

Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясының академигі, ҚР Мемлекеттік сыйлығының иегері, ҚР еңбегі сіңген өнертапқышы, химия ғылымдарының докторы, профессор, «А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасының жетекшісі
Пралиев Калдыбай Джайловоичтің

Киекбаева Лашын Нуртасқызының 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алуға ұсынылған «*Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған экстрактың технологиясын жасау және стандарттау» тақырыбына жүргізілген диссертациялық жұмысына

РЕЦЕНЗИЯ

1. Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Өсімдік ресурстарын рациональды қолдану және сақтау мемлекетаралық деңгейдегі басты мәселелерге жатады. Өсімдік шикізаттарын дәрілік препараттарды алуға қолданғанда пайдалы түрлерін интродукциялау тұрақты шикізат базасын қалыптастырудың маңызды сатысы болып саналады. Қазақстандағы дәрілік өсімдіктердің бай қоры - қазіргі замандағы тиімді және қауіпсіз фитопрепараттарды жасап шығару қажеттілігін анықтайды және Отандық фармацевтикалық өндірісті дамытудың бірден бір жолы ретінде саналады. Сондықтан Республикамыздағы денсаулық сақтаудың ең маңызды міндеттерінің бірі - Ұлттық дәрі-дәрмек саясатын іске асыру, халықты жаңа, эффективті, зиянсыз, бағасы қолжетімді дәрілік препараттармен қамтамасыз ету, импортқа тәуелділікті төмендету және денсаулық сақтау жүйесінің қаржылық орнықтылығын қамтамасыз ету, жаңа дәрілік заттарды іздеу, Отандық фитосубстанцияны фармацевтикалық өндеу аса маңызды болып табылады.

Дәрілік құралдарды алудағы өсімдік шикізаттарының алатын орны, әсіресе синтетикалық құралдармен емдегендегі токсикоаллергиялық аурулардың көбеюіне байланысты ерекше. Өсімдік шикізаттары негізіндегі дәрілік қалыптар терапевтикалық және реттеуші әсер көрсетеді, ағзадағы зат алмасу үрдісіне әсер етеді, қорғаныс және лейкоциттердің фагоцитарлық қабілетін арттырады және синтетикалық дәрілік қалыпқа қарағанда ағза табиғатына жақын.

Сондықтан, соңғы жылдарда әлемдік нарықта жоғары сұранысқа ие болып келе жатқан құрамында алкалоидтары бар дәрілік өсімдіктер бағалы шикізаттар көзі болып табылады. Құрамы ББЗ (биологиялық белсенді заттар) бай перспективті дәрілік өсімдік ретінде *Echinops L.* туыстас өсімдіктерінің түрлері практикалық қызығушылық туғызады. Осы топтағы өсімдіктердің Қазақстанда өсетін түрлері жүйелі түрде зерттелмеген, сондықтан *Echinops L.* туыстас өсімдік ішіндегі эндемикалық түрі Қазақстандық ақсабақ лакса мен (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) Іле Алатауы лаксасының (*Echinops*

transiliensis Golosk) химиялық құрамын зерттеу, потенциалды ББЗ бөліп алудың оңтайлы әдістерін ашу және алынған заттар негізінде сапалы экстрактың технологиялық аспектілерін зерттеу және оларды стандарттау өзекті мәселе болып саналады.

2. Диссертацияға қойылатын талаптар аясындағы ғылыми нәтижелер

Диссертациялық жұмыс Қазақстандық ақсабақ лакса шөбі мен Іле Алатауы лаксасы шөптерін жинаудың және дайындаудың технологиясы және экстракт алу технологиясын жасауға, экстракттан биологиялық белсенділігі жоғары субстанция бөліп алуға арналған. Диссертациялық зерттеу жұмысы кіріспе, әдебиетке шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, тәжірибелік нәтижелерді талқылау бөлімінен, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады.

Кіріспеде зерттеу жұмысы бойынша автор мәселенің өзектілігі толық ашылып қарастырылған, зерттеу міндеттері мен мақсаттары анықталған, жаңалығы мен тәжірибелік маңыздылығы көрсетілген.

Негізгі бөлімде зерттеуші *Echinops L.* туысы өсімдік шикізатын дайындау технологиясы мен лакса шикізатының фармакогностикалық параметрлерін зерттеп, лакса шөптерінің диагностикалық белгілерін салыстырмалы талдап шыққан, шикізаттың фармако-технологиялық параметрлері мен сапа параметрлерін зерттеп оның стандартизациясын жасаған. Әсіресе, ақсабақ Лакса (*Echinops albicaulis*) шөбін фитохимиялық толық зерттеген, яғни автор өсімдік шикізатындағы ББЗ негізгі топтарын сапалық анықтау, шикізаттағы ББЗ негізгі топтарын сандық талдау, өсімдік шикізатының минералды құрамын зерттеу, аминқышқылды құрамын зерттеу, май қышқылды құрамы мен витамин құрамын зерттеуге көңіл бөлген. Лакса шикізатының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу алынған субстанцияға микробиологиялық зерттеулер нәтижелері толықтай көрсеткен. Нәтижесінде екі шөп бойынша аналитикалық нормативтік құжат жасап, ҚР Мемлекеттік фармакопөясына енгізу үшін, Қазақстан Республикасында Мемлекеттік тіркеуге арналған материалдар жинақтап дайындаған.

Диссертациялық жұмыстың тәжірибелік бөлімінде алынған экстрактағы негізгі қосылыстарды бөліп алу және идентификациялау бағытына арнаған. Бұл тарауда экстрактың әртүрлі белсенді қосылыстарын фракциялау және одан жеке компоненттерді бөлу жұмыстары жүргізілген, яғни дәрілік өсімдік шикізаты гексан, хлороформ, этилацетат, метанол фракцияларынан алынған қосылыстарды зерттеп автор *Echinops albicaulis* құрғақ экстрактынан химиялық табиғаты әртүрлі 11 жеке зат; яғни, екі алкалоид (4-Methoxy-1-methylquinolin-1-ium (эхинорин) және 1-Methyl-4-quinolone (эхинопсин), төрт флавоноид (апигенин, рутин, кверцетин, 7-О метокси апигенин), екі үштерпендер (лупеол, 3-О-лупеол ацетат), бір стероидты гликозид (бета ситестирол гликозид), және екі тиофен (2,6,10 – триметилдодека - 2,6,10-триен тиофен, 5- (3-бутен-1 -нил) -2,20-битиофен) бөліп алған, сондай ақ бөлініп алынған заттарды заманауи химиялық әдістерді яғни газсұйықты, жоғары эффективті сұйықтықты хроматография,

бір өлшемді қағаз хроматография, жұқа қабатты хроматография, атомно-адсорбционды спектроскопия, хромато-масс спектрометрия, ^1H және ^{13}C ЯМР, масс спектрометрия әдістерін пайдаланған. Бөліп алған заттардың тазалық деңгейі мен массалық үлесін анықтап шетелдік авторларлардың еңбектерімен статистикалық салыстырмалы дәлелдермен сипаттаған. Нәтижесінде, Scopus және Web of Science дерекқор қатарына кіретін импакт факторы 1-ден жоғары 3 мақала жариялап шығарды. Бұл үлкен мақтауға тұрарлық нәтиже.

Клиникаға дейінгі зерттеулер ішінде диссертант әсер етуші заттың өткір және созылмалы уыттылығы мен аллергиялық әсеріне зерттеулер, антиоксиданттық белсенділігі мен микробқа қарсы белсенділігін зерттеді. Алынған экстракт пен жеке қосылыстың қауіпсіздігін анықтап, гистологиялық талдау жасаған; Малярияға қарсы және лейшманиозға қарсы белсенділігін анықтау, жеке заттардың цитотоксикалығын анықтау АҚШ - тың ғылыми зерттеу орталықтарында орындап айтарлықтай нәтижеге ие болған. Нәтижесінде протозоидтарға қарсы белсенділігі бар субстанцияны іріктеп алып, оны стандарттаған.

Менің айрықша айта кететінім, бұл диссертациялық жұмыс ғылыми жаңалығымен, өзектілігімен, алға қойылған міндеттер мен мақсаттарды толықтай орындалып шығуымен ерекшелінеді. Осы себепті, Л.Н Киекбаеваның диссертациялық жұмысы 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алуға қойылатын талаптарға толық сай келеді.

3. Диссертациялық жұмыста жасалынған нәтижелердің, қорытындылардың және тұжырымдардың нақтылығы мен сенімділік дәрежесі

Зерттеу жұмысының мақсаттары мен міндеттері, жұмыстың ғылыми жаңалығы, қорғауға ұсынылған негізгі ережелердің нақты тұжырымдалғанын көрсетеді. Заманауи технологияларды қолдана отырып жасалынған зерттеу жұмыстары, алға қойылған мақсаттар мен міндеттері, қолданылған әдістері мен дәлелдері тұжырымдарына сай, деректілік пен шынайылық дәрежесінің жоғары деген қорытынды жасауға болады.

4. Диссертациялық жұмыста баяндалған зерттеушінің әрбір ғылыми нәтижелерінің, қорытындылар мен тұжырымдарының жаңалық дәрежесі

Алғаш рет:

- *Echinops L.* туысы ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) мен Іле Алатауы лақсасы (*Echinops transiliensis Golosk.*) шөптеріне фармакогностикалық анализ жүргізіліп, стандартталды және макроскопиялық, микроскопиялық ерекшеліктері салыстырмалы түрде анықталды;

- Қазақстанда өсетін *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізаты фармако-технологиялық және фитохимиялық салыстырмалы зерттелді;

- *Echinops L.* туысы түрлерінен тиімді экстракт алу технологиясы жасалды және стандартталды. Нәтижесінде, Қазақстан Республикасының

пайдалы модельдері Мемлекеттік тізімінде 27.12.2017 ж. тіркелген №2582 «Антиоксиданттық белсенділігі бар *Echinops albicaulis* Kar.et Kir ақсабақ лақса өсімдігінен құрғақ экстракт алу тәсілі» пайдалы моделіне патент алынды.

- *Echinops albicaulis* экстрактынан химиялық табиғаты әртүрлі 11 таза зат; екі алкалоид (эхинорин, эхинопсин), төрт флавоноидтар (апигенин, рутин, кверцетин, 7-О метокси апигенин), екі үштерпендер (лупеол, 3-О-лупеол ацетат), бір стероидты гликозид (бета ситестирол гликозид), және екі тиофен: (2,6,10-триметилдодека-2,6,10-триен тиофен, 5-(3-бутен-1-ил)-2,20-битиофен) бөлініп алынды, қосылыстардың химиялық құрылысы заманауи әдістермен анықталып, арасынан протозоидтарға қарсы белсенділігі бар қосылыстар табылды және антиоксиданттық белсенділігі бар экстракт алынды;

- Экстракттың және қосылыстың биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігі, уыттылығы анықталды және ақсабақ лақсадан экстракт алу технологиясы жасалынды және стандартталды.

5. Алынған нәтижелердің өзара байланыстылығы мен тұтастығын бағалау

Көрсетілген мақсаттар мен міндеттер алынған нәтижелер мен тұжырымдамалармен расталады. Диссертациялық жұмыс өзектілігі мен ғылыми жаңалығы, маңыздылығы мен қорғауға шығарылатын негізгі ережелері, нәтижелерінің барлығы бір-бірімен байланыстылығын жоғары дәрежеде екендігін көрсетеді. Осыған байланысты, зерттеу жұмысының қорытындылары мен нәтижелері өзара тұтас екендігін дәлелдейді.

6. Алынған нәтижелердің өзекті мәселені шешуге бағытталуы

Л.Н. Киекбаева диссертациялық жұмысындағы өзекті мәселені шешу үшін *Echinops L.* туыстас өсімдік ішіндегі эндем түрі Қазақстандық ақсабақ лақсаның (*Echinops albicaulis* Kar. et Kir) GACP талаптарының стандарттарына сай жинаудың және дайындаудың технологиясы мен экстракт алу технологиясын жасады. Фармацевтикалық өнеркәсібіне енгізу үшін, дәрілік зат жасауға фитосубстанция және антиоксиданттық белсенділігі бар экстракт ұсынады. Қазақстанда өсетін *Echinops L.* туыстары өсімдіктерінің түрлерінен ББЗ бөліп алу технологиясы мен стандартизациясын ұсынады. Биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының сандық анықтаулары, бөліп алынған қосылыстардың химиялық құрылысы, алынған қосылыстардың биологиялық белсенділігі және қауіпсіздік нәтижесін ұсынады. Индивидуалды бөлініп алынған қосылыстар мен жалпы экстракт пен жоғары фармацевтикалық субстанциялар алу жолдарын негіздеу болашақта отандық жана дәрілік препараттардың жасалуына негіз болып, еліміздің фармацевтика өндірісінің дамуына үлес қосатыны сөзсіз.

7. Диссертациялық еңбектің нәтижелері мен қорытындыларының жариялануын растау

Диссертация нәтижелеріне байланысты 20 ғылыми жұмыс, оның ішінде:

- Scopus және Web of Science дерекқор қатарына кіретін шетелдік журналында - 3 мақала;

- Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым Министрлігі Білім және Ғылым саласындағы бақылау комитетінің ұсынған журналдарында - 9 мақала;

- Халықаралық және шетелдік конференциялар жинағында (АҚШ, Қытай, Россия, Қазақстан) - 7 басылым;

- пайдалы модельге патент - 1.

8. Диссертацияның мазмұны мен рәсімделуі бойынша жетіспеушіліктер

Диссертациялық жұмыстағы кемшіліктер:

1. 3-ші бөлімде (сурет 42) 5-(3-бутен-1-ил)-2,20-битиофен молекуласының идентификациясы басқа автор еңбектерімен салыстырмалы көрсетілмеген.

2. Кейбір кестелердегі (сурет 29) жалпы заттың атауы ағылшын тілінен қазақ тіліне аударылмаған.

3. Екінші тарауда фармакопеялық кейбір реагенттер (ДХМ, ретинолацетат) ҚР ГФ талаптарына сәйкес белгіленуі керек.

Жоғарыда келтірілген ескертулер диссертациялық еңбектің мазмұнына емес, түзетуге келетін кемшіліктер болып саналады.

9. Қорытынды

Жалпы қорыта келгенде, Л.Н Киекбаеваның «*Echinops.L* туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған экстрактың технологиясын жасау және стандарттау» тақырыбына жүргізілген диссертациялық жұмысы барлық талаптарға сай жасалған және жұмыстың өзектілігі, қойылған мақсаттары мен міндеттері, ғылыми жаңалығы, тәжірибелік маңыздылығы бойынша жоғарғы деңгейде толық аяқталған ғылыми еңбек болып саналады. Жұмыс жеткілікті деңгейде тәжірибелік мағлұматтар мен тұжырымдарға негізделіп, түсінікті түрде дәйектермен дәлелдене отырып жазылған.

Зерттеуші Л.Н Киекбаева 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін иемденуге лайықты.

Рецензент, х.ғ.д., профессор
ҚР ҰҒА академигі,
ҚР Мемлекеттік сыйлығының иегері,
ҚР еңбегі сіңген өнертапқышы,
«А.Б. Бектұров атындағы
Химия ғылымдары институты»
АҚ синтетикалық және
табиғи дәрілік заттар химиясы
зертханасының жетекшісі;



К.Д. Пралиев
Қолын
Қолданыс
күшіндегімін ұлостверяю
ХХІ АҚ, ақп. 2023 жылғы
Фед. сандаларына АО ИХИ
Пралиев