносные виды флоры восточного казахстана, их распространение и перспективы ресурсного использования // Научно-практический журнал. – 2014. –123 с.

108 Ионов р. Н., Лебедева л. П. Формация чия блестящего *Achnatherum splendens* (Ttin.) Nevski (*Lasiagrostis splendens* (Ttin.) Kunth.) в Тянь-Шане и Алае

Кыргызстана // Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики. – 2013. – №. 2. – С. 53-59.

109 Ауельбекова А. К. и др. Ресурсы *delphiniumelatum* высокой на территории Центрального Казахстана // Приволжский научный вестник. – 2016. – №. 2 (54). – С. 19-21.

110 Grudzinskaya L. M., Gemejiyeva N. G., Karzhaubekova Z. Z. The Kazakhstan medicinal flora survey in a leading families volume // Bulletin of the Karaganda University “Biology medicine geography Series”. – 2020. – Т. 100, №. 4. – С. 39-51.

111 Кубентаев С. А. Запасы основных лекарственных растений Калбинского хребта // Разнообразие растительного мира. – 2018. – №. 2 (14). – С. 3-20.

112 Jo S. et al. Intracellular gene transfer (IGT) events from the mitochondrial genome to the plastid genome of the subtribe ferulinae drude (Apiaceae) and their implications // BMC plant biology. – 2024. – Т. 24, №. 1. – С. 1-14.

113 Пережогин Ю. В., Куликов П. В. Новые виды флоры Казахстана // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2017. – №. 3 (203). – С. 78-80.

114 Новак И. и др. Перспективы развития косметологии в казахстане //наука сегодня: вызовы и решения. – 2018. – С. 165-166.

115 Гемеджиева Н. Г. Видовое разнообразие и ресурсный потенциал эфирномасличных растений северного Тянь-Шаня, перспективных для создания импортозамещающих отечественных ароматизаторов // Съезд и конференция проведены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 18-04-20028 и № 18-04-20023) и ФАНО России. – 2018. –171 с.

116 Байсалова Г. Ж., Сейсенгаликызы Ж. А. Качественный анализ биологически активных соединений плодов *elaegnus angustifolia* как перспективного сырья для фитопрепаратов // The 12 th International scientific and practical conference “Perspectives of contemporary science: theory and practice”(January 13-15, 2025) SPC “Sci-conf. com. ua”, Lviv, Ukraine. - 2025. - 1429 p.

117 Патсаев А. К. Исследование лекарственных растений, произрастающих в Южном Казахстане // ТОМ 4. – 2014. – Т. 2306. –80 с.

118 Турдиева Ж.А., Ишмуратова М.Ю., Атажанова Г.А. Анатомическое исследование надземных и подземных органов *Ferula songarica* (Apiaceae) // Фармация Казахстана. – 2024. – Т. 21, № 5. – С. 25–30.

119 Турдиева Ж.А., Ишмуратова М.Ю., Атажанова Г.А. Морфологическое исследование надземных и подземных частей *Ferula soongarica* Pall. ex Spreng., произрастающей на территории Центрального Казахстана // Фармация Казахстана. – 2022. – Т. 56, № 6. – С. 136–139.

120 Turdiyeva Z. A. et al. Histochemical analysis of the aerial part of *Ferula songarica* growing in the territory of the Karaganda region (Central Kazakhstan) // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2023. – Т. 16, №. 11. – P. 5079-5084.

121 Попова Н.В., Потороко И.Ю. Повышение эффективности экстракции биологически активных веществ из растительного сырья методом ультразвукового воздействия // Вестник Южно-Уральского государственного университета. 14 Сер. Пища и биотехнология. – 2018. - Т. 6, № 1. - С. 14–22.

122 Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С. Влияние ультразвукового воздействия на экстракцию биологически активных соединений растений семейства Caryophyllaceae // Химия растительного сырья. 2018. - №2. - С. 145–151.

123 Муцаев Р.В., Алексанян И.Ю., Поликарпова Н.Э. Интенсификация процесса экстракции инулина из растительного сырья // Индустрия питания. Food Industry. - 2018. - Т. 3, № 1. - С. 69–76.

124 Денисова С. Г., Реут А. А., Пупыкина К. А. Фитохимическое исследование сырья некоторых представителей рода *Chrysanthemum* L // Химия растительного сырья. – 2018. – №. 3. – С. 99-105.

125 Казеева А. Р. и др. Фитохимическое исследование травы *Sanguisorba officinalis* L. в Республике Башкортостан // Химия растительного сырья. – 2019. – №. 4. – С. 279-284.

126 Оглы К. Э. Г. и др. Изучение состава эфирного масла *achillea nobilis* L. И его антибактериальное влияние на изменение ультраструктуры клеток *staphylococcus aureus* // Химия растительного сырья. – 2021. – №. 1. – С. 93-104.

127 Karakaya S. et al. Comparison of the essential oils of *Ferula orientalis* L., *Ferulago sandrasica* Peşmen and Quézel, and *Hippomarathrum microcarpum* Petrov and their antimicrobial activity // Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Т. 16, №. 1. – 69 с.

128 Labeled-Zouad I. et al. Chemical Compositions and Antibacterial Activity of Four Essential Oils from *Ferula vesceritensis* Coss. & Dur. Against Clinical Isolated and Food-Borne Pathogens // Records of Natural Products. – 2015. – Т. 9, №. 4. – С. 518.

129 Демидова О. А. и др. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 8, №. 4. – С. 165-177.

130 Самбукова Т. В. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, №. 2. – С. 55-62.

131 Singh P., Mahmood T., Shameem A. A review on herbal excipients and their pharmaceutical applications. Sch. Acad. J. Pharm. - 2016. - 5(3). – P. 53-7.

132 Иртегова А. О., Ароян М. В., Каухова И. Е. Вспомогательные вещества растительного происхождения в технологии готовых лекарственных форм // Инновации в здоровье нации. – 2019. – С. 198-200.

133 Соповская А. В., Сампиев А. М., Никифорова Е. Б. Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 1-1. – С. 1858-1858.

134 Котова О. Е. Использование лекарственного растительного сырья в технологии гелей противогрибкового действия // Молодежная наука и современность. – 2020. – С. 527-529.

- 135 Локарев А. В., Волгин В. Н. Гель противогрибкового действия (варианты). – 2017.
- 136 Федоровская М. И., Половко Н. П. Изучение реологических параметров основы гель-маски, предназначенной для лечения телогеновой алопеции // Вестник фармации. – 2016. – №. 2 (72). – С. 35-41.
- 137 Бобоев З. Д. У. и др. Разработка технологии получения гелевой формы серы // European research. – 2016. – №. 2 (13). – С. 110-111.
- 138 Пальвинский А. Г. и др. Изучение реологических свойств стоматологических гелей берберины на основе полоксамеров и производных целлюлозы // Материалы. – 2021. – Т. 12, №. 13. – С. 14.
- 139 Компанцева Е. В., Маринина Т. Ф., Ващенко Е. С. Изучение реологических свойств геля стоматологического // Образовательный вестник «Сознание». – 2011. – Т. 13, №. 12. – С. 596-598.
- 140 Морозов Ю. А. и др. Изучение реологических свойств геля с лимонника китайского семян СО2-экстрактом // Актуальные проблемы медицины. – 2016. – Т. 35, №. 19 (240). – С. 169-175.
- 141 Давыдова А. В., Джавахян М. А. Крем антибактериального действия: оптимальный состав и технология изготовления // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2015. – Т. 8, №. 3. – С. 4-14.
- 142 Assel S. et al. Development of Composition and Technology of Antimicrobial Gel with *Dracoscephalum nutans* l. Essential Oil Growing in the Territory of Central Kazakhstan // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2025. – Т. 18, №. 5. – С. 2343-2348.
- 143 Atazhanova G. et al. Component Composition and Antimicrobial Activity of *Dracoscephalum nutans* L. Essential Oil // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2023. – Т. 16, №. 10. – С. 4881-4885.
- 144 Самородова И. М., Рыжкова В. В. Острая токсичность МКс для мышей // Международное научное обозрение проблем и перспектив современной науки и образования. – 2017. – С. 57-59.
- 145 Aitkenova A. A. et al. Assessment of the acute toxicity of ethanol extract from the rhizomes of *Iris scariosa* L. in mice // Frontiers in Pharmacology. – 2025. – Т. 16. – С. 1701980.
- 146 Rodenko N. A. et al. Investigation of the biological activity of benzylpenicillin sodium salt under the influence of pulsed magnetic field // AIP Conference Proceedings. – AIP Publishing LLC, 2022. – Т. 2390, №. 1. – С. 030073
- 147 Morozova J. E. et al. Calix [4] Resorcinarene carboxybetaines and carboxybetaine esters: synthesis, investigation of in vitro toxicity, anti-platelet effects, anticoagulant activity, and BSA binding affinities // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23, №. 23. – С. 15298.
- 148 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К. - 2012.- 944 с.
- 149 Потеев Н. Н. Лечение наиболее распространенных грибковых заболеваний кожи // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, №. 3. – С. 176-180.
- 150 Turdiyeva Zh.A., Ishmuratova M.Yu., Atazhanova G.A. Development of composition and technology of anti-fungal gel with *Ferula songarica* essential oil

growing in the territory of Central Kazakhstan // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2026. – Vol. 19, № 1. – P. 131–136.

151 Polke M., Hube B., Jacobsen I. D. Candida survival strategies // Advances in Applied Microbiology. – 2015. – Т. 91. – С. 139-235

152 Завадич к. А. И др. Разработка и регистрация лекарственных средств // разработка и регистрация лекарственных средств Учредители: Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики». – 2025. – Т. 14, №. 2. – С. 37-44.

153 Самородов А. В. и др. Результаты доклинических исследований новой циклогексиламмониевой соли 2-[3-метил-7-(1, 1-диоксоэтианил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусной кислоты в отношении системы гемостаза в условиях *in vivo* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19, №. 8. – С. 10-17.

154 Ураков А. Л. и др. Полирегионарная агрегатометрия крови пациентов с острым тромбозом, как потенциальная модель доклинических исследований новых корректоров системы гемостаза *ex vivo* // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, №. 1. – С. 65-71

155 Ksenofontov A. A. et al. Thioterpenoids as potential antithrombotic drugs: Molecular docking, antiaggregant, anticoagulant and antioxidant activities // Biomolecules. – 2022. – Т. 12, №. 11. – С. 1599.

156 Ергеш Ә. Б., Купен Б. Б., Жапаркулова Қ. А. Обзор рынка лекарственных препаратов республики казахстан // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – №. 2. – С. 187-189

# ҚОСЫМША А

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ**            **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**ПАТЕНТ**  
**PATENT**

№ **10302**

**ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL**



(21) 2024/1555.2

(22) 02.12.2024

(45) 05.12.2025

(54) Зенге қарсы дәрі ретінде *Ferula songarica* эфир майын қолдану  
Применение эфирного масла *Ferula songarica* в качестве противогрибкового средства  
Use of *Ferula songarica* essential oil as an antifungal agent

(73) «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (KZ)  
Некоммерческое акционерное общество «Қарагандинский медицинский университет» (KZ)  
«Karaganda Medical University» noncommercial joint-stock company (KZ)

(72) Турдиева Жанель Асхатовна (KZ) Атажанова Гаянэ Абдулкахимовна (KZ) Ахметова Сауле Балтабаевна (KZ) Рамазанова Асель (KZ)	Turdiyeva Zhanel Askhatovna (KZ) Atazhanova Gayane Abdulkakhimovna (KZ) Akhmetova Saule Baltabayevna (KZ) Ramazanova Assel (KZ)
--	--



ЭЦҚ 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 Б

## ҚОСЫМША В

Акт внедрения в учебный процесс Школы фармации НАО «Карагандинский медицинский университет»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
НАО «КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»



УТВЕРЖДАЮ

Школы фармации

Тулебаев Е.А.

03 2025г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРЕДПРИЯТИЙ

**1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:**

Результаты научно-исследовательской работы на тему «*Ferula songarica* эфир майы негізіндегі зеңге қарсы гелді алу технологиясын жасау», проводимой в рамках запланированной диссертационной работы Турдиевой Ж.А. на соискание степени PhD по специальности «Технология фармацевтического производства»

**2. Краткая аннотация:** в учебный процесс Школы фармации НАО «Карагандинский медицинский университет» внедрены результаты работы по дисциплине «Фармакогнозия» для студентов образовательных программ 6B10103 «Фармация» и 6D07201 «Технология фармацевтического производства» в раздел: «Эфирные масла. Лекарственные растения и сырье, содержащие терпеноиды»

**3. Эффект от внедрения:** Повышение уровня подготовки специалистов в области ботаники, фармакогнозии и фитохимических исследований;

- Расширение сведения по ассортименту новых лекарственных растений Казахстана;

- Выполнение исследований, связанных с определением и описанием изученного сырья в соответствии с нормативными документами РК, принципами «Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin» (GACP - Надлежащая практика) и выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения) и «Good Manufacturing Practice» (GMP - Надлежащая производственная практика).

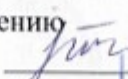
**4. Место и время внедрения:** школа фармации НАО «КМУ», 2024-25 уч. год.

**5. Форма внедрения:** Информация о данных видах растительного сырья включена в лекционный курс, тематику СРС, методы фармакогностического изучения сырья включены в лабораторный практикум.

Материалы к настоящему акту рассмотрены на заседании Совета школы фармации (протокол №10 от «10» 03 2025г.)

#### Члены комиссии:

Председатель комиссии по обеспечению качества Школы фармации

 Исабаева М.Б.

Руководитель образовательной программы «Технология фармацевтического производства»

 Власова Ж.М.

Руководитель образовательной программы «Фармация»

 Лосева И.В.







## ҚОСЫМША Г

**УТВЕРЖДАЮ**  
Декан биолого-географического факультета  
КарУ им. академика В.А. Бугетова  
«*С. У. Тлеуменова*»  
«*19*» *А. Е. Жумина*  
2023 г.

### ОТЧЕТ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОВЕДЕННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЗАПАСОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ

Согласно Постановлению Правительства РК № 1034 от 31 октября 2006 года «Об утверждении Перечней редких и находящихся под угрозой исчезновения видов растений и животных», вид растения *Ferula songarica* Pall. ex Spreng. не является редким и находящемся под угрозой исчезновения. Существует необходимость периодического обновления данных по изучению сырьевых запасов и определению возможных объемов сбора отдельных видов, в том числе для *Ferula songarica*. Данный аспект является актуальной задачей ботаники и фармакогнозии.

**Цель работы:** проведение ресурсного обследования запасов травы *Ferula songarica* Pall. ex Spreng. (ферулы джунгарской), произрастающей на территории Казахстана в рамках научно-исследовательской работы PhD-докторанта Турдиевой Ж.А. по теме «*Ferula songarica* эфир майы негізіндегі зенге қарсы гелді алу технологиясын жасау».

**Специальность:** 8D07201 – «Технология фармацевтического производства».

**Объекты обследования:** трава *Ferula songarica* (ферула джунгарская).

**Перечень обследованных областей Казахстана:** Карагандинская область.

**Методы обследования:**

Ресурсное обследование, а именно распространение сырья, площадь заросли и оценку урожайности (плотность сырьевых запасов), так же определение возможных объемов изъятия (сбора) сырья ферулы джунгарской с учетом эксплуатационных запасов на территории Казахстана, проводили согласно методике, описанной в Приказе и.о. Министра экологии и природных ресурсов РК № 103 от 30 марта 2023 года «Об утверждении Методики проведения ресурсного обследования запасов растительных ресурсов и определения лимитов их использования».

**Ключевые места зарослей определяли** на основании анализа гербарных материалов. *Ferula songarica* растет преимущественно в горах, по степным травянистым склонам и в мелкосопочнике среди луговых степей.

**Площадь заросли определяли**, приравнивая ее очертания к геометрической фигуре (квадрату) и измеряли параметры (длину, ширину), необходимые для расчета площади этой фигуры. При неравномерном расположении растений сначала определяли площадь т.к. на территории образовались отдельные пятна в пределах растительного сообщества. Урожайность надземных органов оценивали методом учетных площадок. Ресурсы приведены в таблице 1.

Таблица 1. Урожайность и сырьевые запасы травы ферулы джунгарской в Центральном Казахстане

Место произрастания	Площадь заросли, га	Урожайность, кг/га	Эксплуатационный запас, ц	Объем ежегодного возможного сбора, ц
Горы Каркаралы	5,3	312	16,5	8,3
Окрестности пос. Коктас	4,8	250	12,0	6,0
Спасские сопки	3,2	234	7,5	3,7
Долина р. Нура в окрестностях пос. Ростовка	6,1	270	16,4	8,2
Итого	19,4		52,4	26,2

Зав.кафедрой ботаники, к.б.н., ассоц.проф.

Профессор-исследователь кафедры ботаники, к.б.н.

*С. У. Тлеуменова*  
С.У. Тлеуменова

*М. Ю. Ишмуратова*  
М.Ю. Ишмуратова

## ҚОСЫМША Д

### Заключение о видовой принадлежности растительного сырья *Ferula songarica* Pall. ex Spreng.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ о видовой принадлежности растительного сырья

На основании анализа растений, представленных Турдиевой Ж., подтверждаем, что:

1 Образец сырья, собранный в фазе плодоношения в окрестностях села Матак, Каркаралинского района Карагандинской области. Время сбора: июнь-июль 2021 г., координаты: N 49,68053; E 74,70494, 540 м над уровнем моря;

2 Образец сырья, собранный в фазе отмирания надземных органов в селе Матак, Каркаралинского района Карагандинской области. Время сбора: сентябрь 2021 г., координаты: N 49,68053; E 74,70494, 540 м над уровнем моря;

Являются растением *Ferula songarica* Pall. ex Spreng. (ферула джунгарская, семейство Apiaceae).

Зав.кафедрой ботаники  
НАО «Карагандинский  
университет имени  
академика Е.А. Букетова»,  
к.б.н., ассоц.профессор



С.У. Тлеуменова

Профессор кафедры ботаники  
НАО «Карагандинский университет  
имени академика Е.А. Букетова»,  
к.б.н., профессор



М.Ю. Ишмуратова

## ҚОСЫМША Е



### СОГЛАСОВАН

РГП на ПХВ «Национальный центр  
экспертизы лекарственных средств и  
изделий медицинского назначения»  
КМ и ФК МЗ РК \_\_\_\_\_

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

### ПРИКАЗ

РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля МЗ РК  
от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025г.  
№ \_\_\_\_\_

### НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

#### Наименование лекарственного растительного сырья

Жонгар курайы эфир майы

Эфирное масла Ферулы джунгарской

Essential oil of *Ferula songarica*

#### Международное запатентованное название:

*Ferula songarica* ( Ферула джунгарская трава)

#### Время сбора или фаза вегетации: фаза цветения

Форма: эфирное масло

НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

#### Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения:

НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

#### Наименование и страна организации-упаковщика:

НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

НД РК № \_\_\_\_\_

Срок введения установлен с

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_ г

вводится впервые

Срок действия

до « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_ г.

### СОДЕРЖАНИЕ

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ЗАПРЕЩЕНА



УТВЕРЖДЕН

НАО «Карагандинский медицинский университет»

и.о. Председателя Правления – Ректор

В.П.Риклефс

2025 г.

**СОГЛАСОВАН**  
РГП на ПХВ «Национальный центр  
экспертизы лекарственных средств и  
изделий медицинского назначения»  
КМ и ФК МЗ РК \_\_\_\_\_  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

**ПРИКАЗ**  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля МЗ РК  
от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025г.  
№ \_\_\_\_\_

**НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ**

**Наименование растительного сырья:**  
Жонгар курайы  
Ферулы джунгарская  
*Ferula songarica*

**Название семейства:**  
*Ariaceae*  
Зонтичные  
Шатыршалы

**Время сбора или фаза вегетации:** фаза цветения

**Форма:** лекарственное растительное сырье

**Наименование и страна организации-производителя:**  
НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

**Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения:**  
НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

**Наименование и страна организации-упаковщика:**  
НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Казахстан

НД РК № \_\_\_\_\_ Срок введения установлен с  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_ г

вводится впервые Срок действия  
до « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_ г.

**ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ**

**ПЕРЕПЕЧАТКА ЗАПРЕЩЕНА**



## ҚОСЫМША Ж



### ЛОКАЛЬНАЯ КОМИССИЯ ПО БИОЭТИКЕ НАО «КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

10000, Караганда қаласы, Тоголь көшесі, 40  
т.: +7 (7212) 50-39-30 (1744)  
mail: kbnaomuk@gmail.com

100000, город Караганда, улица Тоголь, 40  
тел.: +7 (7212) 50-39-30 (1744)  
E-mail: kbnaomuk@gmail.com

### Письмо-заключение ЛКБ НАО КМУ по заявке Турдиевой Жанель Асхатовны (присвоенный №16-1 от 15.04.2025)

### Выписка из протокола № 9 Заседания Локальной Комиссии по биоэтике при Карагандинском Медицинском университете от 6 мая 2025 года

г. Караганда, НАО «Карагандинский Медицинский университет»  
Председатель заседания: Вистерничан Ольга Александровна.

#### Повестка заседания

Рассмотрение заявки на изменение формулировки темы ранее одобренного исследования по протоколу: «*Ferula songarica* өсімдігінен және тамырынан алынған дәрілік зат пен экстракты стандарттау, технологиясын әзірлеу» на тему: «*Ferula songarica* эфир майы негізіндегі зеңге қарсы гельді алу технологиясын жасау»

Спонсор исследования – *отсутствует*

Заявитель Турдиева Жанель Асхатовна, выпускник докторантуры ОП «Технология фармацевтических производств»

Руководитель исследования: профессор школы фармации, д.х.н., Атажанова Г. А;  
Профессор кафедры ботаники, кандидат биологических наук Ишмуратова М. Ю.

Слушали: Заключение эксперта по этической экспертизе касательно предоставленных документов.

Для рассмотрения представлены следующие документы:

1. Заявление на изменение темы;
2. Протокол исследования с внесенными изменениями (версия 3 от 15.04.2025 г);
3. Копия выписки решения ЛКБ от 06.12.21 г, протокол №4
4. Копия выписки заседания Сената НАО «КМУ» от 27.02.2025 г, протокол № 7.

## ҚОСЫМША И

## ҚОСЫМША К

«Утверждаю»  
Проректор по научной и клинической работе  
НАО «Карагандинский медицинский университет»  
Тургунов Е.М.  
2025г.



**АКТ**

**Результатов выполненных работ по испытанию на антимикробную и противогрибковую активность на базе кафедры учебно-микробиологической лаборатории биомедицины НАО «Карагандинский медицинский университет»**

**Наименование проведенных работ:**

Испытания на антимикробную и противогрибковую активность 7 образцов (паспорт прилагается)

1. FS ЭМ
2. FS Гель 1
3. FS Гель 2
4. FS Гель 3
5. FS Гель 4
6. FS Гель 5
7. FS Гель 6

**Цель проведенных работ:**

Изучение антимикробной и противогрибковой активности 7 образцов по отношению к тест-культурам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, к дрожжевому грибку *Candida albicans* ATCC 10231 и к клиническим штаммам дрожжевых грибов *Candida albicans* 62608; *Candida glabrata* 62706; *Candida dubliniensis* 62610.

Коллекция клинических штаммов была предоставлена заведующей научно-исследовательской лабораторией, доктором PhD Лавриненко А. В.

**Задачи исследования:**

Оценка антибактериального и противогрибкового действия 7 образцов по отношению к тест-культурам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, к

## ҚОСЫМША Л

## ҚОСЫМША М

8D07201 – «Фармацевтикалық ондiрiс технологиясы» бiлiм беру бағдарламасы бойынша

PhD-Турлиена Жанель Асхатованын  
 ҒЫЛЫМИ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМИ-ӘДІСТЕМЕЛІК ЕНБЕКТЕРІНІҢ ТІЗІМІ

### СПИСОК НАУЧНЫХ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИХ ТРУДОВ

PhD-докторанта по образовательной программе 8D07201 – «Технология фармацевтического  
 производства» Турлиеной Жанель Асхатовны

Ф НАО МУК 1-2-04/05

Р/с № п/п	Атауы-Название	Баспа немесе қолжазба құжығында	Баспа, журнал (атауы, №, жылы, беттері) авторлық куәліктің, патенттің №	Баспа табықтар/бет	Қосалқы авторлардың аты- жөні
1	2	3	4	5	6
1	Антимикробная активность эфирного масла <i>Fetula songarica</i> , произрастающей в Центральном Казахстане	Печатный или на правах рукописи	IX международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», 8-9 декабря 2022 года. С. 68-69.	2 страницы	Атажанова Г. А., Ишмуратова М. Ю., Ахметова С. Б.
2	Компонентный состав и антимикробная активность эфирного масла <i>Fetula songarica</i> , произрастающей в Центральном Казахстане		X международная научно-практическая конференция молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровья/сбережения». 15-16 декабря 2022. – С. 188-192.	5 страниц	Атажанова Г. А., Ишмуратова М. Ю.

Автор  
 Секретарь, Сената, к.ф.н. *Ж.А. Турлиева* М.А. Мұртабаев



## ҚОСЫМША Н