

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

ӘОЖ 615.451.16:633.88

Қолжазба құқығында

КИЕКБАЕВА ЛАШЫН НУРТАСОВНА

***Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған
экстракттың технологиясын жасау және стандарттау**

6D074800 — Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер
Датхаев У.М., фарм.ғ.д., доцент
Ахтаева Н.З., б.ғ.д., доцент
Самир А. Росс, PhD, фармакогнозия
ғ.д., Миссисипи университетінің
профессоры

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2018

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	6
КІРІСПЕ.....	7
1 ECHINOPS L. ТУЫСТАС ӨСІМДІКТЕРІ - БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ ПЕРСПЕКТИВТІ КӨЗІ РЕТІНДЕ	11
1.1 <i>Echinops. L</i> туысына жататын өсімдіктердің ботаникалық сипаттамасы.....	11
1.2 <i>Echinops L.</i> туысы түрлерінің таралу аймақтары бойынша әлемдік және Қазақстандық түрлеріне шолу.....	11
1.3 <i>Echinops L.</i> туысы өсімдіктерінің зерттелуінің қазіргі жағдайы және қолдану перспективалары.....	15
1.4 <i>Echinops L.</i> туысы өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі..	17
1.5 <i>Echinops L.</i> экстрактының биологиялық белсенділігінің зерттелуі... Бірінші бөлім бойынша тұжырым.....	20 22
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	
2.1 Зерттеу материалдары.....	23
2.2 Зерттеу әдістері.....	23
2.2.1 <i>Echinops L.</i> туысы өсімдіктерін фармакогностикалық және фармако - технологиялық зерттеу әдістері.....	23
2.2.2 <i>Echinops L.</i> өсімдік құрамын физико - химиялық зерттеу әдістері....	28
2.2.3 <i>Echinops L.</i> экстрактың биологиялық белсенділігін анықтау әдістері.....	34
2.2.4 <i>Echinops L.</i> экстрактысын токсикологиялық зерттеу әдістері.....	37
3 ECHINOPS L. ТУЫСЫ ШӨПТЕРІН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ, ФАРМАКО - ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ	39
3.1 <i>Echinops L.</i> туысы түрлерінің өсімдік шикізатын дайындау, кептіру және сақтау технологиясы.....	39
3.2 Ақсабақ лақса (<i>Echinops albicaulis</i>) шөбін морфолого-анатомиялық зерттеу.....	41
3.3 Іле лақсасы (<i>Echinops transiliensis</i>) шөбін морфолого-анатомиялық зерттеу.....	45
3.4 <i>Echinops L.</i> туысы түрлерінің анықталған диагностикалық белгілеріне салыстырмалы талдау.....	49
3.5 <i>Echinops L.</i> туысы түрлерінің өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін зерттеу.....	51
3.6 Өсімдік шикізатының минералды құрамын зерттеу.....	53
3.7 <i>Echinops L</i> туысы түрлерінің өсімдік шикізаттарын фитохимиялық зерттеу.....	55
3.7.1 Өсімдік шикізатындағы ББЗ негізгі топтарын сапалық талдау	55
3.7.2 Өсімдік шикізатындағы биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарын сандық талдау.....	57

3.7.3	Өсімдік шикізатының аминқышқылды құрамын талдау.....	59
3.7.4	Өсімдік шикізатының май қышқылды құрамын талдау.....	60
3.7.5	Өсімдік шикізатының витамин құрамын зерттеу.....	61
3.8	<i>Echinops L</i> т. түрлерінің өсімдік шикізатының сапа параметрлерін зерттеу және оның стандартизациясы.....	61
3.9	Ақсабақ Лақса (<i>Echinops albicaulis</i>) өсімдік шикізатының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу.....	64
	Үшінші бөлім бойынша тұжырым.....	65
4	<i>ESCHINOPS L.</i> ТУЫСЫ ТҮРЛЕРІНЕН ТИІМДІ ЭКСТРАКТ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ	66
4.1	<i>Echinops L.</i> туысы түрлерінің өсімдік шикізатын экстракциялау технологиясын таңдау.....	66
4.1.1	Ақсабақ лақса (<i>Echinops albicaulis</i>) құрғақ экстракт алу технологиясы.....	70
4.1.2	Технологиялық үрдіс тізімі.....	73
4.1.3	Құрғақ экстракт алудың техника – экономикалық негіздемесі және аппараттық сызбасы.....	75
4.1.4	Ақсабақ лақса экстрактының сапа спецификациясын құрастыру және стандарттау.....	77
4.1.5	Ақсабақ лақса экстрактының тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау.....	77
	Төртінші бөлім бойынша тұжырым.....	77
5	<i>ESCHINOPS ALBICAULIS</i> ЭКСТРАКТЫН ФРАКЦИЯЛАУ ЖӘНЕ БЕЛСЕНДІ ҚОСЫЛЫСТАРДЫ БӨЛІП АЛУ	78
5.1	Ақсабақ лақса құрғақ экстрактын фракцияларға бөлу.....	78
5.1.1	Ақсабақ лақса құрғақ экстрактының гексан фракциясынан алынған қосылыстарды талдау.....	80
5.1.2	Ақсабақ лақса экстрактысының хлороформды фракциясынан бөлініп алынған қосылыстарды талдау.....	87
5.1.3	Ақсабақ лақса құрғақ экстрактының этилацетат фракциясынан алынған қосылыстарды талдау.....	91
5.1.4	Ақсабақ лақса құрғақ экстрактының метанол фракциясынан алынған қосылыстарды талдау.....	102
5.2	Физико химиялық әдістермен бөлініп алынған қосылыстарының тазалығын дәлелдеу және сандық талдау жүргізу.....	108
5.2.1	Гексан фракциясынан бөлінген лупеол ацетаттың тазалығын дәлелдеу.....	108
5.2.2	Этилацетатты фракциясынын бөлінген флавоноидтардың тазалығын дәлелдеу және сандық анықтау әдісінің валидациясы.....	110
5.2.3	Газды хромато-масс-спектрометрлік әдісімен <i>Echinops Albicaulis</i> экстрактісінің құрамын зерттеу.....	121
5.2.4	Метанолды фракциядан бөлінген алкалоидтардың тазалығын дәлелдеу және сандық анықтау әдісінің валидациясы.....	123
	Бесінші бөлім бойынша тұжырым.....	127

6	ЭКСТРАКТТЫҢ ЖӘНЕ ЖЕКЕ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ	
	БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЖӘНЕ УЫТТЫЛЫҒЫН	
	АНЫҚТАУ	128
6.1	Алкалоидтарының өткір уыттылығын зерттеу.....	128
6.2	Экстракттың аллергиялық әсерін зерттеу.....	128
6.3	Экстракттың өткір уыттылығына гистологиялық талдау жүргізу....	129
6.4	Экстрактың антиоксиданттық белсенділігін зерттеу.....	131
6.5	Экстракттың антимикробтық белсенділігін зерттеу.....	133
6.6	Экстракттың және қосылыстардың антималяриялық қасиеті және цитотоксикалығы.....	134
6.7	Экстрактының және қосылыстардың антилейшманиялық қасиеті...	135
	ҚОРЫТЫНДЫ	137
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	139
	ҚОСЫМШАЛАР	153

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік-құқықтық құжаттарға сілтемелер қолданылған:

МЕМСТ Р 51301 - 99 -Азық-түлік және тағамдық шикізат. Уытты элементтердің (кадмий, қорғасын, мыс және мырыш) құрамын анықтау әдістері

МЕМСТ Р 26927 - 86 -Шикізат және тағам өнімдері Сынапты анықтау әдістері

МЕМСТ Р 54016 - 2010 -Цезий -137 мөлшерін анықтау әдісі

МЕМСТ Р 54017 – 2010 -Стронций мөлшерін анықтау әдісі Sr-90

МЕМСТ 7625 – 86 Е -Қағаз жапсырмасы. Техникалық талаптар

МЕМСТ 52249 - 2004 -Дәрілік заттардың өнімділігі мен сапасын бақылау ережелері Дәрілік заттарға арналған жақсы өндірістік тәжірибе (GMP)

МЕМСТ 51958 - 2010 -Полимерлі тығын құралдары. Жалпы техникалық шарттары.

МЕМСТ 8.417-81 -Өлшеу бірыңғайлығын қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Физикалық шамалардың бірліктері.

МЕМСТ 1770-74 -Зертханалық өлшегіш шыны ыдыстар. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, пробиркалар. Жалпы техникалық шарттар.

МЕМСТ 2603-79 -Реактивтер. Ацетон. Техникалық шарттары.

МЕМСТ 3885-73 -Реактивтер мен аса таза заттар. Сынама алу, сұрыптау, қаптау және белгілеу.

МЕМСТ 4517-87 -Реактивтер. Анализ барысында қолданылатын қосалқы реактивтер мен ерітінділерді дайындау әдістері.

МЕМСТ 6709-72 -Дистилденген су. Техникалық талаптар.

МЕМСТ 17299-78- Этил спирті. Техникалық шарттары.

МЕМСТ 25336-82 -Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар. Түрлері, негізгі параметрлері мен өлшемдері.

МЕМСТ 29252-91- Зертханалық шыны ыдыстар. Бюреткалар. 4.1. Жалпы талаптар.

МЕМСТ 15.011-82 -Өнімді жетілдіру және өндіріске қою жүйесі. Патентті зерттеулер жүргізу реті.

МЕМСТ (ТШ) 2631-0003- Реактивтер. Гексан.05807999-98

МЕМСТ 17768-90 Е -Дәрілік зат. Таңбалау, тасымалдау және сақтау

ЭН 09140.07-2004 - Әдістемелік нұсқаулықтар. Жаңа субстанциялар мен дайын дәрілік құралдардың тұрақтылығын зерттеу және жарамдылық мерзімін анықтау

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ББЗ	Биологиялық белсенді заттар
АНҚ	Аналитикалық нормативтік құжат
ҚР МФ	Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясы
НҚ	Нормативтік құжат
ДӨШ	Дәрілік өсімдік шикізаты
Е.	<i>Echinops</i>
т.	Туысы
МССТ	Мемлекеттік сапалық стандарт
СТ	ұйым стандарты
GMP	Good manufacturing practice (тиісті өндірістік тәжірибе)
GLP	Good laboratory practice (тиісті лабораториялық тәжірибе)
GCP	Good clinical practice (тиісті клиникалық тәжірибе)
СҮ	стандарттық үлгі
ЛЭК	Локальды этикалық комиссия
ОБФ	Оттегінің белсенді формасы
СГ	Силикагель
ЖҚХ	Жұқақабатты хроматография
ҚХ	Қағаз хроматография
МНЖ	Мононуклеарлы жасуша
ЖЭСХ	Жоғары эффективті сұйық хроматография
ГСХ	Газсұйықты хроматография
ДХМ	Дихлорметан
CDCl_3	Дейтерленген хлороформ
ЭтАц	Этилацетат
DMCO	Диметилсульфоксид
MeOH	Метанол
TMC	Тетраметилсилан
Fr.	Фракция
VLC	Вакуумды сұйық хроматография
МГц	Мегагерц
ТҮ	Техникалық үрдіс
КЖ	Көмекші жұмыстар
ГХ/МС	Газды хромато-Масс-спектрометрия
ЯМР	Ядерлі-магнитті резонанс
УК	Ультракүлгін
ΔXcp –	Жеке анықтаудың сенімді интервалының жартылай ені
АМБФ	Амфотерицин В
НАК	N-ацетил-L-цистеин қышқылы

КІРІСПЕ

Диссертациялық зерттеудің жалпы сипаттамасы

Зерттеу жұмысының барысында ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis* Kar. et Kir) өсімдік шикізаты фармакогностикалық, фармако-технологиялық және химиялық құрамы толық зерттеліп, құрамындағы әсер етуші негізгі биологиялық қосылыстары заманауи әдістермен анықталып, тиімді экстракт түрі стандартталды. Ақсабақ лақса өсімдік шикізатының *in vitro* жағдайында антибактериалық, антиоксиданттық, антималяриялық, антилейшманиялық белсенділікке ие экстракт алудың технологиялық аспектілері зерттелді. Арасынан биологиялық тиімділігі жоғары негізгі субстанция сұрыпталынды. Сапасына тиісті сипаттамалар жасалып стандартталды, тұрақтылығы мен өткір уыттылығы зерттелді.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан өсімдіктер әлеміне өте бай. Қазақстанның бай флорасы дәрілік өсімдіктерді іздестіруге бағытталған ізденістерді ынталандырады, өсімдіктің құрамындағы шипалық белсенді заттарды анықтау, оларды бөліп алып, физика - химиялық қасиеттерін зерттеу, сапалық және сандық көрсеткіштерін анықтау, сондай-ақ әдістерін жасап шығару - фармацевтика ғылымын дамыту жолының басты бағыттардың бірі болып табылады. 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 фармацевтік өндірісті дамытудың бірден бір жолы ретінде саналады [1]. 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 фитосубстанцияның түпнұсқасын фармацевтикалық өңдеу және олардың негізінде дәрілік препараттарды қолданысқа енгізу аса маңызды болып табылады. Осы мақсатта өсімдік тектес дәрілік құралдарды басты назарға алу Қазақстан ғылымы аясында тиімді, әрі қолжетімді, ғылыми-техникалық потенциалдық маңыздылыққа ие [2,3].

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 келеді [4].

Соңғы жылдарда әлемдік нарықта жоғары сұранысқа ие болып келе жатқан құрамында алкалоидтары мен флавоноидтары бар дәрілік өсімдіктер бағалы шикізаттар көзі болып табылады. Құрамы биологиялық белсенді заттарға бай

перспективті дәрілік өсімдік ретінде *Echinops L.* туыстас өсімдіктерінің түрлері практикалық қызығушылық туғызады [5]. Осы топтағы өсімдіктердің Қазақстанда өсетін түрлері жүйелі түрде зерттелмеген, сондықтан *Echinops L.* туыстас өсімдік ішіндегі эндем түрлері Қазақстандық ақсабақ лақсамен (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) Іле Алатауы лақсасының (*Echinops transiliensis Golosk*) химиялық құрамын зерттеп, потенциалды ББЗ бөліп алудың оңтайлы әдістерін ашу және алынған заттар негізінде сапалы экстракттың технологиялық аспектілерін зерттеу және оларды стандарттау өзекті мәселе болып саналады.

Ғылыми зерттеудің мақсаты: *Echinops.L* туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан негізгі биологиялық белсенді заттардың көзін іздестіріп, алынған экстракттың фармацевтикалық технологиясын жасау және стандарттау.

Зерттеу міндеттері:

- *Echinops L.* туысы (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) ақсабақ лақса өсімдік шикізатының фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау;
- *Echinops L.* туысы (*Echinops transiliensis Golosk.*) – Іле Алатауы лақсасы өсімдік шикізатының фармакогностикалық ерекшеліктерін анықтау;
- *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізаттарын фармако – технологиялық және фитохимиялық зерттеу
- *Echinops L.* туысы түрлерінен тиімді экстракт алу технологиясын жасау және стандарттау;
- *Echinops albicaulis* экстрактын фракциялау және биологиялық белсенді заттарды бөліп алу және идентификациялау;
- Физико - химиялық әдістермен негізгі бөлініп алынған қосылыстарының тазалығын дәлелдеу және сандық талдау жүргізу;
- Алынған экстракттың және қосылыстардың биологиялық белсенділігін және қауіпсіздігін анықтау;

Зерттеу объектілері: Астра тұқымдасына жататын, Қазақстандық Лақса (*Echinops L.*) туысының эндемикалық түрлері: Ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) және Іле Алатауы лақсасы (*Echinops transiliensis Golosk.*)

Зерттеу әдістері: стандартталған физикалық, физика - химиялық, фармакогностикалық, фармако-технологиялық, фармакологиялық, биологиялық, статистикалық фармакопепялық және фармакопепялық емес әдістер.

Ғылыми жаңалығы:

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;
- *Echinops albicaulis* экстрактынан химиялық табиғаты әртүрлі 11 таза зат; екі алкалоид: (эхинорин, эхинопсин), төрт флавоноидтар: (апигенин, рутин, кверцетин, 7 – О метокси апигенин), екі үштерпердер: (лупеол, 3 - О - лупеол

ацетат) бір стероидты гликозид: (бета ситестирол гликозид), және екі тиофен: (2,6,10 – триметилдодека - 2,6,10-триен, 5- (3-бутен-1 -нил) -2,20-битиофен) бөлініп алынды, қосылыстардың химиялық құрылысы заманауи әдістермен анықталып, арасынан протозоидқа қарсы белсенділігі бар қосылыс іріктеліп алынды және антиоксиданттық белсенділігі бар экстракт алынды;

- Экстракттың және қосылыстың биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігі анықталды.

- Антиоксиданттық белсенділігі бар экстракт алу технологиясы жасалынды және стандартталды.

Диссертациялық жұмысты қорғауда ұсынылатын мәселелер:

- Зерттеуге алынған өсімдік түрлерінің ресурсты сипаттамаларын және шикізат базасын талдауды негіздеу;

- *Echinops L* туыстас өсімдіктердің перспективті эндемикалық түрін фармакогностикалық зерттеу ерекшеліктері;

- Қазақстандық ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) өсімдік шикізатын стандарттау нәтижелері;

- *Echinops L* туыстас өсімдіктердің дәрілік өсімдік шикізатының химиялық талдау нәтижелері;

- Экстракттағы негізгі қосылыстарды бөліп алу және идентификациялау нәтижелері.

- Алынған экстракттың стандартизациясы және тұрақтылыққа сынау нәтижелері.

Ғылыми жұмыстың тәжірибелік маңызы.

- ГАСР талаптарының стандарттарына сай ақсабақ лақса шөбін жинаудың және дайындаудың технологиясы және экстракт алу технологиясы жасалынды.

- Тәжірибелік фармацевтикалық өнеркәсібіне енгізу үшін дәрілік зат жасауға таза фитосубстанция және экстракт ұсынылған.

Қазақстанда өсетін *Echinops L.* туыстары өсімдіктерінің түрлерінен ББЗ бөліп алу технологиясын таңдау, ББЗ негізгі топтарының сандық анықтаулары, бөлініп алынған қосылыстардың химиялық құрылысын заманауи әдістермен анықтау, алынған қосылыстардың биологиялық белсенділігін және қауіпсіздігін анықтау, алынған өнімді стандарттау ұсынылып отырған жұмыстың ғылыми-техникалық деңгейін арттырады. Индивидуалды бөлініп алынған қосылыстар мен жалпы экстракт алу жолдары, олардың химиялық құрылыстарын анықтау - осы қатардағы қосылыстарды жылдам әрі тиімді бөліп алуға себеп бола алады. Бөлініп алынған биологиялық белсенділігі жоғары фармацевтикалық субстанциялар болашақта отандық жаңа дәрілік құралдардың жасалуына негіз болып, еліміздің фармацевтика өндірісінің дамуына үлес қоса алады. Зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен негізділігі орындалған жұмыстардың бүгінгі таңдағы өзекті мәселені шешуге бағытталуы, әлемдік деңгейде алдыңғы қатарлы заманауи зерттеу орталығында орындалуы, биологиялық қосылыстардың химиялық құрылыстары мен қасиеттері заманауи құрылғыларды қолдана отырып зерттелуімен расталады. Зерттеу барысында анықталған барлық биологиялық белсенділіктер Қазақстанда және АҚШ-тың NCNPR - Табиғи

заттарды зерттеу ұлттық ғылыми орталығында зерттеліп, арнайы реттік нөмірлерімен тіркелген.

Жұмыстың апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері: Health Forum of The Silk Road- International Summit Forum of Research and Development on Traditional Chinese Medicine and Ethnic Medicine: Meeting Guide (Урумчи қ, Қытай 2015 ж), Интеграция фармацевтической науки, образования и практики на современном этапе: III Международная научная практическая конференция: стратегия «Казахстан-2050» (Алматы қ, 2014 ж.), IX Международная научная конференция «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане» (Алматы қ, 2015 ж), III Международная научно-практическая конференция «Охрана и устойчивое использование ресурсов лекарственных растений» (Алматы қ, 2015 ж), VI Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с Международным участием «Молодая фармация- потенциал будущего» (Санкт-Петербург қ, 2016 ж.), X I научно- практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им.Абдуали ибни Сино с Международным участием, посвященная 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Душанбе қ, 2016 ж.), The 16 th annual International Conference on the Science of Botanicals (АҚШ, Миссиссиппи, Оксфорд қ, 2016ж), халықаралық ғылыми конференцияларда тұжырымдалды.

Жариялылымдар

Диссертация нәтижелеріне байланысты 20 ғылыми жұмыс, оның ішінде:

- Scopus және Web of Science дерекқор қатарына кіретін шетелдік журналында - 3 мақала
- ҚР БҒМ білім және ғылым саласында бақылау Комитеті ұсынған журналдарда - 9 мақала;
- халықаралық және шетелдік конференциялар жинағында (АҚШ, Қытай, Россия, Казахстан) - 7 басылым;
- пайдалы модельге патент - 1.

Ғылыми бағдарламалар жоспарына сәйкес зерттеу міндеттерінің байланысы

Диссертациялық жұмыс «Биологические особенности и фитохимическое исследование перспективных видов растений рода *Echinops L.* в условиях Джунгаро - Северотяньшанской горной провинции, разработка фитопрепаратов на их основе» тақырыбында 0762/ГФ, «Ғылыми немесе ғылыми-техникалық қызмет» 055 бағдарламасына және «Ғылыми зерттеулерді гранттық қаржыландыру» 101 кіші бағдарламасына сәйкес ғылыми жоба аясында жасалынды.

Диссертация құрлымы Диссертация кіріспе, әдеби шолу, тәжірибелік нәтижелерді талқылаудан, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертация материалы компьютерлік терімнің 152 бетінен құралған, 49 кесте, 95 суретті қамтиды, қолданылған әдебиеттер тізімі 206 атаудан тұрады. А әрпінен П әрпіне дейін қосымшадан тұрады.

1 *ECHINOPS L.* ТУЫСТАС ӨСІМДІКТЕРІ - БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ ПЕРСПЕКТИВТІ КӨЗІ РЕТІНДЕ

1.1 *Echinops L.* туысына жататын өсімдіктердің ботаникалық сипаттамасы

Echinops L. туысы күрделігүлділер немесе Астралылар (лат. *Asteraceae* Dumort.) – тұқымдасына жатады, барлық жер шары бойынша кең таралған, 1000-нан артық туыстастығы, 25000-нан аса түрі бар қосжарнақты өсімдіктер. Қазақстанда 146 туыстастығы мен 883 түрі ұсынылған, өмірлік формалары кішігірім ағаштар (кейде бұтақтанбаған колонна тәрізді сабағы болады) бұталар, лианалар, жартылай бұталар, көп жылдық және бір жылдық өсімдіктер, өсімдік тұқымдастығының түрлері тау-орманды қара-сұрғылт топырақта, бұталар арасында, алуан шөпті жерлерде өседі. Пішіні, құрылысына байланысты себетгүлде тілше, түтікшелі, қосерінді, жалған тілшелі, шұқырақ тәрізді гүлдер орналасады. Міне сондықтан да бұл топқа жататын өсімдіктер күрделігүлділер тұқымдасы деп аталады. *Echinops L.* туысының Евразияның қоңыржай аймақтарында таралған шала бұталардың 80 түрі, Қазақстанда 18 түрі бар: негізінде осы туыстастықтың өкілдері дәрілік өсімдіктер болып табылады [6].

Лақса, лаңса - *Echinops L.* туысы өсімдіктері – мордовник – латынша атауы гректің *κατζόχοι* - "кірпі" және иорс -ф "әлпет" деген сөздерінен алынған. Яғни оның сыртқы пішіні домалақ, тікенекті шар тәрізді болғаннан соң осылай аталынған. Жапырақтары безді, төменгі жақтарында киізді-үлпілдек, әдетте кезектескен тілімді және тікенді, биіктігі 40-150 см болатын, тіршілік ету формасы әркелкі, көп жылдық, сирек жағдайда бір жылдық шөптер. Шар немесе бастары жұмыртқа тәрізді, бұтақтары мен сабақтарының аяқ жағына жиналған көп, бір түсті себеттері бар. Орауыштың жабынқыштық жапырақтары 3-5 қатардан тұрады, қабықшалы қалың болып келеді. Гүлі түзу, қос жынысты, гүл келтесі ақ немесе көкшіл жіңішке түтікті және терең - 5 - кертік құйғыш тәрізді себеттен шығатын қайырылған жағы бар өсімдік. Жемісі — қақырамайтын қырлы, түкті, айдаршалы ұзындығы 6 мм шамасындағы цилиндр тәрізді тұқымша. Әр тұқымшаның (жемісі) ішінде жалғыз тұқымы болады. маусым-шілде айларында гүлдейді, тамыз-қыркүйекте жеміс береді [7].

1.2 *Echinops L.* туысы түрлерінің таралу аймақтары бойынша әлемдік және Қазақстандық түрлеріне шолу

Лақса өсімдігінің (*Echinops L.*) түрлері Батыс және Оңтүстік Европада, Орта және Кіші Азияда, Солтүстік Америкада, Украинада, Иран мен Ауғаныстанда, Қытайда және Солтүстік Африканың далалы және шөлді аудандарында кеңінен таралған. Ресей территориясында мемлекеттің европалық бөлігіндегі далаларда, Кавказда, оңтүстігіндегі Батыс Сібірде де тіршілік етеді Туыс өкілдерінің кейбіреулері өте танымал өсімдіктер қатарына жатады. Солардың бірі, басты лақса (*Echinops sphaerocephalus*) өсімдігі. Бұл туыс түрлері жер шарында өзінің күлгін және ақ түсті шар пішінді гүлдерімен ерекше орын алады [8]. Бұл өсімдік түрінен басқа туыстың тағы бір өкіліне ашық-көк түсті кәдімгі аққурай лақса (*Echinops ritro*) өсімдігі жатады. *E. ritro* Еуропа мен Батыс Азияда кеңінен

таралған. Үндістан, Ауғанистын, Пакистан және Мьянмада кездесетін *Echinops echinatus* (Roxb) өсімдігі [9]. *E. galalensis* және *E. hussoni* Сауд Арабияның барлық аймағында кездеседі [10]. *E. spinosus* Turra Сахараның Алжир аймағында және Египетте кеңінен таралған [11,12].

Түркияда *Echinops* туысының 19 түрі, олардың ішінен кең таралған түрлеріне: *E. ritrodes* Bunge, *E. gaillardotii* Boiss., *E. adenocaulos* Boiss., *E. chardinii* Boiss. & Buhse және *E. tenuisectus* Rech. өсімдіктері жатады [13-15]. Ал Иранда 2001-2003 жылдар аралығында әр түрлі провинциаларда тіршілік ететін *Echinops* туысының 54 түрі табылған, олардың ішінде: *E. endotrichus*, *E. dichrous*, *E. tenuisectus* және *E. Persepolitanus* *E. endotrichus*, *E. dichrous*, *E. tenuisectus* және *E. persepolitanus* түрлері кеңінен таралған. Иракта Mozaffarian V. және Montazerolghaem S. өз еңбектерінде *Echinops.L* туысының жаңа 14 түрін көрсеткен [16,17].

E. armatus Boiss. Эрбильде кеңінен таралған туыс өкілі. *E. bicolor* Nab. өсімдігі Ирактың Равандуз қаласында өседі. *E. descendens* египеттің аль-Джазира штатында тіршілік етеді. *E. heterophyllus* өсімдігі Иракта кең таралған. *E. inermis* Boiss Сулейман қаласында көп өседі. Иракта *Echinops.L* туысының 5 түрі кеңінен таралған, олар: *E. cyanocephalus*, *E. heteromorpbus*, *E. haussknechtii*, *E. adenocaulos* және *E. phaeocephalus* өсімдік түрлері [18]. Ресейде *Echinops* туысының 30 түрі кездеседі, олардың ішінде кеңінен таралған түрлеріне: *E. ritro* (Ресейдің еуропалық бөлігінде кеңінен таралған), *E. sphaerocephalus*, *E. latifolius*, *E. foliosus*, *E. viridifolius* және де басқа түрлер жатады [19]. Қытайда лақса туысының 17 түрі кездеседі, оның ішінде 5 эндемикалық түр тіркелген. Олардың көпшілігі медициналық мақсатта дәрі-дәрмек жасау үшін пайдаланылады. *E. albicaulis* Kamelin & Kirilov және *E. chantaviscus* өсімдік түрлері ғылыми әдебиеттерде ресми түрде тіркелмеген, бірақ Синыцзянда 1999 жылы тіркелді деген дерек бар, бірақ зерттеген авторлар туралы, өсу координаты туралы мәліметтер жоқ [20].

Ал, Америкада бұл туыстың 18 түрі және Канадада 8 түрі тіркелген, олардың ішінде кеңінен таралғаны: *E. bannaticus* Rochel ex Schrad. *E. sphaerocephalus*, *E. commutatus*, *E. hyssopifolium*, *E. echinatus*, *E. fruticosus* L., *E. exaltatus* және *E. ritro* L. ssp. *ruthenicus* (M. Bieb.) Numan түрлері болды [21].

Echinops L. лақса туысы әлемдегі Палеарктикалық қоңыржай ендігінде таралған 130-ға жуық түрдің, оның ішінде бұрынғы СССР аймағында кездескен лақсаның 58 түрдің Қазақстан өсімдіктер әлемінде 18 түрі көрсетілген [22, 23]. Абдулин С.А. зерттеуі бойынша [24] *E. fastigiatus* R. Kam. et Tscherneva қоса 19 түрі келтірілген. Түрлілігі бойынша туыстастықтың шыққан ортасы Орта Азия мен Қазақстанның таулы аудандары болып табылады. Қазақстан флорасында *Echinops* L. туысының 7 түрі эндем өсімдіктер ретінде Қазақстанның қызыл кітабына тіркелген туыстастықтың 7 түрі ұсынылған оларға: көп кездесетін екі түр: *E. albicaulis* Kar.et Kir. ақсабақ лақса мен *E. transiliensis* Golosk. Іле лақсасы, сиректеріне: *E. kasakorum* Pavl. қазақ лақсасы, *E. subglaber* Schrenk. түгелге жуық жалаңаш лақса, *E. pubisquameus* Pjin үлпілдек–қабыршақты лақса, *E. talassicus* Golosk. Талас лақсасы *E. Saissanicus* (Keller) Bobr. Зайсан лақсасы жатады [25,26].

Echinops L. туыстарының Қазақстанда өсетін түрлері:

1. *Echinops albicaulis Kar.& Kir* – Ақсабақ лақса. Солтүстік шөлінің құмдақтары мен құмдарында өседі. Арал маңында, Қызылорда, Бетпақдалада, Балқаш маңында, Алакөлдің жағасында, Мойынқұм мен Қызылқұмда кездеседі. Жергілікті түр [27].

2. *Echinops transiliensis Golosk.* – Іле Алатауы лақсасы. Шалғынды және бұталы баурайларда, аласа тауларда орналасқан бұлақ бойында өседі. Іле Алатауында (Сөгеті тауы, М. Попов), Шу-Іле тауларында (Кендіктас үстірті, Қордай асуы, В. Голоскоков, Н. Дубин) Жергілікті түр.

3. *Echinops subglaber Schrenk.* – Түгелге жуық жалаңаш лақса. Құмды-шақпатасты шөлдерде өседі. Қызылордада (Қызыл-Жар, О. Кнорринг), Бетпақдалада (Балқаштың жағасы, А. Шренк), Қаратауда (Ақсұмбе шатқалы, П. Поляков) кездеседі. Жергілікті түр.

4. *Echinops pubisquamatus Iljin.* – Үлпілдек-қабыршақты лақса. Таудың төменгі шақпатасты бөктерінде өседі. Қаратауда кездеседі (Улкен Бұрыл тауының бөктері мен етегі). Жергілікті түр.

5. *Echinops chantavicus Trautv.* – Хантау лақсасы. Шалғынды, алуан шөпті және бұталы тау бөктерінде, таудың ортаңғы алабында өседі. Жоңғар және Іле Алатауында, Шу-Іле тауының аймағында кездеседі. Жалпы таралуы: Орта Азия (Тянь-Шань, Қырғызстан өңірі).

6. *Echinops kasakorum Pavl.* – Қазақ лақсасы. Шөлді далаларда өседі. Қаратауда кездеседі (Созақ асуы етегінде, Н. Павлов). Жергілікті түр.

7. *Echinops talassicus Golosk.* – Талас лақсасы. Шалғынды бұталы және аласа таулар мен таудың ортаңғы алабының бөктерінде өседі. Батыс Тянь-Шанда, Қырғыз Алатауы мен Қаратауда кездеседі. Жергілікті түр.

8. *Echinops karatavicus Rgl.* – Қаратаулық лақса. Алуан түрлі шөпті-шалғынды, ағашты-бұталы және таудың шақпатасты бөктерінде өседі. Батыс Тянь-Шаньда, Қаратау мен Қырғыз Алатауында кездеседі. Жалпы таралуы: Орта Азия (Батыс Тянь-Шань, Памир-алай).

9. *Echinops Dubjanskyi Iljin.* – Дубяндық лақса. Адырлы бекіген құмдада, сирек шақпатастарда өседі. Солтүстік Үстіртте (Сам құмдары, Дубян құмдары) кездеседі. Жалпы таралуы: Орта Азия (Қарақалпақия, Қарабұғаз) [27].

10. *Echinops ritro L. Sp. pl.* – Кәдімгі лақса. Далалы алқаптарда, шақпатасты және батпақты жерде, өзен аңғарларында, сирек жағдайда жазық Қазақстанның орманды-далалық аймақтарында өседі. Көкшетауда, Каспий маңында, Ақтөбеде, Мұғалжарда, Батыс және Шығыс ұсақ шоқыларында, Тобыл өзенінің жағасында, Есіл мен Ертісте, Зайсан көлінде, Солтүстік Үстіртте, Маңғышлақта, Арал маңында, Балқаш-Алакөл өңірлерінде, Алтай мен Тарбағатайда кездеседі. Жалпы таралуы: Кавказ, Орта Азия, Батыс Сібір, Иран, Батыс Қытай. Қолданылуы: көбінесе түйелерге арналған азықтық өсімдік. Жақсы балды өсімдік. Тұқымы техникалық мақсатта пайдаланылған.

11. *Echinops Meyeri (DC.) Iljin.* – Мейер лақсасы. Бор түсімдерінде, эктастар мен сортаңдарда, шақпатасты баурайларда, құрғақ дала мен құмдарда өседі. Каспий маңында, Ақтөбеде, Мұғалжарда, ұсақ құмдауықтарда, Солтүстік

Үстіртте, Маңғышлақта, Арал маңында, кездеседі. Жалпы таралуы: бұрынғы СССР-дің оңтүстік-шығыс Европа бөлігі, Орта Азия (Қарақалпақия)

12. *Echinops sphaerocephalus* L. Sp. pl. – Шар басты лақса. Алуан түрлі шөпті, бұталар арасында, өзен алқаптарында, кендерде, орман жиектерінде өседі. Тобыл, Есіл, Ертіс өзендері аймақтарында, Семей ормандарында, Көкшетауда, Каспий маңында, Ақтөбеде, Мұғалжарда, Батыс пен Шығыс ұсақ құмдауықтарында, Алтайда кездеседі. Жалпы таралуы: бұрынғы СССР-дің Европа бөлігі, Кавказ, Батыс пен Шығыс Сібір, Оңтүстік Европа, Кіші Азия. Жақсы балды өсімдікке жатады.

13. *Echinops tricholepis* – Қабыршақ шашты лақса. Бұталар қопасында, өзен алқаптарында, тоғай мен өзен жағаларында, жұмыртастарда өседі. Шығыс ұсақ құмдауықтарда, Балқаш көлі мен Алакөлдің аймақтарында (Арғанаты таулары, И. Блюменталь), Оңтүстік Алтайда, Тарбағатайда (Сауырмен), Жоңғар Алатауында кездеседі. Жалпы таралуы: Батыс Қытай (Жоңғария) [27].

14. *Echinops integrifolius* – Тұтас жапырақты лақса. Тау бөктері мен аласа таулардың тасты баурайларында, тау өзендерінің тасты және жұмыртасты алқаптарында кездеседі. Алтайда (Нарын мен Күршім жоталары), Тарбағатайда (Маңырақ пен Сауыр) кездеседі. Жалпы таралуы: Батыс Қытай, Моңғолия (қиыр Батыс).

15. *Echinops tschimganicus* – Шымғандық лақса. Тау бөктерінің шақпатасты және жартасты баурайлары мен таудың ортаңғы белдеуінде өседі. Қаратау мен Батыс Тянь-Шаньда кездеседі. Жалпы таралуы: Орта Азия (Өзбекстан өңіріндегі Батыс Тянь-Шань).

16. *Echinops saissanicus* (Keller) – Зайсан лақсасы, тасты баурайларда, шөлді аласа тау жартастарының жарықтарында өседі. Зайсан көлінің аймақтарында, Алтайдың Күршім жотасының оңтүстік тарамдарында кездеседі.

17. *Echinops Gmelini* – Гмелини лақсасы. Құмды-тасты топырақта өседі. Алтайдың Нарын жотасында кездеседі. Жалпы таралуы: Солтүстік-Батыс Қытай, Моңғолия [27].

18. *Echinops nanus* – Ергежейлі лақса. Тасты- құмды және шақпатасты жазықтарда, тау бөктері мен аласа таулардың шөлді баурайлары мен етегінде өседі. Бетпақдалада (Балқаш көлінің солтүстік жағасы мен Жамбыл және Шағырлы тауларының оңтүстік- шығыс бөлігі), Балқаш-Алакөлдің оңтүстік-шығыс аймағында, Жоңғар Алатауында (оңтүстік пен оңтүстік-шығыс тау бөктері), Іле Алатауында (Кетмен жотасының тарамдары), Қырғыз Алатауында (Жамбыл аймағы) кездеседі. Жалпы таралуы: Орта Азия (Тянь-Шань), Батыс Қытай (Құлжа) [27].

Echinops L т. Қазақстандық 18 түрлерінің біз зерттеуге алған аймақта алтауы (немесе 31 %) өседі, яғни Жоңғар-Солтүстік Тянь-Шань өңірлерінің Малайсары құмды шөлдерінде, құрғақ далаларында 2 түрі, шалғынды, алуан түрлі шөпті, тау бөктерінің бұталы аймағы мен таудың ортаңғы белдеуінде – 4 түрі өседі. Кең таралған түрлеріне: *E.ritro*, *E. chantavicus*, *E.transiliensis Golosk*, кең таралған жергілікті түрлеріне – 1 түр: *Echinops albicaulis* жатады [28].

Әдебиет көздеріндегі және ғаламтордағы мәліметтерге сүйенетін болсақ соңғы 20 жылда Қазақстан флорасында кездесетін *Echinops* L. туысы түрлерінің

¼ бөлігі ғана зерттелген. Сондықтан да зерттеліп отырған түр фитопрепарат жасау үшін шикізаттың көзі ретінде ғылыми және тәжірибелік маңызы зор.

Келесі суретте (1) *Echinops L* туысының Қазақстан аумағында таралу картасы келтірілген [29].



Сурет 1 – *Echinops L* туысының Қазақстан аумағында таралу картасы (қызыл белгі)

Зерттеуге алынған түрдің физикалық-географиялық шарттары: зерттеу Жоңғар-Солтүстік Тянь-Шань таулы аймақтарының құрамына кіретін (ЖСТА) Алматы облысының аумағында орналасқан Іле Алатауы мен Жоңғар Алатауы (Малайсары таулары) жотасының оңтүстік-батыс тарамдарында жүргізілді.

Echinops L. т. көп таралған бірінші түр (*Echinops transiliensis Golosk.*) Рачковская Е.И., Сафронова И.Н., Волкова Е.А., (2003) [30] ұсынған ботаникалық - географиялық аудандастыру сызбасына сәйкес Жоңғар Солтүстік Тянь-Шань (ЖСТА) аймағы суббореальдық (солтүстік тұрандық) тау жоталарынан терілген өсімдіктер кіреді. Бұл аймақтарының өсімдік жабындарының ерекше айырмашылығы өсімдіктер әлемінің шалғынды және орманды бореалдық, евроазиаттық далалық элементтерінің үстемдігі болып табылады [31,32].

Echinops L. т. екінші түрі (*Echinops albicaulis Kar.& Kir*) Малайсары таулары Жоңғар Алатауы жотасының оңтүстік-батыс тарамдары болып табылады, яғни Сары – Есік - Отырардың солтүстік құмдарына жатады. Малайсары тауының шығыс бөлігіндегі Тасмұрын мен Құланбасы асуларының тау бөктерін есептегенде таулардың ұзындығы теңіз деңгейінен 1000-1100 м биіктіктен аспайды. Топырақ жабындысы сұрғылт шөлді-далалы топырақпен сипатталады [33].

1.3 *Echinops L.* туысы өсімдіктерінің зертеулерінің қазіргі жағдайы мен қолдану перспективалары

Лақсаның химиялық құрамы жағынан көп зерттелген түрлері: *E. latifolius*, *E. echinatus*, *E. ellenbeckii*, *E. giganteus*, *E. gmelinii*, *E. grijsii*, *E. hussoni* олардан

тиофендер, флавоноидтар, лигнандар, гликоалкалоидтар, полисахаридтер және т.б. биологиялық белсенді заттар бөлініп алынған [34,35].

Лақсаның фармакопейлік түрі кәдімгі лақса (*Echinops ritro*). КСРО Мемлекеттік фармакопееында орталық және шеткі жүйке жүйесінің зақымдалуында қолданылатын, кардиотонустық әсері бар және аналептикалық зат ретінде эхинопсин нитраты препаратын алуда шикізат көзі болып тіркелген, (тіркеу нөмірі 71/566/32), тіркеу 1981 жылы жойылды [36,37]. Эхинопсинді алуда шикізат көзі болып декоративтік маңызы бар шар басты лақса *Echinops sphaerocephalus* болып табылады. Медициналық тәжірибеде бұрын бұлшықет атрофиясында, перифериялық параличке және парезге, радикулит пен плекситке, сондай-ақ гипертонияда қолданылған [38].

Лақса түрлеріне зерттеу 19 ғасырдан басталып, оның химиялық құрамы мен биологиялық белсенділігін зерттеу биылғы жылға дейін қарқынды жүріп келеді. Оған дәлел, гидродистриляцияны қолдану арқылы *Echinops grijsii Hance* ұшқыш қосылыстарының салыстырмалы химиялық талдауы және қатты май фракциясының микроэкстракциясы мен оның эфир майының бактерияға қарсы қызметінің зерттелуі [39].

Сонымен қатар өсімдіктің фитогенетикалық, кариологиялық, экологиялық және хемотаксономикалық ерекшеліктері зерттелінген [40,41]. Қазақстандық ғалымдардың зерттеуімен Малайсары шатқалы жағдайындағы Ақсабақ лақса өсімдігі фитоценозының сипаттамасы жасалынған, тұқымының лабораториялық жағдайда өнімділігі мен флоралық құрамы анықталған, яғни Малайсары шатқалы жағдайындағы Ақсабақ лақса өсімдік қауымдастығының құрамында өсімдіктердің 15 тұқымдасы, 29 түрі тіркеліп, зерттелген. Өсімдік жабындысынан *Artemisia lessengiana*, *Artemisia terrae-albae* түрлері мен *Stipasareptana*, *Festucasulcata*, *Stipacaucasica* астық тұқымдастары басым. Тау бөктерінде көп мөлшерде *Ferula* sp., *Eremurus inderiensis*, *Papaver pavoninum*, *Haplophyllum perforatum*, *Arnebia decumbens*, *Artemisia scoparia*, *Euphorbia rapulum* т. *Agropyron fragile* (Roth) P. Candargy және т.б. фитоценоздық рөл басым екені белгілі болды [42]. Жоңғар Алатауының оңтүстік-батыс сілемдеріне жататын Малайсары асуындағы *Echinops albicaulis* өсімдігінің популяциясына келесі фитоценодикалық ассоциациялар тән: жүзгінді–әртүрлі шөптесін–астық тұқымдастар, жүзгінді– астық тұқымдастар –лақса, жусан– астық тұқымдастар–лақса және лақса–жусанды. Лақса тұқымдастарының флористикалық құрамы 20-25 түрлермен келтірілген Пайдалану түрлеріне байланысты *E. albicaulis* өсімдік қауымдастығындағы өсімдіктердің 10 түрі дәрілік, 14 түрі мал азықтық, 3 түрі тағамдық, 4 түрі техникалық, 9 түрі декоративті, 3 түрі бал алынатын, 6 түрі улы және 4 түрі сирек кездесетін және жойылып бара жатқан түрлер екендігі анықталған. Қазақстандық флористердің (Ахтаева Н.З, Мамурова, А.Т, Гемеджиева Н) зерттеуімен *Echinops albicaulis* өсімдігінің негізгі өсу координаты анықталды (N=44⁰25' 953", E= 077⁰47' 344", H=654 м; N=44⁰09' 076" , E= 077⁰02' 943", H=649 м; N=44⁰08' 265" , E= 077⁰03' 175", H=657 м; N=44⁰07' 556" , E= 077⁰03' 426", H=639 м) және Құланбасы және Тасмұрын тауларындағы гүлдеген фазадағы жартылай құмды жерлерге бекіген *E. albicaulis* құрғақ жерүсті фитомассасының қорлары анықталып, лақса өсімдігінің өскен

аймағының жалпы ауданы 560 га жуық, ал жеке түрінің ауданы 112 га екені белгілі болды және *E.albicaulis* жерүсті фитомассасының белгіленген қауымдастықтағы өнімділігі $10,4 \pm 1,4$ - $34,4 \pm 2,5$ г/м² (орташа $24,3 \pm 1,8$ г/м²) аралығында, ал өнімділік дәрежесі мен генеративті даналарының орналасу тығыздығы 0,7 - 2,8 экз./м² болды [42].

Әдеби деректерге сәйкес, дәстүрлі медицина Үндістан аймақтарында өсетін *Echinops echinatus Roxb.* түрі жыныстық бұзылыстарды қолдануды емдеуге арналған, тәбетті арттыратын, бауыр жұмысын ынталандыратын өсімдік ретінде, өсімдік майы анальгетикалық, диуретикалық, репродуктивті, гепатопротективтік, антиоксиданттық, қабынуға қарсы, жараны жазатын, буындардың әртүрлі ауруларының емінде, антипиротерлі және бактерияға қарсы қасиеттер сияқты кең ауқымды фармакологиялық қызметті көрсеткен [43-45].

Echinops L. (E. spinosissimus Turra) өсімдігі Египетте қантамырлар жүйесінің ауруларын емдеуде қолданылған (яғни, варикоз, тамыр кеңейткіш гипертонияға қарсы). Сабақтары, жапырақтары мен тамырлары бауыр ауруларында, простата ауруларында, етеккір келуінің бұзылуында, жатырдан қан кетуде, сонымен қатар зәр айдағыш және диуретикалық, жүйке тоникасы және жөтелді бөртпеуші құрал ретінде пайдаланылған [46-48].

Мароккода босануды жеңілдету үшін толғақты күшейтетін құрал ретінде негізінде тамырының қайнатпасы қолданылатын болған. Марракеше мен Салда тамыр қайнатпасы диабеттің емінде және асқазан ауырғанда пайдаланылған. Касабланкада лақса бауыр ауруларында және зәр шығаратын құрал ретінде әл» де қолданылады екен [49]. Сауд Арабиясында *E. spinosissimus* баспаның емі мен көкбауыр ауруларында пайдаланылған [50].

Этноботаникалық зерттеулердің есебінде келтірілген деректер *Echinops.L* туысындағы өсімдіктер ұзақ уақыт бойы дәстүрлі емдеуде қолданылып келгендігін дәлелдейді. Бас сақинасынасы, психикалық бұзылыстарда, жүрек қан тамырлары ауруларында, өкпе ауруларында (туберкулез), малярияда, мерез бен амебалық дизентерияда дәрілер дайындауда қолданылған [51].

Тарихи деректерге қарағанда, *Echinops.L.t.* біздің эрамызға дейінгі 6000 жыл бұрын басталып Иранда, Эфиопияда жөтелге қарсы, іш жүргізетін және баспаға қарсы өсімдік ретінде қолданылған [52,53]. Сонымен қатар, Бразилияда *E.amplexicaulis* тамырын жыланның уын қайтаратын дәрі ретінде пайдаланылғандығы белгілі болды. Қазір ғылыми деректерге сәйкес бұл ем Қытай, Корея мен Жапония аймақтарына да тән. [54,55]. *E. setifer Iljin.* тамыры құрттарға қарсы, ісікке қарсы және етеккірдің келуін реттейтін зат ретінде әсер көрсеткен [56].

1.4 *Echinops L.* туысы өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі

Кәдімгі лақса тұқымы (*Echinops ritro*) құрамында алкалоид эхинопсин (2% - ға дейін) және эхинорин; эфир май (28% - ға дейін), фитостериндер, тритерпеноидтар, флавоноидтар, каучук, таниндер, сапониндер, кумариндер, С дәрумені, жоғары алифатикалық көмірсутектер бар [57,58,59].

Алғаш рет эхинопсин алкалоидын 1990 жылы М.Грешофф *E.ritro* өсімдігінің тұқымынан бөліп алған болатын [60,61]. Осы оқиғадан кейін ол өз

әріптестерімен бірге бұл алкалоидты *E. latifolius*, *E. setifer* Pjin өсімдіктері сияқты *Echinops L.* т. 14 түрінен тапты. Эхинопсин алкалоидының систематикалық атауы: 1-метил-1,4-дигидрохинолин-4 (1Н) [62]. Бұл алкалоид хлороформмен, сумен және этанолмен жақсы әсерлеседі, ал эфирмен әсерлесуі нашар. Құрылысы стрихининға ұқсас, бірақ стрихининге қарағанда әсері жоғары. Эхинопсин алкалоиды қазіргі медицинада кеңінен таралған жүйке жүйесі ауруларын емдейтін препараттар құрамына кіреді. Препаратты шағын аз мөлшерде қолданады, себебі эхинопсиннің ынталандыру әсері бар, фармакологиялық қасиеті эхинопсин стрихининге жақын болғандықтан жұлынның рефлекторлық козуын арттырады, бұлшықет мускулатураны ынталандырады, жалпы сергітетін әсер көрсетеді. Үлкен мөлшерде құрысулар тудырады, бұлшық ет атрофиясы, перифериялық параличтарда, астениялық гипотония кезінде және т. б. қолданылады. Бұл алкалоид сондай-ақ қан қысым қалыпқа келтіру үшін пайдаланылады [63,64]. Эхинорин алкалоиды *E. ritro* жемістерінен бөлініп алынған 1-метил 4 - метахокуинолин болып табылады. Эхинопсин сілтілі және метанолды эхинорин талдаудан өткізілген. Эхинорин *E. ritro* жемістерінен алынған хроматографиялық әдіспен анықталған жалғыз алкалоид [65].

1-кестеде әдеби жиынтыққа сүйене отыра Қазақстанда өсетін *Echinops.L* т. өсімдіктерінен бөлініп алынған әр түрлі қосылыстар туралы ақпарат көрсетілген.

Кесте 1 – *Echinops L.* т. түрлерінен идентифицирленген қосылыстар

Лакса түрі (<i>Echinops.L</i>)	Бөлініп алынған қосылыстар
1	2
1. <i>Echinops transiliensis</i>	Тамырында бар қосылыстар: (3 фитостерола) эхиотиофенгенол (1); стигмастерол (2); β-ситостерол, гүлінен: рутин, кверцетин сондай ақ (9 түрлі тиофен) 2,2':5',2"-тертиофен (1); 2-хлор-4-[5-(пента-1,3-диин-1-ил) тиофен-2-и]бут-3-ин-1-ил ацетат (2); 4-(2,2-битиофен-5-ил) бут-3-ин-1,2-диил-диацетат (3); 4-[5-(пента-1,3-диин-1-ил) тиофен-2-ил] бут-3-ин-1,2-диил-диацетат (4); 4-(2,2- битиофен-5-ил)-2-гидроксибут-3-ин-1-ил ацетат (5); 2-гидрокси-4-[5-(пента-1,3-диин-1-ил) тиофен-2-ил] бут-3-ин-1-ил ацетат (6); 1-гидрокси-4-[5-(пента-1,3-диин-1-ил) тиофен-2-ил]бут-3-ин-2-ил ацетат (7); 4-(2,2'-битиофен-5-ил) бут-3-ин-1,2-диол (8); 4-[5-(пента-1,3-диин-1-ил) тиофен-2-ил]бут-3-ин-1,2-диол (9) [66,67,68,69]
2. <i>Echinops nanus</i>	Тамырынан: (5 тиофен) 5-(3-бутен-1-инил)-2,2-битиофен, α-Тертиенил хлоробут-1-инил) тиофен (2); 2-(пента-1,3-диинил)-5-(3,4-дигидроксибут-1-инил) тиофен (3) и полиацетиленовый тиофен А (4) и В (5) [70,71].
3. <i>Echinops Integrifolius</i>	Жерүсті бөлігі және тамырынан: 1.Петролейнді эфирмен фракцияланған, анықталған қосылыстар): тетрадекан қышқылы (1); этил эфиірі (2); 11-додецен-2-он, гексадекан қышқылы (3); этил эфиірі гексадекан қышқылы (4); октадекан қышқылы (5); этил эфиірі октадекан қышқылы (6); 4,8,12-триметилтридекан-4-олид (7); эйкозан кислот (8); [72,73]. 2.Этилацетат фракциясы (18 қосылыс): гексан қышқылы (1); 3-

1 - кестенің жалғасы

1	2
	<p>фуранметанол (2); 3-(фенилметокси) бензальдегид (4); D-трео-О-этилтреонин (5); 4-гидрокси-6,6-диметилциклогексан-2-он (6); 1-(3-гидроксифенил) этанон (7); D-аллоза (8); додекан қышқылы (9); 3,5-диметокси-4-гидроксибензальдегид (10); (3 гидроксид-1-пропенил)-2-метоксифенол триметил-2-пентадеканон метилпропил) эфир дибензой қышқылы (13); 1,3-циклопентадион (14); бис-(2-этилгексил) фталат (15); (оксиэтинил) октадекан эпоксид (17); E-11-(12 циклопропил) додекан-1-ол (18);</p> <p>3. Бутанол фракциясы (10 қосылыс): гептан (1); 2- метилбутил эфирі пропан қышқылы (2); бутил эфирі бутан қышқылы (3) 3-метил-4-пентен-2-он (4); метилацетоксиацетат(5); бутадиен-1-карбон қышқылы (7); 3-(метоксифенил) бензальдегид (8); S-(метилпропил) эфир тиоуксус қышқылы (9); 2-гидрокси-5-метилизотал (10); [74,75,76].</p>
<p>4. <i>Echinops Spinosissimus</i></p>	<p>Жер үсті бөлігінен: 15 амин қышқылы, липидтер, 6 қаныққан, 2 қанықпаған май қышқылы, хеспиртин, хеспиридин, лютеолин-6-арбиноза-8-глюкоза, arigenin-6- arbinose -8-glactose және Arignin-6-glucose-8-rampnose, апигенин, камферол, геспририден, хеспирин және рутин, 2 фенол қышқылы (галликалық пен ферул қышқылы) Тамырынан: сесквитерпеноид-11-гидроксиизоком-2-ен-5-он, эхинопсин, эхинопсеин, эхинорин алкалоидтары [77,78,79,80].</p>
<p>5. <i>Echinops Ritro</i></p>	<p>Тұқымынан: ең алғаш эхинопсин алкалоиды (2 % дейін) және эхинопсеин; Эфирлер майлар (28 % дейін), фитостериндер, тритерпеноидер, флавоноидтар, каучук, иілгіш заттар, сапониндер, кумариндер, С витамині, жоғары алифатикалық көмірсутектері [81,82].</p>
<p>6. <i>Echinops latifolius Tausch.</i></p>	<p>Тамырынан және сабағынан 6 тиофенді қосылыстар сесквитерпендер бөлініп алынды [83,84], сонымен қатар бұрын белгісіз болған қосылыс анықталды: 5-(3-гидроксиметил-3- изовалерианооксипропил-1-инил)-2,2'-битиофен, 5-(3-гидрокси-4-изовалерианооксибут-1-инил)-2,2'-битиофен [85,86,87].</p>
<p>7. <i>Echinops giganteus</i></p>	<p>Тамырынан: (+) – 4-(3-метилбутаноил)-2,6-ди(3,4-диметокси) октан (1); (+)-4-гидрокси-2,6- ди(3,4-диметокси) фенил-3,7-диоксибицикло октан (2); лупеол (3) и ситостерил бета-D-глюкопиранозид (4) [88,89,90].</p>
<p>8. <i>Echinops Sphaerocephalus</i></p>	<p>Тұқымынан: эхинопсин алкалоид және тиофен туыстары алынған Жемісінен: 26- 28 % майлар, эфир майлары алынған [91,92].</p>
<p>9. <i>Echinops Gmelini</i></p>	<p>Жерүсті бөлігінен екі гликозидтік және хинолиндік алкалоид бөлінді: 1-метил-4-метокси-8-(бета-D глюкооксилианокопираноза)-2(1H)-хинолинон (1) и 4- метокси-8-(бета-D-глюкооксипираноза)-2(1H)-хинолинон (2) [93].</p>
<p>10. <i>Echinops Echinatus</i></p>	<p>Жапырағынан: флавандық гликозид 5,7-8,4-диметоксифлаваон-5-О- α-L-рамнопиранозил-7-О-β -D- арабинопиранозил-(14)-О-β-D-гликопиранозид; дигидрокверцетин-4`-метил эфирі; β-ситостерол, оның глюкозиді, алкил, алканол, лупеол және β-амирин; [94,95].</p> <p>Тамырынан: алкалоидтар, көмірсулар, флавоноидтар, таниндер, фенолдық қосылыстар [96,97,98].</p> <p>Жерүсті бөліктерінен: флаваноидты гликозид кемпферол, 4'- Метил эфирі кемпферола, 7-метил эфир кемпферола, кемпферол 3-О-альфа- L-рамнозид, мирицетин-3-О-альфа-L-рамнозид 5,3-дигидрокси -8,4'-диметокси-флаванон-5-О-α-L-рамнопиранозид-7-О-β-D-арабинопиранозид- (1→4)-О-β-D-глюкопиранозид [99,100].</p>

1 - кестенің жалғасы

1	2
11. <i>Echinops orientalis</i> Trauv.	Жапырағынан: апигенин-7-О-(6`-транс-)апигенин-7-О-(6"-транс-п-кумароил-D-гликопиранозид (1); апигенин-7-О-D гликозид (2) Тұқымынан: 1-метокси карбонилиндол (3) и бета-ситостерол (4) [101,102].
12. <i>Echinops Subglabra</i>	Осы түрден бөліп алынған және алғашқы рет индификацияланған алкалоид 4-оксо-1,4-дигидрохинолин и тритерпеноид лупенон [103].

Әдеби деректер талдау көрсеткендей, қандай да бір түрлерінің бір бөлігі *Echinops.L.* т. Кейбір түрлері Қазақстанның флорасының химиялық зерттелуі немесе өзге дәрежеде анықталуы толық болмаған. 1-кестеде көрсетілген мәліметтер бойынша Қазақстанда тек 12 түрінде анықталған. *Echinops L.* т. жер үсті бөліктерінде (жапырақтарында, сабақтарында, гүлдерінде) алкалоидтар, үштерпендер, флавоноидтар, таниндер, кумариндер, стероидтар, С витамині, майлы майлар құрамында бар екені; жемісінде және тұқымында – алкалоидтар және майлар; жерасты бөлігінде көбінде алкалоидтар бөлініп алынғаны белгілі болды (кесте 1).

1.5 *Echinops L.* экстрактының биологиялық белсенділігінің зерттелуі

Әртүрлі әдеби деректерге сүйенсек, шетелдік зерттеулерде фармакопоялық түр *E. ritro*-дан алынған май [104], *E. echinatus* тамырының экстракты және оның фракциялары [115], *E.kebericho* [106], *E. ilicifolius* экстракты [107] *Proteus mirabilis* және *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* штамдарына қарсы, *E. viscosus* Subsp. *Bithynicus*, *E. microcephalus* т. жапырақ пен гүлінен алынған метанол, ацетон, этилацетат сығындылары [108,109] *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella Enteritidis*, *B. Megaterium*, *M. pusilus* грамм оң организмдерге қарсы тамаша антибактериалды және бактерицидтік және *C. albicans* және *A. flavus* зең саңырауқұлақтарына жақсы белсенділік көрсеткен, сондай ақ *E.giganteus* экстракты Н(37) Rv, Н37Ra *M.tuberculosis* штамдарына қарсы қасиетке ие болған [110]. *E. grijissi* Hense, *E. ellenbeckii* және *E. latifolius* тиофендері бар қосылыстар рак ауруына қарсы белсенділігі бар екендігі [111,112] және *E.ritro*, *E. longisetus*, *E. echinatus* саңырауқұлақтарға қарсы, қабынуға қарсы белсенділігі бар екендігі зерттелінген [113-115].

Қазақстанда Адекенов С.М., Гемеджиева Н.Г., Курбатова Н., Мухитдинов Н.М., Дүйсенова Н., Жарылгасина Г.Т. ғалымдардың жұмысын атап өтуге болады, олар *E. sphaerocephalus*, *E.chantavicus* [116,117] өсімдіктер түріне биологиялық және фитохимиялық ерекшеліктерін анықтау бойынша жұмыстар жүргізген.*E. kerericho* тамырынан бөліп алынған экстракты және эфир майлары келесідей микроағзаларға *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella paratyphi*, *Citrobacter spp.*, *Shigella dysenteriae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumonia* және ішек құрттарға қарсы [118], этанолды экстракты антималяриялық, безгек *Plasmodium berghei* қарсы қоздырушысына және лейшманиозға *Leishmania (L. aethiopica және L. donovani)* қарсы белсенділік танытқан [119,120], сондай-ақ *E.ritro* дихлорметан

экстракты және *E. spinosissimus*, *E. hoehnelii* *E. grijsii* түрлерінде де айқын антилейшманиозды белсенділік көрсеткен [121-123].

E. spinosissimus, *E. echinatus* метанолдағы экстракттары *Staphylococcus*, *Bacillus cereus* және *E. coli* тудыратын жұқпалы ауруларға (грам-оң және грам-теріс бактериялар) қарсы және *in vitro* антибактериалды белсенділікке ие болған [124-126], *Staphylococcus aureus* қарсы белсенділікті *E. giganteus* Камерунски түрі мен *E. grijsii*, *E. latifolius* метанолдағы сығындылары да көрсеткен [127-129].

Зеңге қарсы белсенділікті *E. ritro*, *E. cephalotes* тамырының дихлорметан экстракты келесідей штамдарға *Colletotrichum acutatum*, *C. fragariae*, *C. gloeosporioides*, *Fusarium oxysporum*, *Phomopsis viticola*, *P. Obscurans* қарсы әсер көрсетке [130-132].

Сондай-ақ *E. ellenbeckii*, *E. longisetus*, *E. cephalotes* түрлерінің гүлінің сулы - спиртті экстракттары *C. albicans*, *C. tropicalis* зеңіне қарсы қасиетке ие екендігі зерттелінді [133,134]. Әрі қарай зерттеудің *Echinops L.* басқа да түрлері: *E. viscosus*, *E. microcephalus* - тың этанолды экстракты штамм *Kobresia fragilis*-ке қарсы өте жақсы белсенділікке ие болған [135].

Echinops transiliensis құрамындағы зеңге қарсы белсенділік экстракт құрамында тиофенам болуымен түсіндіріледі [136].

Антиоксидантты белсенділікке ие түрлер *E. emiliae*, *E. phaeocephalus*, *E. kotschyi*, *E. giganteus* және *E. spinosissimus* [137-139] өсімдіктерінің метанольды сығындылары болып табылады. Жоғары антиоксидантты қорғанысты ұсынатын түр – *E. orientalis Trauv.* негізінен мұндай қасиетке белсенді қосылыстар: кептірілген бұтағы мен қабығында кездесетін – 7 - О - (6"-транс), 7 - О - (6"-транс-би-кумаринол - D гликопиранозид, 7 – О - D гликозид, 1-метокси карбонилиндол мен бета-ситостеролға байланысты деп түсіндіріледі [140,141]. Сондай- ақ, антиоксиданттық белсенділігі бар өсімдіктер түрлерін *E. grijsii*, *E. latifolius* және *E. tournefortii*, *E. ritro L.* танытады [142,143].

Фармакологиялық қасиеттері; репродуктивтік [144], диуретикалық қасиет [145] және ісікке қарсы [146,147,148] *E. echinatus*-тың этанолды сығындыларында анықталған. Айқын гепатопротекторлық қасиет [149-151] *E. tenuisectus* түрінде айқын байқалған, қабынуға қарсы белсенділік [152,153,154], фертильдік қасиет *E. echinatus*, *E. spinosus* түрінің спиртті экстрактында анықталған [155].

E. echinatus метанолды экстракты ауру сезімін басатын белсенділікке ие, зерттеу нәтижелері бойынша салыстырмалы түрде белгілі анальгетик пентазоциноммен салыстырғанда 2 есе жоғары ауру сезімін басатын және лейшманиозға қарсы белсенділікке ие екені анықталды [156].

E. sphaerocephalus фармакологиялық қасиеттері әдеби көздер құралдарында белгілі болғандай препарат "Королен" құрамында бар, ол кең ауқымды орталық жүйке жүйесіне әсер еткен. Осы препарат ұсақ жүйкелер мен жүйке орталықтары мен мидың қалпына келтіру, сондай-ақ, жақсартуға ықпал етеді, жады, есту және көру қабілеттерін жақсартқан. Паралич, невралгия, қабынуы кезінде және жұлынның зақымданған кезінде қолданылған. *E. kebericho* протозойларға қарсы жоғарғы белсенділік көрсеткен [157].

Осылайша, *Echinops L.* т. түрлерінің алуан түрлі қосылыстарына байланысты биологиялық белсенділікке ие екендігіне көз жеткіземіз және ол өз кезегінде терапевтік әрекет қажеттігін туғызады, заттардың құрамы әр түрлілігіне байланысты, одан әрі зерттеу қажеттілігі туындайды.

Бірінші бөлім бойынша тұжырым

Әдебиеттік шолу және интернет көздері - соңғы 20 жылда көрсеткендей Қазақстанда өсетін *Echinops L.* туыстарының фитохимиялық зерттеулері мен экстракт белсенділігінің зерттеулері өте аз, яғни әдеби деректің көбі шетел авторлары еншісінде. Зерттелінген жұмыстар бойынша құрамында алкалоиды елеулі көп болуымен ерекшеленетін түр *Echinops chantavicus* (1,9%) және *E. ritro* (1,8–2,3%). Алдын ала фитохимиялық құрамы мен белсенділік туралы жүргізілген зерттеулерді талдай келе көптеген, әсіресе эндемиялық аумақтарда өсетін түрлер туралы, соның ішінде Қазақстандық эндемикалық түр: *Echinops albicaulis* туралы ақпарат жоқ, ал фармакопепялық түр *Echinops ritro L.* түрі екендігі анықталды.

Зерттеудің бірегей химиялық құрамын зерттей келе *Echinops L.* т. өкілдерінің хемотаксономиялық туыстығын ескере отырып, принципті, қосылыстары мен биологиялық белсенділіктерін болжай келе Қазақстандық түрі жан жақты зерттеулерге лайық. Әдеби деректеріне талдау көрсеткендей, *Echinops L.* т. өсімдігі перспективті зерттеу отандық дәрілік зат пен кең ауқымды биологиялық белсенділікке ие субстанция алуға мүмкіндік береді, ол өз кезегінде бірқатар себептер бойынша, яғни:

1. ҚР аумағында кеңінен таралуы, өнеркәсіптік қорын қамтамасыз ете алуы;
2. жоғары төзімділігі, қоршаған ортаға жеңіл бейімделуі;
3. жер үсті өсімдік бөліктерінің вегетативті қалпына келуі, шамамен бір жылға, ал дайындау кезінде түбі – екі жыл ұзақтығын алуы;
4. оптималды құрғақ экстракт алу шартты, үнемділік шығындарды және экологиялық қауіпсіздік технологиясы қамтамасыз ете алуы бойынша ары қарай зерттеп дамытуға толық негіз бола алады.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеу нысаны 2014-2016 жылдардың жаз айында жиналған Астралылар тұқымдасына жататын:

1. Алматы облысы, Жоңғар Алатауы, Малайсары асуында жиналған Ақсабақ лакса өсімдігі (сурет 2). (Мордовник белостебельный - *Echinops albicaulis* Kar. & Kir., жер үсті бөлігі).

2. Солтүстік Тянь-Шань таулы аймақтарының құрамына кіретін, Алматы облысы, Іле Алатауының бөктерінен жиналған Іле лаксасы (сурет 3). (Мордовник заилийский- *Echinops transiliensis* Golosk., жер үсті бөлігі).

3. Ақсабақ лакса құрғақ экстракты.

4. Ақсабақ лакса құрғақ экстрактының гександы, хлороформды, этилацетатты және метанолды фракциялары.

5. Ақсабақ лакса құрғақ экстрактынан бөлініп алынған жеке қосылыстары.



Сурет 2 - Ақсабақ лакса (*Echinops albicaulis* Kar. et Kir)
(гүлдену кезеңі) Малайсары асуы



Сурет 3 - Іле лаксасы (*Echinops transiliensis* Golosk)
(гүлдену кезеңі) Іле Алатауының етегі

2.2 Зерттеу әдістері

2.2.1 *Echinops L.* туысы түрлері шөбінің фармакогностикалық және фармако - технологиялық зерттеу әдістері

***Echinops L.* туысы өсімдік шикізатын жинау және дайындау әдісі**

Echinops L. т. жабайы өсетін шикізатын жинау және дайындауды тәжірибелік дәрілік препараттарды жинауға (ГАСР) байланысты жаз мезгілінде Алматы облысының Жоңғар Алатау оңтүстік-батыс сілемдеріне жататын Малайсары асуында және Іле Алатауының бөктерлерінде жиналды. Сағат 7.00 ден 10.00-ге дейінгі уақыт регламентімен қолмен жинау және тазалау әдісімен, 5-10 см биіктікте өсімдіктің жерүсті бөлігін пышақпен кесіп алу (сабағы, жапырақтары және гүлдері) арқылы шөп дайындалды. Шөпті кептіруді әл-

Фараби атындағы ҚазҰУ, биотехнология факультеті, «Өсімдіктер биоалуантүрлігі» кафедрасында арнайы бөлмеде, көлеңкеде бөлме температурасы $28 \pm 5^\circ\text{C}$ -ты сақтай отырып, шөпті 10-15 см қабаттап орналастырған және мезгілді аудару арқылы жүргізілді. Кептірілген шикізаттың дайын болғандығын сындырған кездегі дыбысына сай анықталды [158]. Жиналған шикізатты құрамында топырақтың қатты бөліктеріне, кір, шаң, жәндіктердің болмауы қадағаланды. Шикізатты сыртына шикізаттың атауын, дайындалған жерін, жинау уақытын және масса-нетто жазылған белгіні жабыстыра отырып 10 кг-нан крафт қағаздан дайындалған қаптарға салынды.

***Echinops L.* өсімдік шикізатын макроскопиялық зерттеу**

ҚР МФ ДӨШ сынау әдістері бойынша анықталды [159]. ДӨШ өзіндік шөпті өсімдіктердің (жапырақтары бар сабақтар, гүлдер, гүлшанақ, дамыған және дамымаған тұқымдар) кептірілген немесе жаңа жерүсті бөліктері МФ ҚР I, т. 1 байланысты «шөп» деп аталады. Сыртқы белгілерін анықтағанда сабағының, жапырақтарының, гүлдер мен тұқымдарының құрылысына көңіл аударылды, олар жай көзбен немесе лупа көмегімен анықталды. Сабағының құрылымында оның бұтақтануын, көлденең орналасуын, төмен түсуін, жапырақтарының орналасуын ескере отырып анықталды. Ары қарай жапырақтардың, гүлдердің, тұқымдарын, гүлдеу түрлері қарастырылды. Құрғақ шикізаттың түсін күн жарығымен анықталды; иісі – үйкелегенде; дәмі – құрғақ шикізаттың тілімін немесе оның қайнатпасының дәмін тату арқылы бағаланды.

***Echinops L.* өсімдік шикізатын микроскопиялық зерттеу**

В.Н. Вехов [160], М.Н. Прозиннің [161] әдістік нұсқаулары және ҚР МФ [162] жұмыс тізбегі бойынша жүргізілді. Ауалы-құрғақ шикізатты глицерин қоспасымен жібіткен: су; этанол 96% (1:1:1), ары қарай 5 % NaOH ерітіндісінде қайнатылды. Жапырақ және сабақ бөліктері хлорогидрат-су (1:1) ерітіндісінде (ҚР МФ III, т.3, 2.8.23) ағарғанға дейін 5-10 мин қайнатылды, зерттеу объектілері заттық шыныдағы глицерин тамшысына орнатылып, препараттық иненің көмегімен екі бөлікке бөлінді. Беттік және тығыздалған препараттар, көлденең кесінділер дайындалды. Препараттарды мөлдірлету глицеринмен жүргізіліп, жапырақ пен сабақтың көлденең кесіндісі ТОС-2 мұздатқыш құрылғысы бар микротомның көмегімен жасалды. Анатомиялық құрылымының суреттері МС-300 (MICROS, Austria) (x 63 үлкейтілген) микроскопының көмегімен түсірілді. Сандық анализ үшін МОВ-1-15 (x 9 объективінде, x 10,7 үлкейтілген) окуляр - микрометр көмегімен морфометрикалық көрсеткіштерді өлшеу жүргізілді. Жапырақтардың түсі мен пайда болуын метилен көгімен және эозин-метилен көгімен, осьтік ағзаларды – тәуліктік сафранинмен, Делафильд бойынша гемотаксилінмен жүргізілді.

Сірқабықтың бар-жоқтығын суданның спирттік ерітіндісімен, ағаштануын - флорглюцинмен концентрацияланған тұз қышқылымен анықталды. Анатомиялық құрылысты ерекшеліктерін сипаттауда жалпыға ортақ терминология қолданылды (Барыкина Р., 2004) [163]. Кесіндідегі әр көрсеткішті ондық қайталама арқылы анықталды, орташа арифметикалық өлшемнен шығарылды. Көрсеткіштердің математикалық өңделуі Пирсон Р. коэффициентін қолдана отырып, Доспехов В.А. әдісі бойынша орындалды [164]

Өсімдік шикізатының ұсақтау дәрежесен анықтау

ҚР І, 1.т МФ «Шикізатты дәрілік өсімдіктің ұсақтау дәрежесін анықтау» монографиясына сәйкес жүргізген. Әр шикізаттың түрі үшін құрамындағы рұқсат етілген нормасы жеке бапқа сәйкес болуы тиіс [165].

Өсімдік шикізатындағы бөгде қоспаларды анықтау

Құрамындағы басқа қоспалардың бар-жоқтығын ҚР МФ І т,2.8.2. МФ монографиясына сәйкес анықтаған. ДӨШ зеңмен және амбарлы зиянкестермен бұзылмаған болуы тиіс. Шикізатты визуальды қарау немесе үлкейткіш әйнектің (6 x) көмегімен басқа қоспаларға тексереді. Бөгде қоспаларды бөліп алып өлшейді және қоспалардың мөлшерін пайызбен есептейді.

Өсімдік шикізаты құрамындағы ауыр металдарды анықтау Сынақты атомды - абсорбциялы спектрометрияның фармакопееялы әдісін қолдану арқылы жүргізілді (ҚР МФ І ,т. 2.2.23 әдіс I, II).

Өсімдік шикізатындағы радионуклидтерді анықтау ҚР Ұлттық экономика Министрлігінің бекітілген 2017 жылдың 27 ақпанындағы № 155 бұйрықтың «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге санитарлы - эпидемиологиялық талаптардың» гигиеналық нормативтерінің» талаптарына сай болуы керек.

Себілу салмақты анықтау әдісі $г/см^3$ Үйілмеді массаны (d_H) толық көлемді толы шикізаттың ұсақталған шикізат массасы қатынасында анықталған. Өлшегіш цилиндрге ұсақталған шикізатты салып, оны бірдейлеп тегістеп, толық көлемін анықтайды. Содан кейін, шикізатты өлшеп, үйілмелі массаны ($d_H, г/см^3$) мына формула арқылы есептейді (1):

$$d_H = \frac{P_H}{V_H} \quad (1)$$

мұндағы,

P_H — белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың массасы, г;

V_H – шикізаттан тұратын көлем, $см^3$.

Меншікті салмақты анықтау әдісі, $г/см^3$ Массалық үлес (d_y) – құрғақ ұсақталған шикізаттың өсімдік шикізатының көлеміне қатынас массасы. Сыйымдылығы 100 мл пинкометрге 5,0 г жуық бөлігін салып, тазартылған су 2/3 құйып, қайнаған суда 1,5 – 2 сағ аралығында ұстайды. Шикізаттан ауаны бөліп алу үшін мезгілді араластырады. Содан кейін пинкометрді 20°C-қа дейін суытып, белгіге дейін тазартылған сумен көлемін толықтырады. Алдын ала сумен пинкометрдің салмағын анықтап, массалық үлесін мына формула арқылы есептеледі (2):

$$d_y = \frac{Pd}{P+G-F} \quad (2)$$

мұндағы;

P – құрғақ шикізаттың абсолютті массасы, г

G – су мен пинкометрдің массасы, г;

F – су мен пинкометрдің және шикізаттың массасы, г;

d – судың массалық үлесі, $г/см^3$ ($d = 0.9982 г/см^3$).

Көлемдік салмақты анықтау әдісі, г/см³ Көлемдік салмақты (d_0) оның толық көлеміне белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізат қатынасы анықталады, оларға ауаға болы кеуектері, жарықшақтары және капиллярлары жатады. Өлшейтін цилиндрге 10,0 г (нақты мөлшері) 2-3 мм дейін ұсақталған шикізатты сұйықтықпен (тазартылған су) құйып көлемін анықтайды. Өлшеуіш цилиндрде әртүрлілігі бойынша орын алатын шикізаттың көлемін анықтайды, содан кейін шикізат салынған кейінгі көлемді өлшеп, көлем айырмашылығын табады. Көлемдік массаны (d_0 , г/см³) мына формула арқылы есептейді (3):

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0} \quad (3)$$

мұндағы,

P_0 – белгілі бір ылғалдылықтағы ұсақталған шикізаттың массасы, г;

V_0 – шикізат алатын көлемі, см³.

Өсімдік шикізатының бөлектілігін анықтау әдісі, г/см³ Қабаттың қуыстылығы өсімдік материалының бөліктері арасындағы қуысының үлкенділігін сипаттайды. Ол көлемдік массасына көлемді және үйілген масса арасындағы қатынасымен анықталады. Шикізаттың қуыстылығын ($\Pi_{ж}$) мына формула арқылы есептелінеді (4):

$$\Pi_{ж} = \frac{d_0 - d_H}{d_0} \quad (4)$$

мұндағы;

d_0 – шикізаттың көлемдік массасы, г / см³;

d_H – шикізаттың үйілмелі массасы, г / см³.

Шикізаттың кеуектілігін анықтау әдісі, г/см³ Кеуектілік шикізат бөліктерінің ішіндегі қуысының үлкенділігі және үлек массасына массалық үлес (тығыздылығы) пен көлемдік масса арасындағы айырмашылық қатынасы ретінде анықталады. Шикізаттың кеуектілігі ($\Pi_{к}$) мына формула арқылы есептеледі (5):

$$\Pi_{к} = \frac{d_y - d_0}{d_y} \quad (5)$$

мұндағы;

d_y – шикізаттың массалық үлесі, г / см³;

d_0 – шикізаттың көлемдік массасы, г / см³.

Қабаттың бос көлемін анықтау әдісі, г/см³ Қабаттың бос көлемі шикізат қабатының бірлігіндегі салыстырмалы қуыс көлемін сипаттайды (бөлшек ішіндегі және олардың арасындағы қуыс) және массалық үлеске массалық үлес пен үйілмелі масса арасындағы айырмашылық анықталады. Қабаттың бос көлемі (V) мына формула арқылы есептеледі (6):

$$V = \frac{d_y - d_H}{d_y} \quad (6)$$

мұндағы;

d_y — шикізаттың массалық үлесі, г / см³;

d_H —шикізаттың үйілмеді массасы, г / см³.

Экстрагенттің сіңірілу коэффициентін анықтау әдісі Өлшеуіш цилиндрге 5,0 г ұсақталған шикізатты (нақты мөлшері) салып, экстрагентті (эртүрлі концентрациядағы 30%, 50%,70%, 96% су P және спирт P) құйып, шикізатты толығымен жауып, бірнеше сағатқа қалдырады. Бөліп алынған затты басқа өлшегіш цилиндрге қағаз фильтр арқылы фильтрлеп, алынған экстрагент саны фиксацияланады. Экстрагенттің сіңірілу коэффициентін есептеу мына формула арқылы есептейді (7):

$$X = \frac{V - V_1}{P} \quad (7)$$

мұндағы;

V - шикізатты толтырған экстрагент көлемі, см³;

V_1 - шикізатты сіңірген соң алынған экстрагент көлемі, мл;

P - құрғақ шикізат массасы;

Өсімдік шикізатын кептіру кезіндегі масса шығынын анықтау әдісі Шикізатты кептіру кезіндегі масса жоғалтуды анықтау ҚР МФ I 1 т, 2.2.32 фармакопоялық әдісіне сәйкес (d әдісі) анықталды.

Жалпы күлді анықтау әдісі Шикізат күлінің жалпы құрамы ҚР МФ I, т. 1, 2.4. 16 мақаласына сәйкес анықталды.

Хлорсутек қышқылындағы ерімейтін шикізат күлін анықтау әдісі Хлорсутек қышқылындағы ерімеген күл - сульфатты немесе 100 г шикізаттағы хлорсутектік қышқылда еріткендегі қалдығы. Оларды анықтау ҚР МФ I, т. 1, 2.8.1 фармакопоялық әдістемесіне сәйкес жүргізілді.

Сульфатты күлді анықтау әдісі Сульфатты күлді анықтау ҚР МФ I, т.1, 2.4.14 әдісіне сәйкес жүргізілді.

Шикізаттың микробиологиялық тазалығын анықтау әдісі Микробиологиялық тазалығын анықтау ҚР МФ I, 1 т. 2.6.12 және ҚР МФ I, 2 т. 2.6. 13 талаптарына сәйкес жүргізілді. 1 - 4 А категориясы үшін 10^7 бактериялар және 10^5 көп емес саңырауқұлақтар, 10^2 көп емес энтеробактериялар және кейбір грамм теріс бактериялар, *Escherichia coli* сияқты бактериялардың болмауы тиіс.

Өсімдік шикізатындағы экстрактивті заттар шығымын анықтау әдісі ҚР МФ I, т көрсетілген дәрілік өсімдік шикізаты зерттеу әдістемесіне байланысты жүргізілді [166]. Әдіс еріткіш ретінде эртүрлі концентрациядағы су мен этил спирті қолданылып жүргізілді. Абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде экстрагентті заттардың болуы пайызбен есептелінді.

Экстракт сипаттамасы Органолептикалық сипаттамалары және экстракт сапасы көрсеткіштерін анықтау ҚР МФ «*Экстракттар*» мақаласына сәйкес жүргізілді [167].

Экстракт ерігіштігі Құрғақ экстракт ерігіштігін анықтау ҚР МФ 1, т. 1, 2.8.10 әдісіне сәйкес жүргізілді.

Дәмін анықтау Спиртті экстракттар дәмін тазартылған су ерітіндісінде 1 мл судағы 1 тамшы экстракт және қант араластырғанда 1 тамшы экстрактқа 1 г қант бойынша анықталды. Дәмі ащы.

Иісін анықтау ҚР МФ I, т.1, 2.3.4 экстракт иісін 1 мм таза фильтрлік қағазға жұқа қабат қылып жағу арқылы анықталды. Иісі 15 минут аралығында анықталды. Иісі спецификалық.

Ауыр металдар ҚР МФ 1т, 1,2.4.8, А әдісі.

Кептіру кезіндегі масса жоғалту ҚР МФ , т.1, 2.8.17

Этанол еріткіштері ҚР МФ I, т.1, 2.9.10

2.2.2 *Echinops L.* өсімдік құрамын физико –химиялық зерттеу әдістері

Бұл жұмыста әртүрлі физико-химиялық талдау әдістері (химиялық және спектральды) және әртүрлі сорбенттер, ҚХ, колонкалы хроматография, вакуум-сұйықты хроматография, ЖҚХ, ГХ, фракционирлеу, қышқылды және сілтілі гидролиз, сілтілі балқыту, УФ-, ИҚ, ¹³С-ЯМР, ¹Н-ЯМР-спектроскопия және масс-спектрометрия әдістері қолданылды.

Қағазды хроматография (ҚХ) ҚР МФ I, 2.2.26 Өсімдік шикізатының әртүрлі бөліктерінен негізгі ББЗ топтарды сапалық анализ жасау үшін қолданылды және әртүрлі полярлы еріткіштер арқылы экстракция жүргізілді:

Еріткіштер ретінде:

- Н₂О су
- Спирт 50%
- Спирт 70%
- Спирт 90%
- Гексан
- Хлороформ
- Бутанол-1
- Этилацетат
- Метанол алынды.

Фитохимиялық анализ спецификалық реактивтер арқылы сапалы анықталды: **AlCl₃**- алюминий хлориді, **FeCl₃** -темір хлориді, **10% PbAc₂** қорғасын ацетаты, **NaOH** - натрий гидроксиді ерітіндісі, Селеванов реактиві, Драгендорф реактиві, **ЖАК** (Робертс және Вуд ертіндісі), нингидрин, **HCl 1%** ванилин (Запрометов ер-сі), **KMnO₄** калий перманганаты пайдаланылды.

ҚХ арналған жүйе ретінде:

- н-бутанол:сірке қышқылы:су (40:12, 5:29) және (4:1:5) қатынасында;
- 2% - сірке қышқылы;
- F№3 ҚХ қағазы қолданылды.

Жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) (ҚР МФ I, т.1, 2.2.27)

ЖҚХ үшін әртүрлі пластинкалар қолданылды:

- Аналитикалық Fluka ЖҚХ пластинасы, алюминий оксидіндегі кремнезем силикагельді 60 Å F₂₅₄ маркалы пластина, қалыңдығы 0,25 мм,өлшемі 4*8 см

(Sorbent Technologies, Norcross GA, USA)

- Fluka ЖҚХ пластинасы, силикагель қабатты 60 Å F₂₅₄₊₃₆₆ (Sigma Aldrich), 0,2 мм қалыңдықта, 10*20 см өлшемдегі пластинкалар пайдаланылды.

Еріткіш жүйелер ретінде:

- Гексан: хлороформ (1:1), (6:4) (9:1)

- хлороформ-этилацетат (1:1)

- гексан:ацетон (7:3)

- этилацетат:метанол (1:1)

- гексан:этилацетат (6:4)

- этилацетат:хлороформ:метанол:су (15:8:4:1)

- гексан:хлороформ:этилацетат:су (6:4:4:1)

- хлороформ:метанол (8:2) (9:1) қатынастары пайдаланылды.

Дақтарды болжау 254 нм және 365 нм (толқын ұзындығы қысқа және ұзын диапозондағы) УК сәулемен және 10% ванилин - H₂SO₄ реагентін шашырату арқылы іске асырылды.

Колонкалы хроматография (КХ) (ҚР МФ I, т.1, 2.2.27).

Жылжымайтын фазада келесі сорбенттер қолданылды:

- Силикагель (Sigma Aldrich G60 (електегі ячейка саны 60 - 120 mesh), (Мерк, Дармштадт, Германия)

- кері фазалы силикагель 90 (230 - 400 mesh, C₁₈, St Луис, Миссури, АҚШ)

- Сефадекс, Sephadex LH - 20 (Sigma Aldrich) бөлшектердің мөлшері 0.25 - 0.1 мм (Mitsubishi Kagaku, Tokyo, Japan)

- Гексан, дихлорметан (DXM), этилацетат (ЭтАц), метанол (MeOH) және ацетон, барлық элюенттер Thermo Fischer орталығынан алынған (Waltham, Massachusetts, United States)

Вакуум-сұйықты хроматография (VLC) ББЗ өте тез болжамды бөлетін әдіс. Биіктігі 50 см, диаметрі 5 см болатын, түбінде әйнекті тесігі бар 30 - 40 см силикагельмен толтырылған. Шотта фильтрімен сипатталатын (S1 класты) пластинкадан тұратын колонка. Құрғатылған экстракты (үлгі) аз мөлшерде силикагельмен араластырып, аз элюирлейтін ерітінді қосып, оны жақсылап кептіреді, сорбент толтырылған колонкаға жұқа қабаттап зерттелетін үлгіні салады. Бөлуді вакуумды немесе үрдісті тездетуге қысымды пайдалана отырып полярлығы аз еріткіштерден бастап (Гексан) полярлығы жоғары еріткішке (метанол) ауыстыра отырып элюирлейді. ЖҚХ- дағы R_f көрсеткіштері бірдей фракцияларды біріктіріп, концентрлейді.

Газ хроматография (ГХ) ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28 Экстракт құрамындағы эхиноринді сандық анықтау екі каналды, Agilent 5975C масс-спектрометрімен жабдықталған Agilent 7890A газ хроматографында жүргізілді.

1,0 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісін ауыспалы газды хроматографта масс - спектрометрлік детектормен хроматографиялайды, әрбірінен 5 хроматограммадан кем емес көлемде, келесі шарттарда алады:

– Капиллярлы колонка ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм және жабын қалыңдығы 0,25 мкм болатын DB-35MS (Agilent, США)

– Газ - тасымалдағыш (гелий маркасы «А») 1,0 мл/мин бірқалыпты жылдамдықты ағынды режимде беріліп отырды (орташа сызықты жылдамдық 36 см/с).

– Колонка термостатының температурасы 50°C (10 мин ұстау) температурадан 300 °C (20 мин ұстау) дейін, қыздыру жылдамдығы 10 °C/мин.

– Масс–спектрометрлі детектордың квадруполь және ион көзі температуралары сәйкесінше, 150 °C және 230 °C.

– Еріткіштің ұсталу уақыты 9 мин, сынаманы талдау уақыты 55 мин.

– Буландырғыштың температурасы 250 °C.

Echinops Albicaulis экстрактісінің X фракциясындағы эхинориннің (X) пайыздық көрсеткіші келесі формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} \quad (8)$$

Мұндағы;

S_1 - зетелуші ерітіндінің хроматограммасынан алынған эхинориннің шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 - эхинориннің стандартты үлгінің массасы, г.

m_1 - *Echinops Albicaulis* экстрактісінің X фракциясының массасы, г.

P - эхинориннің стандартты үлгісіндегі эхинориннің пайызбен көрсетілген құрамы;

Үлгіні дайындау:

Ерітінді. 0,5 г шамасында эхиноринді СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға саламыз, ерітінді көлемі P белгісіне жеткенге дейін 96%-тік этил спиртін құямыз. Ерітіндіні араластырғаннан кейін 1,0 мкл бөлігін хроматографқа енгізіп нәтижесі есептеледі.

Жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ) ҚР МФ І, т. 1, 2.2.29. Флавоноидтарды ЖЭСХ әдісімен анықтау микродегазаторы, төртканалды градиентті сорғысы, қолмен енгізуге арналған құрылғысы және диодты - матрицалық (UV) детекторы бар Agilent 1100 series жоғары эффективті сұйық хроматографын қолданумен жүзеге асырылды. ЖЭСХ үшін қосымша материалдар: сыйымдылығы 25,0 мл микрошприц (Agilent, Австралия), тесіктерінің диаметрі 0,20 мкм болатын регенерирленген целлюлозалы шприцке арналған мембранды фильтрлер (Agilent P/N 5061-3366), колонка Zorbax SB-C18 (4,6x150 мм, бөліктерінің диаметрі – 3,5 мкм, Agilent). Элюенттерді дайындау үшін, градиентті режимде біруақытта 4 сұйықтыққа дейін араластыруға мүмкіндік беретін төртканалды градиентті сорғының мүмкіндіктері қолданылды.

Спектрлі анализдер. Бөлініп алынған компоненттер УФ-, ИҚ, ^{13}C - ЯМР, ^1H - ЯМР-спектроскопия және масс-спектрометрия әдістері көмегімен идентифицирленді.

Оптикалық айналу поляритометр Rudolph Research Auto Pol VI (алты толқындық, 1.0 мл -ден 0.05 мл ге дейінгі диапазонды қамтитын) көмегімен қоршаған орта температурасында өлшенді және тіркелді.

УФ-спектрлер MeOH - дағы спектрометр (матрицалық диодты Hewlett-Packard 8452A) көмегімен ультракүлгін (УК) сәулеленуде өлшенді.

ИҚ-спектрлер (Bruker Tensor 27) және MIRacle ATR FT-IR (Bruker Optics) спектрометрлерін қолдану арқылы жүргізілді (cm^{-1} толқындарының санымен анықталды).

ЯМР - спектрлер Эксперименттер (Bruker Avance DRX) спектрометрдің көмегімен 400 МГц (^1H) және 100 МГц (^{13}C), (Bruker Avance DRX-500) спектрометрмен 500 МГц (^1H) және 125 МГц (^{13}C) жиіліктерінде алынды. Химиялық ауытқулар ppm (δ) келтірілген, баланс константтары (J) Герцте берілген. Көбейткіштер синглет (s), дублет (d), триплет (t), квартет (q), мультиплет (m) ретінде берілді. ЯМР спектралды талдауда келесі дейтериленген еріткіштер: дейтериленген пиридин ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N} - \text{d}_5$), хлороформ (CDCl_3), метанол (CD_3OD) және диметилсульфоксид (ДМСО - d_6) қолданылды.

Ішкі стандарт ретінде тетраметилсилан (ТМС) қолданылды.

Хромато-Масс-спектрометрия (ГХ/МС) *E. albicaulis* экстрактісінен бөлініп алынған таза заттардың құрамы мен құрылымын анықтау үшін хромато – Масс - спектрометрлі әдіс қолданылды. Зерттеу LC-GC/MS (1290 Infinity Triquadro 6460, Agilent Tech. USA) қондырғысында Positive ESI режимінде жүргізілді.

Өсімдік шикізатындағы фенол және фенол қышқылдарының жалпы сандық құрамын анықтау әдісі DV DEV (ФРГ) стандартты Фолин-Денис реактивін қолдану арқылы колориметрлік әдіспен анықталды [168].

Өсімдік шикізатындағы алкалоидтардың жалпы сандық құрамын анықтау әдісі ҚР МФ Ш, т. ДӨШ монографиясына сәйкес [169] алкалоидтық топтарды сандық анықтауға құрғақ шикізатты есептегенде эхиноринді қолдану арқылы есептелді.

Өсімдік шикізатындағы көмірсудың жалпы сандық мөлшерін анықтау әдісі АНҚ - та бекітілген спектрофотометриялық ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25. фенолмен салыстыру әдісі бойынша жүзеге асырылды.

Өсімдік шикізатындағы полифенолдардың жалпы сандық мөлшерін анықтау әдісі 1,0 г шикізатта полифенолдардың жалпы сандық мөлшері АНҚ ұсынған спектрофотометриялық әдіспен анықталды.

Өсімдік шикізатындағы жалпы флавоноидтар санын анықтау (рутинге есептегендегі) ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25 спектрофотометриялық әдісіне сәйкес анықталды.

Өсімдік шикізатындағы илік заттарды жалпы сандық анықтау ҚР МФ I, т. 1, 2.8.14. әдісіне сәйкес жүргізілді.

Өсімдік шикізатының минералды құрамын анықтау

Макро – және микроэлементтердің құрамы «Карл Цейс» фирмасынан алынған «ASSIN» аспабында атомды-адсорбциялы әдіспен ҚР МФ I, т. 1, 2.2.23. анықталды.

Шикізат үлгісін 1 грамм нақты мөлшерін алып, 4-5 сағат аралығында 450-500°C температуралы муфельді пешінде фарфорлы тигелдерде қыздырады. Алынған күл қалдығына 1-2 тамшы концентрацияланған азот қышқылын қосады, осылайша шикізатты абсолютті қыздырады, ары қарай қалдықты 1%

HNO_3 ерітеді, одан кейін 25 мл өлшегіш колбаға ерітіндіні фильтрлейлі және қалған көлемді HNO_3 1% белгіге дейін жеткізеді. Алынған үлгідегі макро - және микроэлементтердің санын және сапасын атом-абсорбциялы спектрлі анализ арқылы анықтайды. «Карл Цейс» - «ASSIN» аппаратында спектральды зерттеудің эмиссионды әдісі қолданылады. Дайындалған күл қалдығының 300 мг үздіксіз ток түрінде буландырады. ДФС - 13 спектрлерді суретке түсірудегі көмекші болып табылады, оны 1 А/мм-ге тең 2100-ден 3600 Å дейінгі интервалдағы сызықты дисперспен жүргізеді.

Эталонды (стандарт) арнайы кремнийлі матрицада дайындалады. Анализ сезімталдығы 10^{-2} -нан 10^{-5} аралығында жатады. Дұрыс анықтау бақылауы салыстырмалы стандартты мыс шламы ШМ-М ТСО 2962-84, 2964-84 салыстырады.

Өсімдік шикізатының витамин құрамын анықтау

С витаминінің сандық мөлшері титрометрлік әдіспен [170] анықталды. А және Е дәрумендері флуориметрикалық әдісімен анықталды. [171] ҚР МФ I, т. 1, 2.2.21

С витаминін сандық анықтау. Үлгіні қабырғалары натрий лимон қышқылының ұнтағымен жабылған центрифугалы пробиркаға 0,3 г (0,3 мл) кем емес мөлшерде салады. Үлгіні центрифугалаудан кейін 30 мин аралығында 3000 айн/мин пробиркаға ауыстырады. Ақуыз тұнбасын таяқшамен араластырып 3000 айн/мин 10 мин аралығында центрифугалайды. Тұнған сұйықтықты (0,1-0,5 мл) көлемінде фарфорлы титрационды кюветке (2 параллельді сынамалар) салып, натрий тұзы ерітіндісімен 2,6 дихлорфенолиндофенолды арнайы микропипеткамен сыйымдылығы 0,1 мл ыдыста 0,001 Н – 0,0005 Н титрлейді. Қарама-қарсы метафосфор қышқылының 5% ерітіндісімен және бидистилденген сумен (1:1) «соқыр» сынақ жасайды.

Бір уақытта А және Е витаминінің концентрациясын анықтау (флуориметрикалық әдіс) 0,2 мл үлгіге 1 мл бидистилденген суды қосып 30 секунд аралығында шайқайды. Одан кейін 1мл 96% этил спиртін қосып тағы да 30 секунд шайқайды. Одан кейін 5 мл гексан қосып, шайқау үрдісін тағы да қайталайды. Сынақтан кейін 1500 айн/мин 10 мин центрифугалайды. Спектрометрия үшін анық бөлінген гександы қабатты (3мл) алады; ол 2 сағат аралығында қараңғы жерге тығыз жабылған пробиркада сақталына алады. Бір уақытта сынақ үлгілерімен бірге стандартты және бақылау (бос) сынақтарды дайындайды. Стандартты сынамада 0,2 мл стандартты ерітіндіні (токоферол және этанолдағы ретинолацетат) алады. Бақылау сынамада – су. Токоферол спектрофлюорометриясын 292 нм және флюорисценция 310 нм толқын ұзындығында, ретинол – 335 және 430 нм сәйкес жүргізеді.

Өсімдік шикізатындағы аминқышқылдарды зерттеу

Зерттелетін үлгідегі аминқышқылдың мазмұнын сандық анықтау АНҚ да көрсетілген спектрофотометрия әдісімен жүзеге асырылды.

Шикізаттын 1 г нақты мөлшеріне 20 мл су құйылады және 24 сағат бөлме температурасында тұндырады. Шикізат пен ерітіндіні фильтрациялағаннан кейін 10 мл алынған фильтратқа нингидриннің бірдей көлемін қосады. Ары қарай алынған қоспадан 2 мл ерітіндіні бөліп алып, сыйымдылығы 50 мл колбада

сумен араластырады. Алынған үлгінің оптикалық тығыздығын 10 мм кюветте LEKI фирмасының SS1207 маркасында 540 нм толқын ұзындығында спектрофотометрде өлшенді. Эксперименттегі бақылау ерітіндісі болып су мен нингидриннің ерітіндісі болып табылады. Нәтижесінде аминқышқылының суммарлы саны калибрлік график бойынша анықталды.

Шикізат ылғалдылығының пайыздық көрсеткішін ескере отырып аминқышқылының суммарлы мөлшері мына формуламен есептелінеді (9):

$$X = \frac{C*50*25*100}{V*10*W}, \quad (9)$$

мұндағы;

C – калибрлік график бойынша анықталған аминқышқылдар суммасының концентрациясы, мг;

V- анализге алынған экстракт (аликвот) мөлшері, мл;

W- ылғалдылықтың пайыздық көрсеткіші, %.

Ескерту: Калибрлік графикті құрастыру. Сыйымдылығы 100 мл өлшегіш колбаға шикізат аминқышқылын немесе бірнеше бірдей аминқышқылдарының қоспасын алады. Түсі зерттелетін үлгі мен нингидринмен ұқсас болуы тиіс. Әр анализ үшін стандартты ерітіндінің аликвотты бөлігінің 10 мл алып, оған 10 мл нингидринді қосады, 15 минут 80-85⁰ С-қа дейін қыздырылған ыстық суда жылытады, бөлме температурасына дейін суытады. Калибрлік графикті жасау мақсатында сегіз колбаға кезектеп көлемі улкейгенше 0,1 мл-ден 0,8 мл-ге дейін стандартты боялған үлгі ерітіндісін орналастырады, ары қарай колба көлемі 50 мл белгіге дейін жеткізеді және оптикалық тығыздығын өлшейді.

Май қышқылдарының құрамын зерттеу ГХ әдіс бойынша ҚР МФ I, 2.4.22 жүргізілді

Хроматографирлеу үрдісінің шарттары:

1) «Карло-Эрбо-4200» құрылғысы;

2) инжектор температурасы 188⁰С-қа тең;

3) детектор температурасы 230⁰С-қа тең;

4) пеш температурасы 188⁰С-қа тең;

5) 1 сағаттағы анализ уақыты;

6) колонка толықтырғышы: 545 целиттегі 20% полиэтиленгликольадипинат;

Үлгіні 5 мин аралығында хлороформ:метанол 2:1 қатынасында қоспасымен экстрагирлейді: қоспа 1-дің 20-ға. Экстракциядан кейін колба ішіндегі затты қағаз фильтр арқылы фильтрдейді, ары қарай фильтратты дөңгелек колбада роторлы буландырғыш көмегімен аспап температурасы 30-40⁰С-та құрғағанша буландырады. Ары қарай колбаға 10 мл метанол және хлор ацетатының бірнеше тамшысын тамызады және арнайы жүйемен 30 минут аралығында 60-70⁰С температурада метилденуді жүргізеді. Соңғы кезеңде метанолды роторлы буландырғыш көмегімен кезекті колбадағы 5 мл гексан экстракциясымен буландырады. Алынған сынаманы газды хроматографқа шашады.

2.2.3 *Echinops L.* экстрактың биологиялық белсенділігін анықтау әдістері

Экстракттың, фракциялардың және жеке қосылыстардың биологиялық белсенділіктері скрининг арқылы: микробқа қарсы, антиоксиданттық, антибактериалдық, зеңге қарсы, малярияға және лейшманияға қарсы қасиеттері анықталды. Зерттеу АҚШ –тағы Миссиссиппи штаты, Оксфорд қаласындағы Фармация мектебінің "Табиғи заттарды зерттеудің Ұлттық орталығында" (NCNPR) жүргізілді.

Экстракт пен бөлініп алынған қосылыстардың микробқа қарсы қасиетін сериалды сұйылту әдісі арқылы анықтау

Экстракт пен қосылыстардың микробқа қарсы белсенділігі *in vitro* жағдайда жүргізілді. Биологиялық скрининг үлгілерін микробқа және саңырауқұлақтарға қарсы белсенділіктерін мынандай микроорганизмдер мен штамм - бактерияларға зерттелінді: *Staphylococcus aureus* 29213 (SA), *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), 33591 (MPC) *Escherichia coli* 35218 (MPC), *Pseudomonas aeruginosa* 27853 (Pa), *Mycobacterium intracellulare* 23068 (Mi), саңырауқұлақтарға: *Candida albicans* 90028 (Ca), *Candida glabrata* 90030 (Cg), *Candida krusei* 6258 (Ck), *Aspergillus fumigatus* 204305 (M), *Cryptococcus neoformans* 90113 (Cp). Барлық микроорганизмдер Американдық коллекция үлгісінен алынған (Манассас, Вирджиния) және заманауи зерттеу әдістерін пайдалана отырып, түрлендірілген нұсқалары CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) жүргізілді. Бақылау стандарттары ретінде *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC90030, *Candida krusei* ATCC 6258, *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305, метициллин-төзімді стафилококк ATCC 33591, *Cryptococcus neoformans* ATCC 90113, стафилококк ATCC 29213, ішек таяқшасы ATCC 35218, *Pseudomonas* ATCC 27853 және *Mycobacterium intracellulare* ATCC 23068, ципрофлоксацин және амфотерицин пайдаланылды.

Антимикробтық скрининг тест үлгілердегі микроорганизмдердің өсуін тежеумен негізделеді. *M. intracellulare* және *A. fumigatus*. басқасын қоспағанда барлық микроорганизмдер өсімінің оптикалық тығыздығы керісінше өсу деңгейін арттыру үшін қолданылады [172,173] Қоректік ортаға 5% «Alamar Blue» (Biosource International, Камарильо, Калифорния штаты) *M. Intracellulare* [174,175] және *A. fumigatus* [176] микроорганизмдерінің өсу деңгейін табу және көру үшін пайдаланылады. Үлгілеріді дәйекті түрде сатылап 20% диметилсульфоксида (ДМСО) ерітеді, тұзды ерітінділер көмегімен екі қайтара сұйылтып, 10 мкл 96 ұяшықты жайпақ табанды планшеттерге көшіреді. Инокулят коррекциямен OD₆₃₀ микробтық суспензиялар инкубацияланған сорпада дайындалады *Candida spp.* үшін RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640/0,2% декстроза 0,03% глутамин/MOPS pH=6,0 (Cellgro) 1,5 X103, *M. C. neoformans* үшін Сабуро Декстроза 2.0 X 106, *Staphylococcus spp.*, *E. Coli* және *P. aeruginosa* бактериялары үшін арнайы дайындалған Мюллер-Хинтон (Difco) pH=7,3 катионы, 5.0X105 КОЕ 1 мл, *M. intracellulare* үшін байытылған OADC, pH =7,0 қоспасындағы 5 % «Alamar Blue» (Biosource International, Камарильо, Калифорния штаты), *A. Fumigatus* үшін 5% «Alamar Blue» /RPMI 1640 пен (0,2% декстроза, 0,03% глутамин, 0,165 М MOPS- пен буферленген, pH=7,0 қоспасы,

2,7x10⁴ КОЕ 1мл) түзетілген. Зерттелетін үлгілердің соңғы концентрациясы бастапқы ДМСО концентрациясынан 1/100 қатынасында болды.

Антибактериалдық қасиетін анықтау кезінде референс-үлгілері ретінде, ципрофлоксацин (ICN Biomedicals, Огайо штаты) пайдаланды, сондай-ақ талдау үшін саңырауқұлақтарға қарсы белсенділін анықтауда - амфотерицин Б (ICN Biomedicals, Огайо) қолданылды. Микроорганизмдердің өсу деңгейін бақылауды толқын ұзындығы 530 нм жағдайында Biotek PowerWave XS ридер (Bio-Tek Instruments, Вермонт) және А-544ex/590em (*M. intracellulare*, *A. Fumigatus* үшін) ридер Galaxy Polarstar (BMG Lab Technologies, Германия) арнайы құрылғылар арқылы инкубацияға дейінгі және кейінгі жағдайларда пайдалана отырып санайды, инкубация кезінде мынадай параметрлер қолданылды: *Candida spp.* кезінде 35°C температурада 46-50 сағат бойы; *Staphylococcus spp.*, *E. Coli* және *P. aeruginosa* кезінде 35°C/16-20 сағат; *C. neoformans* кезінде 35°C/70-74 сағат; *A. fumigatus* кезінде 35°C /46-50 сағат бойы; *M. intracellulare* кезінде 37°C температурада 70-74 сағат аралығында зерттейді. IC₅₀ мәнін (бақылау сынамаcымен салыстырылған микроорганизмдер колониясы өсуіндегі 50%-ға ингибирлеуші ерітінділердің концентрациясы) арнайы есептелген программалық құрылғы: xlfит4.2т (IDBS, Alameda, CA), 201.MIC моделін (микроағзалардың өсімін тоқтататын ең төменгі концентрация) қолдана отырып есептейді. (*M. intracellulare* мен *A. fumigatus* үшін ерітінді түсі көктен қызғылт түске ауыспауы тиіс). Сынамалардың минималды фунгицидті және бактерицидті концентрацияларын анықтағанда, әрбір микроорганизмді жіті қадағалайды, яғни көк шұңқырлардан 5 мкл сынама алып жаңа ортаға инкубациялап бақылау кезінде өсім байқалмауы тиіс. MIC/MBC белгі (минималды ингибирлеу немесе минималды бактерицидтік концентрация) бақылаудың ең төменгі концентрациясы ретінде қабылданған.

Бастапқы скрининг кезінде үлгілерінің концентрациясын 50 мкг/мл, ингибирудің оң және теріс арақатынасын екі қайтара тестілейді, содан кейін санайды. Ингибирлеу жағдайында үлгінің 50% көрсететін болса, онда қайта скринингтен өткізіледі. Қайталама скрининг бейнесі кезінде (экстракттердің кейбір фракциясының колонкалары) ерітіледі, сұйылтылған концентрациясы 20 мкг/мл ДМСО-да ерітілген үлгілерді тестілейді, 200,40,8 мкг/мл қатынаста ИК₅₀ (ингибирлеу концентрациясы) сыналып, барлық 10 микробтық штамдарымен тестілеу жүргізіледі.

Сондай-ақ, ИК₅₀ жақсы нәтиже көрсеткен таза қосылыстар мен кейбір фракцияларды 2 мкг/мл сұйылтылған ДМСО-дағы үлгілерде 20,4, 0,8 мкг/мл қатынаста қайта тестілейді, тестілеу 10 микроорганизмдер штамдарын қамтиды. IC₉₀ ≤ 7 мкг/мл нәтижесі жақсы таза қосылыстар, ИК₅₀ көп-:7мг/мл қатынаста тестіленеді, ол екі есе сұйылтылған болып саналады : 20,10,5мкг/мл.

Экстракт пен бөлініп алынған қосылыстардың антималяриялық қасиетін анықтау

Экстракттар мен таза қосылыстардың антималяриялық қасиеті Маклер және Хинрикс [177] зерттеулеріне сәйкес, хлорохинге тұрақты (W2) немесе тропиктік *Plasmodium falciparum* штамдарының хлорохинге сезімталдылығына негізделеді (D6) және ЛДГ плазмодий белсенділігін бағалау арқылы анықталды.

тропиктік *P. falciparum* D6 немесе W2 штамдарымен зақымданған эритроциттер суспензиясын (RPMI 1640 ортада 2% паразитемия, 2% гематокрит, 10% адам сарысуы, 60 мкг/мл амикацинмен толықтырылған 200 мкл сұйықтық) 10 мкл сатылы-сұйылтылған үлгілер (таза қосылыстар, өсімдік экстракттары немесе хроматографиялық бағана фракциялары) құйылған 96-шұңқырлы түбі жалпақ планшетқа салады. Планшетті 90% N₂, 5% O₂ және 5% CO₂ бар модульдік инкубациялы камерада 37 °C температурада 72 сағат бойы ұстайды. ЛДГ паразиттерге қарсы белсенділігін 20 мкл инкубациялық қоспа мен 100 мкл Malstat (Флоу Инк, Портленд, Орегон) реагентін қосып, ±20⁰C температурада 30 минут аралығында анықтайды. Содан соң 20 мкл 1:1 қатынастағы NBT/PES (Сигма, Сент Луис, Миссури) қоспасын араластырып, планшетті қосымша қараңғыда 60 минут бойы инкубациялайды. Кейін реакциялық қоспаны 100 мкл. 5% сірке қышқылын қосу арқылы тоқтатып, толқын ұзындығы 650 нм құрылғыда оптикалық тығыздығын өлшейді. Бақылау сынамалары ретінде артемизинин мен хлорохин препараты алынды.

IC₅₀ мәнін, өсім ингибирленуінің қисықтарын арнайы компьютерлік программасы бар құрылғыда (XLfit 4,2) санау арқылы анықтайды. Үлгілердің *in vitro* цитотоксикалығы сүтқоректі жануардың жасушаларына қатысты анықталды, сол арқылы малярия паразиттеріне қарсы селективтілік индексі есептелді (SI). Анализ 96-шұңқырлы планшеттарда арнайы өңделген ұлпаларда жасалды. *Vero* жасушаларын (маймыл бүйрегіннің фибробласттары) 96-шұңқырлы планшетте 25000 жасуша/шұңқыр тығыздық қатынасында 24 сағат бойы өсіріледі. Кейін шұңқырларға әр түрлі концентрациядағы үлгілерді қосып, жасушаларды қосымша 48 сағат бойы өсіреді. Жасушалардың өмір сүргіштік қабілетін нейтралды қызыл әдіс арқылы анықтайды [178]. Бақылау үлгісі ретінде хлорохин және амфотерицин В (АМФБ) препараты алынады.

Экстракт мен бөлініп алынған қосылыстардың антилейшманиялық қасиетін анықтау

Әдіс экстракт пен қосылыстарды *visceral leishmaniasis* ауруын тудыратын *Leishmania donovani* қарапайым микроорганизмнің өсуін тежейтін қабілетін анықтау мақсатына негізделеді. ЛЕМ зерттеуге бойынша, барлық үлгілер (2 және 20 мг/мл) 40, 8.0 және 1.6 мкг/мл концентрацияда скринингтан өтіліп, олардың IC₅₀ және IC₉₀ (сынамаға қатысты қарапайымдылардың өсімін 90% тежейтін концентрация) мәндері анықталды. Барлық IC₅₀ және IC₉₀ мәндерінің өсім ингибирленуінің қисықтары арнайы компьютерлік программасы бар құрылғыда (XLfit 4,2) есептелді. Бақылау сынамалары ретінде ципрофлоксацин және амфотерицин В алынды (АМФБ).

Экстракттың антиоксиданттық белсенділігін анықтау

Зерттеу жұмысында *Echinops L.* алынған құрғақ экстракттың потенциалды антиоксиданттық белсенділігін бағалау жүргізілді. Экспериментте тотығу стрессмоделі (0,5 мМ H₂O₂ ерітіндісін, 30 минут) пайдаланылды. Жасушаларының культурасы мынадай топтарға бөлінді: бақылау (интакт жасушалар); жасушалардың фитоэкстрактпен инкубациядағы концентрациясы 1-1000 мкг/мл 12 сағат ішінде; жасушаларды белгілі антиоксидантпен 30 мМ ерітінді НАК (N-ацетил-L-цистеин қышқылы) 12 сағат ішінде инкубациялау

жұмысы жасалынды; жасушаларды тек 0,5 мМ сутегі тотығы ерітіндісімен (H₂O₂) 30 минут ішінде; сонымен қоса жасушаларды фитоэкстрактпен инкубациялау жүргізілді, концентрациядағы 1-1000 мкг/мл 12 сағат ішінде, содан кейін 30 минут ішінде H₂O₂ (0,5 мМ) әрекеттестірді.

Перифериялық қаннан моноклеарлық жасушаларды бөліну әдісі

Зерттеу жұмыстары *in vitro* жағдайында жасушаларының стерилді жағдайда ламинарлы шкафтар мен CO₂ - инкубатор қолдана отырып жүргізілді. Зерттеу объектісі ретінде сау адамның перифериялық қанынан моноклеарлық жасушалар пайдаланылды (МНЖ). МНЖ бөліп алуды гепаринмен тұрақталған қан бірсатылы градиентпен Гистопак (Sigma, тығыздығы 1,077 г/см³) центрифугалау арқылы 400 g 30 мин ішінде аралықта алынды МНЖ түзілген интерфазалық сақинаны, пипеткамен және үш реттен (RPMI, 1%, *penicilinum-streptomycinum*, 10% FBS) қоректік ортадасында шаяды. Кейін әрбір жуу 10 есе көлемінде 200 g центрифугирлаудан өткізеді. Жасушаларды өсіру стандартты ортада RPMIc қосылған 10% инактивтенген бұқаның сарысуы (FBS) және 1% пеницилин-стрептомицин ерітіндісінде инкубаторда 37° C температурада деңгейімен ылғалдылығы 95% және CO₂ концентрациясы 5% жүргізілді.

Оттегінің белсенді формаларының деңгейін (ОБФ) анықтау әдісі

Оттегінің белсенді формаларының деңгейін флуорогенді бояғышпен дихлорфлуоресцеин диацетатпен (DCFDA) гидроксидтік, пероксидтік және т.б топтарды ОБФ жасуша ішінде анықтауға мүмкіндік береді . ОБФ тотықтыру арқылы DCFDA, дихлорфлуорисцинға (DCF) айналады. DCF флуоресценттік бояуға тән қосылыс, оны флуоресценттік спектроскопия арқылы сәулеленуін 495 нм және 529 нм сәйкесінше анықтауға болады (N C6827, Life Technologies, USA). Бояғышты 34.6 μl диметилсульфоксидте (DMSO) ерітеді. Бояғыштың инкубациясын 30 минут ішінде 37°С тәжірибелі және бақылау жасушаларын 96-ұяшықты планшетте бояғыштан 10 μl , қоректік ортадан 90 μl қатынасында жүргізіледі. Деңгейін өлшеуді дәлдігі мен жылдамдығы жоғары функционалды микропланшетте жүргізілді (Synergy H1 Hybrid Multi-Mode Microplate Reader).

2.2.4 *Echinops L.* экстрактысын токсикологиялық зерттеу әдістері

Эксперимент Локалдық Этикалық Комиссия мүшелерінің мақұлдауымен (хаттама отырысынан үзінді ЛЭК №9 30.11.2016) С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ гистология, фармакология кафедралары қызметкерлерімен бірлесе отырып, А.Атшабаров атындағы ҒЗИ, іргелі және қолданбалы медицина кафедрасы зертханаларындағы виварий жануарларын пайдалана отырып Қазақстан Республикасы заңнамасына сәйкес жүргізілді (қосымшаА)

Echinops L. құрғақ экстрактысын жедел уыттылық және аллергиялық әсерлерін зерттеу "Жаңа фармакологиялық заттардың клиникаға дейінгі зерттеулер" атты А.Н. Мироновтың [179] нұсқаулығындағы әдістеме бойынша жүргізілді.

Экстрактының жедел уыттылығын анықтау Жедел уыттылықты бағалау 36 ақ тұқымды тышқандарға жүргізілді (салмағы 18-25 г) олар 6 топқа және 6-

түрге бөлінді. Препарат бір рет пероральды енгізілді. Дозалары жануарлардың қабылдаған бірлігіне дене салмағына қарай есептелді.

Барлық препараттар пероральды суспензия түрінде тазартылған суда ерітіліп: 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 мг/кг дозаларда енгізілді, бақылаушы топ тышқандары таза су қабылдады. Эксперименттік жұмыс алдында жануарлары екі апта карантин және стандартты рационнда виварий жағдайында ұсталынды. Енгізілгеннен кейінгі 2 сағат ішінде үнемі бақыланды, клиникалық интоксикациясы, содан кейін, жұмыс күнінің аяғында күн сайын бақыланды. Жалпы байқау мерзімі 14 тәулік ішінде өтті, жануарлардың жай-күйі бағаланды (жиілігі мен тереңдігі, тыныс алу, ұйқышылдық, тоқырау реакциялар, үйлестіруді қозғалыстар, цианоз құлақ пен құйрықтың болуы, құрысу, су тұтыну және жем-шөп, өзгерту дене салмағының жиілігін зерттеу саны және консистенциясын фекалды массалар, реакцияны тактильдік, ауырсыну, дыбыс және жарық қоздырғыш және т. б.) толық бақылауда болды.

Бұл ретте зерттеу жұмыстары "Клиникаға дейінгі зерттеулер, медициналық - биологиялық эксперименттер және клиникалық сынақтарды өткізудің қағидаларының ескерілуі" талаптар жинағына (25 шілде 2007 жылғы N 442) сәйкес жүргізілді. 14 тәуліктен кейін жануарлардың гистологиялық ашу жүргізілді, кейіннен биопсиялық материалдар (бауыр, бүйрек, өкпе) зерттелді. Өткізілген эвтаназия әдісі наркозға арналғана дозасы жоғары эфирмен жасалынды. Жасуша бөліктерін органдарын 10% бейтарапты формалин ерітіндісінде сақталынды. Бояуды стандартты әдістеме бойынша гемотоксиллин-эозином бояумен жүргізілді [179].

Алкалоидтарының өткір уыттылығын зерттеу.

Эхинопсин мен эхинорин алкалоидтерінің өткір уыттылығын болжау - QSAR компьютерлік модельдеу бағдарламасын қолдану арқылы жүзеге асырылды [180].

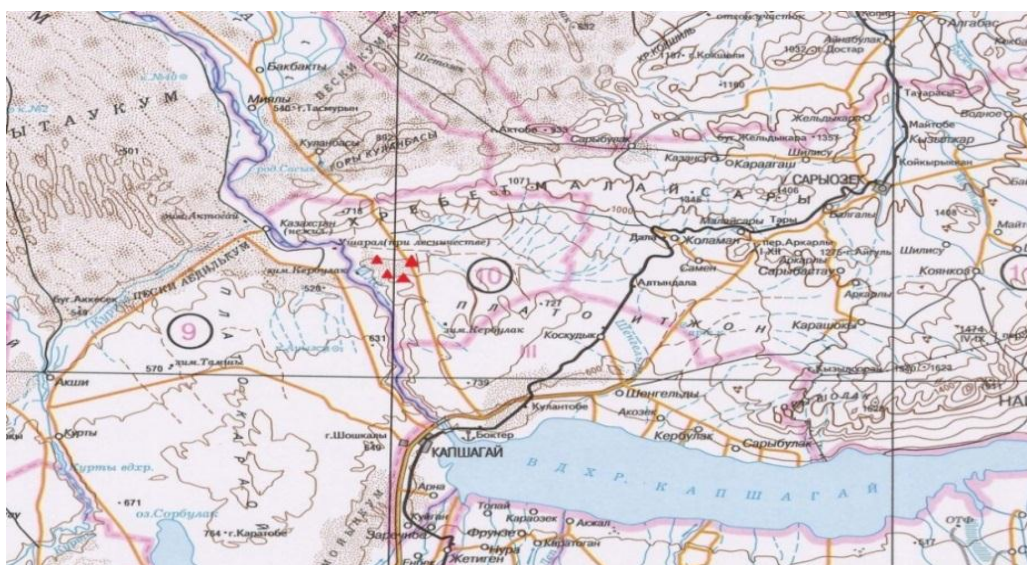
Экстракттың аллергиялық әсерін зерттеу.

Аллергиялық әсерін зерттеу үшін үй қоянының әрбір топта 6 особі пайдаланылды. Жануарлар ағзасын тері қолдану әдісімен алдын ала сенсебильдедік. Теңіз шошқасының оң жақ беткі киылған тері жағына 20 күн бойы сұйылтылған экстракт 3 тамшыдан тамызып отырамыз. Бірінші тест 10 өтінімнен кейін, ал қорытынды нәтиже 20 өтінімнен кейін жүргізілді. Зерттеу жұмысының 21 күні конъюнктивальді үлгі әдісімен тазартылған суда 1:10 қатынаста сұйытылған экстрактты 1 тамшыдан қоянның қабағының шырышты қабатына және көз алмасына тамызамыз. Тамызып болған соң 1 мин бойы көздің ішкі бұрышын, яғни жас - мұрын каналын қысып ұстап тұрамыз. Сұйылтылған экстрактты қолдану бір рет жүзеге асырылады. Эксперимент нәтижесі көзбен бағаланады. Экстрактты енгізу орнының конъюнктив жағдайы, гиперемия дәрежесі және ісінуі А. Majda және К. Shuscieska ұсынған баллды жүйе бойынша бағаланды.

3 ECHINOPS L. ШӨБІН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ, ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ

3.1 *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатын дайындау, кептіру және сақтау технологиясы

Echinops albicaulis өсімдігін жинау орындары Алматы облысы, Малайсары асуында (сурет 3) және *Echinops transiliensis* өсімдігі үшін Іле Алатауының етегінде болды. Экспедиция барысында табиғи жағдайда өскен *Echinops L.* туысы түрлерінің вегетативті органдарынан ҚР МФ I, т.3, 2.8.20 GMP талаптарына сай өсімдік шикізатының дайындамасы жасалды (сурет 4).



Сурет 4 - *Echinops albicaulis* өсімдігін жинау орындары (Малайсары асуында)



Сурет 5 - *Echinops transiliensis* өсімдігін жинау орындары (Іле Алатауының етегінде)

Өсімдік шикізаттары аталған ауданда барлық талаптарға сай жиналды. Сағат 7.00 ден 10.00-ге дейінгі уақыт регламентімен қолмен жинау және тазалау әдісімен, 5-10 см биіктікте өсімдіктің жерүсті бөлігін пышақпен кесіп алу (сабағы, жапырақтары және гүлдері) арқылы шөп дайындалды. Шөпті кептіруді әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, биотехнология факультеті, «Өсімдіктер биоалуантүрлігі» кафедрасында арнайы бөлмеде, көлеңкеде бөлме температурасы $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ -ты сақтай отырып, шөпті 10-15 см қабаттап орналастырған және мезгілді аудару арқылы жүргізілді. Кептірілген шикізаттың дайын болғандығын сындарған кездегі дыбысына сай анықталды. Келесі суретте шикізатты кептіру көріністері көрсетілген (сурет 6).



А



А



В



В

Echinops transiliensis

А - жапырақ, сабағы

Б - гүлі

Echinops albicaulis

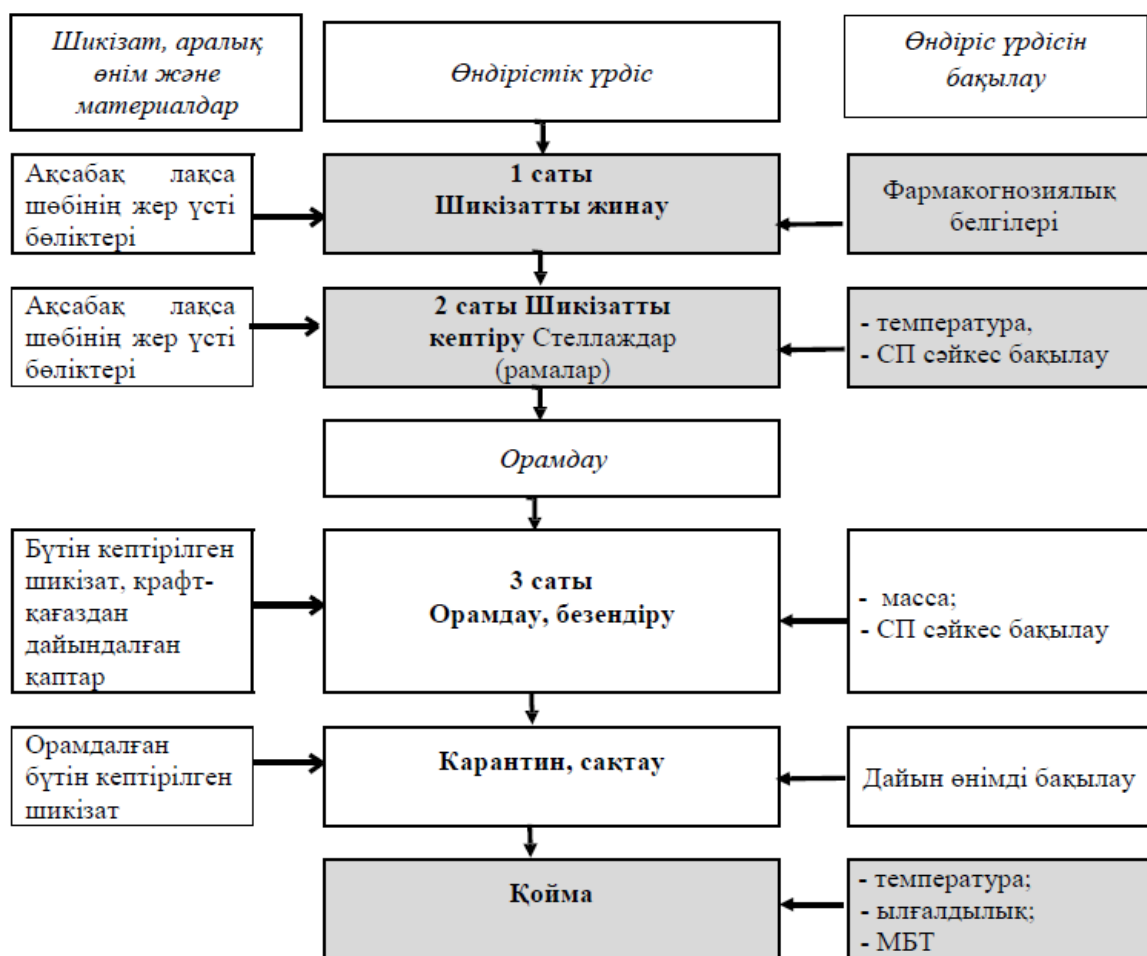
А - жапырақ, сабағы

Б - гүлі

Сурет 6 - Шикізатты даярлау және кептіру
(жеміс беру фазасы)

Жиналған шикізатты құрамында топырақтың қатты бөліктеріне, кір, шаң, жәндіктердің болмауы қадағаланды. Шикізатты сыртына шикізаттың атауын, дайындалған жерін, жинау уақытын және масса-нетто жазылған белгіні жабыстыра отырып 10 кг-нан крафт қағаздан дайындалған қаптарға салынды. Шикізаттар 3 кг қапшықтарға салынды және басқа түрдегі өсімдіктер шикізаттарынан бөлек сөрелерде сақталды.

Кептірілген шикізат үшін жер үсті бөлігі: жапырақты сабақтар мен гүлі алынды және өсімдік шикізатын кептіру және дайындаудың технологиялық сызба нұсқасы жасалынды (сурет 7).



Сурет 7 –Лақса өсімдік шикізатын дайындау және кептірудің технологиялық сызбасы

3.2 Ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis*) шөбін морфолого-анатомиялық зерттеу

Фармакогностикалық зерттеуге *E. albicaulis* құрғақ өсімдігінің жапырағының, сабағының, гүлінің фиксацияланған шикізаты қолданылды [181].

Echinops albicaulis – жер үсті бөлігі, биіктігі 35-60 см аралығында, тік.

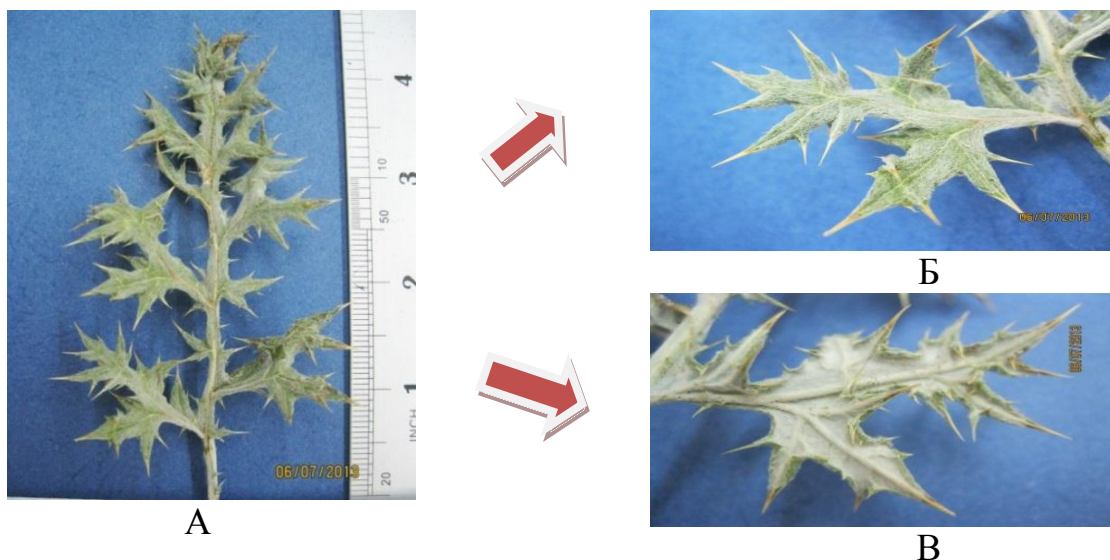
– Сабағы жалғыз, орташа биіктігі-22,7. Қысқа-бұтақты, бір түпті, қырлы, қалың ақ киізді, үлпілдегі безсіз (сурет 8).

– Жапырақтары қалың, қабықшалы, торлы үлпілдектің үстіңгі жағы жасыл - сұр түсті, тығыз, киізді үлпілдектен төменгі жағы ақ түсті, тығыз, киізді, безсіз түкті. (сурет 9).

– Гүлшоғырдың бастары сабағы мен бұтақтарының ұштарында жалғыз, көк түсті, шар тәрізді, диаметрі 2,07-3,42 см. Себеттерінің ұзындығы 2,62 см, аналығы 5, тозаңқабы көк. Аналығы төменгі бір ұялы жатынмен, тұқымшасы қырлы, айдарын жауып тұратын, қысылған, сарғыш-қоңыр түктермен жабылған. Айдары төменгі жағында біріккен қысқа, бұдыр, қылшықтардан тұрады (сурет 10) [182].



Сурет - 8 *Echinops albicaulis* өсімдігінің морфологиясы



А-жалпы құрылысы, Б - жоғарғы эпидермис, В - төменгі эпидермис

Сурет 9 - *Echinops albicaulis* жапырағының макроскопиялық құрылысы



А - себет

Б - гүл

В - тұқым

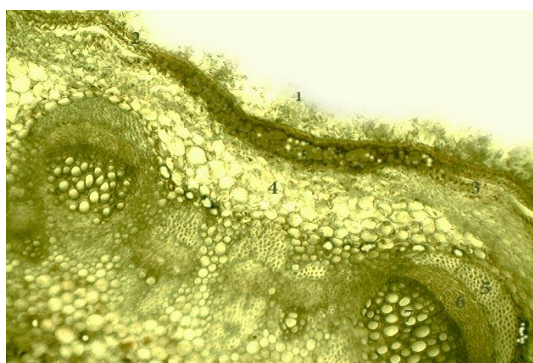
Сурет 10 - *Echinops albicaulis* гүл шоғырының макроскопиялық құрылысы

Ақсабақ лақса өсімдігі жапырағының макроскопиялық ерекшеліктері: жоғарғы формация жапырақ тақтасының ұзындығы - 8,6, ені - 2,9. Ортаңғы

формация жапырақ тақтасының ұзындығы - 18,4, ені - 6,2. Төменгі формация жапырақ тақтасының ұзындығы - 16,68, ені - 6,75. Жоғарғы эпидермиспен салыстырғанда, төменгі эпидермисте түктер өте көп, киізді ақ түсті, анағұрлым ірілеу болып келеді. Жапырақтарының ұштары қайырылған және тікенекті Ақсабақ лакса құмды жерде өсуіне байланысты сабағы қатты, сүректі. Сабағын қалың түктер жауып тұрады. сабағында түктердің көп болуы және жапырағының қатты және тікенекті болуы өсімдіктің өскен ортасына бейімдеушілік белгілерінің бірі, ол булану процесін және өсімдік бойына қажетті судың мөлшерін реттеп отырады [183,184].

Ақсабақ лакса (*Echinops albicaulis*) сабағының микроскопиялық белгілері

Сабағының анатомиялық құрылысы будалы, қырлы. Сабақтың эпидермалдық жасушаларының дөңес сыртқы қабырғасы бар. Эпидермистің жуандығы $3,36 \pm 0,26$ мкм. Үстіңгі жағынан эпидермальді жасушалардың формасы төрт бұрышты, бүйіріндегі қабырғаларында көптеген тесіктері бар. Сыртқы қабырғаларының дөңестігіне байланысты микрометрлік тетікті жоғары орнатқанда үстірт препараттарда ұзын жолақ көрінеді және микрометрлік тетікті төмен түсіргенде эпидермальді жасушалардың барлық контурлары көрінеді. Түктері қарапайым, көп жасушалы. Сабағының көлденең кесіндісінің көп бөлігін біріншілік қабығы алады. Біріншілік қабығының жуандығы $99,32 \pm 4,44$ мкм. Паренхима қабығының жасушалары жұқа қабырғалы, дөңгелек пішінді. Эпидермистің астындағы сабағының қырларында бұрышты колленхима дамыған. Сабақтың көп бөлігін орталық цилиндр алады. Өткізгіш будалар шеңбер бойымен орналасқан. Сабақтарының қырларында ірі өткізгіш будалар орналасқан, ал олардың арасында 2-3 ұсақ будалар бар. Өткізгіш будалар сыртқы және ішкі жағынан қалың қабықты жасушалы талшықтармен қоршалған. Механикалық ұлпа сыртқы жағы жақсы дамыған, жуандығы $21,81 \pm 1,04$ мкм құрайды. Флоэма элементтері ұсақ жұқа қабырғалы жасушалармен айқындалған. Флоэмалық қабаттың жуандығы $23,29 \pm 1,9$ мкм. Өзекті паренхима дөңгелек пішінді, жұқа қабырғалы жасушалардан тұрады (сурет 11) [185].

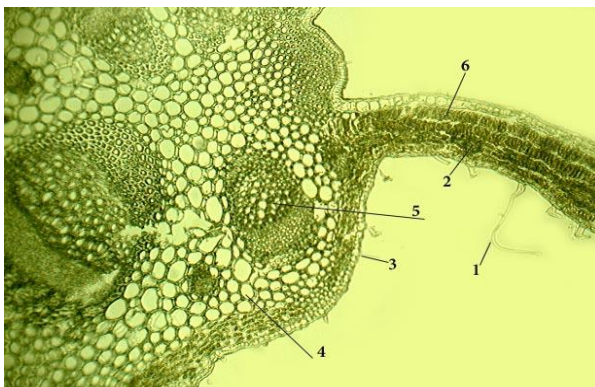


1 - трихома түктер, 2 - эпидермис, 3 - қалың қабықты жасушалар, 4 - біріншілік қабық, 5 - қалың қабықты склеренхима, 6 - флоэма, 7 - ксилема

Сурет 11 - *Echinops albicaulis* (x180) сабағының анатомиялық құрылысы

Ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis*) жапырағының микроскопиялық белгілері

Жапырақтың анатомиялық құрылысы дорсовентральді, жапырақ алақанының жуандығы $68,87 \pm 2,3$ мкм. Гетерогенді мезофилл. Мезофилл жуандығы $50,20 \pm 0,89$ мкм. Бағаналы паренхима екі қатарлы және жапырақтың сыртқы жағында орналасқан, оның жасушалары созылып жабысыңқы тұрады. Жасушалардың биіктігі $9,55 \pm 0,52$ мкм. (сурет 14). Жөке тәрізді паренхима жасушасының ең үлкен диаметрі $5,1 \pm 0,25$ мкм құрайды, ал ең кішісі - $3,69 \pm 0,18$ мкм. Жапырақ алақанының бүйір талшықтарында колленхима жоқ немесе өте әлсіз дамыған. Негізгі талшықта механикалық ұлпалар көп - тікелей төменгі және сыртқы эпидермистің астында бірнеше қатарда жатқан колленхималар және өткізгіш будаларды қоршап жататын талшықтар. Олар мезофилл мен эпидерманың тірі тығыз жасушаларымен бірге тығыз механикалық құрылым түзеді (12,13 - суреттер) [186].

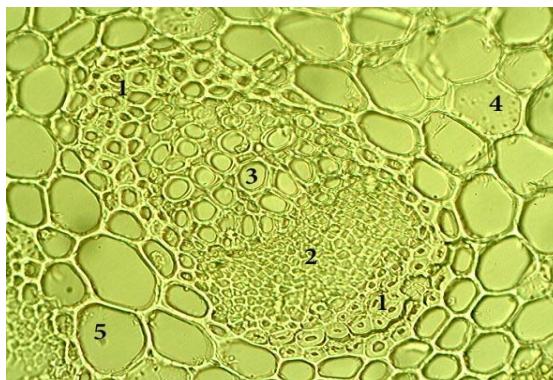


1 - трихома түктер, 2 - жөке тәрізді ұлпа, 3 - эпидермис, 4 - талшықтардың паренхимді жасушалары, 5 - өткізгіш будалар, 6 - бағаналы ұлпа

Сурет 12 - *Echinops albicaulis* жапырақтарының құрылысы (x180)

Негізгі талшықтың қатты шығып тұрған төменгі жағы ірі жасушалы паренхимадан тұрады. Эпидермис жасушалары екі жағынан сірқабықтың күшті қабатымен жабылған. Эпидермис жапырақты тұтас қабатпен жабады, ол газ алмасу мен судың булануын реттейді (сурет 13).

Жапырақ алақанын қарағанда оның үстінгі жағында жоғарғы және төменгі эпидермистің көп бұрышты қалың қабырғалы жасушалары көрінеді. Олар жоғарғы жағында ұсақтау, ал төменгі жағында – ірілеу (сурет 14). Екі жағы қарапайым бір және көп жасушалы түктерден (трихома) тұратын қалың киізді үлпілдекпен жабылған. Анамоцитті, гемипарацитті, анизоцитті саңылаулар (устыца) типі ретсіз орналасқан, төменгі жағында саңылаулар көп (сурет 15).



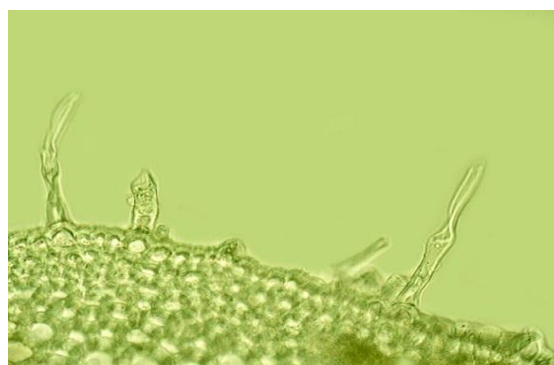
1 - талшықтар, 2 - флоэма, 3 - ксилема, 4 - схизогенді орын, 5 - паренхимді жасушалар

Сурет 13 - *Echinops albicaulis* (x720) жапырақтары өткізгіш будаларының құрылысы



1 – саңылау

Сурет 14 - *Echinops albicaulis* (x720) жапырақтары эпидермисінің құрылысы



1 - түк жасушалары

Сурет 15 - *Echinops albicaulis* (x720) жапырақтары түктерінің құрылысы

3.3 Іле лақсасы (*Echinops transiliensis*) шөбін морфолого-анатомиялық зерттеу

Echinops transiliensis – биіктігі 145-160 см аралығында, көп жылдық өсімдік.

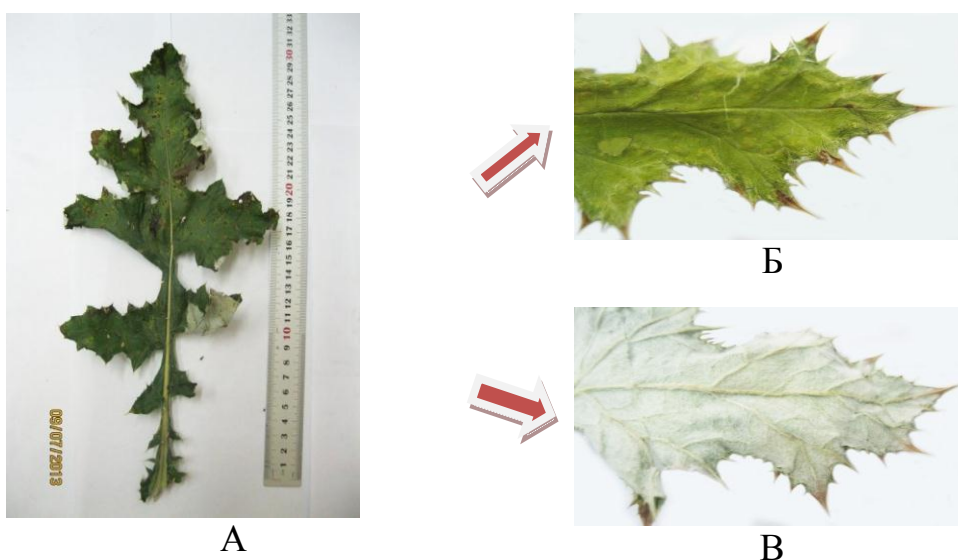
– Сабағы жалғыз немесе 2-3, жоғарғы бөлігі тармақталған, қырлы, жапырақты, төменгі жағы жалаңаш, жоғарғы жағы ақ киізді (16-сурет).

– Жапырақтары қалың, жоғарғы жағы жасыл, бұдырлы, қысқа безді, төменгі жағы қалың-ақ киізді. Ортаңғы жапырақтарының ұзындығы 22,63 см. Кескінде жапырақтары жалпақ-қияқ, ұзындығы 30-40 см дейін, қауырсынды-керттік, жан-жағы қысқа, тікенді-тісті. (17-сурет).

– Гүлшоғырдың басы жалғыз, сабағы мен бұтақтарының аяқ жағында, көкшіл, шар тәрізді, диаметрінде 3,4-3,6 см, себеттің ұзындығы 3,29 см. Гүлдің тәжі көк, терең тар-сызықтық бөліктерге кесілген, қайырылған жағының түтігі ақ шаш тәрізді Тұқымшасы түйреуіш тәрізді, қырлы, айдарын жауып тұрады, сарғыш түктермен жабылған. Айдары қылшықты, төменгі жағында қосыла өскен, жоғарғы жағының бөліктері бос, кірпікті (сурет 18).



Сурет 16 - *Echinops transiliensis* өсімдігінің морфологиясы



А-жалпы құрылысы, Б- жоғарғы эпидермис, В-төменгі эпидермис

Сурет 17 - *Echinops transiliensis* жапырақ, сабағының макроскопиялық құрылысы



А - себет



Б - гүл



В - тұқымша

Сурет 18 - *Echinops transiliensis* гүл шоғырының макроскопиялық құрылысы

Іле лақсасы (*Echinops transiliensis*) сабағының микроскопиялық белгілері

Сабағының анатомиялық құрылысы будалы. Сабағы көп қырлы. Эпидермалды жасушалардың ішкі және жуан сыртқы қабырғасы бар, жасушалардың қуысы қоңыр түсті затпен толтырылған. Сірқабығы түссіз, қырлы. Эпидермис колленхимді жасушалардың бірнеше қабатымен төселген, буданың механикалық ұлпасымен салыстырғанда көлемі үлкендеу. Біріншілік қабығы әр түрлі мөлшердегі дөңгелек паренхимді жасушалардан тұрады, жасушаралықсыз. Түктер 1 жасушалы мен 2-3 жасушалы, 1 қатарлы; бұлар және басқалары үш жақтарына қарай сүйірленген және сүйелді сірқабықпен жабылған. Өткізгіш будалар бір шеңберге орналасқан. Механикалық қоршау буданың екі жағынан дамыған. Механикалық қоршаудың сыртқы қабаты өте күшті. Ксилемдегі қантамырлар радиалды қатармен орналасқан. Өзегі жалпақ, жұқа қабырғалы, ірі паренхимді жасушалардан құралған (сурет 19).



1 - түктер, 2 - эпидермис, 3 - талшықтар, 4 - біріншілік қабық, 5 - буданың қалың қабықты жасушалары, 6 - флоэма, 7 – ксилема

Сурет 19 - *Echinops transiliensis* (x180) сабағының микроскопиялық құрылысы

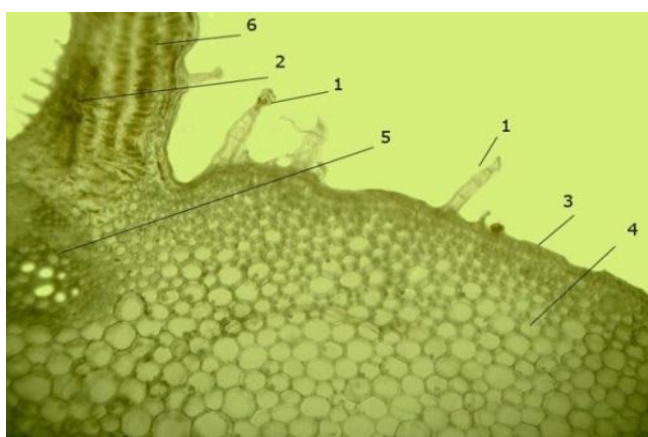
Іле лақсасы (*Echinops transiliensis*) жапырағының микроскопиялық белгілері

Жапырақтың анатомиялық құрылысы дорсовентральді, бағаналы ұлпа жапырақтың ішкі жағында орналасқан. Гетерогенді мезофилл. Бағаналы ұлпа қатарларының саны 2-3 шамасында ауытқып тұрады, олардың жасушалары созылған, бір біріне тығыз жабысып тұрады. Жөкелі паренхима борпылдақ, бірақ оның жасушалары қалақты. Бүйір талшықтарында колленхима жоқ немесе өте әлсіз дамыған, тек олардың ішіндегі ірілеуінде ғана бар. Талшықта көптеген механикалық ұлпалар бар - тікелей төменгі және сыртқы эпидермистің астында бірнеше қатарда жатқан колленхималар бар. Колленхима көбінесе ірі талшықтарда немесе жапырақтың жиектерінде болады, оны жарылудан сақтайды. Талшықтарға ірі өткізгіш будалар ілесіп жүреді. *Echinops transiliensis* мөлшері жағынан ірі болғандықтан, қалың қабықты жасушалы талшықтар

өткізгіш буданы сыртқы және ішкі жақтарынан ғана емес, буданы бүйір жақтарынан да сақтайды. Флоэма жағынан механикалық ұлпа көбірек дамыған. Негізгі талшықтың төменгі, қатты шығыңқы жағы негізінен ірі жасушалы паренхимадан тұрады (21 – 22 суреттер).

Жапырақ алақанының төменгі эпидермисі күшті сірқабықпен жабылған және жоғарғы эпидермиспен салыстырғанда қатты үлпілдек. Жоғарғы эпидермис тегістеу, үлпілдексіз.

Жапырақты үстіңгі жағынан қарағанда жасушалық қабырғалардың анық көрінетін жуанданған жері бар көп бұрышты эпидермис жасушалары көрінеді, төменгі эпидермистің қабырғалары иректелген. Төменгі эпидермистің жабынды түктері қарапайым бір жасушалы және ұзартылған пішінді көп жасушалы. Саңылауы анамоцитті типті [187,188]. Жоғарғы эпидермистің жабынды түктері безді (суреттер 23, 24).



1 - түктер, 2 - жөкелі ұлпа, 3 - эпидермис, 4 - талшықтың паренхимді жасушалары, 5 - өткізгіш буда, 6 - бағаналы ұлпа

Сурет 20 - *Echinops transiliensis* жапырақ алақанының орталық талшығы (x180)

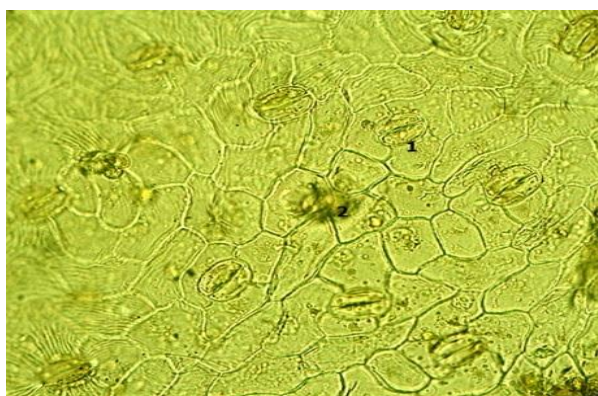


Сурет 21 - *Echinops transiliensis* орталық талшықтың төменгі бөлігі (x180)



1 - талшықтар, 2 - флоэма, 3 - ксилема, 4 - схизогенді орын, 5 - паренхимді жасушалар

Сурет 22 - *Echinops transiliensis* жапырағы талшығының өткізгіш будасының құрылысы (x720)



1- саңылау

Сурет 23 - *Echinops transiliensis* жапырағы эпидермисінің құрылысы (x720)



2-түк жасушалары

Сурет 24 - *Echinops transiliensis* жапырағының түктерінің құрылысы (x720)

3.4 *Echinops L.* туысы түрлерінің анықталған диагностикалық белгілеріне салыстырмалы талдау

Echinops albicaulis анатомиялық құрылысының құрғақ сүйгіш өсімдіктерге тән өзіндік ерекшеліктері бар. Оған жапырақ алақанының дорсовентральді құрылысы (90% аса), ұлпалар ұсақ жасушалығы, күшті сірқабық пен алуан түрлі құрылыстылығы, көп түктілігі тән (сурет 13,14).

Ақсабақ лақсаның жапырақтары әртүрлі типтегі түктермен үлпілденген. Бұлар қарапайым бір жасушалы мен көп жасушалы түктер. Құрғақшылық жағдайда суккуленттерге қарағанда склерофиттерге үлпілдену тән. Ол жарыққа судың булануын айтарлықтай төмендетеді, яғни, ксерофактордың емес, гелиофактордың әсерден қорғайды, ал бұл қарқынды күн сәулесімен емдеуде өте маңызды. Үлпілдектің бейімделу маңыздылығының беткейдің қызып кету мен

қарқынды буланудан қорғайтын тәсіл, бұл басқалармен салыстырғанда (эпидермальді жасушалардың сыртқы қабырғасының жуандығы, саңылау саны) белгілі бір мекендеу жағдайларында бейімделу тәсілін сипаттайтын көрсеткіш болып табылады (кесте 2). Осылайша, *Echinops albicaulis* жапырақ алақанының жуандығы кішілеу, бірақ жапырақтың жоғарғы жағындағы эпидермис жасушаларының жуандығы *Echinops transiliensis* салыстырғанда үлкендеу. Ассимиляциялық ұлпа дорсовентральді. Саңылаулардың типтері әртүрлі (аномацитті, гемипарацитті, анизоцитті). *E.transiliensis* анатомиялық құрылысының мезофит өсімдіктеріне тән ерекшелігі бар. *E. transiliensis* жапырақтары ірі, жуандығы мен тығыздығының аз болуымен сипатталған. Бұл айырмашылықтар салыстырып отырған географиялық аудандардың климаттық ерекшеліктеріне байланысты. Тау бөктерінің аймағы қоңыржай климатпен және тұтас алғанда өсімдіктердің өсуіне қолайлы жағдайлармен ерекшеленеді. Бұл өсімдіктердің жуандығы мен тығыздығы аз, жапырақтарының ірі болып дамуына мүмкіндік береді. Бұлар морфометриялық мәліметтермен дәлелденді (қосымша Б).

Echinops transiliensis жапырақ алақанының құрылысы дорсовентральді, ұлпалары ірі. Бағаналы ұлпа жапырақтың төменгі жағында дамыған. Қарапайым түктер төменгі эпидермисте, безділері жоғарғы эпидермисте анықталған (суреттер 20, 21, 24).

Echinops transiliensis сабағы қырлылау, үлпілдегі аздау, құрылысы будалы. Орталық цилиндрдегі өткізгіш будалар ірі, анық айқындалған ұлпалары бар. Өткізгіш будалар екі жағынан механикалық қоршаумен жабдықталған, қоршау шеткі жағында көбірек дамыған.

Echinops transiliensis сабағы ұзын әрі жалпақ, қалың қабықты жасушалы талшықтар мен колленхима *Echinops albicaulis* қарағанда көп дәрежеде дамыған. *Echinops albicaulis* сабағының қырлылығы аздау, үлпілдектеу, құрылысы будалы. Орталық цилиндрдегі өткізгіш будалар сабақтың қырларында ғана ірі болып келеді, анық айқындалған ұлпалары бар. Өткізгіш будалар флоэма жағынан едеуір дамыған механикалық қоршаумен жабдықталған (сурет 11, кесте 2).

Кесте 2 - *Echinops* L. туысы өсімдіктері жер үсті бөлігінің анатомиялық элементтерінің көрсеткіштері

Анатомиялық белгілері	<i>Echinops transiliensis</i>	<i>Echinops albicaulis</i>
Эпидерма, мкм	3,55±0,25	3,36±0,26
Паренхима қабығы, мкм	139,32±5,1	99,32±4,44
Қалың қабықты жасушалар, мкм	71,54±10,18	21,81±1,04
Флоэма, мкм	34,98±1,13	23,29±1,9
Ксилема (диаметр), мкм	13,81±1,92	8,29±0,82

3.5 *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін зерттеу

Echinops L. туысы түрлерінің жер үсті бөлігінен экстракт алу үшін фармакопоялық және технологиялық сапа параметрлері ҚР МФ І, 1. т. талаптарына сай анықталды: яғни; үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйілген массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының еркін, көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті (кесте 3,4), экстрактивті заттар, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күл, хлорсутек қышқылында (10%) HCl ерімейтін күлі, сульфат күлі (кесте 3,4) анықталды [189].

Кесте 3 - Ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis*) өсімдік шикізатының жер үсті бөлігінің технологиялық параметрлерін анықтау

Серия №	Үлестік салмағы, г/см ³	Көлемдік салмағы, г/см ³	Үйілген массасы, г/см ³	Кеуектілігі, г/см ³	Бөлектілігі, г/см ³	Шикізат қабатының еркін көлемі, г/см ³
1	1,3056	0,4656	0,1832	0,4596	0,5996	0,7677
2	1,2998	0,4661	0,1812	0,4578	0,5975	0,7671
3	1,3142	0,4658	0,1831	0,4559	0,5970	0,7598
4	1,3136	0,4660	0,1824	0,4551	0,5990	0,7666
5	1,3055	0,4658	0,1829	0,4575	0,5993	0,7678
X _Δ	1,3077	0,4659	0,1826	0,4572	0,5985	0,7658

Кесте 4 - Іле лақсасы (*Echinops transiliensis*) өсімдік шикізатының жер үсті бөлігінің технологиялық параметрлерін анықтау

Серия №	Үлестік салмағы, г/см ³	Көлемдік салмағы, г/см ³	Үйілген массасы, г/см ³	Кеуектілігі, г/см ³	Бөлектілігі, г/см ³	Шикізат қабатының еркін көлемі, г/см ³
1	1,4180	0,5375	0,2332	0,5596	0,6993	0,8670
2	1,4296	0,5465	0,2314	0,5577	0,6970	0,8671
3	1,4342	0,5680	0,2114	0,5555	0,6770	0,8558
4	1,4338	0,5647	0,2256	0,5678	0,6960	0,8676
5	1,4455	0,5617	0,2400	0,5590	0,6910	0,8988
X _Δ	1,4322	0,5556	0,2283	0,5599	0,6920	0,8712

Кесте 5 - *Echinops albicaulis* өсімдік шикізатының фармакопоялық сапа көрсеткіштері

Сери я №	<i>Echinops albicaulis</i>							
	Кептіргендегі масса шығыны, %		Жалпы күл, %		10% хлорсутек қышқылында ерімейтін күл,%		Сульфатты күл,%	
	Гүлі	Жапы- рақ сабағы	Гүлі	Жапы рақ сабағы	Гүлі	Жыпы рақ сабағы	Гүлі	Жапы рақ сабағы
1	5,6	4,1	6,72	9,23	6,95	9,3	4,7	5,7
2	5,2	4,2	6,71	9,25	6,94	9,1	4,6	5,6
3	5,5	4,0	6,71	9,23	6,93	9,2	4,0	5,0
4	5,4	4,0	6,72	9,24	6,96	9,4	4,3	5,3
5	5,3	4,1	6,71	9,24	6,93	9,2	4,7	5,7
X _Δ	5,51	4,1	6,71	9,23	6,94	9,4	4,4	5,4

Кесте 6 - *Echinops transiliensis* өсімдік шикізатының фармакопоялық сапа көрсеткіштері

Серия №	<i>Echinops transiliensis</i>							
	Кептіргендегі масса шығыны, %		Жалпы күл, %		10% хлорсутек қышқылында ерімейтін күл,%		Сульфатты күл,%	
	Гүлі	жапырақ сабақ	Гүлі	жапырақ сабақ	Гүлі	жапырақ сабақ	Гүлі	Жапы рақ сабақ
1	5,1	6,83	5,05	8,8	5,71	8,5	5,3	6,1
2	5,0	6,82	5,04	8,7	5,72	8,4	5,4	6,0
3	5,2	6,84	5,03	8,7	5,73	8,3	5,5	6,2
4	5,1	6,82	5,05	8,6	5,72	8,4	5,4	6,1
5	5,0	6,83	5,03	8,5	5,73	8,5	5,5	6,1
X _Δ	5,02	6,83	5,04	8,8	5,71	8,4	5,4	6,0

5 - 6 кестеде келтірілген *Echinops L.* т. түрлерінің гүл шоғыры мен жер үсті бөліктерінің жоғарыда келтірілген көрсеткіштерінен, барлық күл мен ылғалдылықтың мазмұны фармакопоялық үлгілер үшін қалыптан аспайтыны анықталды (ылғалдылық 7% - дан аспайды, жалпы күл - 10% -дан аспайды, 10% HCl-да ерімейтін күл - 10% аспайды, сульфатты күл - 7% аспайды), бұл деректер АНҚ берілген. Демек, *Echinops L* туысы түрлерінің шикізаттары дұрыс жиналған және құрғатылған, бұл белсенді заттардың жеткілікті мөлшеріне және экстракциялау әдісін дұрыс таңдауға, шөптің және экстрагенттің сандық көрсеткішін есептеуге, жалпы үрдіс динамизациясының әдісін жиілігін негіздеуге мүмкіндік береді.

3.6 Өсімдік шикізатының минералды құрамын зерттеу

Echinops L. т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы минералдық құрамы атомдық - адсорбционды спектроскопия әдісімен «Карл Цейс» фирмасының «ASSIN» құрылғысында анықталды [190].

Минералды құрамы туралы мәліметтер макроэлементтер құрамы кестелер (7, 8) келтірілген.

Кесте 7 – *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатының микроэлементтер құрамы, %

Микроэлементтер, %		Cu	Fe	Ni	Mn	Zn
<i>Echinops albicaulis</i>	гүлі	0,0023	0,0296	0,0005	0,0037	0,0089
	жапырақ сабақ	0,0056	0,0691	0,0006	0,0052	0,0021
<i>Echinops transiliensis</i>	гүлі	0,0004	0,0313	0,0003	0,0029	0,0018
	жапырақ сабақ	0,0006	0,0491	0,0002	0,0025	0,0035

Кесте 8 – *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатының макроэлементтер құрамы, %

Макроэлементтер, %		Ca	Mg	K	Na
<i>Echinops albicaulis</i>	гүлі	0,5867	0,4735	3,6055	0,1806
	жапырақ сабақ	1,0281	0,2519	0,8858	0,1030
<i>Echinops transiliensis</i>	гүлі	0,4779	0,6743	5,0623	0,2411
	жапырақ сабақ	1,4461	0,2171	1,0037	0,1200

7 - 8 кестеде көрсетілген мәліметтерге сәйкес, *E. albicaulis* және *E. transiliensis* жер үсті бөлігінде микроэлементтердің сандық құрамы іс жүзінде бірдей элементтер (темір, кальций, магний, калий) басымдық танытады, бірақ әртүрлі мөлшерде: темір элементі жер үсті бөлігінде екі туыс өсімдіктеде басым болды, ал калий, кальций, магний микроэлементтері екі өсімдіктің гүлінде жер үсті бөлігіне (жапырақ, сабақ) қарағанда мөлшері көп екені анықталды. Өсімдіктердегі микро және макроэлементтердің құрамы жүзден, мыңдаған және он мыңыншы пайызбен өлшенеді, көптеген тәжірибелер өсімдіктер өміріне элементтердің маңыздылығы жоғары екенін дәлелдейді. Бұл элементтердің әрқайсысы жекелеген немесе басқа элементтермен қосыла белгілі бір тіршілік функцияларын орындайды. Лақса тектес өсімдіктерде алынған нәтижелер жалпы заңдылықты бұзбайды, оған сәйкес минералды композиция ББЗ белгілі бір топтарының жиналуына әсер етеді [191]. Зерттеу жұмысында *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы (гүлі, жапырақ, сабақ) ауыр металдардың құрамы анықталды, нәтижесі кесте (9,10) көрсетілген.

Кесте 9 – *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы (гүлі, жапырақ, сабақ) ауыр металдарды анықтау

Уытты элементтер, мг/кг көп емес	НҚ бойынша нормасы(Бк/кг)	Нәтижелері			Сынау әдістерінің НҚ
<i>Echinops albicaulis</i> жер үсті бөлігі					
		Сынама 1	Сынама 2	Сынама 3	
Pb - Қорғасын	6,0	0,0001	0,0002	0,0001	МЕСТ Р 51301-99
Cd - Кадмий	1,0	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ Р 51301-99
Hg - Сынап	0,1	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ 26927-86
<i>Echinops transiliensis</i> жер үсті бөлігі					
		Сынама 1	Сынама 2	Сынама 3	
Pb - Қорғасын	6	0,0001	0,00013	0,0001	МЕСТ Р 51301-99
Cd - Кадмий	1	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ Р 51301-99
Hg - Сынап	0,1	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ 26927-86

Кесте 10 – *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы (гүлі, жапырақ, сабақ) радионуклидтерді анықтау

Көрсеткіштерін атауы, мг/кг көп емес	НҚ бойынша нормасы (Бк/кг)	Нәтижелері			Сынау әдістерінің НҚ
		Сынама 1	Сынама 2	Сынама 3	
<i>Echinops albicaulis</i> жер үсті бөлігі					
Цезий-137	200	2,56	2,98	2,96	МЕСТ Р 54016-2010
Стронций-90	100	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ Р 54017-2010
<i>Echinops transiliensis</i> жер үсті бөлігі					
Цезий-137	200	1,26	2,15	2,18	МЕСТ Р 54016-2010
Стронций-90	100	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ Р 54017-2010

Аталған параметрлерді ҚР МФ І,т.1, 2.8 әдістемесі мен «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етудің санитарлы-эпидемиологиялық талаптарына» сай, гигиеналық нормативке сәйкес жүргізілді.

Алынған технологиялық, фармакопоялық сипатты негіздейтін тәжірибелік көрсеткіштер *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған биологиялық белсенді заттарды экстракциялауға, субстанция сапасын нормалауға, сығынды алудың оңтайлы әдісін болжауға мүмкіндік береді. Екі түрдегі өсімдік шикізатындағы ауыр металдар мен радионуклидтердің құрамы жіберілетін қалыпты нормадан аспайды. Жоғарыда көрсетілген көрсеткіштер өсімдік материалының физиологиялық сипаттамаларына байланысты. Осылайша, *Echinops L.* туысы өсімдіктері жоғары сапалы дәрілік заттар болып табылатындығын көруге болады.

3.7 *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізаттарын фитохимиялық зерттеу

3.7.1 Өсімдік шикізатындағы ББЗ негізгі топтарын сапалық талдау

ББЗ өздерінің химиялық, физикалық және биологиялық қасиеттеріне негізделген әдістерді қолдана отырып ҚХ әдісімен ҚР МФ I, 2.2.26 сапалы анықталды. Негізгі ББЗ топтарыны нақты сапалық бақылау спецификалық айқындағыш реактивтер көмегімен айқындалды: яғни;

- **Цианидин реакциясы** 1 мл зерттелетін ерітіндіге 2-3 тамшы концентрленген HCl және 1-2 тамшы металды магний тамызады. Флавоноидтарды идентифицирлеп, ақшыл сары түс береді.

- **Нингидрин** - аминқышқылдарды, аминқанттарды, NH₂және NH- топты алкалоидтар, аминдерді идентифицирлейді, қызғылт, көкшіл, көк, күлгін және сары түс береді.

- **AlCl₃** (1-2 % спиртті ерітіндісі) - флавоноидтарды және OH- топтарындағы үш қатарлы полифенолдардың барлық түрлерін бояйды, ашық-сары, ксантон - жасыл-көк түс береді.

- **FeCl₃** (1-5 % спиртті ерітіндісі) - тимолдан басқа барлық фенолды байланыстарды айқындайды, OH-тобында орналасуына байланысты жасылға, көкке, күлгін түске боялады. Мысалы: кумариндер және изокумариндер көк және күлгін түске, флавонолдар қоңыр, 5-оксифлавоноидтар жасыл, терпин гидрат + бензол көк түстерге боялады.

- **PbAc₂ (10%)** - сапониндерді, фенолдарды, фенолоқышқылдарды, флаваноидтарды, антрахинондарды, сонымен қатар орто-диокси топтарымен идентифицирлейді, сары түс береді, антоциандар қызыл және көк, дубильді заттар қара-жасыл түс береді.

- **NaOH (1%) ерітіндісі** - антрахинондарды және кумаринді идентифицирлейді, қызғылт түс береді.

- **Драгендроф реактиві** - стероидты алкалоидтарды идентифицирлейді, сары-қызыл, қызыл, кірпіш түстес, кумариндер қоңыр түс береді.

- **Бертран реактиві** (кремний вольфрам қышқылының 1% сулы ерітіндісі) - әртүрлі кластағы алкалоидтарды идентифицирлейді

- **Селеванов ерітіндісі** - полисахаридтерді идентифицирлейді, шие-қызыл түс береді.

- **ЖАК** (Робертс и Вуд реактиві) - кез-келген фенолды байланысты орто-диокси топтарды, гидролизденетін дубильді заттарды идентифицирлейді, көк, күлгін, қара, таниндерге жасыл, қара, арбутин қара-көк түс береді.

- **Ванилин HCl-де (1%)** (Запрометов реактиві) - мета-OH кез-келген фенолды идентифицирлейді, қызыл түс; фенолдық байланыстардың пирокатехинді фрагменті, қызғылт түс; флороглюцинді фрагмент- қызыл-күлгін; флавоноидтар – ақшыл-сары; флаван -3,4- диол – қызғылт, катехир эфирлері – ашық-қызыл; галлокатехиндер мен катехиндер, дубильды заттар – қызыл түс береді.

- **KMnO₄** - кокаинді идентифицирлейді, күлгін және каротиноидтар мөлдір түс береді.

- **Фосфор-молибдин қышқылы (5%)** - аскорбин қышқылын көк түске бояйды, одан кейін түссізденуі болады, ал флороглюцидтер көк түстің қосылыстарын береді;

FN 3 маркалы хроматография қағазында (Германия) н-бутил спирті + сірке қышқылы + су, 40:12:1, 5:29:1 және 4:1:5 қатынасында және 2% - сірке қышқылы еріткіштерді қолдана отырып жүргізілді.

Ақсабақ және іле лаксаның жер үсті бөліктерінің сапалық құрамын анықтау нәтижесі (кесте 11) айқындағыштарға әсер еткен реакция «+» «-» мәнімен белгіленген, осыған қарап өсімдік шикізатының ББЗ топтарына сапалық баға беруге болады [192].

Кесте 11 - *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізаттарының жер үсті бөлігін сапалық талдау

Айқындағы ш реактивтер	ББЗ идентификациясы	Су		96% этил спирті		Хлороформ		Гексан		Этил-ацетат	
		1	2	1*	2*	1*	2*	1*	2*	1*	2*
Цианидин	Флавоноидтар	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Нингидрин	Амин қышқ, NH ₂ және NH- топты алкалоидтар	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
AlCl ₃ (1%)	Флавоноид, ОН тобы бар полифенолдар	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
FeCl ₃ (1%)	Фенол, флаван, кумарин	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
Pb(Ac) ₂ (10%)	Сапонин, фенол, фенол қышқылдар, флаваноид	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
NaOH (1%)	Антрахинон, кумариндер	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Драгендорф реактиві	Стероидты алкалоидтар, кумариндер	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Бертран реактиві	Әртүрлі кластағы алкалоидтар	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Селеванов реактиві	Полисахаридтер	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЖАК	Орто - диокси топтағы фенолдар, дубильді заттар	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+-
Ванилин (1%) HCl-да	Мета-ОН тобы фенолдар	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
KMnO ₄	Кокаин	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Фосфор-молибдин қышқылы (5%)	Аскорбин қышқылдары	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

*1- *Echinops albicaulis* жер үсті бөлігі
*2 - *Echinops transiliensis* жер үсті бөлігі

Зерттеу нәтижесі бойынша *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізаттарының жер үсті бөлігінде флавоноидтар, амин қышқылдары, NH₂ және NH - топты алкалоидтар, полифенолдар, орто - диокси, мета - ОН топтағы фенолдар, кумарин, фенол қышқылдар, стероидты және әртүрлі кластағы алкалоидтар, полисахаридтер, дубильді заттар, аскорбин қышқылдары, кокаин бар екені айқындалды, зерттеудің келесі үрдісі осы заттардың құрамын сандық талдаумен жалғасады.

3.7.2 Өсімдік шикізатындағы биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарын сандық талдау

Әр өсімдік құрамында әртүрлі фармакологиялық әсері бар бірнеше жүздеген ББЗ синтездеуделуі мүмкін. *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатындағы негізгі ББЗ топтарының сандық құрамы АНҚ-та көрсетілген талаптарға сай анықталды (кесте 12).

Кесте 12 - *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатындағы ББЗ негізгі топтарының жалпы сандық құрамы

ББЗ топтары	<i>Echinops albicaulis</i>		<i>Echinops transiliensis</i>	
	Құрамы, %		Құрамы,%	
	гүлі	жапырақ сабағы	гүлі	жапырақ сабағы
Амин қышқылдары	10,02	10,86	9,45	10,25
Фенол және фенолдық қышқылдар	2,62	3,71	2,37	3,66
Көмірсулар	6,34	7,41	7,27	8,52
Полифенолдар	1,12	2,32	1,41	2,13
Алкалоидтар	4,47	3,12	4,06	3,07
Флаваноидтар	1,88	2,97	1,74	2,14
Иілік заттар	0,97	1,05	0,40	1,0

12 - кестеде лақса шөбінің жер үсті бөлігінің ББЗ тобын сандық талдау нәтижелері лақса шөбі (*Echinops L.*) түрлерінің құрамында мынадай ББЗ негізгі топтарыны анықталды, олар: аминқышқылдар гүлі мен сабағында 10 % дан жоғары, алкалоидтер екі өсімдіктеде жапырақ сабағына қарағанда гүлінде көп екені белгілі болды (2 - 4,5 % аралығында), фенол және фенолдық қышқылдар екі өсімдіктеде жер үсті бөлігінің жапырақ сабақ бөлігінде гүліне қарағанда көп болды (2 - 3,5 % аралығында), көмірсулар 8 % дейін, жалпы флаваноидтардың саны 1,5 - 3 % аралығында сараланды және гүліне қарағанда жапырақ сабақ бөлігінде көп екені анықталды. Полифенолдар гүл мен жапырақ сабақ салыстырмалағында екі өсімдікте айтарлықтай айырмашылық байқалған жоқ (1,2 - 2,3 % аралығында), таниндер басқа ББЗ қарағанда (0,4 - 1%) аз мөлшерде екені сандық анықталды. Ал екі өсімдікте ББЗ сандық талдауы салыстырмалы түрде басымдылықты *E. transiliensis* өсімдігіне қарағанда *E. albicaulis* өсімдігі танытты және бұл өсімдікте алкалоидтар, флавоноидтар және аминқышқылдар мөлшері көбірек болды [193].

Фитохимиялық жалпы сандық талдаудың нәтижелері бойынша, жоғарыда аталған ББЗ топтары *E. albicaulis* және *E. transiliensis* өсімдіктерінің жер үсті бөлігінде басым топтараның құрамын одан әрі терең зерттеуді қажет етеді. Сондықтан зерттеу жұмысымыздың келесі үрдісі жоғары аталған ББЗ-дың құрамын талдаумен жалғасады.

Қалыптасқан қағазды хроматография (ҚХ) әдісімен көмірсулар мен фенол қышқылдарының құрамы арнайы өлшемді стандартты үлгілерді (СҮ) қолдану арқылы комплексті компоненттері талданды. Пайдаланылған үлгілер нәтижесі кестеде (13) көрсетілген.

Кесте 13 - Қағазды хроматография (ҚХ) әдісімен стандартты үлгілермен (СҮ) салыстырмалы түрде заттардың құрамын анықтау

Биологиялық белсенді зат атауы	Стандарттық үлгілер (СҮ)	<i>E. albicaulis</i> жер үсті бөлігі (гүлі, жапырақ, сабақ)	<i>E. transiliensis</i> жер үсті бөлігі (гүлі, жапырақ, сабақ)
Көмірсулар	Сахароза	-	-
	Глюкоза	+	+
	Рамноза	-	+
	Фруктоза	+	-
	Мальтоза	-	-
	Ксилоза	-	-
	D-рафиноза	-	-
Фенолдық қышқылдар	Галлды қышқыл	+	+
	Кофейн қышқылы	+	-
	м-Оксибензой қышқылы	+	+
	Сирен қышқылы	+	-
	Оксикумар қышқылы	-	-
	Ванилин қышқылы	-	-

13 - кестеде келтірілген мәліметтер бойынша *E. albicaulis* ДӨШ жер үсті бөлігінде 6 қосылыс, ал *E. transiliensis* ДӨШ 4 қосылыс анықталды, хроматографиялық қозғалғыштық коэффициенттерінің мәндері кестеде (14,15) көрсетілген.

Кесте 14 - Хроматографиялық қозғалғыштық коэффициентінің қағаз хроматографиясы (ҚХ) әдісімен анықталған заттар үшін маңыздылығы

<i>Echinops albicaulis</i> (жер үсті бөлігі)			
ББЗ топтары	СҮ метчиктер	R _f	Дақтар
Көмірсулар	Глюкоза	0,23	сұр-жасыл түсті
	Фруктоза	0,35	қоңыр түсті
Фенолдық қышқылдар	Галл қышқылы	0,79	ашық көк түсті
	Кофейн қышқылы	0,61	қанық көк түсті
	м-Оксибензой қышқылы	0,60	ашық көк түсті

Кесте 15 - Хроматографиялық қозғалғыштық коэффициентінің қағаз хроматографиясы (ҚХ) әдісімен анықталған заттар үшін маңыздылығы

<i>Echinops transiliensis</i> (жер үсті бөлігі)			
ББЗ топтары	СҮ метчиктер	R _f	Дақтар
Көмірсулар	Глюкоза	0,13	сұр-жасыл түсті
	Рамноза	0,20	қоңыр түсті
Фенолдық қышқылдар	Галл қышқылы	0,52	ашық көк түсті
	м-Оксибензой қышқылы	0,32	ашық көк түсті

14, 15 кестелерінің қорытындылары бойынша *E. albicaulis* жер үсті бөлігіндегі мәліметтерді метчиктермен салыстырғанда 2 көмірсулар (глюкоза, фруктоза) және 4 фенолдық қышқылдар (галлды, кофеин, м-оксибензой, сирен) анықталды, *E. transiliensis* ДӨШ 2 көмірсулар (глюкоза, рамноза) және 2 фенолдық қышқыл (галлды, м-оксибензой) бар екені анықталды.

Осылайша, *Echinops L* т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы жер үсті бөлігінің құрамындағы ББЗ үлесі ақсабақ лақсада іле лақсасына қарағанда әлдеқайда жоғары және құрамынан анықталған заттардың саны жағынан асып түседі. Бұл салыстыру сапалы фитопрепарат немесе фитосубстанция алу үшін *Echinops L*. тектес өсімдікте ББЗ жинақталу түрін анықтауға мүмкіндік береді.

3.7.3 Өсімдік шикізатының аминқышқылды құрамын анықтау

Echinops L т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы гүлі мен жер үсті бөлігінің амин қышқылдарының сапалық және сандық құрамын (кесте 16) анықтау «CARLOERBA - 4200» маркалы газсұйықты хроматография көмегімен ҚР Тағамтану академиясының базасында анықталды [194].

Кесте 16 – *Echinops L* туысы түрлерінің жерүсті бөліктерінің жекелеген аминқышқылдарының химиялық құрамы

ББЗ атаулары	<i>E. albicaulis</i> , %		<i>E. transiliensis</i> %	
	гүлі	жапырақ сабағы	гүлі	жапырақ сабағы
1	2	3	4	5
Аланин	0,85	0,71	0,88	0,73
Глицин	0,26	0,26	0,28	0,21
Лейцин	0,57	0,59	0,62	0,50
Изолейцин	0,37	0,38	0,40	0,20
Валин	0,36	0,35	0,39	0,38
Глутамин қышқылы	2,33	2,56	2,26	2,59
Треонин	0,39	0,40	0,42	0,41
Пролин	0,88	0,86	0,90	0,83
Метионин	0,16	0,18	0,20	0,19
Серин	0,48	0,48	0,51	0,44
Аспарагин қышқылы	1,16	1,19	1,12	0,8

16 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
Цистин	0,03	0,06	0,068	0,05
Оксипролин	0,01	0,01	0,02	0,01
Фенилаланин	0,39	0,40	0,41	0,31
Тирозин	0,47	0,48	0,52	0,42
Гистидин	0,47	0,28	0,31	0,29
Орнитин	0,01	0,01	0,02	0,01
Аргинин	0,64	0,65	0,68	0,62
Лизин	0,28	0,29	0,31	0,30
Триптофан	0,16	0,18	0,19	0,15

16 кестеде көрсетілгендей *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы жапырық сабақ пен гүл бөліктерінің аминқышқылдық химиялық құрамын талдау нәтижесінде 20 аминқышқылы анықталы, ең басым түскен глутамин (2,3 - 2,5% аралығында) және аспаргин қышқылы (0,8-1,1%) мөлшері екі өсімдіктеде әлдеқайда жоғары екені анықталды, сонымен қатар алмаспайтын аминқышқылдары: пролин, аланин, аргинин мөлшері біршама жоғары болды. Ал зерттеліп отырған туыстардың салыстырмалы көрсеткіші *E. albicaulis* түрінде *E. transiliensis* көрсеткішіне қарағанда жоғарғы басымдылыққа ие болды.

3.7.4 Өсімдік шикізатының май қышқылды құрамын талдау

E. albicaulis және *E. transiliensis* өсімдігінің жерүсті бөліктерінің май қышқылды құрамын сандық талдау «CARLOERBA - 4200» маркалы газсұйықты хроматография көмегімен ҚР тағамтану академиясының базасында анықталды (кесте 17).

Кесте 17 - *Echinops L.* т. түрлерінің гүл шоғыры мен жерүсті бөліктерінің жекелеген май қышқылдардың саны

Қышқыл тізбегінің ұзындығы	Май қышқылдарының атауы	<i>E. albicaulis</i> , %		<i>E.transiliensis</i> %	
		гүлі	жапырақ сабағы	гүлі	жапырақ сабағы
C _{14:0}	Миристин	0,84	0,4	0,7	0,6
C _{15:0}	Пентадекан	1,1	0,8	0,9	0,9
C_{16:0}	Пальмитин	16,7	17,0	16,5	15,9
C _{16:1}	Пальмитолеин	0,9	0,8	0,9	0,8
C _{18:0}	Стеарин	4,5	3,7	3,8	3,9
C_{18:1}	Олеин	22,6	20,0	22,4	20,2
C_{18:2}	Линоль	55,9	54,0	54,6	51,5
C _{18:3}	Линолен	0,5	0,3	0,4	0,2

Глицеридті май қышқылдары физиологиялық белсенді заттар болып саналады, әсіресе глицеридтердің кейбір қанықпаған май қышқылдары. Оларға тірі ағзаның қалыпты өмір сүруіне қажетті линолен, олеин, линоль және арахидон қышқылдары (витамин F факторы) жатады. 17 кестеде көрсетілгендей *Echinops L.* т. түрлерінің гүлі мен жерүсті бөліктерінің май қышқылдарының сандық құрамын талдау нәтижесінде линоль (50% астам), олеин (20% астам), және пальмитин (17% астам), қышқылдарының мөлшері *E. transiliensis* көрсеткіштеріне қарағанда *E. albicaulis* түрінде жоғары екені анықталды, келтірілген мәліметердің ішіндегі басым түскен май қышқылы линоль қышқылы болды және екі түрде де жер үсті бөлігіне қарағанда гүлінде жоғары екені анықталды [194].

3.7.5 Өсімдік шикізатының витамин құрамын анықтау

Echinops L. т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы гүлі мен жерүсті бөліктерінің витаминдік құрамын анықтау флуориметрия ҚР МФ, т. 1, 2.2.21 әдісімен ҚР тағамтану академиясының базасында анықталды. *Echinops L.* т. түрлерінің жерүсті бөліктерінің жекелеген дәрумендік құрамының талдау нәтижелері кесте (18) берілген.

Кесте 18 - *Echinops L.* т. түрлерінің гүлі мен жерүсті бөліктерінің дәрумен мөлшері

Витаминдер	Өсімдіктегі құрамы, мг/100 г			
	<i>Echinops albicaulis</i>		<i>Echinops transiliensis.</i>	
	гүлі	жапырақ, сабақ	гүл шоғыры	жапырақ, сабақ
С	8	11	7	9
А	0,14	0,18	0,16	0,19
Е	0,38	1,9	0,37	1,4

18 кестеде сипатталғандай *Echinops L.* туысы өсімдігінің жерүсті бөліктерінің дәрумен құрамын талдау нәтижесінде С дәрумені екі түрдеде А және Е дәруменіне қарағанда көп мөлшерде екені анықталды. Оның ішінде *Echinops albicaulis* түрінің жер үсті бөлігінде (жапырақ, сабақ) гүлі қарағанда С витамині деңгейі (11мг/100г) болып А және Е дәруменіне қарағанда едәуір жоғары екені анықталды, яғни С дәруменінің көп болуы шөптегі ББЗ белсенділігін одан әрі арттыра түседі деп болжауға болады [195].

3.8 *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатының сапа параметрлерін зерттеу және оның стандартизациясы

ҚР МФ талаптарына сәйкес АНҚ дайындалды, оның негізі ақсабақты лақса шөбінің өсімдік шикізатына жасалған талдауларында жатыр. Сапа спецификациясы 19 кестедегі сипатталған.

Кесте 19 – Ақсабақты лақса (*Echinops albicaulis*) өсімдік шикізатының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
1	2	3
Сипаты	Кептірілген шикізат – жер үсті бөлігі: биіктігі 30-70 см жапырақты сабақтар, гүлі: күлтелері шар тәрізді шөптесін өсімдік Ақсабақты лақса (<i>Echinops albicaulis</i> Kar. & Kir.) Тұқымдасы: Күрделігүлділер /Compositae/, Астралар Asteraceae	Сыртқы келбеті ҚР МФ I, т.1, «Шөптер» атты жалпы мақала талаптарына сәйкес болу қажет
Идентификация: А.Макроскопия	<p>Жер үсті бөлігі: Сабағы биіктігі-22,7, жалғыз, үстінгі жағында, қысқа-бұтақты, қырлы, қалың ақ киізді, үлпілдегі безсіз. Ортаңғы бөлігінің бүйірлері торлы, бүйір арасы бос болады.</p> <p>Жапырағы жасыл түсті, жұқа қабықты, қатпарлы, үлпілдек тікенекті, жапырақ тақтасының жиектері терең ойықталған, тікенекті, астыңғы жағы жұмсақ, қалың түкті, кей түрі безді түкті келеді. Формасы ланцент пішінді, ұзындығы: 14,66—20(30)см, қауырсыналған, ось бойынша жіңішке немесе кең иілген, жиектері ірі. Жоғарғы формация жапырақ тақтасының ұзындығы-8,6, ені-2,9. Ортаңғы формация жапырақ тақтасының ұзындығы-18,4, ені-6,2. Төменгі формация жапырақ тақтасының ұзындығы-16,68, ені-6,75.</p> <p>Гүлі түтік пішінді сабақтың ұшындағы көк түсті шар тәрізді шоқпарбас гүлшоғырына жиналған. Диаметрі 2,07-3,42, Себеттерінің ұзындығы 2,62 см Аналығы 5, тозаңқабы көк. Аналығы төменгі бір ұялы жатынмен. Гүлдері үлкен шар тәрізді көпгүлді (200ге дейін) шоқпапарбасқа шоғырланған, орауышы 16-25 дара бос жапырақтардан тұрады, ішінде 1-2 мм тұқымы бар</p> <p>Ұсақталған шикізат. Сабақтардың, жапырақтардың және пішіні әртүрлі гүлдердің бөліктерін тесіктерінің диаметрі 7 мм болатын елеуштен өту керек. Сабақтар және жапырақтар бөліктерінің түсі жасылдау, гүлінікі көк болып келеді. Иісі өзіне тән, дәмі ашты.</p>	<p>ҚР АНҚ сәйкес</p> <p>ҚР МФ I, т.1, 2.9.12</p>
В.Микроскопия	<p>Сабағы; Түктері көп жасушалы, қиғаштығы алуан түрлі дәрежеде. Біріншілік қабығының жуандығы 99,32±4,44 мкм. Механикалық ұлпа, жуандығы 21,81±1,04 мкм, флоэмалық қабаттың жуандығы 23,29±1,9 мкм</p> <p>Жапырағы; анатомиялық құрылысы дорсовентральді, жапырақ алақанының жуандығы 68,87±2,3 мкм. Гетерогенді мезофилл. Мезофилл жуандығы 50,20±0,89 мкм.</p>	ҚР МФ т.1, 2.8.3

19 - кестенің жалғасы

1	2	3
	Бағаналы паренхима екі қатарлы, жасушалары созылған, биіктігі $9,55 \pm 0,52$ мкм. Жөке тәрізді паренхима жасушасының ең үлкен диаметрі $5,1 \pm 0,25$ мкм, ал ең кішісі - $3,69 \pm 0,18$ мкм. Өткізгіш буданың диаметрі (ксилема), $21,78 \pm 1,83$ мкм. Жапырақ алақанының бүйір талшықтарында колленхима жоқ немесе өте әлсіз дамыған.	
Идентификация Амин қышқылдары Алкалоидтар Флавоноидтар Флавоноидтар	1 мл фильтратқа 0,5 мл нингидрин реактивін қосқанда алғашында ашық қызғылт түс артынан көгілдір түс пайда болады (амин қышқылдары) 1 мл фильтратқа 0,5 мл Драгендорф немесе Бертран реактивін қосқанда кірпіш түсті қызғылт түс пайда болады (алкалоидтар) 3 мл 2 % алюминий хлорид ерітіндісін 95 % этанолда зерттелетін ерітіндіні қосқанда, сары-жасыл түске боялады. (флавоноидтар). 1 мл зерттелетін ерітіндіге 2-3 тамшы концентрленген HCl және 1-2 тамшы металды магний тамызады. ақшыл сары түс береді (флавоноидтар)	ГХ ҚР МФ, т. 1, 2.2.28 Флуориметрия ҚР МФ, т. 1, 2.2.21 Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ, т. 1, 2.2.27 Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ I, 1 т., 2.2.27
Бөгде қоспалар	Жер үсті бөлігі қарайған шикізат бөліктері тамыр қалдықтары үшін 5,0% артық емес, басқа қоспа үшін 2,0% артық емес Ұсақталған шикізат. қарайған және қызарған шикізат бөліктері— 10,0% артық емес-тесіктер өлшемі 0,2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер— 1,0 % артық емес-тесіктер диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өтпейтін сабақтардың бөлшектері - 10,0% артық емес	ҚР МФ, т.1, 2.8.2.
Кептіргендегі масса шығыны	7,0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күл	10,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, 2.4.16
10% хлорлы сутегі қышқылында ерімейтін күл	10,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, 2.8.1.
Сульфатты күл	7,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, 2.4.14.
Микробиологиялық тазалығы	Дәрілік өсімдік шикізаты ҚР МФ I, т.1, 5.1.4, 4 А категориясы сәйкес болу керек- Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактериялар және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес-1г 10^2 <i>Escherichia coli</i> артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, т. 2.6.13
Сандық анықтау: Флавоноидтардың жалпы саны	1,5 % кем емес	ГХ ҚР МФ, т. 1,

19 - кестенің жалғасы

1	2	3
(рутинг есептегенде) Алкалоидтардың жалпы саны (эхиноринге есептегенде)	4 % кем емес	2.2.25 ГХ ҚР МФ, т. 1, 2.2.29
Радионуклидтер	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Ауыр металдар	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Қаптау	Шикізатты 10 кг және 15 кг үш қабатты крафт-қағаздан жасалған қаптарға буып-түйеді	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз.	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90Е талаптарына сәйкес	МЕСТ 17768-90Е
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температурасы 25°C аспайтын желдетілген жерде сақталуы тиіс	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Антиоксиданттық әсер	АНҚ сәйкес

3.9 Ақсабақ лақса (*Echinops albicaulis*) өсімдік шикізатының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу

Тұрақтылықты зерттеу және ұзақ мерзімді зерттеулерге (Long-term Real time testing) келесідей шарттар кіреді: температура (25±5) °C, салыстырмалы ылғалдылық (60 ±5) %. Ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу шарттары мүмкін болатын сақтау шарттарына максималды келістірілген.

Қаптау материалы полиэтиленді қақпақ дәрілік өсімдік шикізатымен тікелей жанасады, қаптау материалы нормативті құжаттың талаптарына сәйкес келеді және герметикалық жағдайын қамтамасыз етеді. Біріншілік қаптауға МЕСТ 7625-86 Е, таңбалауға сәйкес келетін этикеткалық қағаздан жасалған этикеткаларды жапсырады.

Тұрақтылықты зерттеуде сериялар үлгілерінің бақылау периодтылығы: 15.07.14, 25.07.14 және 10.08.14 құрайды: «Микробиологиялық тазалық» көрсеткіші тұрақтылығы зерттеу жұмысының басында және соңында жүзеге асырылды. Тұрақтылықты зерттеудің бүкіл мерзімінде - 24 ай бойы температурасы (25±2) °C және ылғалдылығы (60±5%) болатын ақсабақ лақса өсімдік шикізатының біріншілік қаптамасында құрамының уақыт аралығында, оның сапалық және сандық сипаттамалары және микробиологиялық тазалығы регламенттелетін норма шегінде орналасқандығын көрсетеді. Қаптама шикізатты сыртқы әсерлерден сенімді қорғайды, сақтау процесі кезінде бөгде қоспалар анықталмаған, бұл өз кезегінде фармакопоялық талаптарға сай. Ақсабақ лақса өсімдік шикізатының тұрақтылығы ұзақ мерзімді зерттеулерінің негізінде қайта бақылау мерзімі жүргізілді: бекітілгені -2 жыл. Зерттеулерді жүргізу барысында регламенттелеген зерттелінетін сапа көрсеткіштеріне сай келетіні анықталды. Зерттеу нәтижелері АНҚ көрсетілген (қосымшаБ).

3 бөлім бойынша тұжырым

Жұмысымыздың үшінші бөлімінде *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатын дайындау, кептіру және сақтау технологиясы және оның сызбанұсқасы жасалды. Малайсары асуындадағы және Іле Алатауы бөктеріндегі *E. albicaulis* және *E. transiliensis* өсімдігін жинау координаты белгіленді. *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатының жер үсті бөліктерінің морфолого - анатомиялық зерттеу жұмыстары жүргізілді және диагностикалық белгілеріне салыстырмалы талдау жасалды. Құмды аймақта өсетін *E. albicaulis* өсімдігі үшін жапырақ алақанының дорсовентральді құрылысы (90% аса), ұлпалар ұсақ жасушалығы, күшті сірқабық пен алуан түрлі құрылыстылығы, көп түктілігі тән екені, ал *E. transiliensis* өсімдігі үшін жапырақ алақанының құрылысы дорсовентральді, ұлпалары ірі, орташа сірқабық, аз қарапайым түктілік тән екені анықталды. *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатының фармако - технологиялық параметрлері зерттелді, яғни гүлі мен жер үсті бөліктерінің көрсеткіштерінен, барлық күл мен ылғалдылықтың мазмұны фармакопоялық үлгілер үшін қалыптан аспайтыны анықталды. Өсімдіктегі минералды құрамы ішінен темір, кальций, магний, калий элементтері жоғары дәрежеде боды, ауыр металдар мен радионуклеотидтер радиациялық қауіпсіздікті қамтамасыз етудің санитарлы-эпидемиологиялық талаптарына сай болды, ауытқу жоқ. *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізаттарының жер үсті бөлігінде флавоноидтар, амин қышқылдары, NH_2 және NH - топты алкалоидтар, полифенолдар, орто - диокси, мета - ОН топтағы фенолдар, кумарин, фенол қышқылдар, стероидты және әртүрлі кластағы алкалоидтар, полисахаридтер, дубильді заттар, аскорбин қышқылдары, кокаин бар екені айқындалды. Қалыптасқан қағазды хроматография (ҚХ) әдісімен көмірсулар мен фенол қышқылдарының құрамы арнайы өлшемді стандартты үлгілерді (СҮ) қолдану арқылы комплексті компоненттері талданды. *Echinops L.* т. түрлерінің өсімдік шикізатындағы гүлі мен жер үсті бөлігінің (жапырақ, сабақ) амин қышқылдарының сапалық және сандық құрамы мен май қышқылы құрамы зерттелді. ҚР МФ талаптарына сәйкес екі шөп түріндеде АНҚ дайындалды.

4 ECHINOPS L. ТУЫСЫ ТҮРЛЕРІНЕН ТИІМДІ ЭКСТРАКТ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ

4.1 *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатын экстракциялау технологиясын таңдау

Экстракцияланатын заттар қоспасы ақсабақ лақса өсімдігінің жерүсті бөлігін арнайы еріткіштермен (су, әртүрлі концентрациядағы (50%, 70%, 96%) этил спирті, гексан, бутанол-1, этилацетат) экстракциялау әуелде мацерация жолымен алынды, алынған экстракттар буландырылып, фарфорлы шыны ыдыста тұрақты массаға дейін кептірілді. Экстракцияланған заттар шығымының сандық анықтаулары ҚР МФ - әдістеріне сәйкес құрғақ қалдық түрінде анықталды. *Echinops L.* т. түрлерінің жерүсті бөліктерінен 2 тәулікке қойғандағы әртүрлі экстрагенттермен экстракцияланған заттардың шығымы анықталды (кесте 20).

Кесте 20 - *Echinops L.* түрлерінің жерүсті бөліктерінің әртүрлі экстрагенттермен экстракцияланған заттардың шығымы, %

Экстрагент	Экстрактивті заттар шығымы, %	
	<i>Echinops albicaulis</i>	<i>Echinops transiliensis</i>
Тазартылған су	28.5	27.45
96 % Этил спирті	19.21	15.97
70 % Этил спирті	26.76	20.57
50 % Этил спирті	25.20	20.10
30 % Этил спирті	24.69	22.60
Бутанол-1	9.80	8.19
Гексан	6.20	5.50
Этилацетат	10.30	1.60

20 кестеде *Echinops L.* т. түрлерінің жерүсті бөліктерінен жоғары деңгейде экстракцияланушы экстрагент су мен этил спиртінің 70 %-дық ерітіндісі және метил спирті алынды, осы экстрагенттерде зерттелетін шикізаттан ББЗ көп мөлшерде бөлініп алынды. Микробиологиялық тазалығының қауіпсіздігін ұстану мақсатында тазартылған су алынбайды, зерттелген 9 еріткіштің ішіндегі экстрактивті заттар шығымы жоғары болғандықтан *Echinops L.* т. түрлерінің жерүсті бөліктері үшін оңтайлысы 70%-дық этил спирті болып табылды. *Echinops albicaulis* өсімдік шикізатының экстрактивті заттардың шығу мөлшері *Echinops transiliensis* өсімдік шикізатына қарағанда жоғары болды, бұл үрдісті өсімдіктің өсу ортасына және анатомиялық құрылысының ерекшеліктерімен түсіндіруге болады, ол өз кезегінде экстрагенттердің сіңірілу коэффициентімен сипатталады.

Өсімдіктерден экстракт алу барысында экстракциялау динамикасына келесідей факторлар әсер етеді: шикізат массасы мен экстрагент көлемінің қатынасы; экстрагент қасиеті (рН, тұтқырлығы, десорбциялаушы және ерітуші қабілеті т.б.); экстракциялану режимі (уақыты, температура).

Экстракт алу үшін шикізат:экстрагент қатынасын анықтау

Шикізат пен экстрагенттің көлемінің қатынасы бірінші кезекте ДӨШ белсенділігіне тәуелді. Ол ҚР МФ сулы экстракттарға жалпы мақалада регламенттеледі. Қатынасты дұрыс таңдау экстрагенттің шикізатқа жұмсалатын мөлшерінен асып кететін шығынды болдырмайды, себебі осының салдары заттардың жылдам еріп кетуіне және жоғалуына әкеледі, зерттелетін экстрактағы ББЗ-дың концентрациясының төмендеуіне әкеледі. Қатынас *Echinops.L.* текті зерттеліп отырған өсімдік ерекшелігіне қарай 1:5 және 1:10 аралығында таңдалды.

Экстракциялау үрдісінің негізгі факторлары бірдей шамада болды (шикізат массасы, сығындылау уақыты және жиілігі)

Зерттелген өсімдік шикізатының жерүсті бөліктері үшін – шикізат массасы – 10 г, сығындылау уақыты 24 сағат, температурасы - 20 ± 5 °С, бір экстракциялау үрдісі алынды. 23 кестеде жүргізілген талдау нәтижесі келтірілген.

Кесте 21 – *Echinops L.* т. түрлерінің ДӨШ шикізат пен экстрагенттің көлемінің қатынасына тәуелділігі

Шикізат: экстрагент қатынасы	Температура, °С	Экстракциялау уақыты, сағат	Экстракциялау жиілігі	Экстракцияланған заттар мөлшері, %
<i>Echinops albicaulis</i> жер үсті бөлігі				
1:3	20 ± 5 °С	24 сағат	1	17,2
1:5	20 ± 5 °С	24 сағат	1	18,97
1:6	20 ± 5 °С	24 сағат	1	19,10
1:8	20 ± 5 °С	24 сағат	1	19,53
1:10	20 ± 5 °С	24 сағат	1	19,54
<i>Echinops transiliensis</i> жер үсті бөлігі				
1:3	20 ± 5 °С	24 сағат	1	13,40
1:5	20 ± 5 °С	24 сағат	1	16,20
1:6	20 ± 5 °С	24 сағат	1	16,47
1:8	20 ± 5 °С	24 сағат	1	17,13
1:10	20 ± 5 °С	24 сағат	1	17,15

21 кестеде келтірілген нәтижелер бойынша мынадай қорытындыға келуге болады, ақсабақ лақса өсімдігінің жерүсті бөлігі үшін «шикізат-экстрагент» оңтайлы қатынасы 1:8 болып табылды, экстрактивті заттар шығымы іле лақсасына қарағанда жоғары болды, ол өз кезегінде технологиялық үрдісті ары қарай таңдауға мүмкіндік береді.

Экстракциялау үшін оңтайлы уақытты анықтау

«Шикізат - экстрагент» параметрлерін бекіту мен анықтау үшін ең алдымен экономикалық жағынан да қарастыру қажет, экстрагентті алуға жұмсалатын уақыт пен оның мөлшері туралы сұрақ өзекті саналады [196].

Осылайша, шикізаттан шартты фитопрепаратты максималды алуға қажетті экстракциялаудың оңтайлы уақыты зерттелді, 12 сағат пен 72 сағаттың аралығында болды. Экстракциялау үрдісінің оңтайлы уақытын анықтау нәтижесі кестеде (22) келтірілген.

Кесте 22 – *Echinops L* т. түрлерінің жерүсті бөлігінің экстракциялау үрдісінің оңтайлы уақытын анықтау

Шикізат: экстрагент қатынасы	Температура, °C	Экстракциялау уақыты, сағат	Экстракциялау жиілігі	Экстракциялау нәтижесі, %
<i>Echinops albicaulis</i> жер үсті бөлігі				
1:8	20±5 °C	12 сағат	1	17,60
1:8	20±5 °C	24 сағат	1	19,53
1:8	20±5 °C	48 сағат	1	26,61
1:8	20±5 °C	72 сағат	1	26,63
<i>Echinops transiliensis</i> жер үсті бөлігі				
1:8	20±5 °C	12 сағат	1	13,70
1:8	20±5 °C	24 сағат	1	17,13
1:8	20±5 °C	48 сағат	1	20,14
1:8	20±5 °C	72 сағат	1	21,78

22 - кестеден байқағандай, *Echinops albicaulis* жерүсті бөлігін толық сығындылау 48 сағатта қол жеткізілді (26,61%), ал *Echinops transiliensis* үшін 48 сағатта *Echinops albicaulis* қарағанда заттар шығымы аз және ұстау уақыты созылады, бұл өсімдікке 72 сағат тиімді, бұл өз кезегінде технологиялық үрдісті ұзартады, экстракциялау нәтижесі *Echinops albicaulis* өсімдігіне қарағанда аз болды (21,78%). Сол себепті *Echinops albicaulis* жерүсті бөлігін сығындылау әлдеқайда тиімді.

Экстракциялаудың оңтайлы жиілігін анықтау

Экономикалық көзқарас тұрғысынан маңызды орынды экстракциялау үрдісінің жиілігі алады. ДӨШ құрғақ заттарды оңтайлы бөліп алуға қажетті экстракциялаудың оңтайлы жиілігі анықталды. *Echinops L* т. түрлерінің жерүсті бөлігінің экстрактивті заттар шығуының экстракциялау жиілігіне тәуелділігі бойынша мәліметтер кесте (23) келтірілген.

Кесте 23 – *Echinops L* т. түрлерінің жерүсті бөлігінің экстрактивті заттар шығымының экстракциялау жиілігіне тәуелділігі

Шикізат: экстрагент қатынасы	Температура, °C	Экстракциялау уақыты, сағат	Экстракциялау жиілігі	Экстракциялау нәтижесі, %
<i>Echinops albicaulis</i> жер үсті бөлігі				
1:8	20±5 °C	48 сағат	1	26,09
			2	28,87
			3	28,88
<i>Echinops transiliensis</i> жер үсті бөлігі				
1:8	20±5 °C	72 сағат	1	19,12
			2	22,81
			3	22,82

Осылайша, 23 - кесте мәліметтер бойынша *Echinops albicaulis* жерүсті бөлігінен құрғақ түрде экстракт алуда кешенді ББЗ оңтайлы экстракциялау

шарттары 70% этил спиртінде, «шикізат-экстрагент» компоненттер қатынасы 1:8, 20±5 °С температурада 48 сағат бойы жерүсті бөлігін, 2 - реттік экстракциялау арқылы алу қолайлы болды, экстрактивті заттар шығымы 72 сағаттың өзінде *Echinops transiliensis* жер үсті бөлігінде (22,81%) қарағанда *Echinops albicaulis* жоғарғы көрсеткішке ие болды (28,87%), яғни *Echinops albicaulis* жерүсті бөлігін 2 - реттік экстракциялау тиімді деп қорытындылауға болады.

Экстракциялауға оңтайлы температураны анықтау

Экстрактты алуда маңызды шарттардың бірі экстракция температурасы болып табылады, себебі температура бөлініп алынатын заттардың жылдамдығына әсер етеді. 24 - кестеде *Echinops albicaulis* өсімдігінен жерүсті бөлігіне 48 сағат, экстракциялау үрдісіндегі 5°С, 20°С және 40 °С температурада экстракцияланатын заттардың шығуы көрсетілген.

Echinops L. т. түрлерінің жерүсті бөлігінің әртүрлі температурада экстракцияланатын заттардың шығу нәтижесі кесте (24) келтірілген.

Кесте 24 - *Echinops L.* т. түрлерінің жерүсті бөлігінің 10±5, 20±5 °С, 40±5 °С температурада экстракцияланатын заттардың шығымы

Шикізат: экстрагент қатынасы	Экстракциялау уақыты	Экстракциялау жиілігі	Экстракциялау температурасы	Экстракцияланған заттар үлесі, %
<i>Echinops albicaulis</i> жер үсті бөлігі				
1:8	48 сағат	2	5±5 °С	19,89
			20±5 °С	28,87
			40±5 °С	28,93
<i>Echinops transiliensis</i> жер үсті бөлігі				
1:8	72 сағат	2	5±5 °С	9,78
			20±5 °С	22,81
			40±5 °С	22,93

24 - кестеде экстракциялау температурасын 5 - 40°С-ге көтергендегі экстракцияланатын заттардың шығуы көрсетілген. Мұнда 1:8 қатынасында 48 сағатқа қойылған 2 экстракциялау жиілігінде 20±5 °С пен 40±5 °С температура арасында қойылған экстракцияланған заттар үлесі аса айырмашылық байқалмағандықтан *Echinops albicaulis* өсімдігінің жерүсті бөлігінде оңтайлы температура 20±5 °С құрайды. Бұл тиімді, әрі артық жұмысты талап етпейді. Ал *Echinops transiliensis* жер үсті бөлігі үшін оңтайлы температура 40±5 °С болғанмен экстрактивті заттар шығымы ақсабақ лақсаға қарағанда аз мөлшерді көрсетті. Жоғарыда келтірілген технологиялық зерттеулер нәтижесін салыстырмалы талқылай келе жұмысымыздың келесі үрдісін *Echinops albicaulis* өсімдігінің жерүсті бөлігімен жалғастыруды жөн деп шештік. Өсімдік шикізатынан ББЗ максималды бөлініп алынуы үшін экстракциялау әдісін таңдалды және келесідей әдістер қолданылды: мацерация, перколяция және реперколяция. Мацерация немесе шикізатты бірнеше рет тұндыру фармацевтикалық тәжірибеде кеңінен қолданыс тапқан. Өту ағымына қарай,

жаңа экстрагент экстракцияланып жатқан шикізатқа берілетін, тізбекті үрдістің бірі. Перколяция мен реперколяция үрдістері шикізаттан экстрагенттің қозғалуын қарастыратын экстракциялаудың динамикалық әдісіне жатады. Экстракциялау әдісінің тиімділігін экстрактивті заттар шығымына байланысты анықтадық (кесте 25).

Кесте 25 - Экстракциялау әдісінің экстрактивті заттар шығымына тәуелділігі

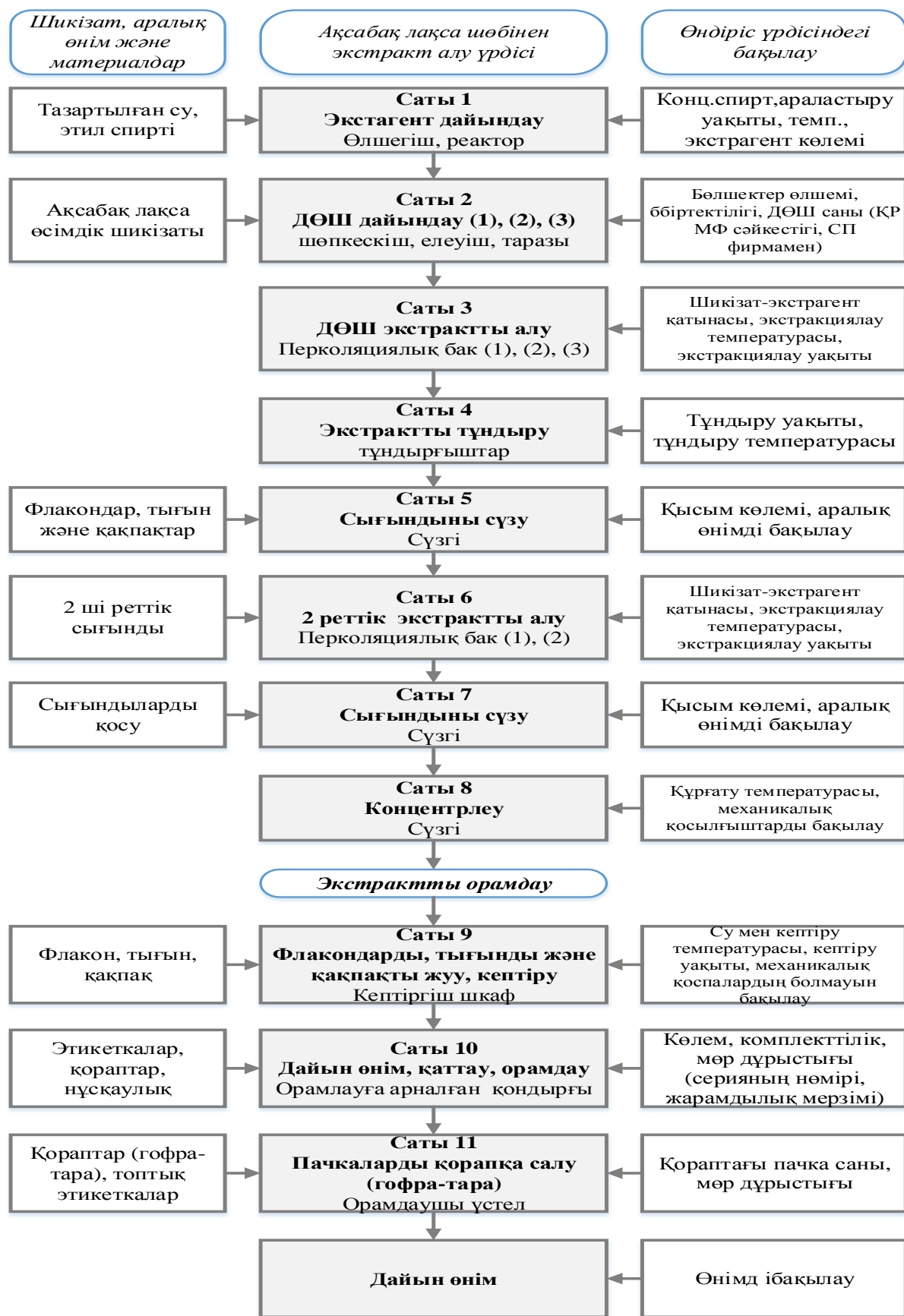
Экстракциялау әдісі	Экстрактивті заттар шығымы, %
Мацерация	28,87
Перколяция	29,52
Реперколяция	27,93

Келтірілген және ұсақталған затты экстракциялау қиын физика - химиялық үрдіс болып табылады. Экстракциялау шартын таңдау кезінде экстрактивті заттар шығымы ескерілді. *Echinops albicaulis* өсімдігі бойынша перколяция әдісінде басым мөлшерде болғандықтан осы әдісті жұмыс үрдісіне жалғастырамыз. Экстракциялау үрдісі: оңтайлы уақыты – 48 сағат; температура 20 ± 5 °С, экстрагент шикізат қатынасы 1:8, экстракцияланған заттар үлесі $28,93 \pm 2$ %, экстракциялау әдісі – перколяция.

4.1.1 Ақсабақ лакса (*Echinops albicaulis*) құрғақ экстракт алу технологиясы

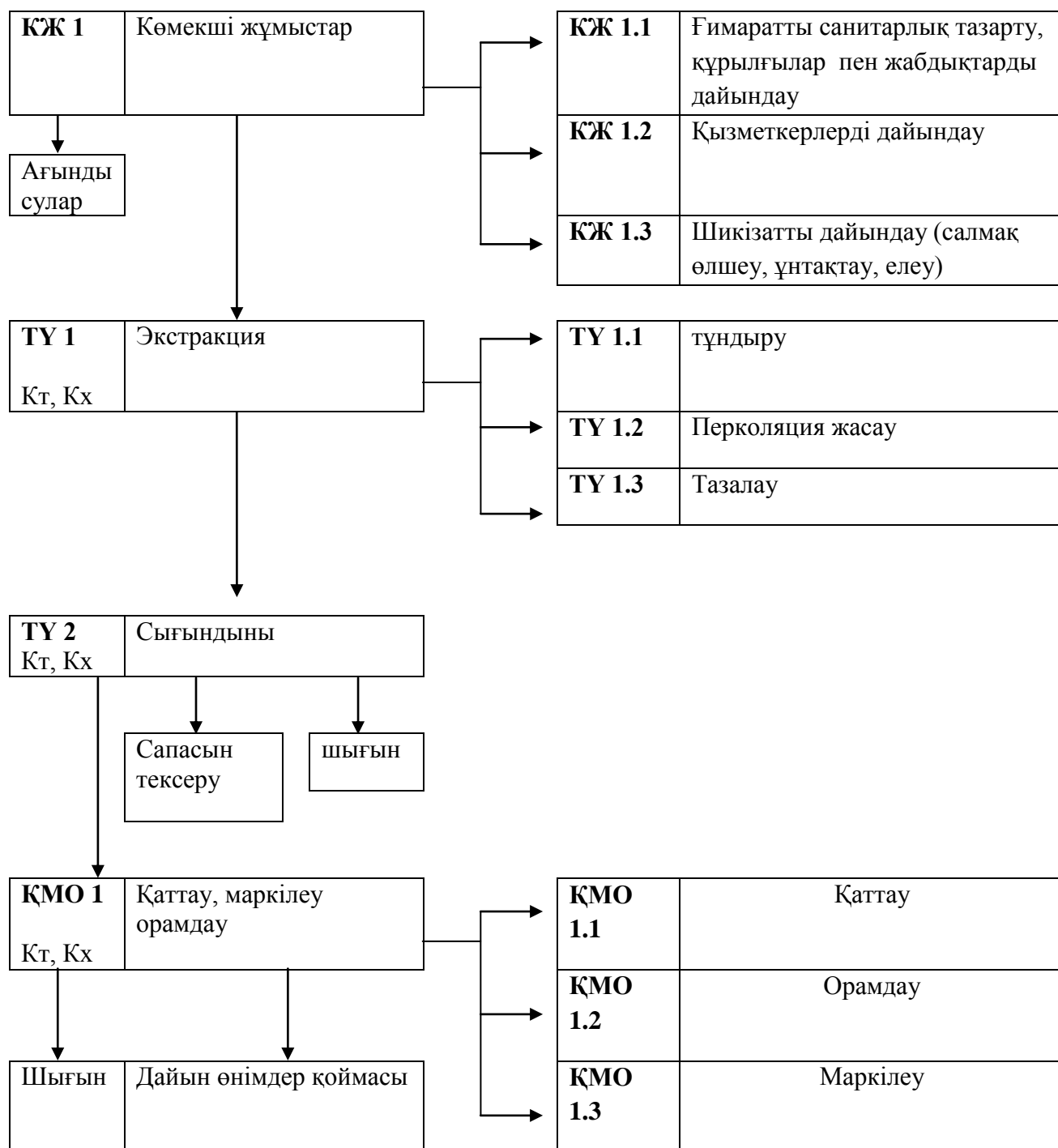
Ақсабақ лакса құрғақ экстракт алудың технологиялық сызбасы келесідей этаптарды құрайды: өсімдік шикізатынан ББЗ экстракциялау, сүзу, қоюлату және келтіру. Осындай негізгі үрдіспен жоғарыды келтірілгендей технологиялық параметрлерден (шикізат-экстрагент қатынасы, оңтайлы уақыт, температура және жиілігі) ескере отырып 70% этил спиртінде құрғақ қалдық түріндегі экстракт алынды, «шикізат-экстрагент» қатынасы 1:8 болатын, ақсабақ лакса өсімдік шикізатының жерүсті бөлігін 48 сағат бойы бөлме температурасында (20 ± 0 °С) жүргізілді. Ақсабақ лакса шикізатынан құрғақ экстракт алудың технологиялық схемасы 11 сатыдан тұрады, өндіріс үстіндегі бақылау әр үрдіс сайын қадағаланып тұру керек.

Технологиялық сызба нұсқасы келесі сурет (25) келтірілген.



Сурет- 25 Ақсабақ лакса шикізатынан құрғақ экстракт алудың технологиялық схемасы

Алынған экстракт тұтқыр, қою масса, күнгірт жасыл түсті, арнайы өзіне тән иісі бар, ащы дәмі бар. Қою экстракт хлороформда және метанолда жақсы ериді. Төменде ақсаба лақсадан экстракт әзірлеудің өндірістік сызбанұсқасы (сурет 26) және өндірістік - технологиялық үрдіс тізімі келтірілген.



Сурет 26 - Ақсаба лақсадан экстракт әзірлеудің өндірістік технология сызбанұсқасы

4.1.2 Өндірістік - технологиялық үрдіс тізімі

КЖ 1 Көмекші жұмыстар.

К.Ж 1.1 Өндірістік объектілерді дайындау. Жабдықтар мен жабдықтарды дайындау:

Микробтық ластануды бақылау. Өнімдердің микробтық ластануын болдырмау үшін технологиялық үрдісте өнімдерді микрофлорамен ластану мүмкіндігін шектейтін жағдайларды тексеру. Еденнен, жұмыс үстелінен, қызметкерлердің жуынатын жерінен және т.б. сынамалар алынып, микробиологиялық зерттеуге тапсырылады.

Құрылғыларды өңдеу.

Үрдіске қатысатын құрылғылар мен қондырғылар сутек асқын тотығының 3% ерітіндісімен жуылып, дезинфекцияланған соң, таза сумен шайылады. Қондырғылардың іске жарамдылығы тексеріледі.

Бөлме ауасы мен ауа құбырларын дайындау.

Бөлменің ауасы екі сатыда тазартылады. Қыс кезінде ауа қосымша жылытып беріледі. Фильтрлеуші камералар дезинфекциялаушы ерітінділермен жуылады.

КЖ.1.2 Кадрларды, киімді, шикізатты және тазартылған суды дайындау

Кадрларды жұмысқа дайындау: Кадрларды жұмысқа дайындау МЕМСТ Р 52249-2004 және МЕМСТ МУ 42-1-11-93 сәйкес жүзеге асырылады «Кадрларды жұмысқа дайындау». Шкафта қызметкерлер сыртқы киімін алып, өтпелі киім мен аяқ киімді киетін санитарлық бақылау-өткізу пункттерінің бөлмелеріне барады. Санитарлық бақылау бөлмелері қызметкерлері үй-жайда шкафтарда оны орналастыру, өтпелі киім жояды және мынадай: боскиім – күртеше - шалбар - шұлықтар - аяқ киім тәртіппен қорғаныш киім киеді Әрі қарай, қызметкерлер қажет болған жағдайда және душ қабылдауға диспенсерден орнату дезинфекциялық ерітіндісімен қолын емдеуге және жұмыс орнына барып, кептіргіштер, сабынмен және сумен шынтақ қолдарын жуып шайып, құрғақ болуы тиіс.

Технологиялық киімді дайындау: Технологиялық киім ластанған кезде ауыстырады, бірақ кемінде аптасына бір рет. Жуынар алдында, жөндеу және тозу қажеттілігін анықтау үшін технологиялық киім тексеріледі. Технологиялық киімді дайындау МЕМСТ Р 52249-2004 және МС 42-1-12-93 сәйкес жүргізіледі. Киім бөлек бөлмеде жуылады. Оны қақпақтармен жабылған контейнерлерде өткізеді. Киімді автоматты түрде кір жуғыш машинада жуады, жуудан кейін, алдымен жылы, сосын суық сумен және тазартылған сумен шаяды. Кептірілген киімдер ыстық үтікпен үтіктеледі.

Дезинфекциялағыш заттарды дайындау.

Дезинфекциялағыш ерітінділер ретінде қолданылатын заттар:

- 0.5% жуғыш зат қосылған 3% сутегі асқын тотығы ерітіндісі;
- хлорамин Б - ның 1% ерітіндісі;
- дегминнің 1% ерітіндісі.

Тазартылған суды дайындау: Тазартылған су кері осмостың қолданылуына негізделген ELETTRACQUA (Италия) қондырғысынан алынған. Қондырғы кері

осмос сүзгі арқылы 20 микронға және 5 мкм сүзгілер, және темір жою сүзгілер марганец жою, екі автоматты жұмсартқыш «V.E./100», екі деңгейлік фильтрация жүйесі және тарату ілгек арқылы сүзу арқылы жүйе алдын ала тазалау бар. Санитарлы режимдер мен сақтау сыйымдылығы жалпы талаптар бойынша қадағаланады.

КЖ 1.3 Шикізатты дайындау: (салмақ, ұнтақтау, сіңіру). Шикізатты орамынан алып, жуып, сүртеді. Ауытқулары бар шикізат алынып тасталынады. Дайындаған шикізат экстракторға жүктеледі.

ТҮ1. Экстракция.

ТО-1.1 операциясы. 70% этил спиртінің дайындауы.

1.1. Этил спиртінің 70% -ын 100 кг, 67,82 кг 96% этил спирті мен 34,170 кг су мөлшерінде өндіру. Этил спирті реактордағы бөліктерде 70% дайындалған. Бөлшектелген этил спиртінің әрбір бөлігі мұқият араласады және бақылау мастері алынған алкогольдің алкоголь концентрациясын анықтайды. Жүктелген алкоголь мен судың концентрациясы журналдардағы бақылаушы шебері арқылы жазылады.

ТП-1.2 операциясы. Экстракциялау.

1.2. Тұнбаны дайындау тұндарғышта жасалады, оның төменгі бөлігінде белдеуі мен қалың шоқтығы орналасқан. Содан кейін ұсақталған шикізат 18,5 кг мөлшерінде тұндырғышқа жүктеледі.

70% этил спирті «айна» пайда болғанға дейін тұндырғышқа құйылады. Күту 24 сағат бойы жалғасады. Күннің соңында сығындылардың бірінші бөлігі дайын өнімнің жалпы салмағының шамамен төрттен бірін құрайтын жинаққа түседі.

Перколятор алғашқы айналымнан кейін «айна» пайда болғанға дейін жаңа экстрактормен жүктеледі. 1-1,5 сағаттан кейін тұнбаның екінші тұнбасы бірдей көлемде шығарылады. Сонымен қатар, тағы екі рет алынады. Соңғы жағдайда сұйықтық толығымен ағызылады және барлығын мұқият араластырады.

ТО-1.3 Тұндару операциясы.

1.3. 100 кг мөлшеріндегі алынған сығынды екі күн ішінде 20 ± 5 °C температурасында ұстайды.

ТО-1.4 операциясы. Сүзу.

1.4. Сығындысы шұңқырға созылған мақта матасымен қос қабатты қабат арқылы сүзіледі. Сүзілген сығынды жинаққа құйылады.

ТО-1.5 операциясы. Спиртті қалпына келтіру.

Этил спиртінің қалпына келтіру үшін бір тәулік су құйып, содан кейін қабылдағышқа жинап, орта сынамананы құрамын анықтау үшін зертханаға жіберіледі.

ТҮ. 2. Кептіру.

Экстракты 40 °C аспайтын ауа ағынымен үрлеп кептіреді. Нәтижесінде, ашық қоңыр түсті ұнтақ алынады.

УМО 1 Қаттау, орамдау және маркілеу

УМО 1.1 Қаттау. Сығындысы 1 кг сыйымдылығы бар полимерлі тығыз ыдысқа қатталалады.

УМО 1.2 Орамдау. 1 кг-ға тығыз полимерлі құдықтарда, ҚР МЕМСТ 51958-2010 стандартына сәйкес және СР ҚР 226-2000 типографиялық әдіске сәйкес

жапсырма жапсырылады және тасымалдауорамы МЕМСТ 17768-90 сәйкес болады.

УМО 1.3 Маркілеу Жапсырмаларда мемлекеттік және орыс тілдеріндегі банктер өндіруші ел, сауда белгісі, сауда атауы, дәрілік формасы, қаптаманың мазмұны, сақтау шарттары, «Радиациялық бақылаудан өткен өнімдер», сериялық нөмір, шығарылған күні және жарамдылық мерзімі көрсетіледі. МЕМСТ 14192-986 сәйкес тасымалдау орамдары белгіленеді.

4.1.3 Құрғақ экстракт алудың техника – экономикалық негіздемесі және аппараттық сызбасы

Барлық алынған нәтижелердің негізінде экстракт алу технологиялық сызбасы жасалып, фитопрепаратты алудың материалдық балансы және өндірістік жабдық схемасы құрастырылды.

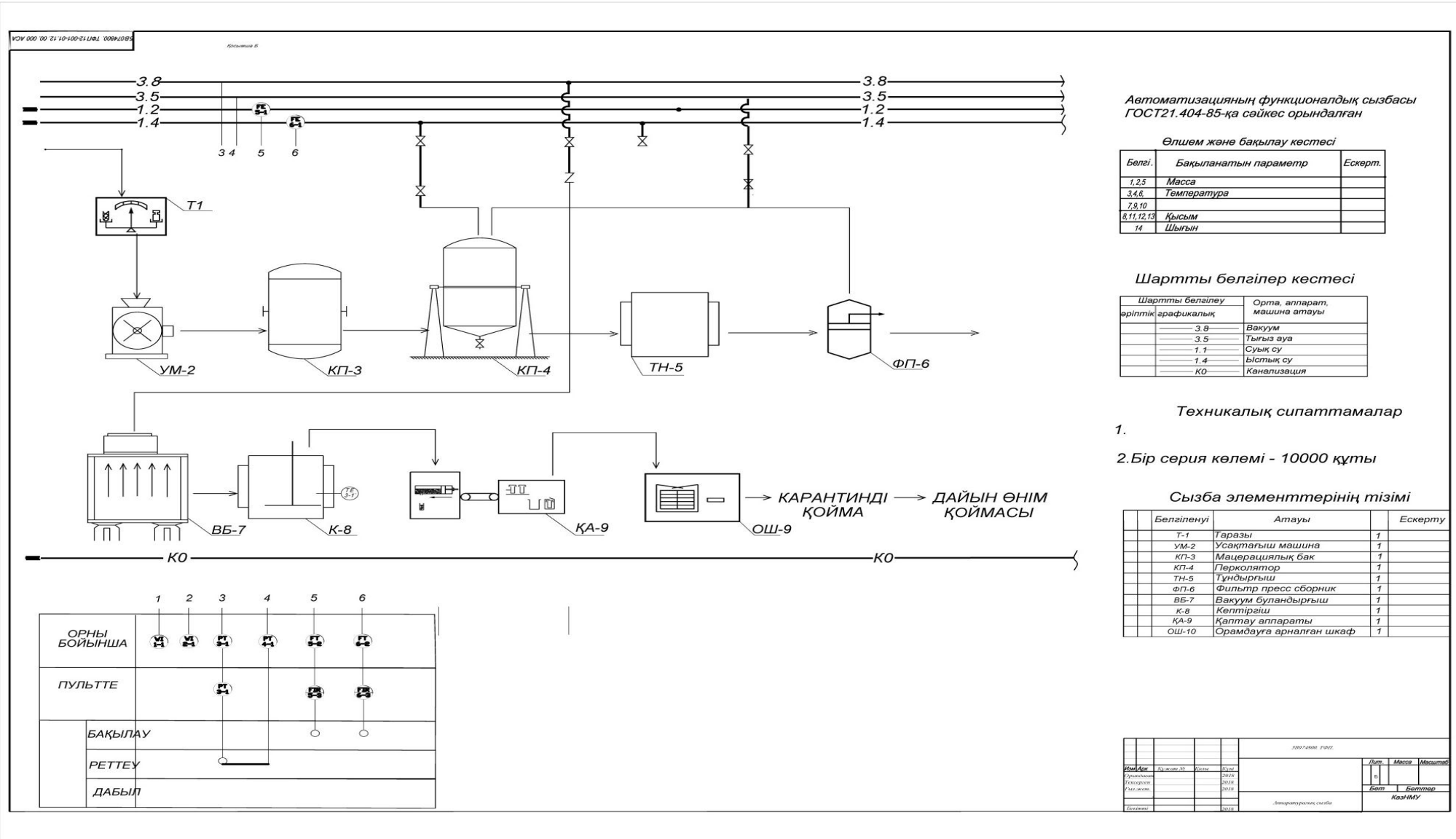
Құрастырылған материалдық баланстың мәліметтері 26 кестеде келтірілген және 27 суретте ақсабақ лақсаның өсімдігінің жерүсті бөлігінен алынған экстракттың өндірістік жабдық сызбасы және жабдықтарды нақтылау жобасы 78 беттегі суретте (27) сипатталған.

Кесте 26 – жерүсті бөлігінен шартты препаратты экстракциялау үрдісінің материалдық балансы

Кіріс		Шығыс	
Шикізат пен реагенттердің атауы	Мөлшері, кг	Соңғы өнімнің, қалдықтың және шығынның мөлшері	Мөлшері, кг
<i>Echinops albicaulis</i> өсімдігінің жерүсті бөлігі	0,1	<i>Echinops albicaulis</i> өсімдігінің құрғақ қалдығы	0,024
Этил спирті, 70 %	100%-дық спиртке есептегенде	<i>Echinops albicaulis</i> өсімдігінің 70 %-спирттік шығындысы	100%-дық спирт
	0,822		0,653
Дистилденген су	0,822	Шығын (су+шрот)	1,067
Барлығы:	1,744	Барлығы:	1,744
Сығындыланатын заттардың шығуы: $X=(0,024+0,653)/1,744*100 \%=38,8 \%$			

$$(70 \% C_2H_5OH)=0,9538 \text{ г/см}^3$$

$$(70 \% C_2H_5OH)=3*500=1500 \text{ мл}$$



Автоматизацияның функционалдық сызбасы
ГОСТ 21.404-85-қа сәйкес орындалған

Өлшем және бақылау кестесі

Белгі.	Бақыланатын параметр	Ескерт.
1,2,5	Масса	
3,4,6	Температура	
7,9,10	Қысым	
14	Шығын	

Шартты белгілер кестесі

Шартты белгілеу өріттік графикалық	Орта, аппарат, машина атауы
3.8	Вакуум
3.5	Тығыз ауа
1.1	Сұйық су
1.4	Ыстық су
К0	Канализация

Техникалық сипаттамалар

- 1.
2. Бір серия көлемі - 10000 құты

Сызба элементтерінің тізімі

Белгіленуі	Атауы	Ескерту
Т-1	Таразы	1
УМ-2	Усақтағыш машина	1
КП-3	Мацерациялық бак	1
КП-4	Перколятор	1
ТН-5	Тундырғыш	1
ФП-6	Фильтр пресс сборник	1
ВВ-7	Вакуум буландырғыш	1
К-8	Келтіргіш	1
ҚА-9	Қалтау аппараты	1
ОШ-10	Орамдауға арналған шкаф	1

Сурет 27 - Өндірістік жабдық схемасы және жабдықтарды нақтылау жобасы

4.1.4 Ақсабақ лакса экстрактының сапа спецификациясын құрастыру және стандарттау

Ақсабақ лакса дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды перколяция әдісімен Алматы қаласындағы «Фито - Аромат» ЖШС өнеркәсінде жүзеге асырылды және ҚР заңнамасына сәйкес ҚР МФ қолданыстағы басылым 754 бұйрық жобасымен АНҚ әзірленді (Тіркеме Г)

4.1.5 Ақсабақ лакса экстрактының тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау

Дәрілік препараттарды сақтау кезінде олар өзінің ерекше қасиеттерін сақтап қалуы мақсатында дәрілік препараттардың сапалылығына қойылатын талаптардың бірі экстаркттың тұрақтылығы зерттелді. Зерттеу негізінен белгілі бір уақыт аралығында олардың қасиеттерін сапалық көрсеткіштерін бағалау арқылы жүргізілді. Тұрақтылықты зерттеу жағдайы: 25 ± 2 °С, температурасында, қалыпты ылғалдылық (RH) (60 ± 5) %. Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ай. Экстрактының тұрақтылығын зерттеу «Фито - Аромат» ЖШС - нен алынған үш тәжірибе-өндірістік сериялар арқылы жүргізілді. Физика-химиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған көрсеткіш кешендірін қамтитын тұрақтылықты анықтау нәтижелері көрсетілді. Сапа көрсеткіштері: сипаттамасы, идентификация, сапалық анықтау, орташа масса, микробиологиялық тазалық, белсенді заттардың құрамы. Сонымен, сақтау кезінде сапалық көрсеткіштерінде қандай да бір өзгерістер байқалмады. Екі жыл аралығында 25 ± 2 °С температурада және тиісті ылғалдылық 60 ± 5 % болған жағдайда ақсабақ лакса экстракты зерттеу кезеңінде тұрақтылық көрсетті.

Төртінші бөлім бойынша тұжырым

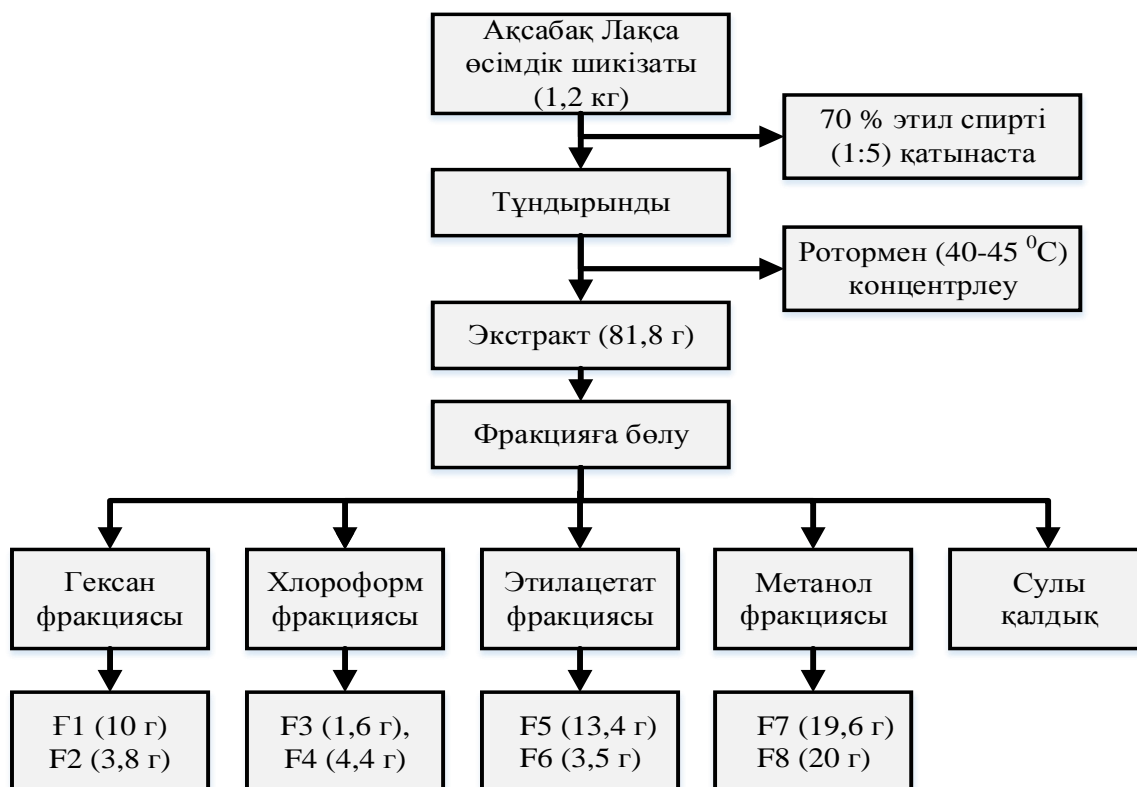
Экстракциялауды 70 %-дық этил спиртімен, «шикізат-экстрагенттің» 1:8 қатынасында, 48 сағат бойы, $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ температурада жүргізеді. Ары қарай сүзгілеуді вакуумдық-суағынды насостың көмегімен, сығындыны қойылту үшін роторлы буландырғыш қолданылды, ал шартты препараттың құрғақ концентратын алынған барлық нәтижелердің негізінде шартты препараттың технологиялық сызбасы жасалып, фитопрепаратты алудың материалдық балансы құрастырылды. Зерттеу нәтижелері бойынша тәжірибелік өндіріс регламент жасалынды. Тәжірибелік өндіріс регламентте өндірістік жабдық схемасы және жабдықтарды нақтылау жобасы айқын талқыланған (қосымша Д)

5 ECHINOPS ALBICAULIS ЭКСТРАКТЫН ФРАКЦИЯЛАУ ЖӘНЕ БЕЛСЕНДІ СУБСТАНЦИЯЛАРДЫ БӨЛІП АЛУ

ББЗ бөліп алу және жеке заттардың құрылысын анықтау және талдау жұмыстары табиғи өнімдерді Ұлттық зерттеу орталықтың базасында (NCNPR, АҚШ, Миссисипи штаты, Оксфорд қаласы) жасалды. Нәтижесінде *Echinops albicaulis* өсімдігінің жерүсті бөлігінен 11 таза зат бөлініп алынды [197].

5.1 Ақсабақ лақса құрғақ экстрактын фракцияларға бөлу

Ақсабақ лақса өсімдігінің кептірілген және ұсақталған жерүсті бөліктерін (1,2 кг) бөлме температурасында 70% этил спиртімен (4л х 3) 48 сағат перколяцияланды. Біріктірілген сулы спиртті экстрактты төмен қысымда қарақоныр түсті тұтқыр қалдыққа дейін концентрлеп (81,8 г), одан соң VLC да сұйық – сұйықты экстракциялау әдісі арқылы адсорбент ретінде силикагельді қолдана отырып, құрғатылған экстракты аз мөлшерде силикагельмен араластырып, аз элюирлейтін ерітінді қосып, оны жақсылап кептірдік, сорбент толтырылған колонкаға жұқа қабаттап зерттелетін үлгіні салып; бөлуді вакуумды немесе үрдісті тездетуге қысымды пайдалана отырып полярлығы аз еріткіштерден бастап (Гексан) полярлығы жоғары еріткішке (метанол) ауыстыра отырып сұйық – сұйықты экстракциялау әдісі арқылы фракцияларға бөлдік. ЖҚХ- дағы R_f көрсеткіштері бірдей фракцияларды біріктіріп, концентрледік. Нәтижесінде жалпы 8 (F1-F8) фракциялар бөлініп алынды. ББЗ бөліп алудың біріншілік сығыныларын сызбасы (сурет 28) жасалды.

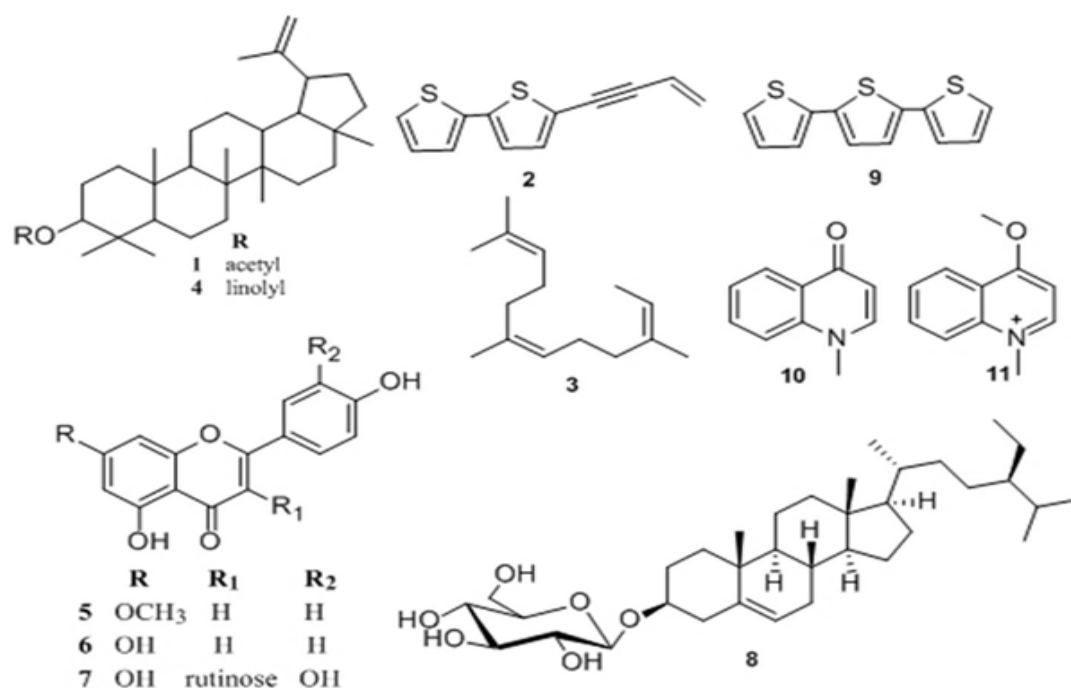


Сурет 28 - *Echinops albicaulis* өсімдігінің біріншілік сығыныларын алу сызбасы

Үрдісте экстрактты 20 л. 100% гексанмен екі қайтара элюирлеп, алғашқы

ерітінді түссіз болғандықтан, келесі 20 л. (Гексан:DXM, 1:1) ерітіндісімен элюирледік, **F1** (10 г) **F2** (3,8 гр) фракциялары алынды, элюенттер қатынасын полярлығы өсу ретіне қарай: 10 л. 100 % DXM ерітіндісімен үш қайтара жуып **F3** (1,6 г) және **F4** (4,4 гр) фракциялар алынды, ары қарай, DXM-ЭтАц (1:1) элюирленген **F5** (13,4 г) фракциясы алынды, келесі үрдісте дәл 20 л. мөлшердегі 100 % этилацетат ертіндісімен жуып **F6** (3,5 г) фракциясы және ЭтАц:MeOH (1:1) элюирленген **F7** (19,6 г) алынды. Соңғы үрдіс 3 қайтара 20 л. 100 % метанолмен шайып **F8** (20 г) фракциясы алынды.

F1 фракциясын (3,8 г), колонаны хроматографияға адсорбент ретінде силикагельді қолдана отырып хроматографияланды және гексан-DXM (9:1) элюент ретінде полярлығы өсу ретіне қарай келесі қосылыстарды, яғни компоненттер: **1) лупеол ацетаты** (42 мг), **2) 3-О-ацетил лупеол** (19,5 мг), ал F2-А фракциясын (1,6 г) силикагельді адсорбент ретінде пайдаланып элюент ретінде 6:4 қатынасына (гексан:DXM) пайдаланып **3) эфир 3-О-линоленацетат** (21,2 мг) заты алынды. (DXM:ЭтАц) 1:1 элюирленген F4 - А фракциясын (1,6 г) **4) сесквитерпен (6 мг)** қосылысын түзетіндей гексан:DXM градиент жүйесін қолдана силикагелде хроматографияланды, негізгі екі F4-А (2,6 г) және F4-В (1,4 г) фракцияларды алу үшін элюент ретінде (6:4 қатынаста Гексан:ЭтАц) қолдана отырып сефадексте фракционирленді. **5) Апигенин (7,5 мг)** қосылысын алу үшін F4 - А фракциясы тазартылды, F4-В фракциясы адсорбент ретінде силикагельді қолдана отырып қосымша колонкалы хроматографпен хроматографияланды және DCM:ЭтАц (6:4) қозғалмалы фаза ретінде пайдаланылып **6) 7-О-метоксиапигенин (3,5 мг)** және **7) Цереброзид (3,2 мг)** қосылыстары бөлініп алынды. ЭтАц элюирленген F5 (3,5 г) фракцияны колонкада (Селика) (15:8:4:1 ЭтАц:DXM:MeOH:H₂O) қатыныста элюирлеп **Рутин (9,2 мг)** бөлініп алынды. Келесі фракционирлеу қаратпалы фаза ретінде вакуумды сұйық хроматография VLC (Вакуумды сұйық хроматография) қолданып, H₂O:ацетон градиент қоспасымен элюирленді, соның нәтижесінде F5-А-F5-D субфракциялары алынды. 40% ацетонмен элюирленген F6 - В (0,8г), фракциясы силикагелде хроматографирленді, **8) Стероидты глюкозид (бета стирол 3-О-гликопиринозид (23,7 мг)** түзе отырып элюент ретінде 9:1 қатынасында (DXM:MeOH) ерітіндісінде алынды. 80% ацетонмен элюирленген F6-D (1,6 г) фракциясын силикагелде колонкалы хроматографияда және полярлығының өсу ретіне қарай **9) глицерол (4,9 мг)** қосылыстарды ала отырып DXM:MeOH элюирледік. ЭтАц:MeOH (1:1) элюирленген F7 (19,6 г) фракцияны элюент ретінде алюминий тотығын DXM:MeOH қоса қолдана отырып **10) эхинорин (257 мг)** және **11) эхинопсин (205 мг)** бөлініп алынды. Нәтижесінде хроматографиялық зерттеулерден кейін лақса өсімдігінен 11 компоненттер бөлініп алынды (сурет 29).



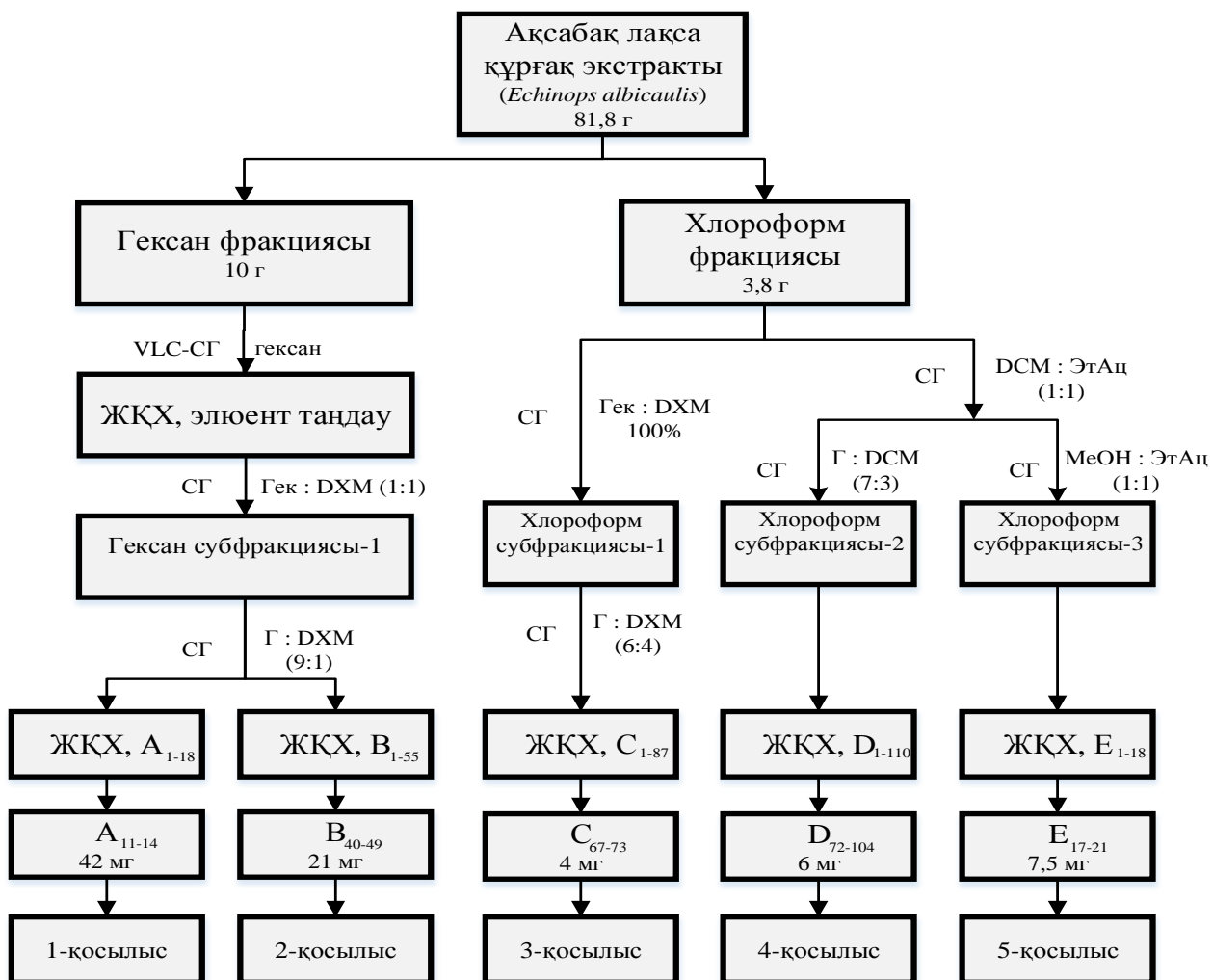
Сурет 29 - Ақсабақ лақса экстрактан бөлініп алынған заттар

5.1.1 Ақсабақ лақса құрғақ экстрактының гексан фракциясынан алынған қосылыстарды талдау

Ақсабақ лақса өсімдігінен алынған гексан фракциясынан колонкалы хроматограмма әдісі бойынша ББЗ бөліп алу: біріншілік фракцияны F1(10 г) алынған экстрактан F1 А субфракциясын (3,8 г), колонкалы хроматографияға адсорбент ретінде силикагельді қолдана отырып хроматографияланды және гексан:DXM (9:1) элюент ретінде полярлығы өсу ретіне қарай келесі қосылыстарды: **1) лупеол ацетаты** (42 мг), **2) 3-О-ацетил линоленеат** (19,5 мг) бөлініп алынды Сызбанұсқасы сурет (27) сипатталған.

Сонымен қатар алынған лупеол ацетат қосылысы мен 3-О-ацетил лупеол қосылысының ЯМР спектрлерін талданды. Құрамдас бөліктердің құрылыстары Varian Mercury 400 МГц ЯМР (АҚШ) спектрометры арқылы 400 (¹H) және 100 МГц (¹³C), индивидуалдылықтары Waters 2695 ЖЭСХ Phenomenex C18 колонкасын қолдану арқылы анықталды.

Ақсабақ лақсадан бөлініп алынған бірінші қосылыстың ЖҚХ құрылымдық формуласы және химиялық құрамы келтірілген (сурет 31).

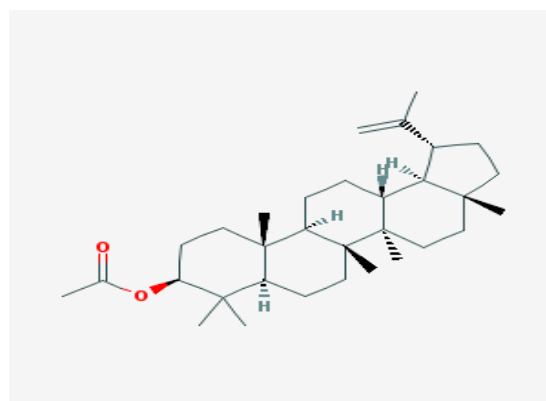


Сурет 30 - *Echinops albicaulis* шөбінің гексан және хлороформ фракцияларының қосылыстарын бөлу сызбанұсқасы

Бірінші қосылыс Лупеол ацетаттың идентификациясы (F1 -LK 1-1)

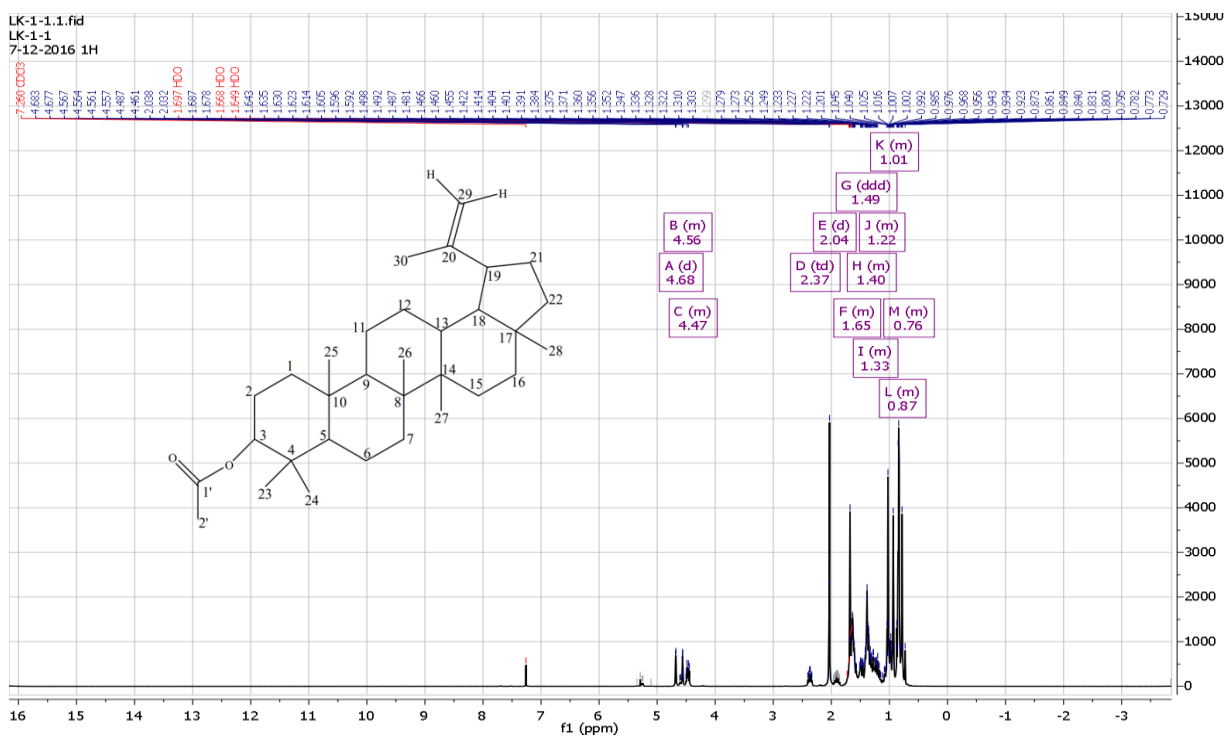


Лупеол ацетаттың жұқа қабатты хроматограмма идентификациясы



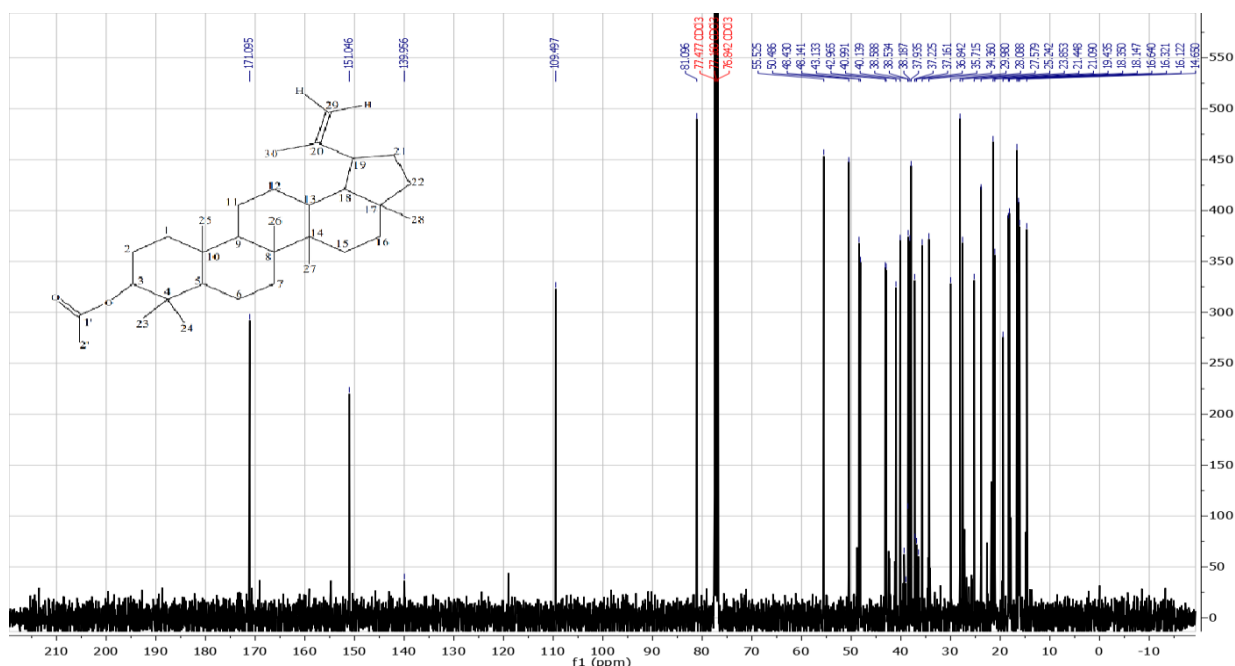
Брутто формуласы $C_{32}H_{52}O_2$
Молекулалық салмағы (MW) 468.77

Сурет 31 - Лупеол ацетаттың (1) жұқа қабатты хроматограммасы және құрылымдық формуласы



Сурет 32 - Лупеол ацетаттың ¹H ЯМР спектрі (400 МГц, дейтерийленген хлороформ-d)

(1-қосылыс C₃₂H₅₂O₂) ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.68 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 1H), 2.37 (td, J = 11.0, 5.9 Гц, 1H), 2.04 (d, J = 2.3 Гц, 3H), 1.71 – 1.53 (m, 10H), 1.49 (ddd, J = 12.8, 7.0, 2.7 Гц, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 4H), 1.38 – 1.25 (m, 6H), 1.25 – 1.16 (m, 2H), 1.16 – 0.94 (m, 9H), 0.94 – 0.82 (m, 12H), 0.82 – 0.70 (m, 5H).



Сурет 33 - Лупеол ацетаттың ¹³C ЯМР спектрі (101 МГц, CDCl₃)

(1-қосылыс C₃₂H₅₂O₂) ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 171.10, 151.05, 139.96, 109.50, 81.10, 77.48, 77.16, 76.84, 55.52, 50.49, 48.43, 48.14, 43.13, 42.97, 40.99, 40.14, 39.35, 39.01, 38.59, 38.53, 38.19, 37.93, 37.23, 37.16, 36.84, 36.46, 35.71, 34.36, 29.98, 28.09, 27.58, 25.24, 23.85, 21.45, 21.09, 19.43, 18.35, 18.15, 16.64, 16.32, 16.12, 14.65.

Протондық спектр ЯМР химиялық құрылымда бар протондарды идентификациялау үшін пайдаланылады. Лупеол ацетаттың ЯМР ¹H және ¹³C спектрін талдауда зерттеуден алынған ¹³C ЯМР, ¹H ЯМР ppm мәліметтері Edimealem Agidew (2013) [198], Аумен Вен нейма (2017) [199] авторларының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 27).

Кесте 27 - Лупеол ацетаттың ЯМР ¹H және ¹³C спектрін талдау

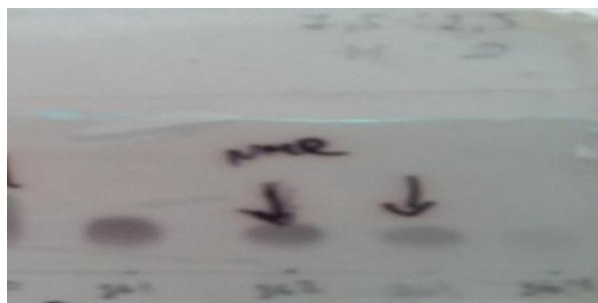
Атом	¹³ C ЯМР		¹ H ЯМР				
	Agidew 2013	Зерттеуден алынған мәліметтер	*Аумен 2017		Мульти плет	Зерттеуден алынған мәліметтер	
			4	5		6	7
	ppm	ppm	ppm	Ж, Гц		ppm	Ж, Гц
C-1	38,396	38,59	1,51 1,72		m	1,51	
C-2	23,734	23,85	1,5 1,7		m	1,69	
C-3	81,003	81,10	4,48	10,5 6,6	m	1,5	
C-4	37,821	37,93	-	-	-	-	-
C-5	55,387	55,52	0,7		m	4,47	
C-6	18,222	18,35	1,44 1,53		m	1,45 1,52	
C-7	34,214	34,36	1,25 1,49		ddd	1,25 1,49	2,67 7,00 12,81
C-8	40,857	40,99	-	-	-	-	-
C-9	50,348	50,49	1,3		m	1,3	
C-10	37,098	37,16	-	-	-	-	-
C-11	20,956	21,09	1,25 1,47		m	1,25 1,47	
C-12	25,098	25,24	1,51 1,61		m	1,51 1,61	
C-13	38,047	38,19	1,63		m	1,63	
C-14	42,840	42,97	-	-	-	-	-
C-15	27,446	27,58	1,13 1,41		m	1,14 1,41	

27 – кестенің жалғасы

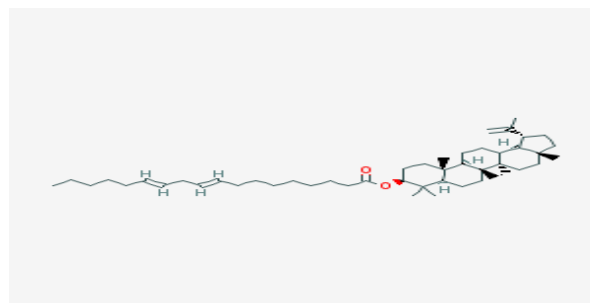
1	2	3	4	5	6	7	8
C-16	35,583	35,71	1,42 1,56		m	1,42 1,57	
C-17	43,023	43,13	-	-	-	-	-
C-18	48,033	48,14	1,56		m	1,57	
C-19	48,290	48,43	2,38	11,5 5,7	td	2,38	11,0 5,9
C-20	151,021	151,05	-	-	-	-	-
C-21	29,845	29,98	0,88 1,08		m	0,87 1,09	
C-22	40,019	40,14	1,33 1,46		m	1,33 1,46	
C-23	27,972	28,09	0,88		m	1,01	
C-24	15,995	16,12	0,84		m	0,956	
C-25	16,216	16,32	0,84		m	1,4	
C-26	16,531	16,64	1,03		m	0,87	
C-27	14,528	14,65	0,94		m	0,76	
C-28	18,030	18,15	0,76		m	1,33	
C-29	109,376	109,50	4,57 4,71	2,2	m	4,57	
C-30	19,3*	19,43	1,68		m	1,65	
C-1'	171,083	171,10	-	-	-	-	-
C-2'	21,385	21,45	2,28		d	4,68 4,56 4,47	2,5

* Edimealem Agidew 2013 ж.[198], *Аумен Бен нејма 2017 ж. [199]

Екінші қосылыс - лупеол линолеаттың идентификациясы (F2 LK-1-362)

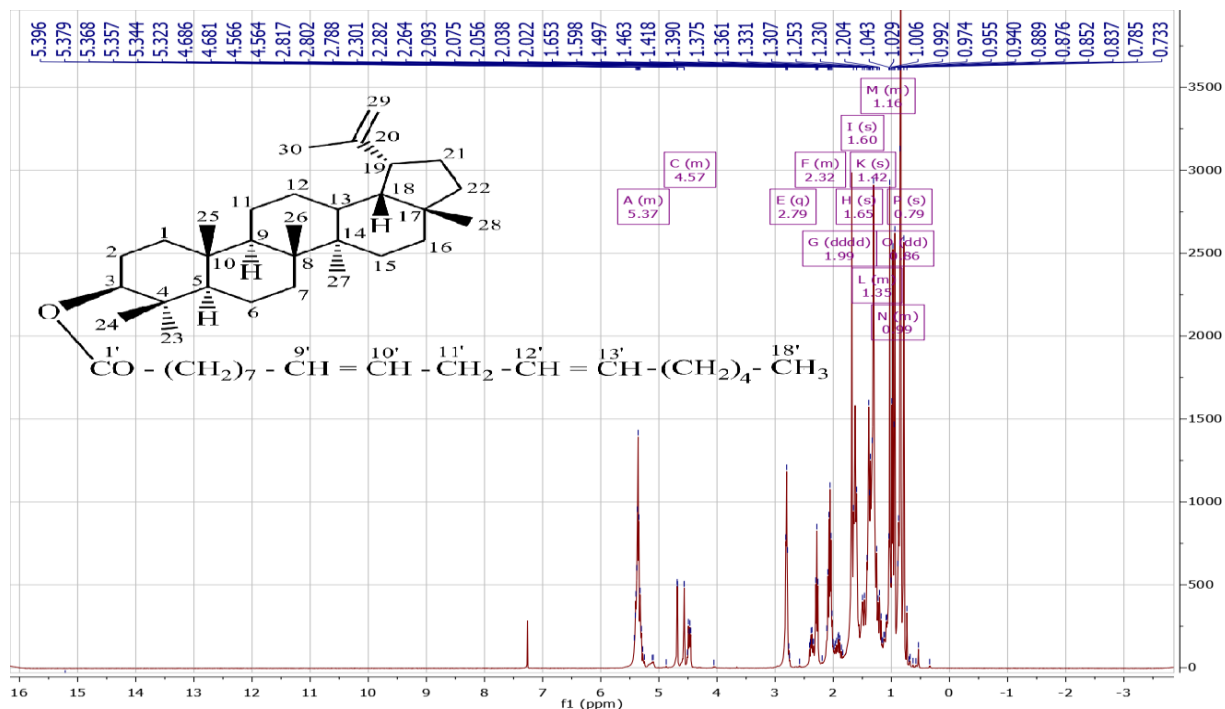


Лупеол линолеаттың жұқа қабатты
хроматограмма идентификациясы



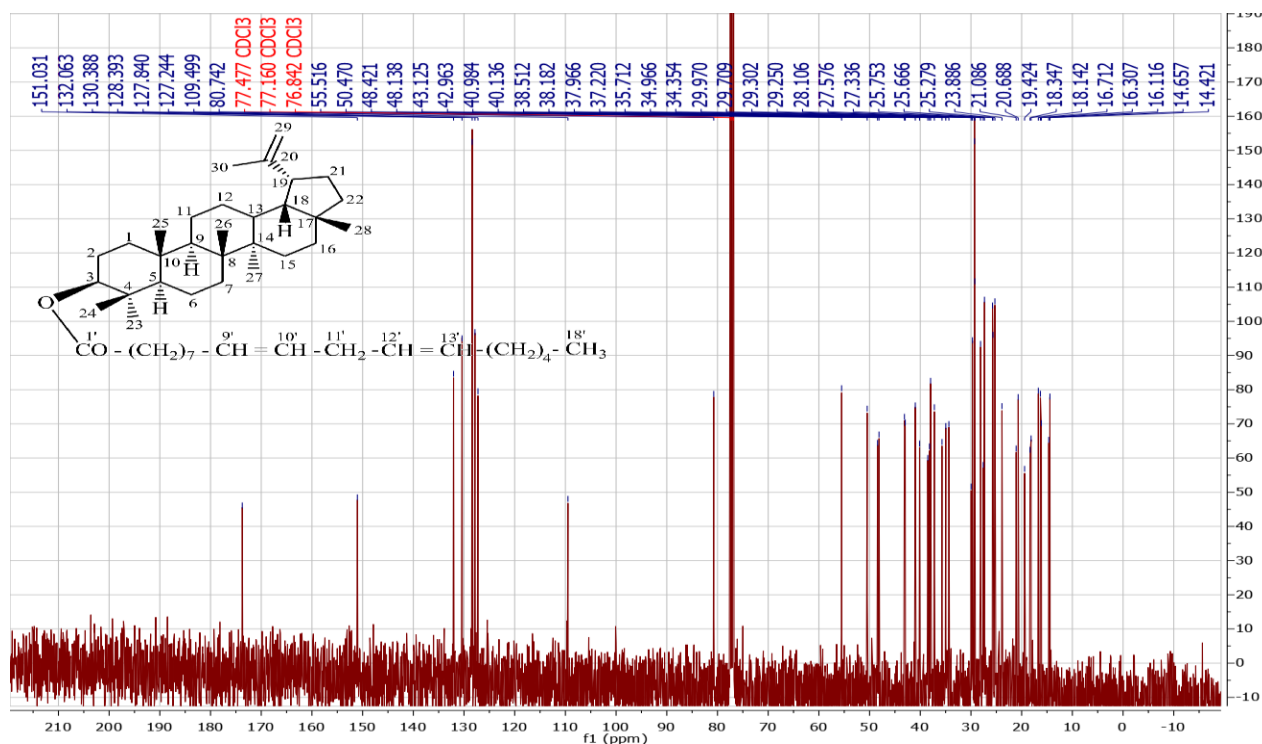
Брутто формуласы $C_{48}H_{80}O_2$
молекулалық массасы 689.166 g/mol

Сурет 34 - Лупеол линолеат (2) қосылысының жұқа қабатты хроматограммасы және құрылымдық формуласы



Сурет 35 - Лупеол линолеат ^{13}C ЯМР спектрі (400 МГц, деутерирленген CDCl_3)

(2 қосылыс $\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{O}_2$) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.45 – 5.26 (m, 3H), 4.59 – 4.54 (m, 0H), 2.79 (q, $J = 8.8, 7.3$ Гц, 2H), 2.43 – 2.24 (m, 1H), 1.99 (dddd, $J = 57.8, 23.3, 17.0, 8.9$ Гц, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 8H), 1.28 – 1.06 (m, 2H), 1.06 – 0.92 (m, 4H), 0.86 (dd, $J = 15.2, 5.7$ Гц, 4H), 0.79 (s, 1H).



Сурет 36 - Лупеол линолеат ^{13}C ЯМР спектрі (101 МГц, CDCl_3)

(2 қосылыс $C_{48}H_{80}O_2$) ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 173.74, 151.03, 132.06, 130.39, 128.39, 127.84, 127.24, 109.50, 80.74, 55.52, 50.47, 48.42, 48.14, 43.13, 42.96, 40.98, 40.14, 38.51, 38.18, 37.97, 37.22, 35.71, 34.97, 34.35, 29.97, 29.71, 29.30, 29.25, 28.11, 27.58, 27.34, 25.75, 25.67, 25.28, 23.89, 21.09, 20.69, 19.42, 18.35, 18.14, 16.71, 16.31, 16.12, 14.66, 14.42

Лулеол линолеаттың ЯМР 1H және ^{13}C спектрін талдауда зерттеуден алынған ^{13}C ЯМР, 1H ЯМР ppm мәліметтері Vidhu Aeri (2015) [200] авторының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 28).

Кесте 28 - (3 қосылыс $C_{48}H_{80}O_2$) Лулеол линолеат ЯМР 1H және ^{13}C спектрін талдау

Атом	^{13}C ЯМР		1H ЯМР				
	*Aeri 2015	Зерттеу мәліметтері	*Aeri 2015		мультиплет	Зерттеу мәліметтері	
	ppm	ppm	ppm	J, Гц		ppm	J, Гц
1	2	3	4	5		6	7
	ppm	ppm	ppm	J, Гц		ppm	J, Гц
C-1	39,57	40,14					
C-2	27,15	27,34					
C-3	80,85	80,74	4,24	5,2 8,7	m	4,47	
C-4	38,36	38,18					
C-5	55,7	55,52					
C-6	18,57	18,35					
C-7	34,15	34,35					
C-8	40,79	40,98					
C-9	50,69	50,47	5,10		m	5,11	
C-10	37,73	37,97	5,08		m	5,10	
C-11	21,83	21,09					
C-12	26,69	25,75	5,10		m	5,11	
C-13	39,95	38,51	5,08		m	5,10	
C-14	42,77	42,96					
C-15	29,07	29,25					
C-16	28,7	28,11					
C-17	58,99	-					
C-18	47,93	-					
C-19	47,58	-					
C-20	150,8	151,03					
C-21	29,66	29,71					
C-22	33,69	-					
C-23	27,38	27,58	1,10		m	0,99	
C-24	16,13	16,12	0,75		s	0,79	

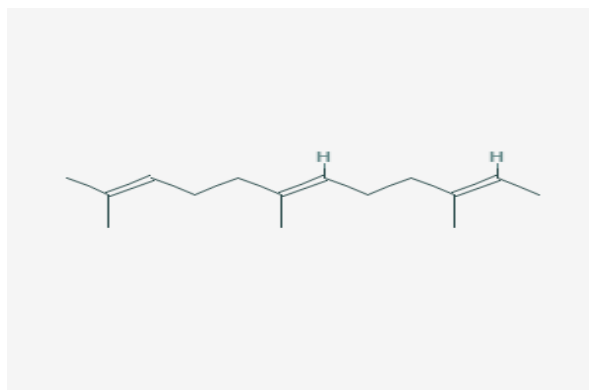
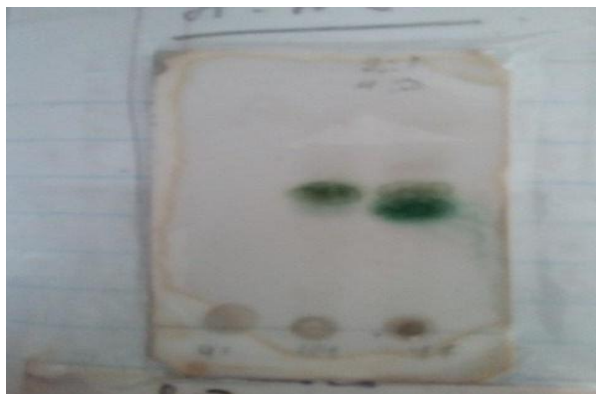
28 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
C-25	16,46	16,31	0,72		brs	0,73	
C-26	16,7	16,71	0,68		brs	0,68	
C-27	15,1	-	0,61		brs	0,63	
C-28	17,45	18,14	0,59		brs	0,58	
C-29	109,35	109,50	4,86			4,57	
C-30	19,24	19,42	1,78		brs	1,65	
C-1'	170,86	173,74					
C-2' - C-8'	47,12	48,14	2,51		m	2,32	
	24,15	25,28	1,21			1,16	
C-9'	139,56	132,06	2,51 1,21		m	2,32 1,16	
C-10'	124,26	127,24					
C-12'	130,12	130,39					
C-13'							
C-11' - C-17'	42,91	43,13					
	22,53	23,89					
C-18'	14,45	14,42	0,81	6,3	dd	0,86	5,69 15,19
* Vidhu Aeri 2015 ж [200]							

5.1.2 Ақсабақ лакса экстрактысының хлороформды фракциясынан бөлініп алынған қосылыстарды талдау

Бұл үрісте хлороформ фракциясын (16,5) элюенттер қатынасын полярлығы өсу ретіне қарай: 10 л. 100 % хлороформ ерітіндісімен және гексан: ДХМ (1:1) қатынасында үш қайтара жуып хлороформ бірінші субфракциясы (2 г) алынды, ЖҚХ- мен идентификациялап (сурет 34) үшінші қосылыс алынды **F3** (26,2 мг).

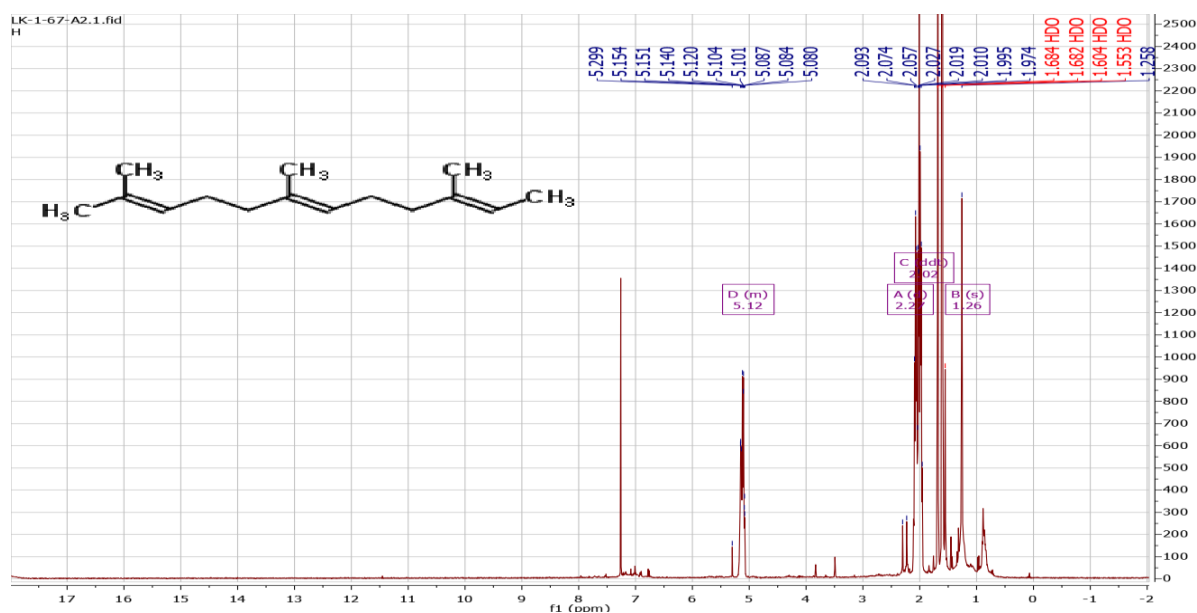
Үшінші қосылыс 2,6,10 - триметилдодека-2,6,10-триен
идентификациясы (F3- LK 1-67)



2,6,10-триметилдодека-2,6,10-триен жұқа қабатты хроматограмма идентификациясы

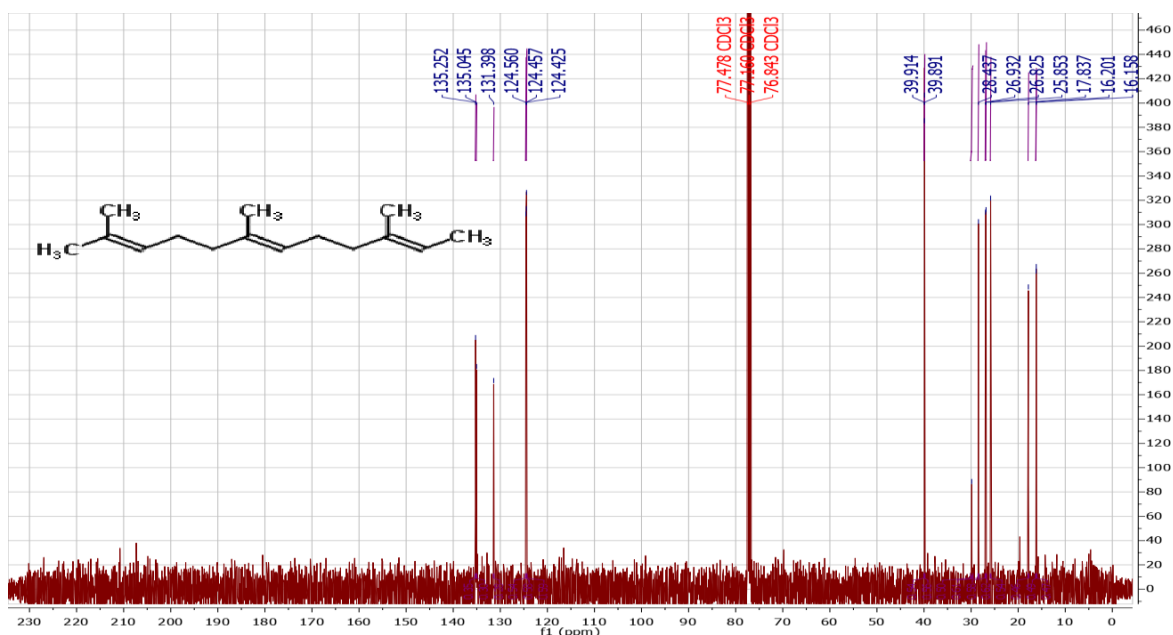
Брутто формуласы $C_{15}H_{26}$
молекулалық массасы 206.373 g/mol

Сурет 37 - Триметилдодека-2,6,10-триен ЖҚХ және құрылымдық формуласы



Сурет 38 - 2,6,10-триметилдодека-2,6,10-триеннің 1H ЯМР спектрі ($CDCl_3$)

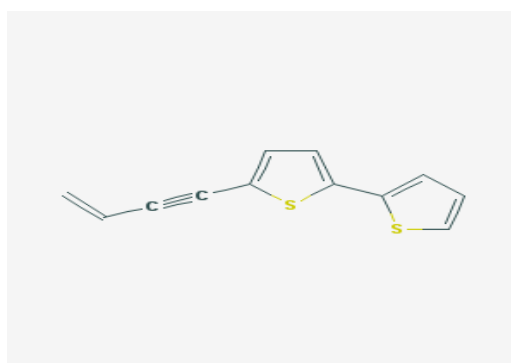
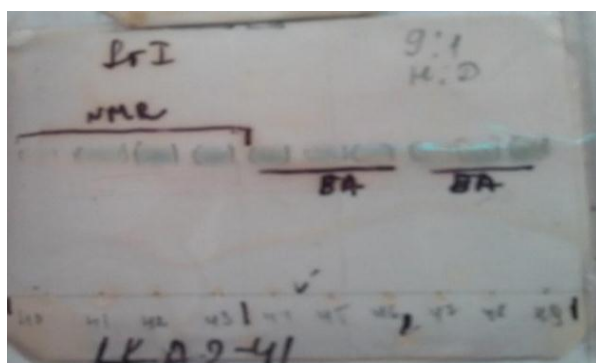
(3- қосылыс $C_{15}H_{26}$) 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.17 – 5.05 (m, 6H), 2.27 (d, $J = 28.6$ Гц, 1H), 2.02 (ddt, $J = 24.5, 15.0, 7.0$ Гц, 2H), 1.26 (s, 4H).



Сурет 39 - CDCl_3 -те 2,6,10-триметилдодека-2,6,10-триеннің ^{13}C ЯМР спектрі

(3- қосылыс $\text{C}_{15}\text{H}_{26}$) ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 135.25, 135.04, 131.40, 124.56, 124.46, 124.43, 39.91, 39.89, 29.86, 28.44, 26.93, 26.83, 25.85, 17.84, 16.20, 16.16.

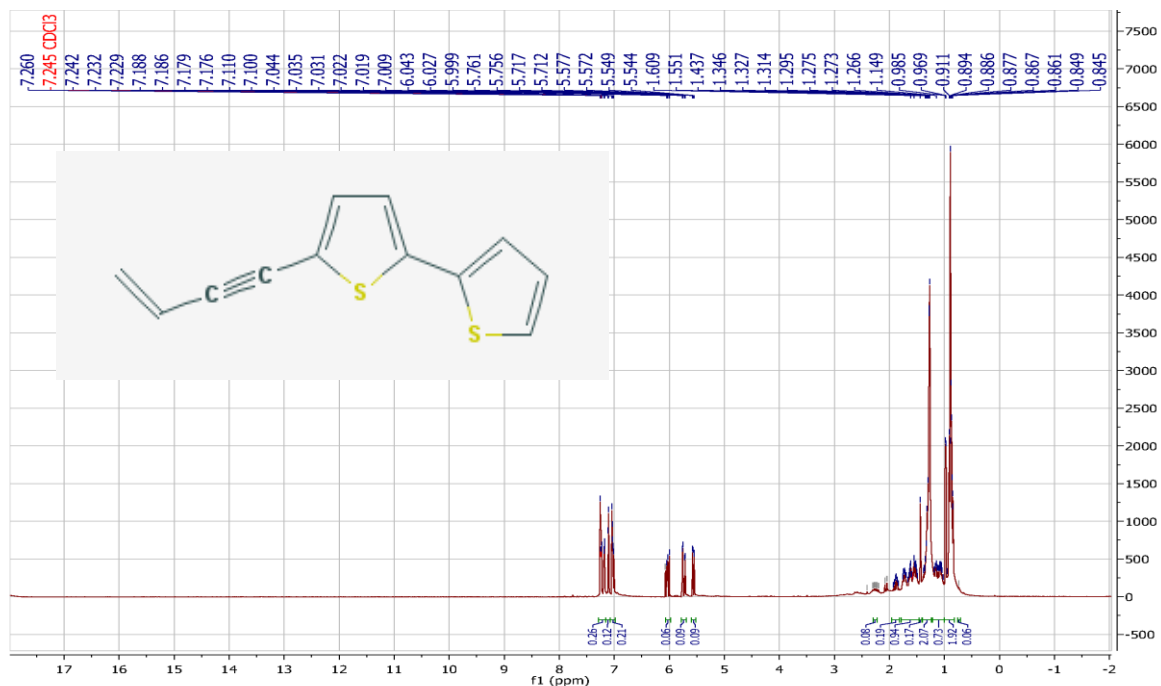
Жұмыстың кезекті үрдісінде хлороформ фракциясындағы хлороформ - 2 субфракциясынан гексан:ДХМ (7:3) қатынаста элюирлеп **F4** (12 мг) төртінші қосылыс (5- (3-бутен-1 -нил) -2,20-битиофен) және 3-субфракциядан **F5** (6 мг) бесінші қосылыс (α -tertthienyl) алынды. Келесі суретте (37) 4 –ші қосылыстың ЖҚХ мен құрылымдық формуласы, ^1H және ^{13}C ЯМР спектрі (суреттер 38,39).



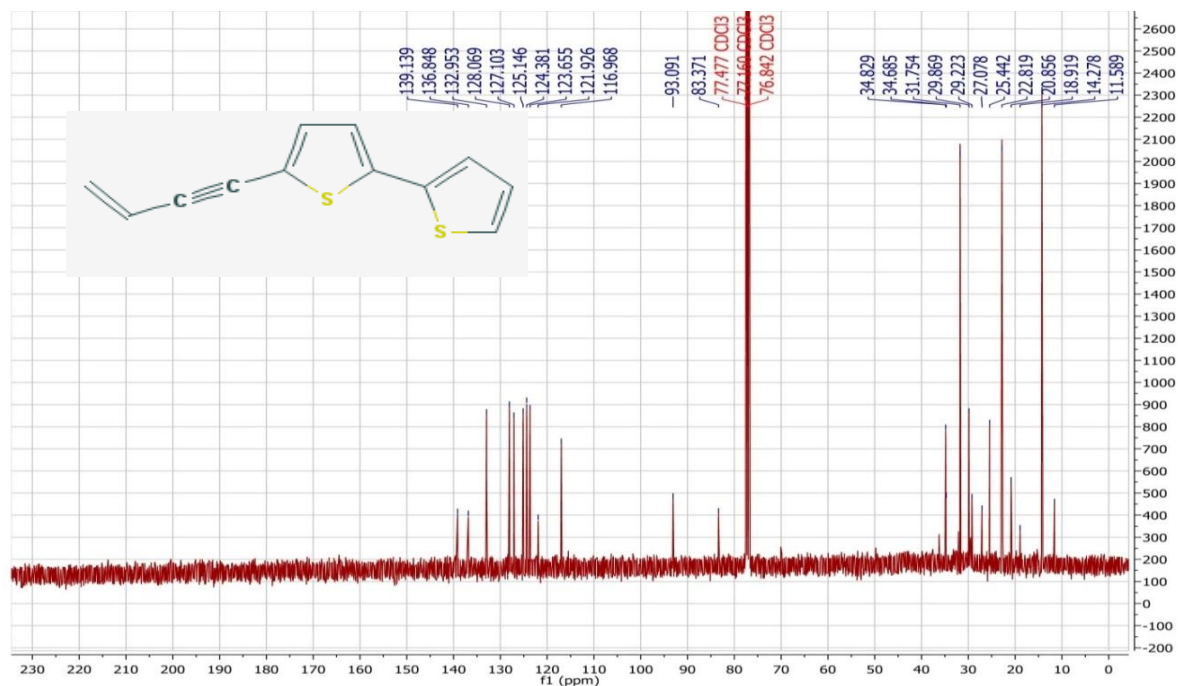
5- (3-бутен-1 -нил) -2,20-битиофен жұқа кабаты хроматография идентификациясы

Құрылымдық формуласы $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{S}_2$
молекулалық массасы 216.316 г/моль

Сурет 40 - 5- (3-бутен-1 -нил) -2,20-битиофен ЖҚХ және құрылымдық формуласы

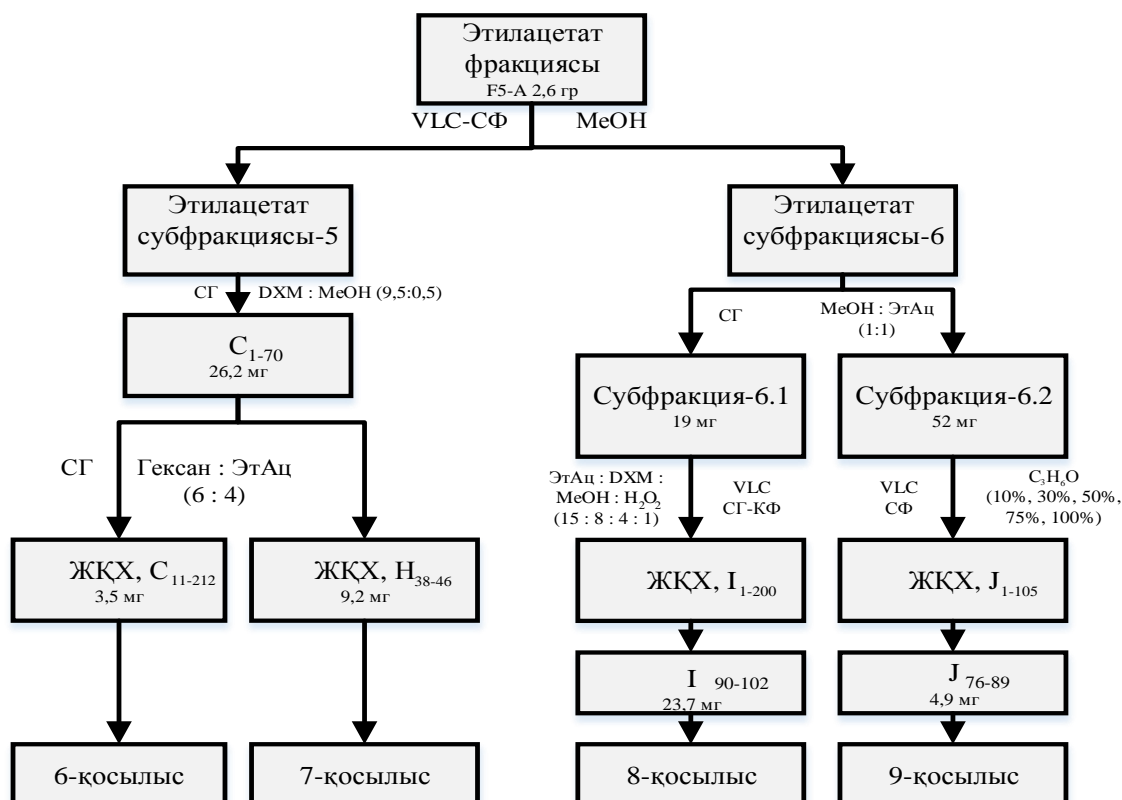


Сурет 41 - (4 қосылыс $C_{12}H_8S_2$) $CDCl_3$ -дегі 5 - (3-бутен-1 -нил) -2,20-битиофен 1H ЯМР спектрі



Сурет 42 - (4 қосылыс $C_{12}H_8S_2$) $CDCl_3$ -дегі 5 (3-бутен-1-нил) -2,20-битиофеннің ^{13}C NMR спектрі

5.1.3 Ақсабақ лақса экстрактысының этилацетат фракциясынан бөлініп алынған қосылыстарды талдау

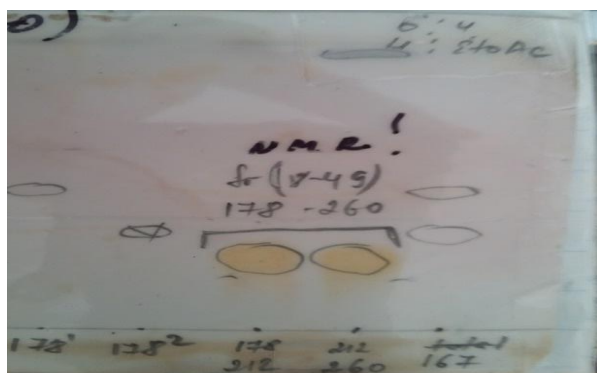


Сурет 43 - Ақсабақ лақсадан этилацетат фракциясының қосылыстарын бөлудің жалпы сызбанұсқасы

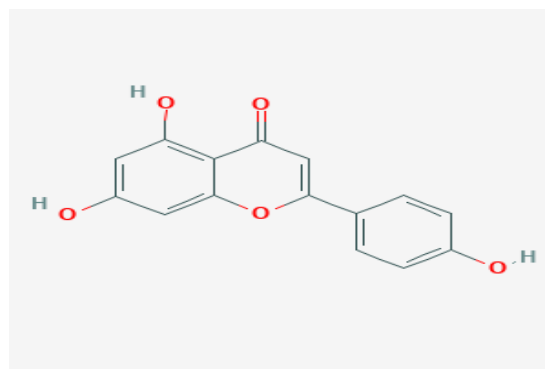
Ақсабақ лақсадан бөлініп алынған этилацетатты фракциясын (F 5) ары қарай құрамдас бөліктерге талдау үшін, алдымен вакуум-сұйықтық хроматография әдісі арқылы сефадекс сорбентінде элюирлеп екі (5,6) субфракция алынды (сурет 43), 5-ші субфракцияны (хлороформ:метанол (9,5:0,5) қатынаста силикагельде элюирлеп ЖҚХ-да тексереміз және ЖҚХ идентификациясына қарап R_f ұқсас қосылыстарды концентрледік, үрдісті силикагель сорбентінде гексан:этилацетат (6:4) ерітіндісінде элюирлеп екі қосылыс бөліп алдық:6-7 қосылыстар (апигенин, 7 – О - Метокси апигенин) Олардың ЖҚХ идентификациясы (суреттер 41, 44) ал ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектрі спектрі (суреттер 44,45,47,48) сипатталған.

Алтыншы қосылыс апигениннің идентификациясы (F5 LK-5-49-178)

Апигенин экстрактан жеңіл сары кристалдар түрінде алынды. ^{13}C -ЯМР спектрінде (сурет 45) әлсіз зонада орналасқан және спектрдің күшті-өріс бөлігінде 13 сигналдары байқалды, бұл флавоноид молекуласындағы алмастырғыштардың болмауын көрсетеді.

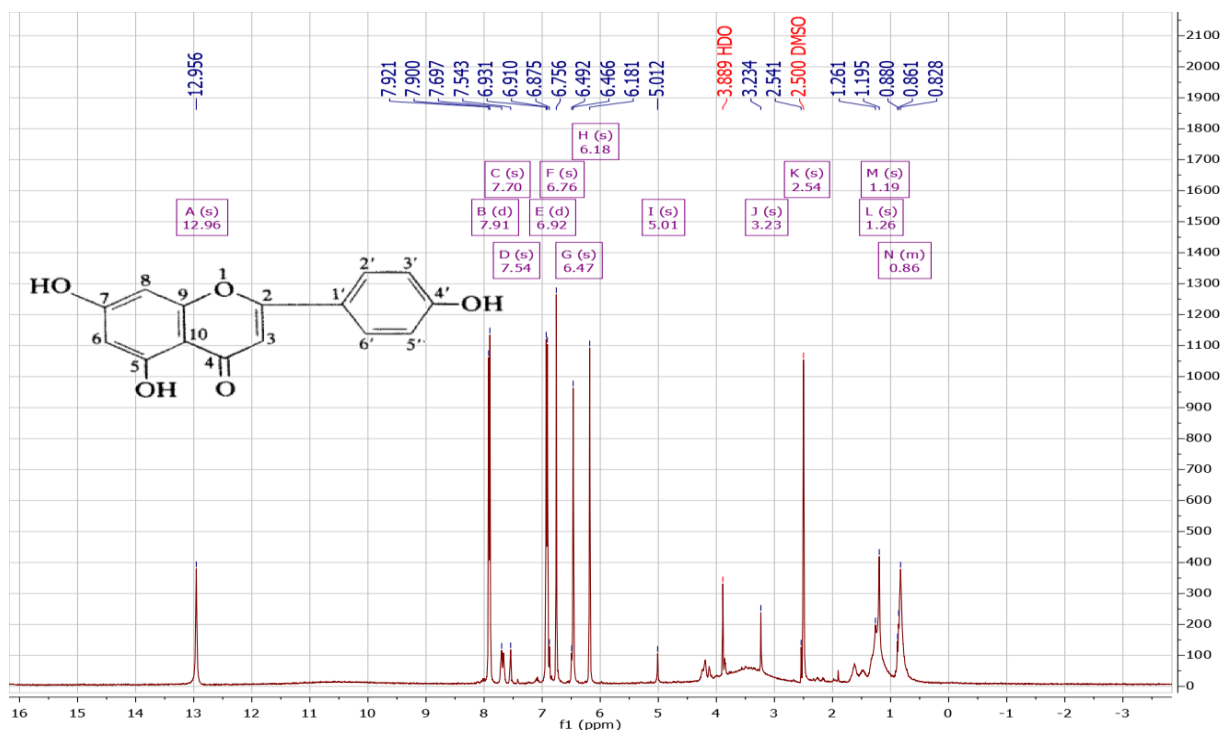


Апигенин жұқа қабатты хроматограмма
идентификациясы



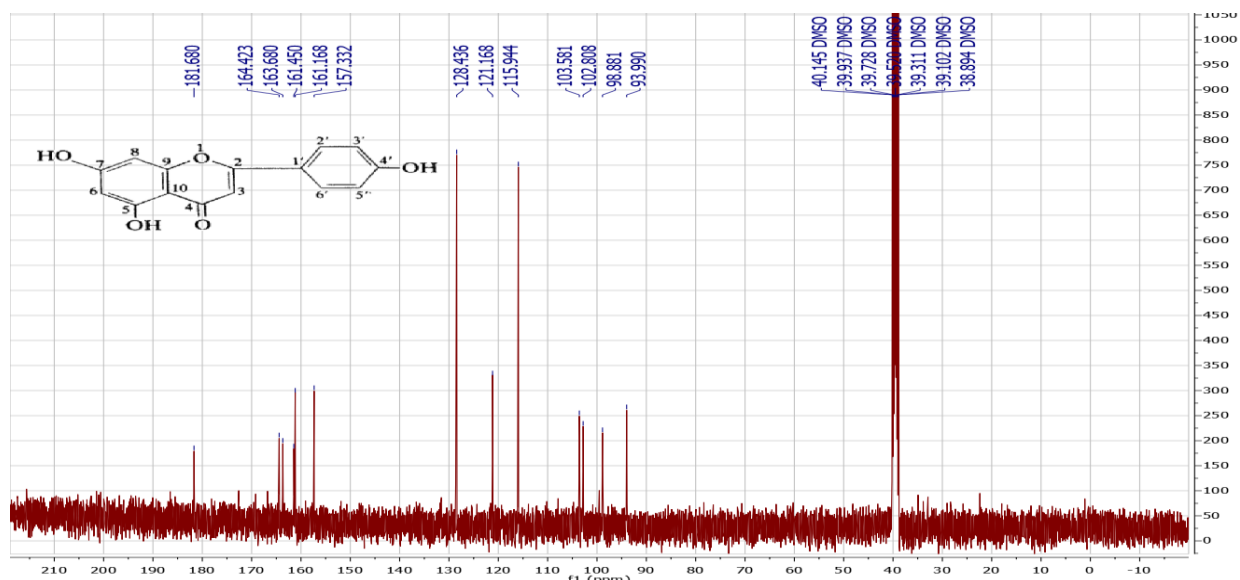
Брутто формуласы $C_{15}H_{10}O_5$
молекулалық массасы 270.24 g/mol

Сурет 44 - (6-қосылыс $C_{15}H_{10}O_5$) - Апигениннің жұқа қабатты хроматограмма суреті және құрылымдық формуласы



Сурет 45 - (6-қосылыс $C_{15}H_{10}O_5$) Апигениннің 1H ЯМР спектрі (ДМСО- d_6 , 400 МГц)

(6-қосылыс $C_{15}H_{10}O_5$) 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.96 (s, 5H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Гц, 14H), 7.70 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Гц, 16H), 6.76 (s, 7H), 6.47 (s, 8H), 6.18 (s, 8H), 5.01 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 1.26 (s, 4H), 1.19 (s, 6H), 0.90 – 0.80 (m, 10H).



Сурет 46 - (6-қосылыс $C_{15}H_{10}O_5$) Апигениннің ^{13}C ЯМР спектрі

(6-қосылыс $C_{15}H_{10}O_5$) ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 181.68, 164.42, 163.68, 161.45, 161.17, 157.33, 128.44, 121.17, 115.94, 103.58, 102.81, 98.88, 93.99, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.10, 38.89.

Апигениннің ЯМР 1H және ^{13}C спектрін талдауда зерттеуден алынған ^{13}C ЯМР, 1H ЯМР ppm мәліметтері Melati Khairuddean (2015) [201] авторының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 29)

Кесте 29 - Апигениннің (6-қосылыс $C_{15}H_{10}O_5$) ЯМР 1H және ^{13}C спектрін талдау

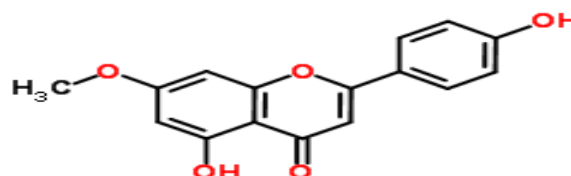
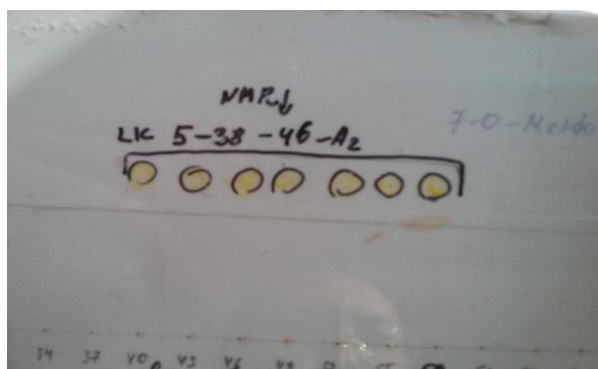
Атом	^{13}C ЯМР		1H ЯМР				
	Khairudd ean 2015	Алынған мәліметтер	Khairuddean 2015		мультипле т	Алынған мәліметтер	
			ppm	J		ppm	J
1	2	3	4	5	6	7	8
C-4	181,75	181.68					
C-7	164,29	164.42					
C-2	163,72	163.68					
C-5	161,46	161.45	12,970		s	12,956	
C-4'	161,20	161.17					
C-9	157,33	157.33					
C-2' + C-6'	128,48	128.44	7,93	8,8	d	7,900 7,921	8,32
C-1'	121,17	121.17					
C-3' + C-5'	115,97	115.94	6,93	8,8	d	6,910 6,931	8,32
C-10	103,65	103.58					
C-3	102,82	102.81	6,780		s	6,875	

29 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
C-6	98,87	98.88	6,19		d	6,181	
C-8	93,99	93.99	6,48		d	6,466 6,492	
DMCO 40.15; 39.94; 39.73; 39.52; 39.31; 39.10; 38.89							
* Melati Khairuddean 2015 ж. [201]							

Жетінші қосылыс Апигенин 7 – О - Метокси апигениннің (генкванин) идентификациясы. (F6 LK-5-38)

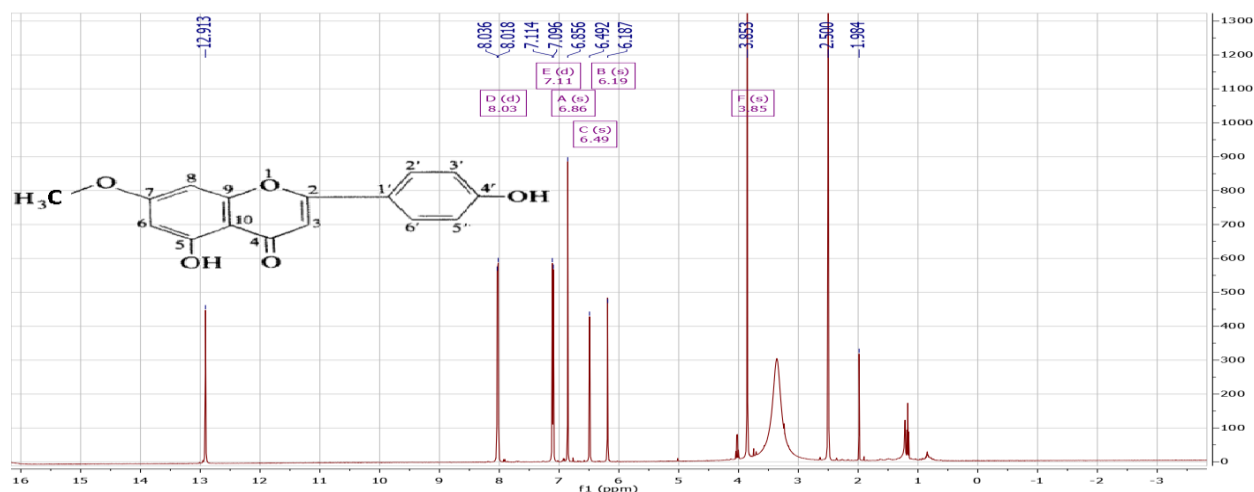
7 - О - Метокси апигенин (генкванин) экстрактан сары кристалдар түрінде алынды. ¹³C-ЯМР спектрінде (сурет 48). Сурет (47) 7-О- Метокси апигенин ЖҚХ идентификациясы және құрылымдық формуласы келтірілген.



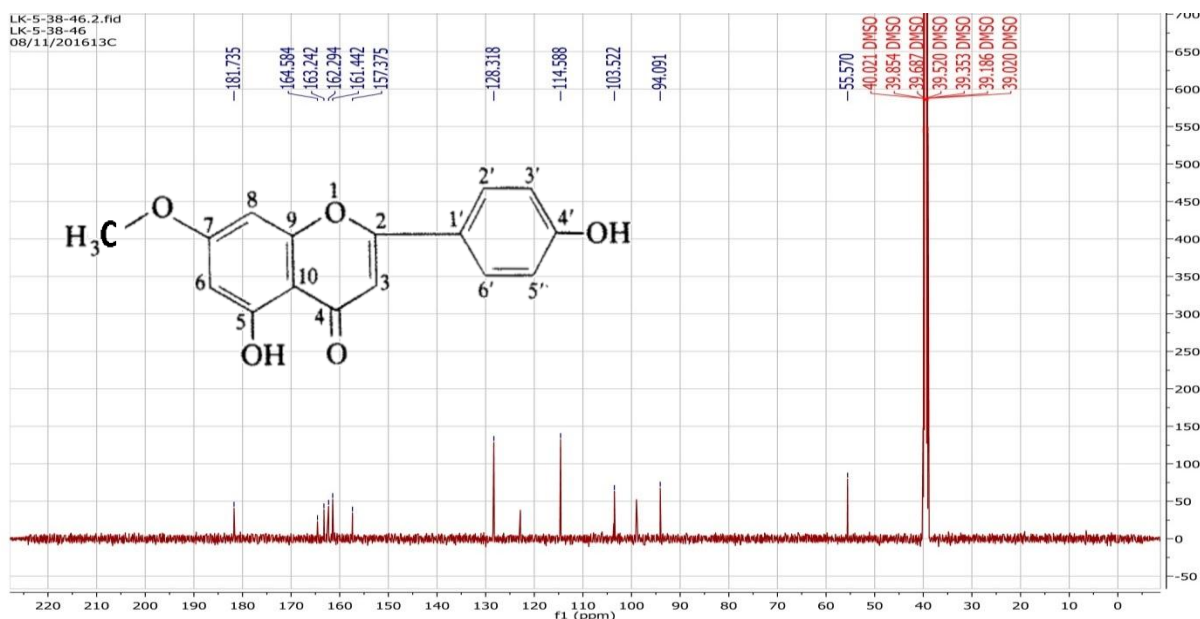
7-О- Метокси апигенин (genkwanin) жұқа кабатты хроматограмма идентификациясы

Брутто формуласы $C_{16}H_{12}O_5$
молекулалық массасы **284.267 g/mol**

Сурет 47 - Апигенин - 7-О- Метокси апигенин (генкванин) ЖҚХ және құрылымдық формуласы



Сурет 48 - 7-О- Метокси апигениннің (генкванин) ¹H ЯМР спектрі(DMSO) (7 қосылыс $C_{16}H_{12}O_5$) ¹H ЯМР (500 МГц, DMCO-d₆) δ 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.85 (s, 4H)



Сурет 49 - 7-О- Метокси апигениннің (генкванин) ^{13}C ЯМР спектрі (ДМСО)

(7 қосылыс $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$) ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ 128.77, 115.04, 103.98, 99.43, 94.54, 56.02, 40.55, 40.39, 40.22, 40.05, 39.89.

7-О- Метокси апигениннің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрын талдауда зерттеуден алынған ^{13}C ЯМР, ^1H ЯМР ppm мәліметтері Shu (2014) [202] авторының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 30)

Кесте 30 - (7 қосылыс $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$) 7-О- Метокси апигениннің (генкванин) ЯМР ^1H және ^{13}C спектрын талдау

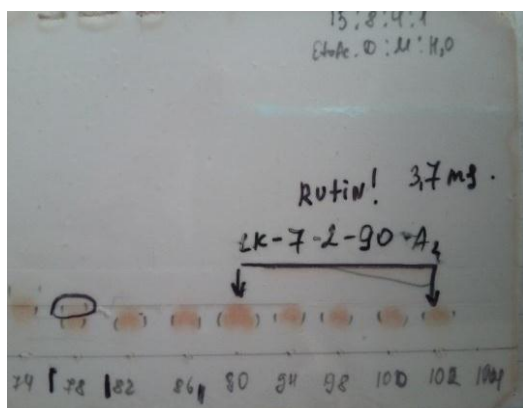
Атом	^{13}C ЯМР		^1H ЯМР				
	*Shu 2014	Зерттеу мәліметтері	*Shu 2014		Мульти плет	Зерттеу мәліметтері	
	ppm	ppm	ppm	J, Гц		ppm	J, Гц
	2	3	4	5	6	7	8
C-4	182,30	181,74					
C-7	165,50	164,58					
C-2	164,40	163,24					
C-4'	161,70	162,29	10,38		s	-	
C-5	161,60	161,44	12,93		s	12,91	
C-9	157,60	161,44					
C-2' + C-6'	129,00	128,32	7,91	8,8	d	8,03	8,84
C-1'	121,50	122,86					
C-3' + C-5'	116,40	114,59	6,89	8,8	d	7,11	8,89
C-10	105,10	103,64					
C-3	103,40	103,52	6,8		s	6,86	
C-6	98,30	98,98	6,32	2	d	6,19	

30 – кестенің жалғасы

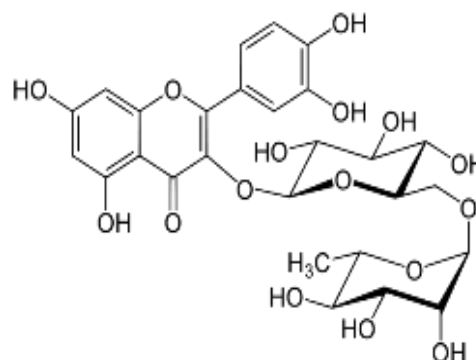
1	2	3	4	5	6	7	8
C-8	93,00	94,09	6,7	2	d	6,49	
C7-OCH3	56,40	55,57	3,83		s	3,85	
ДМСО 40,11; 40,02; 39,95; 39,85; 39,78; 39,69; 39,61; 39,52; 39,44; 39,35; 39,19; 39,02.							
* Yaping Shu 2014 ж. [202]							

Сегізінші қосылыс рутиннің идентификациясы (F5 LK-7-2-90)

Рутин, ашық сары ұнтақ күйінде алынды. Этилацетат фракциясынан алынған этилацетат субфракциясын – 6 (19,5г.) колонкалы хроматографта силикагель сорбентін пайдалана отырып 1:1 қатынаста метанол:этилацетат ерітінділерімен элюирледік. Нәтижесінде екі аралық субфракция алынды.(субфракциялар 6.1-6.2) Бірінші аралық субфракцияны вакуумды сұйықтық хроматограф колонкасы арқылы силикагель сорбентінде ЭтАц:ДХМ:МеОН:Н₂О (15:8:4:1) қатынаста элюирлеп (J₁₋₁₀₅) 105 субфракция аралық заттар алынды, ЖҚХ да R_f ұқсас көрсеткіштер концентрленіп 8 қосылыс (рутин) алынды. ЖҚХ идентификациясы және құрылымдық формуласы (сурет 50) көрсетілген, ал ¹Н ЯМР, ¹³С ЯМР спектрі спектрі (суреттер 51,52) сипатталған.

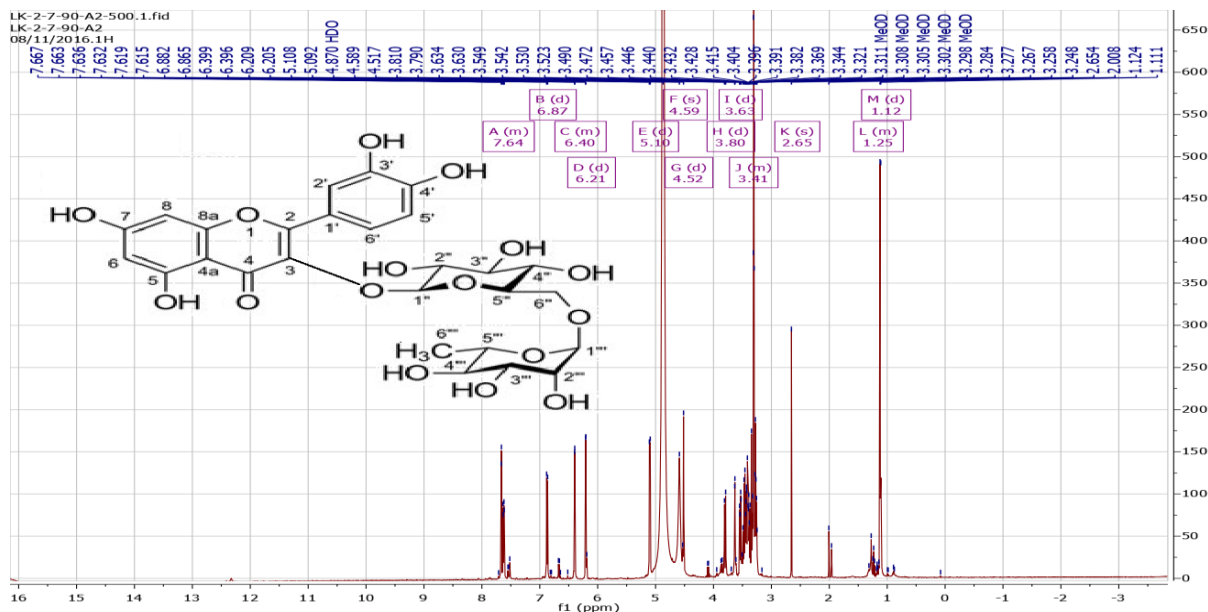


Рутин жұқа қабатты қабатты хроматограмма идентификациясы



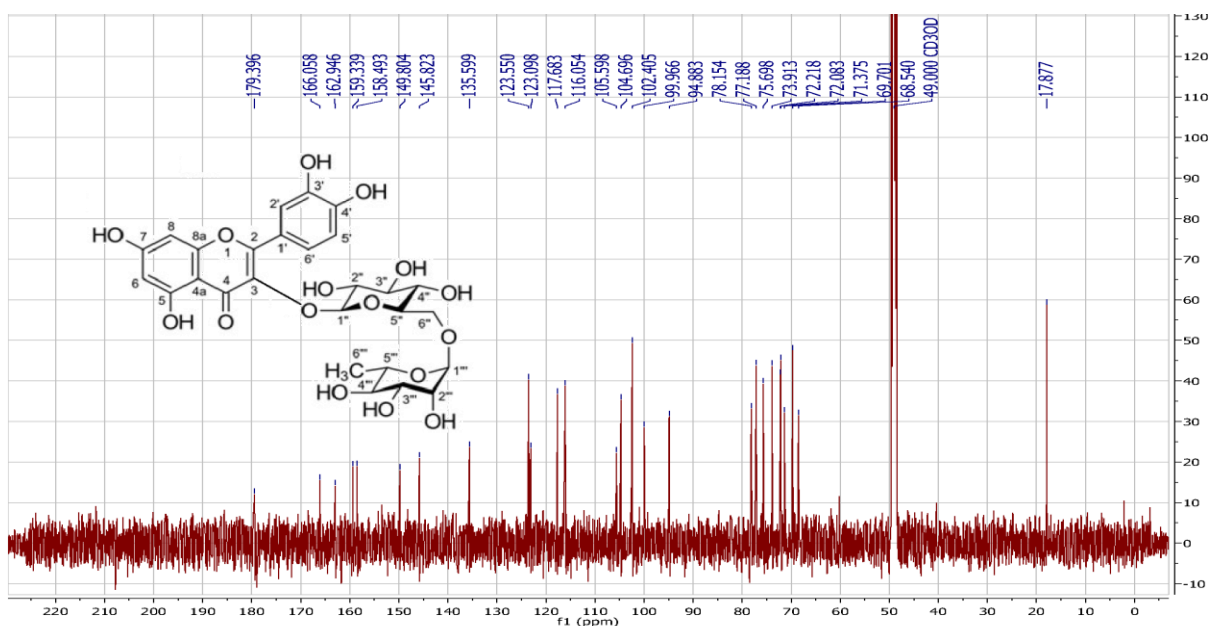
Брутто формуласы C₂₇H₃₀O₁₆
молекулалық массасы 610.518 g/mol

Сурет 50 - Рутин жұқа қабатты хроматограмма суреті және құрылымдық формуласы



Сурет 51 - Рутиннің ^1H ЯМР спектрі

(8 қосылыс $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$) ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7.69 – 7.59 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.42 – 6.38 (m, 2H), 6.21 (d, $J = 1.8$ Гц, 2H), 5.10 (d, $J = 7.7$ Гц, 2H), 4.59 (s, 5H), 4.52 (d, $J = 7.1$ Гц, 3H), 3.80 (d, $J = 10.0$ Гц, 2H), 3.63 (d, $J = 1.7$ Гц, 2H), 3.57 – 3.23 (m, 28H), 2.65 (s, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Гц, 7H).



Сурет 52 - Рутиннің ^{13}C ЯМР спектрі

(8 қосылыс $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$) ^{13}C ЯМР (126 МГц, MeOD) δ 135.60, 123.55, 123.10, 117.68, 116.05, 104.70, 102.41, 99.97, 94.88, 78.15, 77.19, 75.70, 73.91, 72.22, 72.08, 71.38, 69.70, 68.54, 49.51, 49.34, 49.17, 49.00, 48.83, 48.66, 48.49, 17.88. Рутиннің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрын талдауда зерттеуден алынған ^{13}C ЯМР, ^1H ЯМР ppm мәліметтері J. Y. Lallemand (1997) [203], Jose G. Napolitano (2012) [204] авторларының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 31)

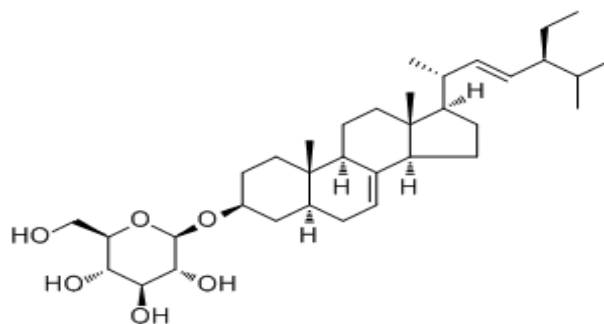
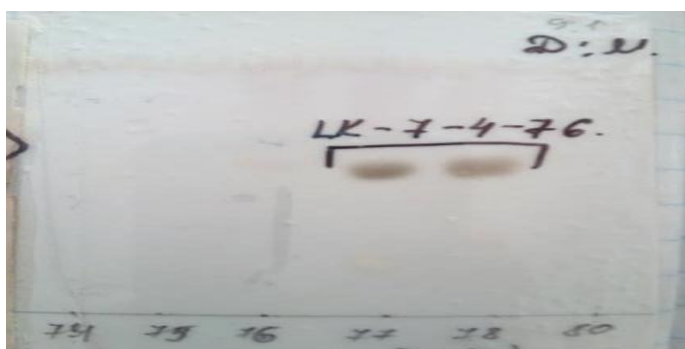
Кесте 31 – рутиннің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрын талдау

Атом	^{13}C ЯМР		^1H ЯМР				
	*Lallemand 1997	Зерттеу мәлеметтері	*Napolitano 2012		Мульти плет	Зерттеу мәлеметтері	
	ppm	ppm	ppm	J, Гц		ppm	J, Гц
C-2	156,900	158,49	-	-	-	-	-
C-3	133,900	135,60	-	-	-	-	-
C-4	178,000	179,40	-	-	-	-	-
C-5	161,400	162,95	12,6		s	12,9	
C-6	99,700	99,97	6,19	2,06	d	6,19	
C-7	166,300	166,06	10,83		s		
C-8	94,800	94,88	6,38	2,06	d	6,4	-
C-9	156,700	158,49	-	-	-	-	-
C-10	104,900	104,70	-	-	-	-	-
C-1'	122,00	123,10	-	-	-	5,11	
C-2'	116,00	116,05	7,53	-	dd	7,53	-
C-3'	145,20	145,82	9,67	-	s	-	
C-4'	148,90	149,80	9,18	-	s	-	-
C-5'	117,10	117,68	6,84	0,22	dd	6,87	8,43
C-6'	122,50	123,55	7,54	2,23	dd	7,64	-
C-1''	101,700	102,41	5,342	7,73	d	-	-
C-2''	71,500	72,22	5,342	7,73	d	5,09	-
OH-2''	-	-	5,286	9,02	d	-	-
C-3''	71,500	72,08	3,205	4,89	ddd	4,59	-
OH-3''	-	-	5,116	8,72	d	-	-
C-4''	73,000	73,91	3,048	5,83	ddd	3,16	-
OH-4''	-	-	5,075	9,81	d	5,1	7,66
C-5''	69,400	69,70	3,238	1,75	ddd	3,63	1,66
C-6''	19,100	17,88	3,701	6,92	dd	3,69	-
C-1'''	102,100	102,41	4,376	1,59	d	4,36	-
C-2'''	75,100	75,70	3,384	4,09	ddd	3,41	-
OH-2'''	-	-	4,351	3,01	d	3,25	-
C-3'''	77,600	78,15	3,275	5,69	ddd	4,52	-
OH-3'''	-	-	4,4	9,5	d	-	-
C-4'''	71,300	71,38	3,067	3,62	ddd	3,8	
OH-4'''			4,535	9,28	d	3,26	9,98
C-5'''	77,000	77,19	3,265	6,21	d	1,12	
C-6'''	68,100	68,54	0,987	-	d	1,12	6,21

J. Y. Lallemand 1997 ж [203]. Jose G. Napolitano 2012 ж [204]

Тоғызыншы қосылыс В - ситостирол – 3 - О гликопиранозид (дейтериленген пиридин – 5 - дегі): идентификациясы (F9 LK-7-4-76)

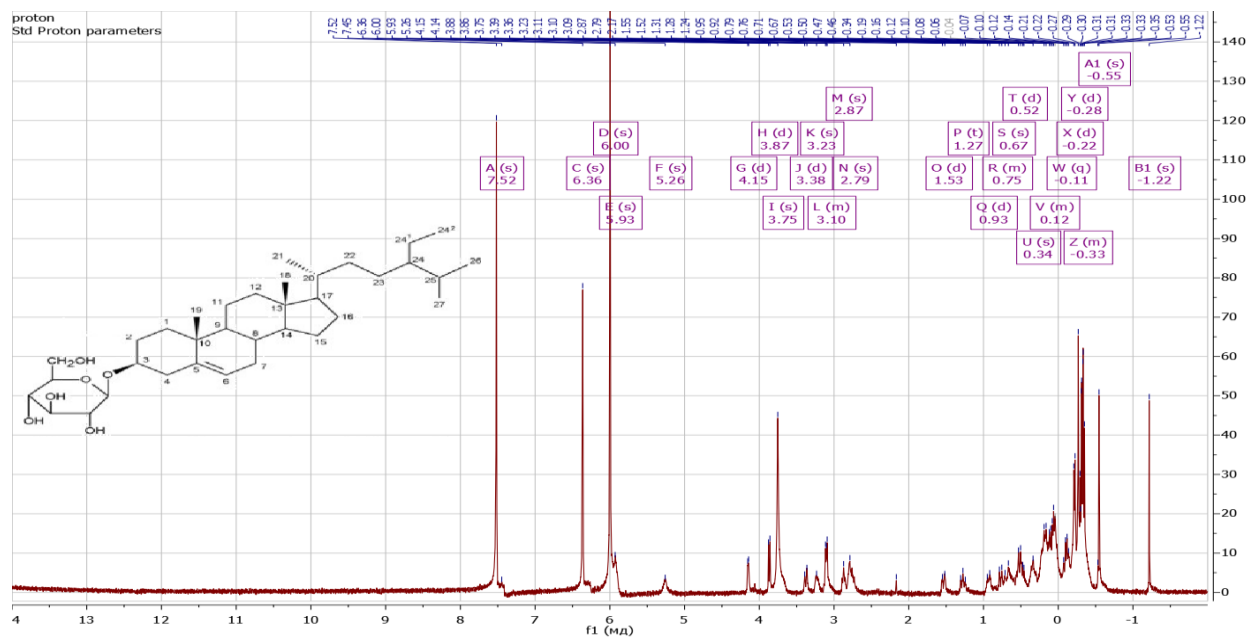
Қосылыс ақ жылтыр кристалдар түрінде алынды. Этилацетат:метанонол (1:1) қатынасында алынған фракцияны (6.1) вакуумды сұйықты хроматография әдісімен кері фазада силикагель сорбентінде әртүрлі пайыздық қатынаста (10%,30%,50%,75%,100%) ацетон ерітіндімен элюирлеп, 100 сурфракция (I₁₋₁₀₀) алынды, ЖҚХ да R_f ұқсас заттар концентрлеп 9 қосылыс (β -ситостирол -3-О гликопиранозид) алынды. ЖҚХ идентификациясы және құрылымдық формуласы (сурет 53) көрсетілген, ал ¹H ЯМР, ¹³С ЯМР спектрі спектрі (суреттер 54, 55) сипатталған



В-ситостирол -3-О гликопиранозид жұқа қабатты хроматограмма идентификациясы

Брутто формуласы C₃₅H₆₀O₆
молекулалық массасы 576.859 g/mol

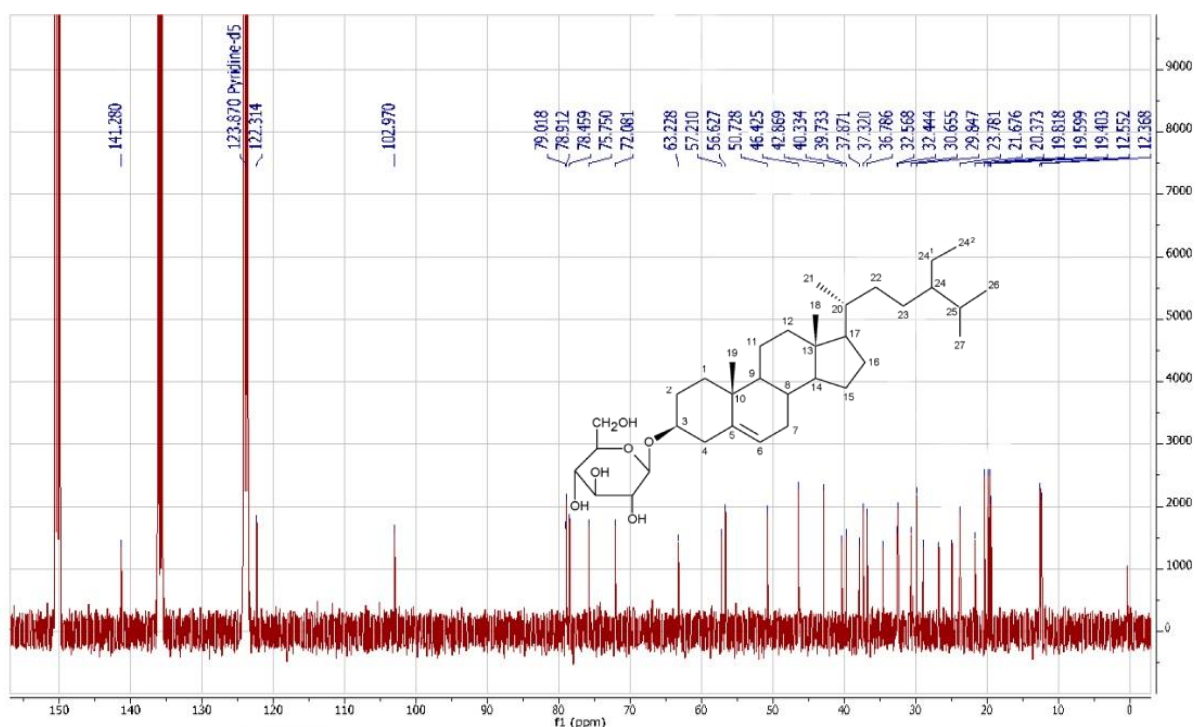
Сурет 53 - Стероидты глюкозид (В-ситостирол – 3 - О гликопиранозидтің жұқа қабатты хроматограммасы және құрылымдық формуласы)



Сурет 54 - β-ситостерол глюкозидінің ¹H NMR спектрі (пиридин- d₅-дегі)

(9 қосылыс C₂₇H₃₀O₁₆) ¹H NMR (400 МГц, пиридин-d₅) δ 7.52 (s, 6H), 6.36 (s, 4H), 6.00 (s, 8H), 5.93 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.15 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.87 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.38 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 2H),

2.87 (s, 1H), 2.79 (s, 4H), 1.53 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 1.27 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 0.93 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 0.81 – 0.69 (m, 1H), 0.67 (s, 1H), 0.52 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 0.34 (s, 1H), 0.21 – 0.04 (m, 3H), -0.11 (q, J = 8.7, 8.1 Гц, 1H), -0.22 (d, J = 6.4 Гц, 3H), -0.28 (d, J = 9.3 Гц, 3H), -0.28 – -0.37 (m, 6H), -0.55 (s, 2H), -1.22 (s, 1H).



Сурет 55 - β -ситостерол глюкозидінің ^{13}C ЯМР спектрі (пиридин- d_5 -дегі)

(9 қосылыс $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$) ^{13}C ЯМР (101 МГц, пиридин) δ 148.75, 148.73, 148.65, 148.48, 148.46, 148.38, 148.21, 148.19, 134.34, 134.09, 134.00, 133.84, 122.33, 122.24, 122.08, 121.99, 121.84, 120.53, 101.18, 77.23, 77.12, 76.67, 73.96, 70.29, 61.44, 55.42, 54.83, 48.94, 44.63, 41.08, 38.54, 37.94, 36.08, 35.53, 34.99, 32.80, 30.65, 28.86, 28.05, 21.99, 19.88, 18.58, 18.02, 17.80, 17.61, 10.76, 10.57.

β -ситостерол глюкозидінің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрін талдауда зерттеуден алынған ^{13}C ЯМР, ^1H ЯМР ppm мәліметтері Mizushina (2006), [205] авторының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 32).

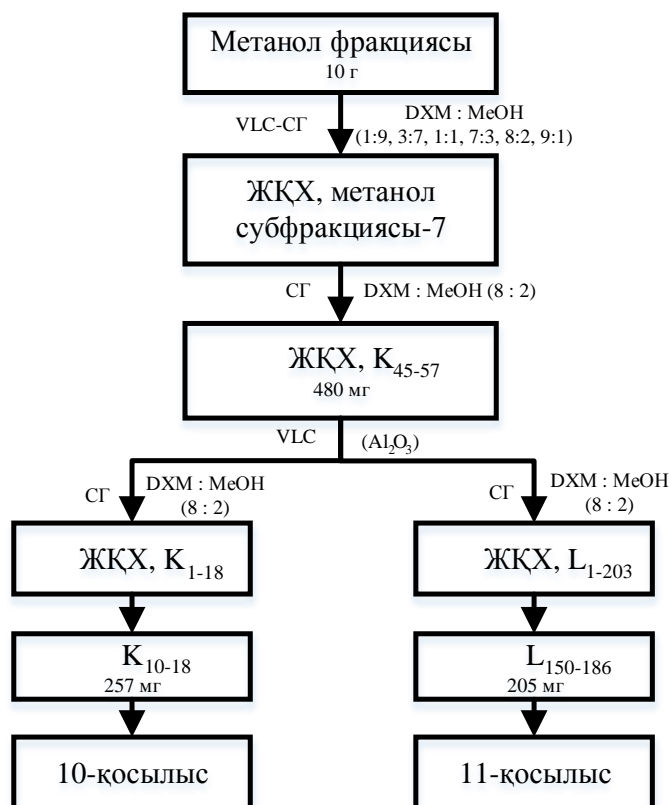
Кесте 32 - β -ситостерол глюкозидінің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрін талдау

Атом	^{13}C ЯМР		^1H ЯМР				
	*Mizushina 2006	Зерттеу мәлеметтері	*Mizushina 2006		Мультиплет	Зерттеу мәлеметтері	
	ppm	ppm	ppm	J, Гц		ppm	J, Гц
1	2	3	4	5	6	7	8
C-1	37,520	37,94					
C-2	30,300	30,65					
C-3	78,160	77,23	3,99		m	3,87	7,7

32 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
C-4	39,390	38,54					
C-5	140,960	139,50					
C-6	121,960	121,99	5,36		m	5,26	
C-7	32,220	32,80					
C-8	32,100	-					
C-9	50,390	-					
C-10	36,970	36,08					
C-11	21,330	21,99					
C-12	39,990	-					
C-13	42,530	-					
C-14	56,870	55,42					
C-15	24,550	24,97					
C-16	28,580	28,86					
C-17	56,290	-					
C-18	12,020	-	0,67		s	0,67	-
C-19	19,260	19,88	0,95		s	0,93	12,98
C-20	36,430	35,53					
C-21	19,050	18,58	1	6,5	d	0,95	-
C-22	34,260	34,99					
C-23	26,440	27,14					
C-24	46,090	-					
C-25	29,510	28,05					
C-26	19,460	-	0,92	7,3	d	0,92	-
C-27	20,020	-	0,88	7	d	0,75	-
C-28	23,440	23,11					
C-29	12,200	-	0,89	7,4	t	0,79	-
C-1'	102,620	101,18	5,07	7,7	d	-	-
C-2'	75,38	76,67	4,08	8,1	brt	4,06	-
C-3'	78,65	-	4,31		m	4,15	4,84
C-4'	71,75	70,29					
C-5'	78,55	-	3,99		m	3,87	7,7
C-6'	62,88	61,44	4,58	11,7 2,4	dd	-	-
*Yoshiyuki Mizushina 2006 г. [205]							

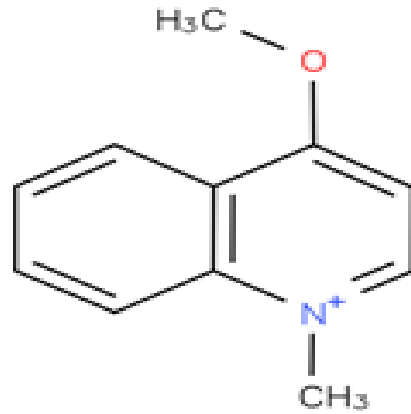
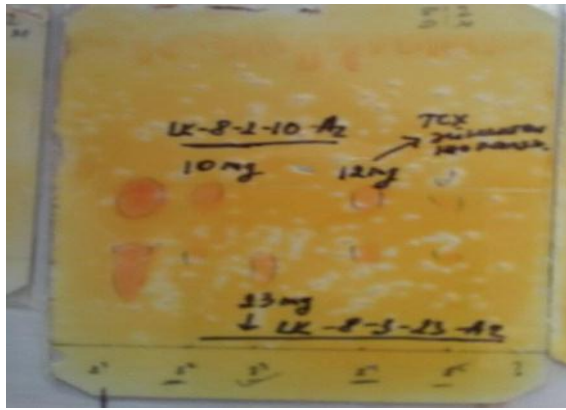
5.1.4 Ақсабақ лакса құрғақ экстрактының метанол фракциясынан алынған қосылыстарды талдау



Сурет 56 - Ақсабақ лаксадан бөлініп алынған метанолды сығындылардан таза қосылыстарын бөлу сызбанұсқасы

Оныншы қосылыс Эхинориннің идентификациясы (F 7 LK 8-3-23)

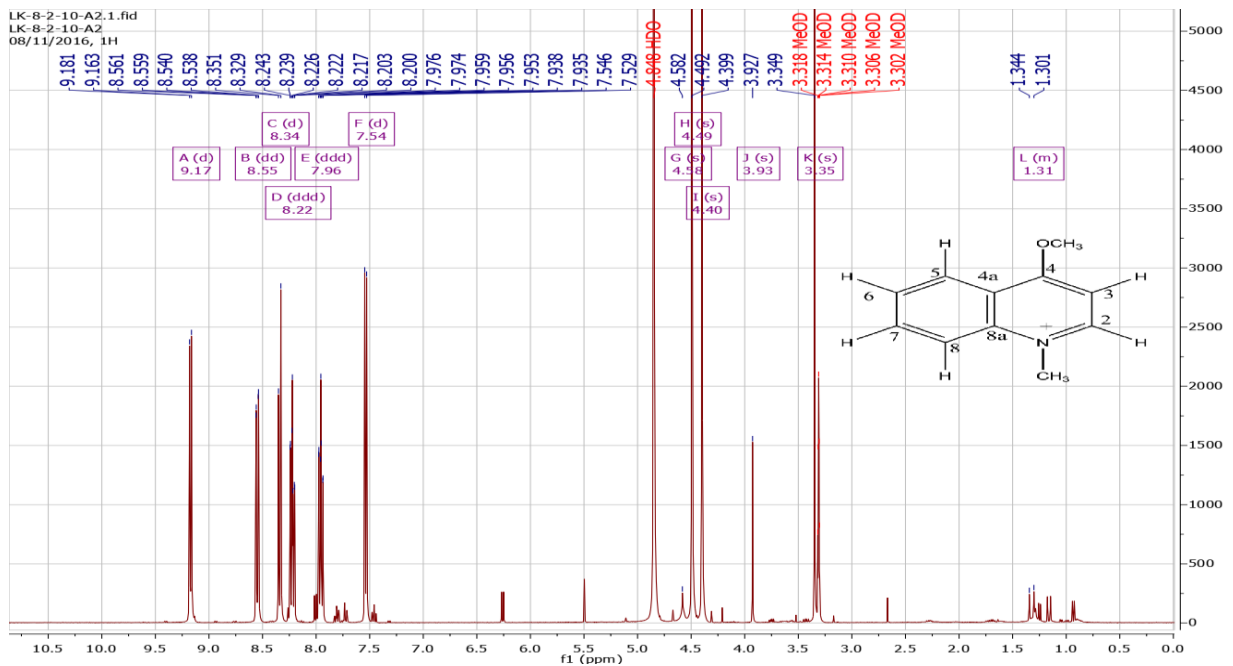
Ақсабақ құрғақ экстрактының метанол фракциясын F 7 (10 г) VLC хроматограф колонкада силикагель сорбентін пайдалана отырып, хлорофор:метанол (1:9, 3:7, 1:1,7:3,8:2,9:1) қатынаста элюирленді, одан әрі 7 субфракциясы метанол:хлороформ (8:2) қатынаста элюирленді. ЖҚХ нәтижесінде драгендорф айқындағышымен алкалоидтар тобын байқадық (сурет 57) R_f ұқсас (K_{45-57}) мәндер концентрленіп, 480 мг қосылысты VLC (Al_2O_3) шайып; қайтадан силикагельде (8:2) ДХМ:МеОН ерітіндісімен элюирленді; ЖҚХ нәтижесінде (K_{10-18}) 257 мг оныншы қосылыс (эхинорин) бөлініп алынды. ЖҚХ идентификациясы және құрылымдық формуласы (сурет 57) көрсетілген, ал 1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектрі спектрі (суреттер 58,59) сипатталған.



Эхинорин; 4-метокси-1-метилсинолин
Жұқа қабатты хроматография
идентификациясы

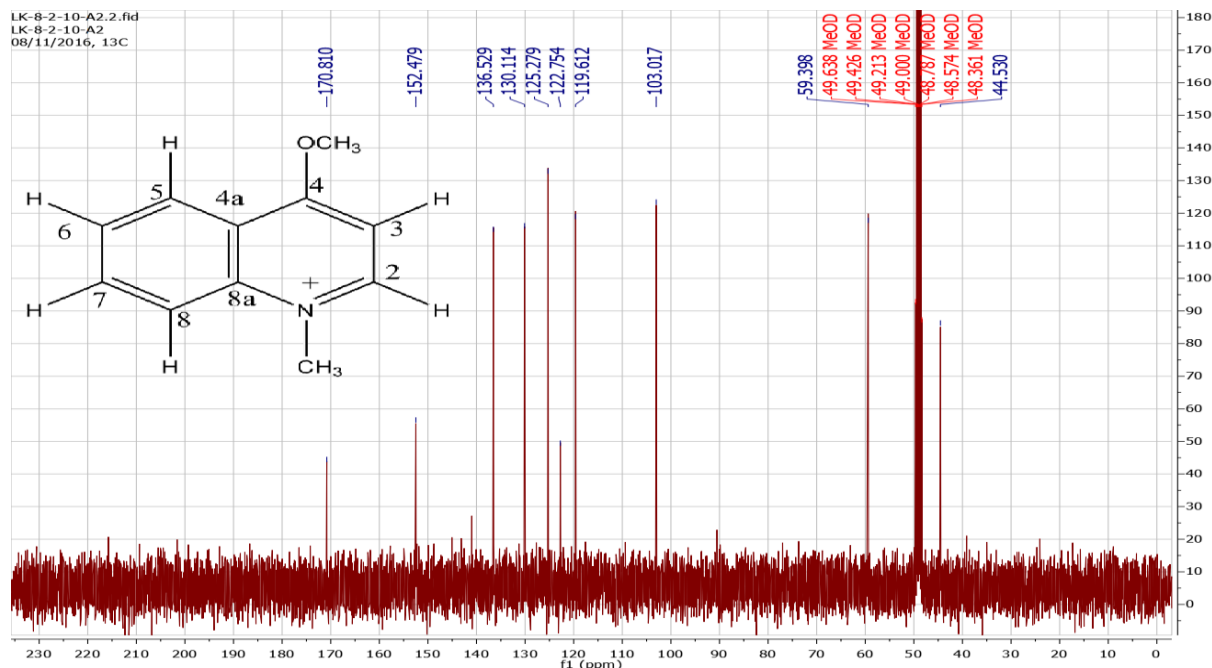
Брутто формуласы $C_{11}H_{12}NO^+$
молекулалық массасы 174.223 g/mol

Сурет 57 - Эхинориннің жұқа қабытты хроматография идентификация суреті және құрылымдық формуласы



Сурет 58 - Эхинориннің 1H ЯМР спектрі

(10 қосылыс $C_{11}H_{12}NO^+$) 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9.17 (d, $J = 7.1$ Гц, 5H), 8.55 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Гц, 5H), 8.34 (d, $J = 8.9$ Гц, 5H), 8.22 (ddd, $J = 8.8, 7.0, 1.5$ Гц, 5H), 7.96 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 0.9$ Гц, 5H), 7.54 (d, $J = 7.1$ Гц, 5H), 4.58 (s, 1H), 4.49 (s, 15H), 4.40 (s, 14H), 3.93 (s, 1H), 3.35 (s, 5H), 1.37 – 1.26 (m, 1H).



Сурет 59 - Эхинориннің ^{13}C ЯМР спектрі

(10 қосылыс $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}^+$) ^{13}C ЯМР (101 МГц, MeOD) δ 170.81, 152.48, 136.53, 130.11, 125.28, 122.75, 119.61, 103.02, 59.40, 49.64, 49.43, 49.21, 49.00, 48.79, 48.57, 48.36, 44.53.

Эхинориннің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрін талдауда зерттеуден алынған ^{13}C ЯМР, ^1H ЯМР ppm мәліметтері Halim (2011), [206]. авторының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 33).

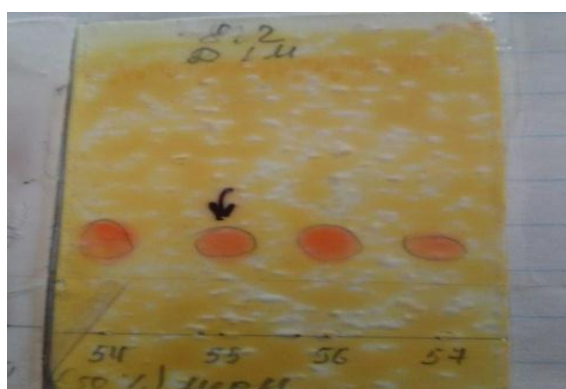
Кесте 33 - Эхинориннің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрін талдау

Атом	^{13}C ЯМР		^1H ЯМР				
	*Halim 2011	Алынған мәліметтер	*Halim 2011		мультиплет	Алынған мәліметтер	
	ppm	ppm	ppm	J, Гц		ppm	J, Гц
1	2	3	4	5	6	7	8
N	-	-	-	-	-	-	-
2	151,20	152.48	9,10	6,9	d	9,17	7,06
3	101,70	103.02	7,49	6,9	d	7,96	0,92 7,03 8,17
4	170,00	170,81	-	-			
5	124,10	125.28	8,54	1,1 8,4	dd	8,55	0,98 8,43
6	128,90	130.11	7,95	8,4 7,36	br dd	7,96	0,92 7,03 8,17

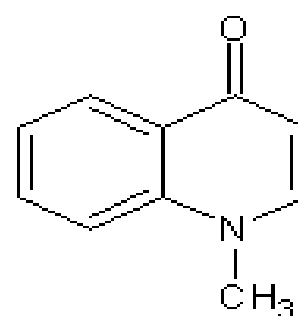
1	2	3	4	5	6	7	8
7	135,40	136.53	8,22	1,4 8,8	dd	8,22	1,46 7,02 8,8
8	118,30	119.61	8,31	8,8	d	8,34	8,89
4a	121,60	122.75	-	-	-	-	-
8a	139,60	-	-	-	-	-	-
OCH ₃	58,10	59.40	4,43	-	s	4,40	-
MeOH		49.64	4,46	-	s	4,49	-
N-CH ₃	47,20	44.53					
MeOH 49.43; 49.21; 49.00; 48.79; 48.57; 48.36							
*Halim 2011[206]							

Он бірінші қосылыс Эхинопсиннің идентификациясы (F7 LK 8-2-10)

Метанол фракциясының F7 алкалоидтарды бөліп алу үрдісі қайталанады (сурет 53), мұнда ЖҚХ нәтижесінде драгендорф айқындағышымен екі алкалоидтар тобын байқалғандықтан (сурет 60) үрдіс оларды бөліп алумен жалғасады. R_f ұқсас (K_{45-57}) мәндер концентрленіп, 480 мг қосылыс VLC (Al_2O_3) шайып алынғаннан кейін қайтадан силикагельде (8:2) ДХМ:MeOH ерітіндісімен элюирленді; ЖҚХ нәтижесінде ($L_{150-186}$) 205 мг он бірінші қосылыс (эхинопсин) бөлініп алынды. ЖҚХ идентификациясы және құрылымдық формуласы (сурет 60) көрсетілген, ал 1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектрі спектрі (суреттер 61,62) сипатталған.

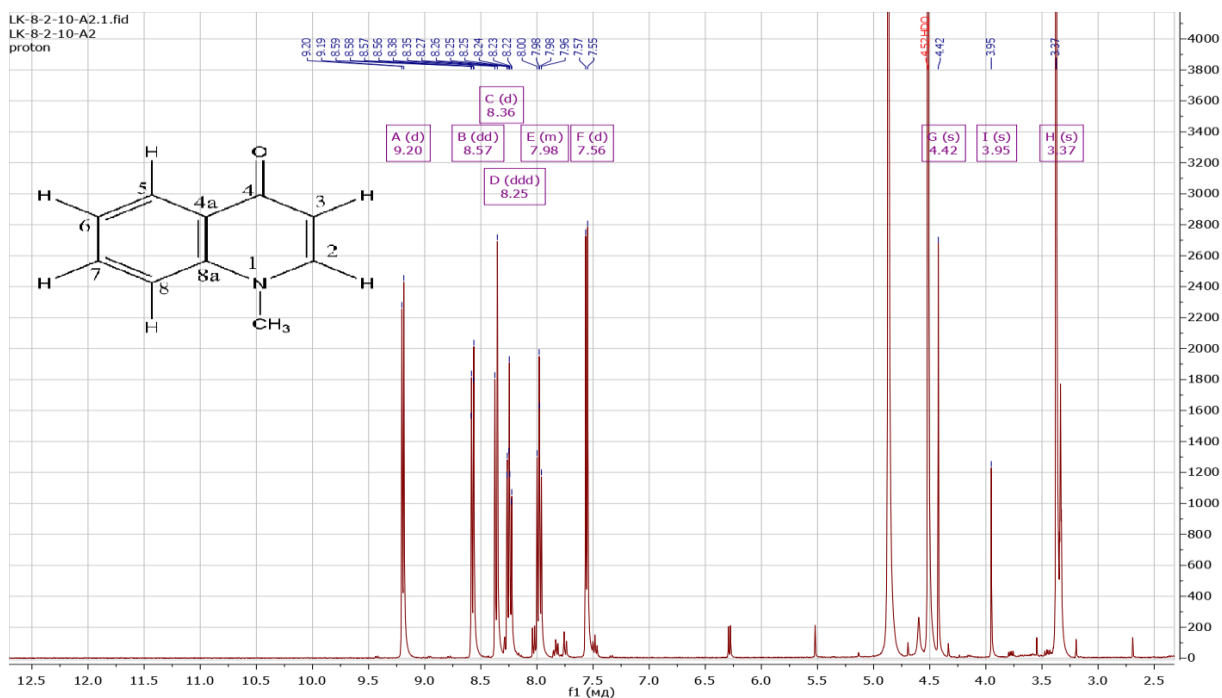


Эхинопсин; 1-Methyl-4-quinolone
Жұқа қабатты хроматография
идентификациясы



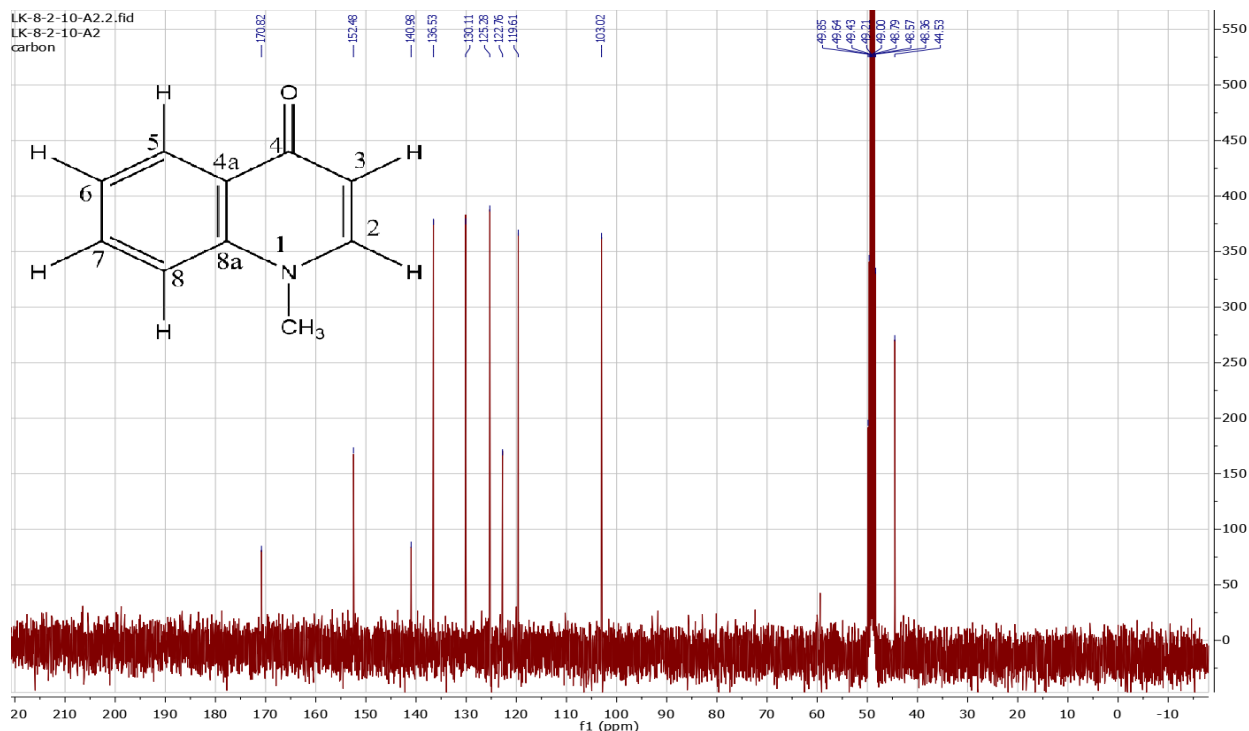
Брутто формуласы $C_{10}H_9NO$
молекулалық массасы 159.188 g/mol

Сурет 60 - Эхинопсин (Quinolinium, 1-Methyl-4-quinolone) ЖҚХ және құрылымдық формуласы



Сурет 61 - Эхинопсиннің ¹H ЯМР спектрі

(11 қосылыс $C_{10}H_9NO$) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9.20 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.5 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 8.25 (ddd, J = 8.8, 7.0, 1.5 Гц, 1H), 7.98 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.0 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.52 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).



Сурет 62 - Эхинопсиннің ¹³C ЯМР спектрі

(11 қосылыс $C_{10}H_9NO$) ^{13}C ЯМР (101 МГц, MeOD) δ 170.82, 152.48, 140.98, 136.53, 130.11, 125.28, 122.76, 119.61, 103.02, 49.85, 49.64, 49.43, 49.21, 49.00, 48.79, 48.57, 48.36, 44.53.

Эхинопсиннің ЯМР 1H және ^{13}C спектрін талдауда зерттеуден алынған ^{13}C ЯМР, 1H ЯМР ppm мәліметтері Halim (2011), [206]. авторының мәліметтерімен салыстырылды (кесте 34)

Кесте 34 - эхинопсиннің ЯМР 1H және ^{13}C спектрін талдау

Атом	^{13}C ЯМР		1H ЯМР				
	Halim 2011	Алынған мәліметтер	Halim 2011		мультиплет	Алынған мәліметтер	
	ppm	ppm	ppm	J, Гц		ppm	J, Гц
C-1	-	-	-	-	-	-	-
C-2	147,000	152,48	7,94	7,5	d	7,56	7,03
C-3	109,900	103,02	6,24	7,5	d	-	-
C-4	180,200	170,82	-	-	-	-	-
C-5	126,900	125,28	8,28	1,5 8,1	dd	8,57	1,51 8,41
C-6	125,500	122,76	7,45	7,55 7,52 0,85	ddd	7,98	0,99 6,95 8,15
C-7	134,000	136,53	7,75	7,81 7,8 1,6	ddd	8,25	1,48 6,98 8,80
C-8	118,000	119,61	7,66	8,6	d	7,57	-
C-4a	127,500	130,11	-	-	-	-	-
C-8a	142,200	140,98	-	-	-	-	-
N-CH ₃	41,400	44,53	3,8	-	s	3,37	-
MeOH (1H ЯМР) ppm: 49.64; 49.43; 49.21; 49.00; 48.79; 48.57; 48.36							
Halim 2011 ж.[206]							

Өсімдіктің фитохимиялық құрамын анықтау күрделі және көп уақытты қажет ететін мәселе. Алайда ғылыми және технологиялық прогресс және талдаудың физикалық-химиялық әдістерінің дамуы табиғи қосылыстардың табиғатын терең зерттеуге мүмкіндік береді, табиғи қосылыстар химиясында ең маңызды болып табылатын жұмысымыздың үрдісіндегідей сатылап талдау әдістерін қолдану тиімді, өйткені талданатын үлгілердің көпшілігі қоспалар болып табылады. Тіпті үлгілерді дайындауда эффективті тәсілдерді пайдаланған жағдайда да, қоспаны талдау қажет.

Алынған нәтижелерді қорыта келгенде, зерттеліп отырған нысанда таза 11 зат: 3 түрлі терпеноидар, 3 түрлі флавоноид, 1 гликозид, 2 түрлі алкалоид, 2 битиофен бөлініп алынды. Жұмыстың үрдісі экстракттағы көп мөлшерде бөлінген ББЗ тазалығын анықтауға және сандық талдауға жалғасады.

5.2 Физико химиялық әдістермен бөлініп алынған қосылыстарының тазалығын дәлелдеу және сандық талдау жүргізу

Физико – химиялық талдау әдісі элементті анықтауда, олардың атомдарының, ядро атомдарының қасиетін зерттеуге негізделген. Көбінесе бұл талдауда эмиссионды спектроскопия талдауы қолданылады. Бұл талдау бойынша элемент атомдарының құрылысы мен элемент спектрін қозған атомдарының жарықтың сәулеленуінің толқындық құрамына сәйкес келуі арқылы зерттеледі. Қазіргі кезде тәжірибе түрінде қолданылатын әдістер ішінде радиометриялық талдау әдісі өте кеңінен қолданылады. Кейбір элемент атомдарының ядроларының спонтанды бөлінуі барысында немесе өздігінен ыдырау барысында, зерттелетін заттың радиоактивтілік интенсивтілігін өлшеумен байланысты. Активтілік талдау нейтрон ағынымен немесе зарядталған зат бөлшектерінің ағынымен зерттелетін үлгіні сәулелендіргенде жасанды радиоактивтіліктің пайда болуына негізделген. Бұл әдістің басты айырмашылығы өте сезімталдығында. Радиометриялық титрлеу әдісі индикатордың қолдануымен радиоактивті изотоптарды қолдану арқылы жүргізіледі. Молекулалық спектроскопия өте күрделі құрылымда, ол жолақты спектрлер бөлінген кезде, сіңірілгенде немесе комбинациялық таралу кезінде байқалатын құбылыс. Молекулалық спектроскопия әртүрлі молекулалар үшін әртүрлі. Зат құрамындағы молекулалардағы атом санының өсуіне қарай күрделенеді. Молекулалардағы энергия деңгейінің арасындағы кванттық өту процесі жүргенде пайда болады.

Спектр атом мен молекулада болатын электромагниттік толқын ұзындығымен зерттеледі. Энергия және толқын ұзындығы бойынша электромагниттік сәулелердің сандық тарлуы атом мен молекула күйінің белгілі бір өзгеруіне және молекула энергиясының өзгеруін сандық түрде қамтамасыз етеді.

Echinops Albicaulis экстрактісінен бөлініп алынған заттардың ішіндегі негізгі ББЗ ға сандық талдау жүргізу және оның әдістің валидациясын жасау жұмысымыздың келесі үрдісіне жалғасады.

5.2.1 Гексан фракциясынан бөлінген лупеол ацетаттың газды хромато-масс-спектрометрлік әдіспен тазалығын дәлелдеу

Echinops albicaulis экстрактісінің бірінші фракциясынан бөлініп алынған таза заттың құрамы мен құрылымын анықтау үшін ГХ/МС әдіс қолданылды. Зерттеу әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің Физика-химиялық зерттеу және талдау орталығының «Биосфера экологиясы» зертханасында жүргізілді.

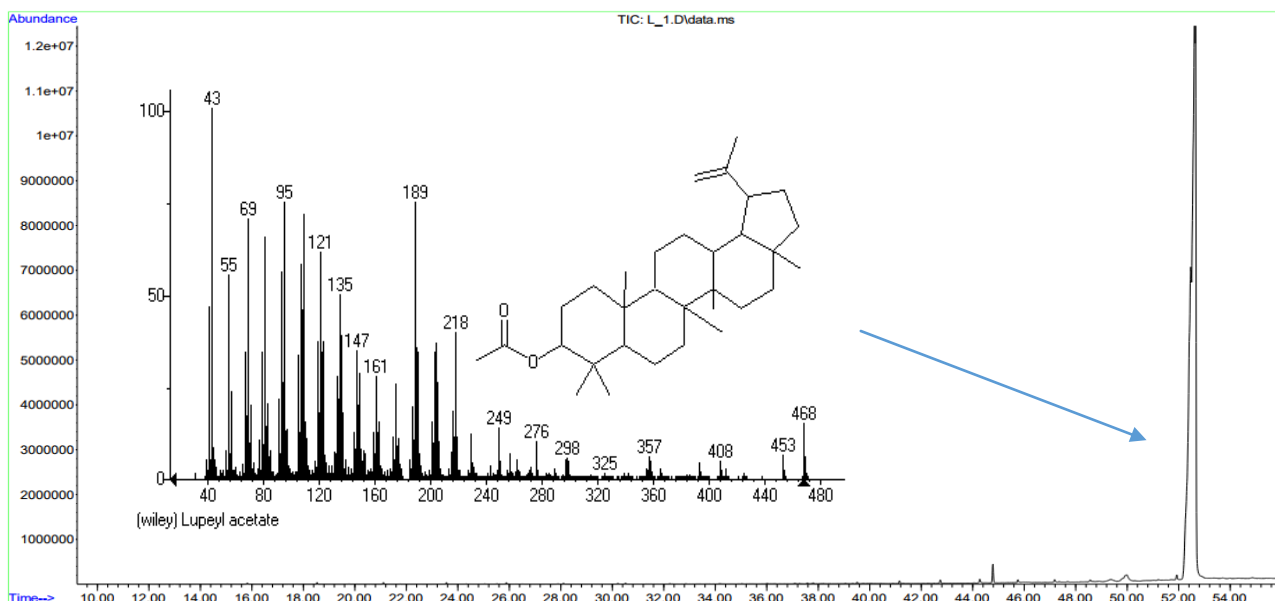
Барлық хроматографиялық жүйенің жұмысын басқару үшін Agilent MSD ChemStation (E.02.02.1431 версиялы) программалық жабдықталу қолданылды. Алынған масс-спектрлерді талдау үшін Wiley 8th edition және NIST'08 (жинақтағы спектрлердің жалпы саны 550 мыңға жуық) масс-спектрлер жинақтары қолданылды.

Бөлініп алған заттың құрамын ГХ/МС әдісімен анықтау үшін ішкі ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм және жабын қалыңдығы 0,25 мкм болатын DB-35MS (Agilent, США) капиллярлы колонкада бөлу жүргізілді. Газ–

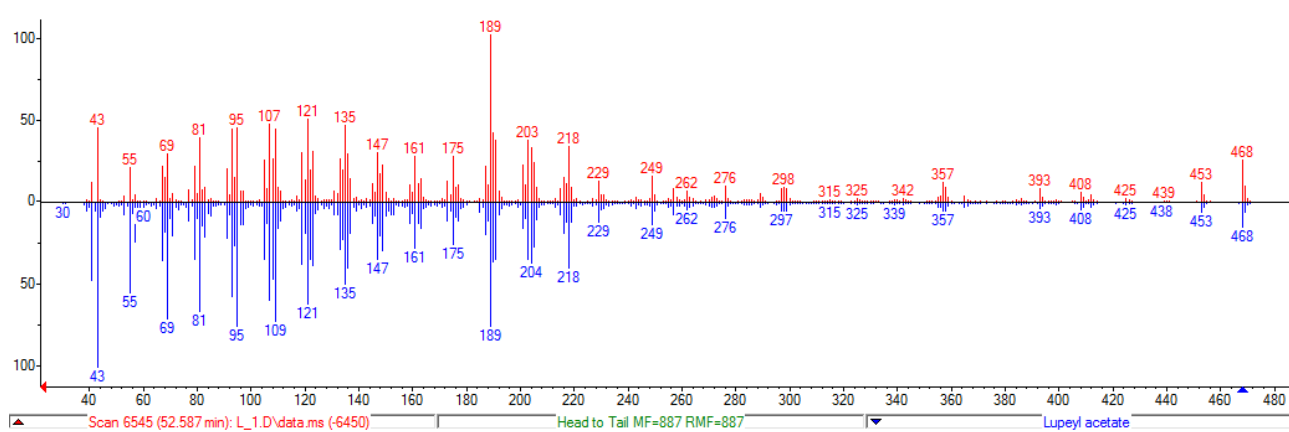
тасымалдағыш (гелий маркасы «А») 1,0 мл/мин бірқалыпты жылдамдықты ағынды режимде (орташа сызықты жылдамдық 36 см/с) беріліп отырды.

Колонка термостатының температурасы 50°C (10 мин ұстау) температурадан 300°C (20 мин ұстау) дейін, қыздыру жылдамдығы 10°C/мин жабдықталды. Масс-спектрометрлі детектордың квадруполь және ион көзі температуралары сәйкесінше, 150°C және 230°C құрады. Еріткіштің кідіру уақыты 9 мин, сынаманы талдау уақыты 52,4 мин.

ГХ-МС әдісімен анализденген *Echinops Albicaulis* 1-ші фракциясынан бөлінген заттың хроматограммасы 63 суретте көрсетілген.



Сурет 63 - ГХ-МС-да анализденген *Echinops Albicaulis* гексан фракциясынан бөлінген заттың хроматограммасы (*Lupeyl acetate* – 52,4 мин)



Сурет 64 - *Lupeyl acetate* масс – спектірі

Газды хромато-масс-спектрометрлік әдіспен заттың тазалығынан бөлек, бөлінген заттың масс-спектірін түсіріп, оны Wiley 8th edition және NIST'08 базасы арқылы анықталды. 61-ші суретте көрсетілген хроматограммадағы

заттың масс-спектірін NIST базасындағы спектрлермен салыстырылған масс-спектрін 64 –сурет сипаттайды.

Echinops Albicaulis экстрактісінің бірінші фракциясынан бөлініп алынған таза заттың құрамы мен құрылымын зерттеу барысында тазалығы 98% *Lupeyl acetate* екені анықталды.

5.2.2 Этилацетатты фракциясынын бөлінген флавоноидтардың тазалығын дәлелдеу және сандық анықтау валидациясы

Флавоноидтарды жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ) әдісімен анықтау микродегазаторы, төртканалды градиентті сорғысы, қолмен енгізуге арналған құрылғысы және диодты-матрицалық (UV) детекторы бар Agilent 1100 series жоғары эффективті сұйық хроматографын қолданумен жүзеге асырылды. Бұл қондырғы әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің Физика-химиялық зерттеу және талдау орталығының «Биосфера экологиясы» зертханасында орнатылған.

Хроматографиялық жүйені, мәліметтерді тіркеу және өңдеуін басқару үшін Agilent LC ChemStation бағдарламасы қолданылды. Хроматограммаларды өңдеуге ұсталу уақыты, шыңның ауданы мен биіктігі, сондай-ақ, диодты-матрицалық детектордың (UV) спектралды мәліметтерінің көмегімен алынған нәтижелерді өңдеу жатады.

ЖЭСХ үшін қосымша материалдар: сыйымдылығы 25,0 мл микрошприц (Agilent, Австралия), тесіктерінің диаметрі 0,20 мкм болатын регенерирленген целлюлозалы шприцке арналған мембранды фильтрлер (Agilent P/N 5061-3366), колонка Zorbax SB-C18 (4,6x150 мм, бөліктерінің диаметрі – 3,5 мкм, Agilent). Элюенттерді дайындау үшін, градиентті режимде біруақытта 4 сұйықтыққа дейін араластыруға мүмкіндік беретін төртканалды градиентті сорғының мүмкіндіктерін қолданылды. Флавоноидтарды спектрометрлік детектрлеуі бар ЖЭСХ әдісімен анықтау параметрлері 35 кестеде көрсетілген.

Кесте 35 - Флавоноидтарды ЖЭСХ әдісімен анықтау параметрлері

Параметрлері	Мәндері
Хроматограф	Agilent 1100 Series
Хроматографиялық колонка	Zorbax SB-C18; 4,6x150 мм, бөліктерінің диаметрі – 3,5 мкм
Қозғалмалы фаза	ACN: 0,5% H ₃ PO ₄ градиентті режим
Қозғалмалы фаза ағынының жылдамдығы	1 см ³ /мин
Енгізілетін үлгінің көлемі	20 мкл
Анализ уақыты	50 минут

Сандық анықтау.

Бастапқы заттардың, еріткіштердің сипаттамасы және жұмыс ерітінділерінің дайындалуы

Флавоноидтың стандартты үлгілері:

- Кверцетин (Quercetin) $\geq 95\%$ (HPLC), (CAS 117-39-5, кат. № Q4951-10G);
- Апигенин (Apigenin) $\geq 97\%$, (CAS 520-36-5, кат. № A3145-5MG);
- Рутин (Rutin) 96,18%, (CAS 153-18-4, 1г). (СО ЕФ 2008).

Элюент:

- Ацетонитрил (ACN) ЖЭСХ үшін (Sigma Aldrich);
- Ортофосфор қышқылы (H_3PO_4) хт (РФ).

Еріткіштер:

- Этил спирті 96% (C_2H_5OH) т (РФ);

Флавоноидтардың массалық концентрациясы 1,0 г/л –ге тең жұмыс ерітіндісін дайындау

Флавоноидтың 0,005 г стандартты үлгісін аналитикалық таразыда өлшеп, сыйымдылығы 10 мл виалға көшірдік, пипеткамен метил спиртінің 5,0 мл алып флавоноидқа қосып, араластырдық. Жұмыс ерітіндісін тоңазытқышта 4-5°C-та сақтадық.

Ортофосфор қышқылының 0,5% ерітіндісін дайындау

Сыйымдылығы 1,0 л өлшем колбасына шамамен 100-150 мл дистилденген суды құйып, оған 5,0 мл ортофосфор қышқылын қостық және белгісіне дейін дистилденген сумен толтырдық. Ерітінді бөлме температурасында бір айдан аспайтын уақыт сақталды.

Флавоноидтарды сандық анықтауға қажетті шың ауданының концентрацияға тәуелділік градуирлік қыйсығын тұрғызу

Градуирлеу графигін, флавоноидтардың градуирлік ерітіндісінің зерттеу негізінде, 1000,0 мг/л концентрацияға дайындалған флавоноидтардың жұмыс ерітіндісінің 0,2; 0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 10,0; 30,0; 50,0 және 100,0 мг/л концентрациясы бойынша тұрғызылды. Хроматографирлеу үшін ұзындығы 150 см, ішкі диаметрі 4,6 мм және бөліктерінің өлшемі 3,5 мкм болып келетін Zorbax SB-C18 колонкасын және ACN:0,5% H_3PO_4 75:25 қозғалмалы фазасын (градиентті режим) қолданды. Градиентті режим мақалада жазылған әдіс негізінде қолданылды. Детектірлеуді біруақытта 190-900 нм (УФ және көрінетін аймақ) диапазондағы спектрді тіркеп отыратын, 280 және 350 нм толқын ұзындығында жүргіздік.

Градуирлеу графигін ең аз квадрат әдісі бойынша, флавоноид концентрациясының тоғыз мәні үшін шың ауданын параллельді екі өлшеу негізінде, компьютердегі Microsoft Excel бағдарламасын қолдана отырып тұрғызылды (кесте 36).

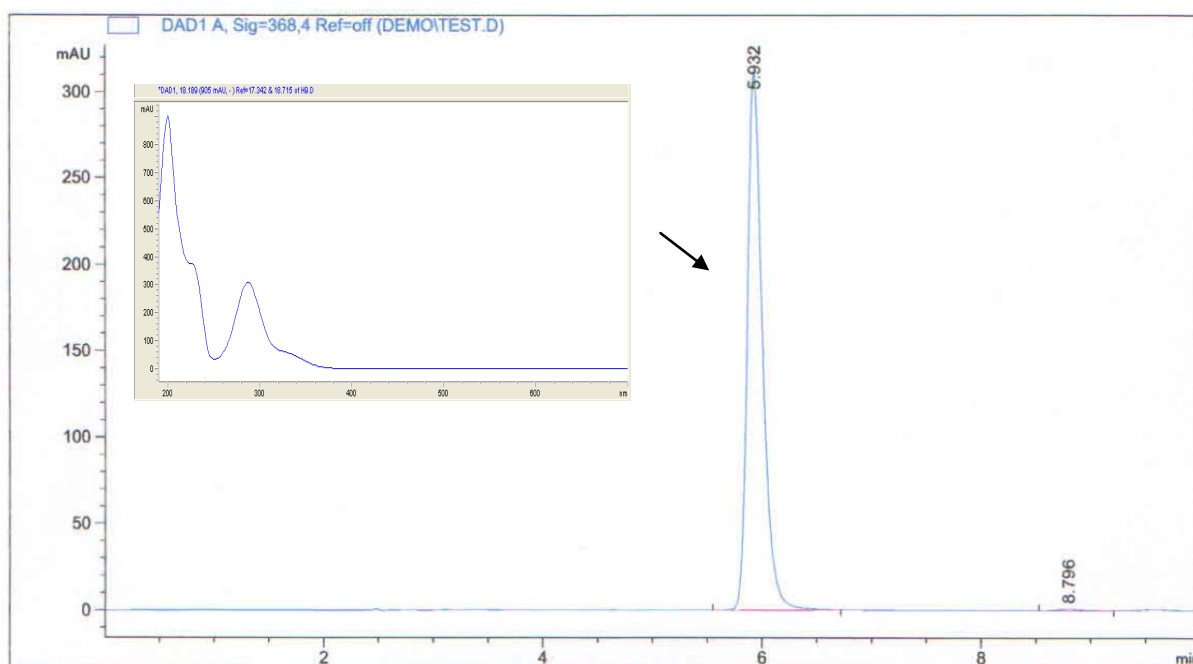
Кесте 36 - Градуирлік графикті тұрғызуға арналаған градуирлік ерітіндінің концентрациясымен қажетті көлемі

Градуирлік ерітіндінің №	Флавоноидтардың массалық концентрациясы, мг/л	А ерітіндісінің көлемі, мкл
1	2	3
1	0,2	0,2
2	0,5	0,5
3	1,0	1,0

36 – кестенің жалғасы

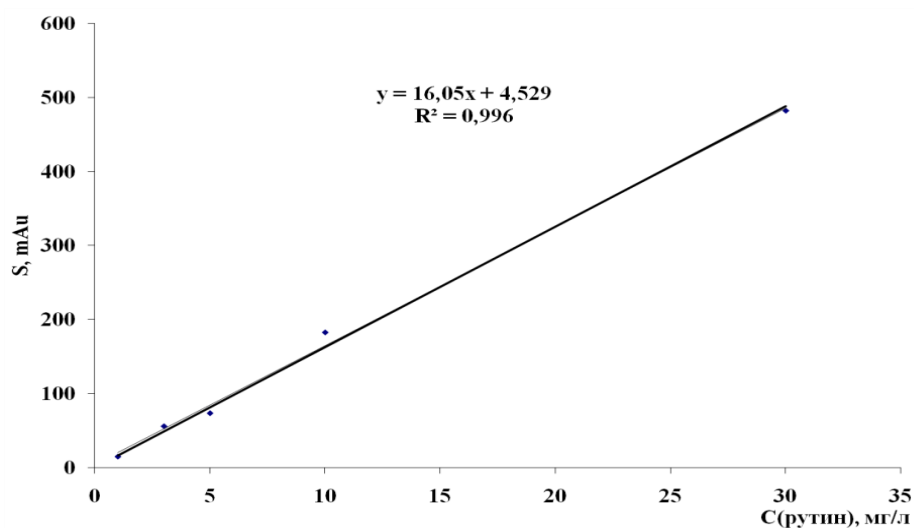
1		
4	3,0	3,0
5	5,0	5,0
6	10,0	10,0
7	30,0	30,0
8	50,0	50,0
9	100,0	100,0

65 – суретте концентрациясы 30 мг/л рутиннің хроматограммасы мен моделді үлгінің спектрі көрсетілген.



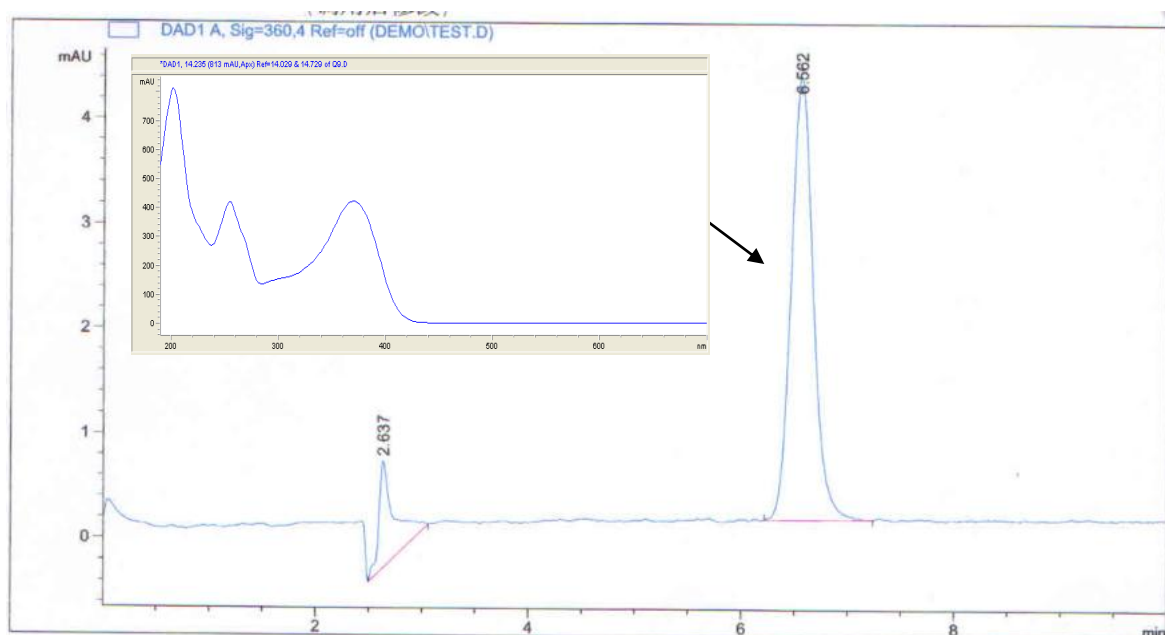
Сурет 65 - Рутиннің хроматограммасы мен модель үлгінің спектрі
(C = 30 мг/л)

66 – суретте концентрацияның 1,0-30,0 мг/л интервалында 350 нм толқын ұзындығы бойынша алынған рутиннің шың ауданының концентрацияға тәуелділік графигі көрсетілген.



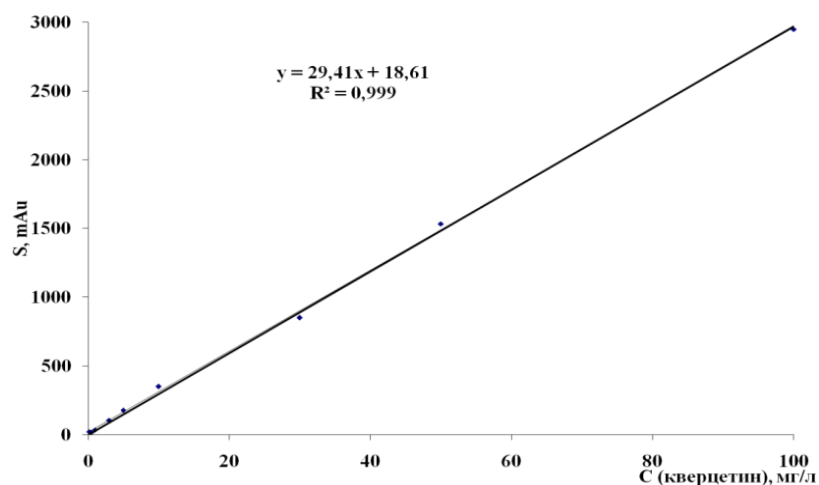
Сурет 66 - Спектрофотометрлік детектірлеуі бар, ЖЭСХ әдісі арқылы алынған рутиннің шың ауданының концентрацияға тәуелділігі ($\lambda = 350$ нм)

67 – суретте концентрациясы 100 мг/л кверцетиннің хроматограммасы мен моделді үлгінің спектрі көрсетілген.



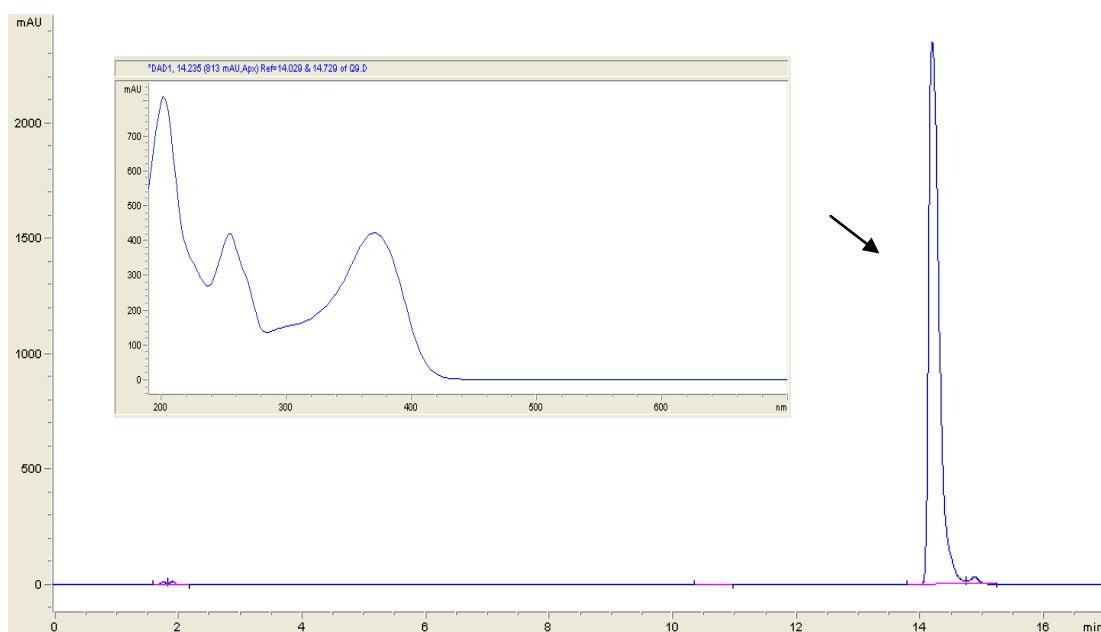
Сурет 67 - Кверцетиннің хроматограммасы мен модель үлгінің спектрі ($C = 100$ мг/л)

68 суретте концентрацияның 0,2-100,0 мг/л интервалында 350 нм толқын ұзындығы бойынша алынған кверцетиннің шың ауданының концентрацияға тәуелділік графигі.



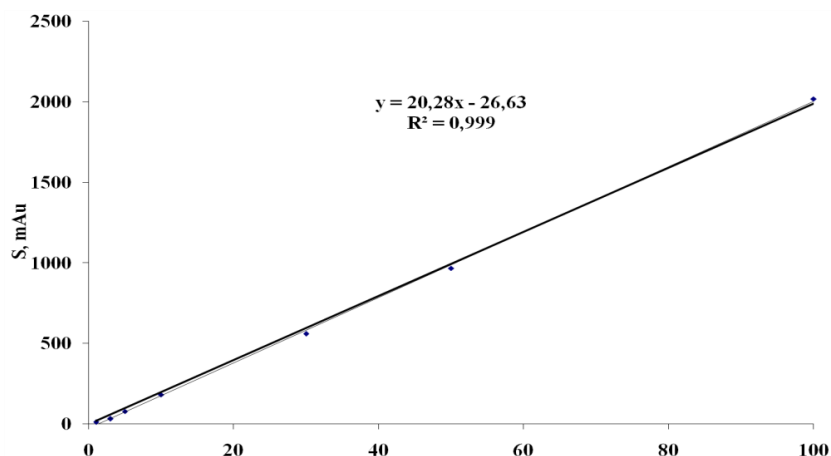
Сурет 68 - Спектрофотометрлік детектірлеуі бар, ЖЭСХ әдісі арқылы алынған кверцетиннің шың ауданының концентрацияға тәуелділігі ($\lambda = 350$ нм)

69 – суретте концентрациясы 100 мг/л апигениннің хроматограммасы мен моделді үлгінің спектрі (Сурет 68) көрсетілген.



Сурет 69 - Апигениннің хроматограммасы мен модель үлгінің спектрі ($C = 100$ мг/л)

70 суретте концентрацияның 1,0 - 100,0 мг/л интервалында 330 нм толқын ұзындығы бойынша алынған апигениннің шың ауданының концентрацияға тәуелділік графигі.



Сурет 70 - Спектрофотометрлік детектірлеуі бар, ЖЭСХ әдісі арқылы алынған апигениннің шың ауданының концентрацияға тәуелділігі ($\lambda = 350$ нм)

Алынған мәліметтерден градуирлік тәуелділіктер 350 нм (кверцетин, рутин) және 330 нм (апигенин) толқын ұзындығында, экстракт үлгілеріндегі флавоноид мөлшерін анықтау үшін алынған тәуелділіктерді қолдануға мүмкіндік беретін 0,2 - 100 мг/л интервалында сызықты болып келеді.

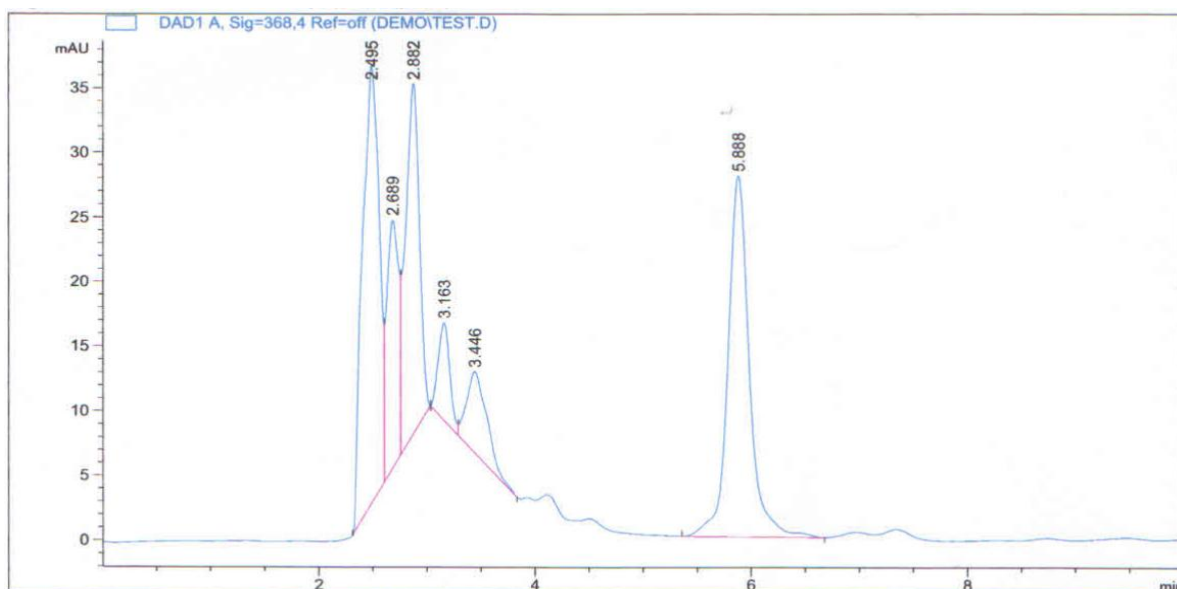
Осылайша, экстракт үлгілеріндегі флавоноидтарды анықтау үшін, ұсталу уақыты және стандартты үлгілердің көмегімен жеке флавоноидтардың жұтылу спектрінің максимумы анықталды (кесте 37).

Кесте 37 - ЖЭСХ әдісімен анықтауға арналған флавоноидтарды детектірлеу толқын ұзындығы мен ұсталу уақыты

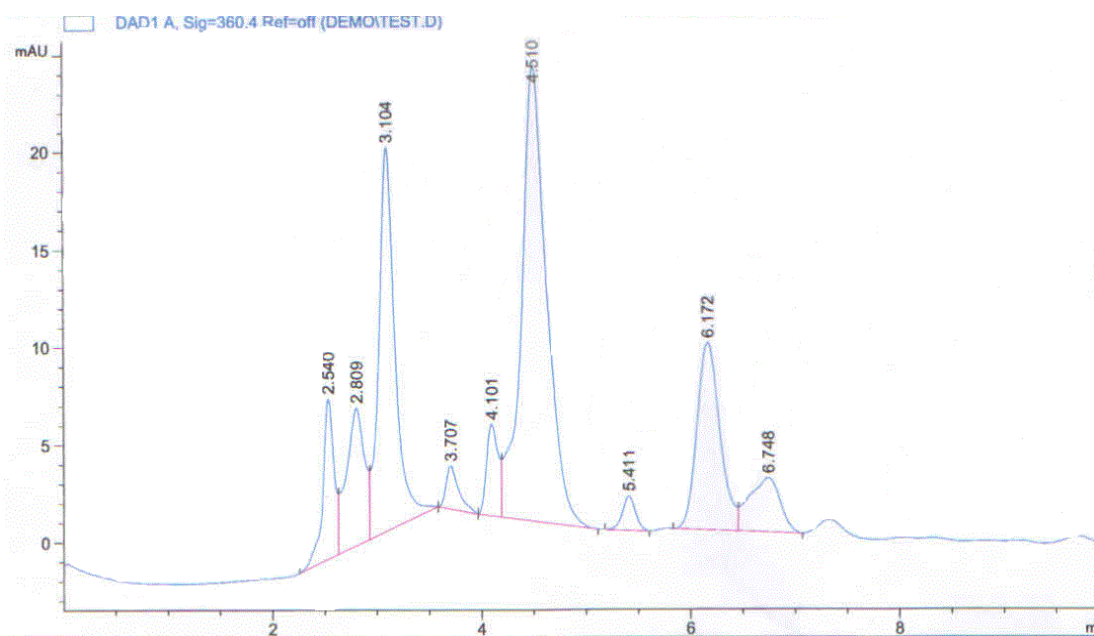
Параметрлері	Мәні		
	Рутин	Кверцетин	Апигенин
Ұсталу уақыты	5,93±0,11 мин	6,56±0,21 мин	14,22 ±0,12 мин
Детектірлеу толқын ұзындығы	350 нм	350 нм	330 нм

Сандық анықтау Сынаманы даярлау: экстрактіден 0,2 г алып 5,0 мл этил спиртінде ерітіп, ерітіндіні микрофильтрден өткізіп жоғары эффективті сұйық хроматографына микрошприцтің көмегімен 20 мкл енгізіледі.

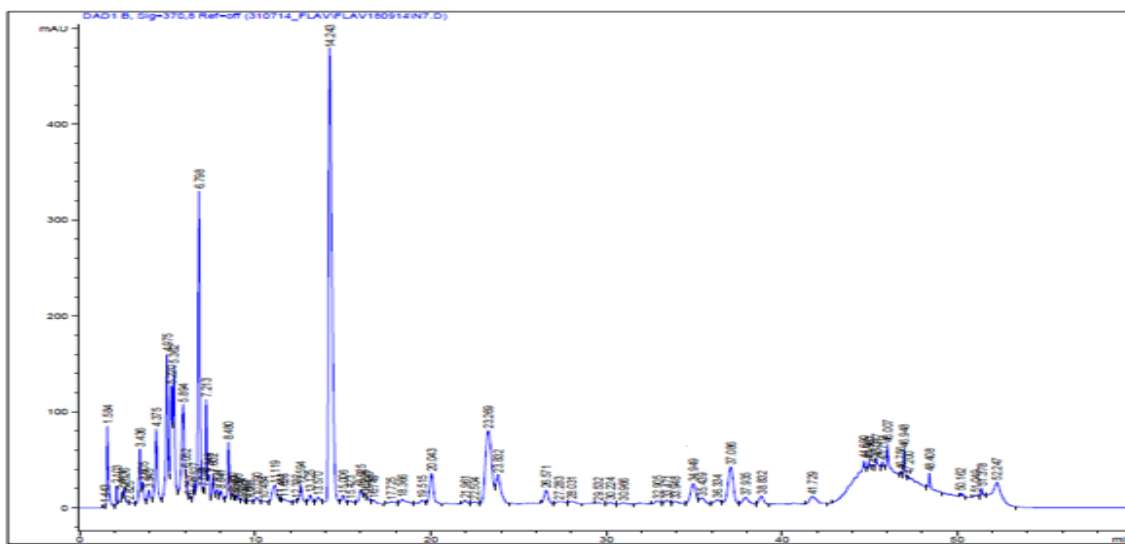
Анализ нәтижесінде хроматограммаларда 5,8 мин, 6,2 мин және 14,2 минуттарында шыңдар анықталды (суреттер – 71,72,73), бұл шыңдардың ұсталу уақыты стандартты рутин (5,9 мин), кверцетин (6,5 мин) және апигениннің (14,2 мин) ұсталу уақытына сәйкес келді. Стандартты үлгілермен экстракт құрамынан анықталған флаваноидтардың ұсталу уақыттарында аздаған ауытқу бар, сондықтан анықталған флаваноидтар стандартты ертінділерден алынған спектрлермен салыстыра отырып дәлелденді (сурет 65,66,67).



Сурет 71 - *Echinops Albicaulis* экстрактісінің хроматограммасы
(Рутин - 5,8 мин)



Сурет 72 - *Echinops Albicaulis* экстрактісінің хроматограммасы
(Кверцетин - 6,2 мин)



Сурет 73 - *Echinops Albicaulis* экстрактісінің хроматограммасы
(Апигенин – 14,2 мин)

Экстракті құрамындағы рутин, кверцетин және апегенин мөлшерін анықтау үшін 66,67,68 суреттерде көрсетілген хроматограммалардан, олардың шың аудандары алынды.

Жоғарыда тұрғызылған калибрлеу қисығындағы түзу сызықты формуланы пайдаланып экстракт құрамындағы флаваноидтардың концентрациялар есептелді. Флаваноидтардың концентрациясын алдын-ала алынған градуирлік график $S_{\text{шың}} = f(C_{\text{флав}})$ арқылы анықталады:

Рутин $y = 16,05x + 4,529; R^2 = 0,996$ (1)

Кверцетин $y = 29,41x + 18,61; R^2 = 0,999$ (2)

Апигенин $y = 20,28x - 26,63; R^2 = 0,999$ (3)

Нәтижесінде экстракт құрамындағы рутин мен кверцетиннің концентрациялары **0,04 мг/г** және **0,05 мг/г** сәйкесінше анықталды. Апигениннің концентрациясы **0,09 мг/г** болды.

Валидация дәлдігі аналитикалық әдіспен бағалауда маңызды критерилердің біріне жатады. Валидацияның өзара байланысқан жүйесінің сипаттамасына – әдістің ерекшелігі, хроматографиялық жүйе жарамдылығы, сызықтығы, дұрыстығы және қайталанылымдығы жатады.

Әдістің талғамдылығын хроматограммада зерттеліп отырған негізгі компоненттердің сапалы бөлінуіне және сол компоненттердің шығу уақытында кедергі жасатын шыңдардың болмауы болып табылады. Хроматограммалау аумағы тұрақты болу керек, яғни стандартты ерітіндіден алынған шыңдардың ұсталу уақыты тұрақты болу қажет, бұл зерттеліп отырған сынамадан (экстрактіден) шыққан шыңдармен салыстыруда өте маңызды. Әдістеменің талғамдылығын тексеру үшін) және стандартты ерітінділердің (суреттер) хроматограммалары алынды. 74 – ші суретте көрініп тұрғандай жылжымалы

Зерттеліп отырған заттардың концентрацияларының қайталанымдылығы (ішкі дәлдік) алынған мәндердің ұқсастығын көрсетеді. 39 - ші кестеде көрсетілгендей алынған мәндер статистикалық тұрғыдан эквивалентті болып табылады.

Аралық дәлдік ол лабораторияда әр түрлі күндері алынған мәндердің арасындағы өзгерісті сипаттайды. Алынған мәліметтер әдістің жаңғыртылуын көрсетеді, себебі 1-ші және 2-ші күндері алынған мәндер 0,02 - 0,425% аралығында.

Кесте - 39 Әдістің қайталанылымдылығын бағалау

Анықтау күні	Қайталау саны					Орташа мәні	Салыстырмалы стандартты ауытқу
	1	2	3	4	5		
Экстрактіндегі рутиннің мөлшері, %							
1	0.0298	0.03022	0.03102	0.0372	0.0321	0.0321	0.003
2	0.0276	0.02883	0.0292	0.0299	0.3011	0.0833	0.122
Экстрактіндегі кверцетин мөлшері, %							
1	0.0532	0.0539	0.0581	0.0565	0.0588	0.0561	0.003
2	0.0499	0.0601	0.0591	0.0528	0.0522	0.0548	0.005
Экстрактіндегі апигениннің мөлшері, %							
1	0.0833	0.0847	0.0884	0.0842	0.0873	0.0856	0.002
2	0.0857	0.0894	0.0822	0.7932	0.9212	0.3943	0.425

Әдістің дұрыстығын осы әдіспен алынған мәндердің шынайы мәнге жақындымен, ұқсастығымен сипаттауға болады (кесте 40). Концентрациялары белгілі бір ерітінділерді қолданған кезде қолайлы дұрыстықтың негізгі критеріі ол қалпына келу пайызы болып табылады. Кестеде көрсетілгендей бұл шама рутин үшін 99,97-100,63%, кверцетин үшін 100,34 - 100,77% және апигенин үшін 100,26 - 100,47% аралығынада.

Кесте 40 - Әдістің дұрыстығын бағалау

1 г <i>Echinops Albicaulis</i> өсімдігінен анықталатын флаваноидтың мөлшері, мг	1 г <i>Echinops Albicaulis</i> өсімдігінен анықталған флаваноидтың мөлшері, мг	Қалпына келтіру пайызы, %	Қалпына келтіру пайызының орташа мәні, %	Салыстырмалы стандартты ауытқу, %
1	2	3	4	5
Рутин				
2,5	2.485	99.4	99.97	0.34
	2.498	99.92		
	2.505	100.2		
	2.503	100.12		
	2.505	100.2		
25,0	25.102	100.41	100.15	0.27
	25.118	100.47		

40 - кестенің жалғасы

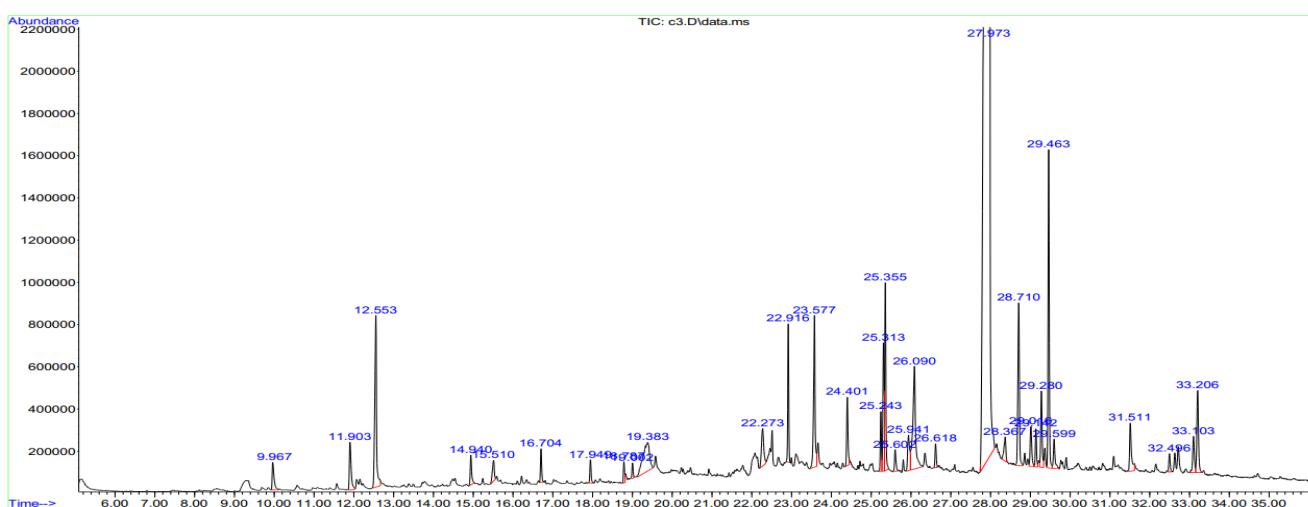
1	2	3	4	5
		100.00		
	25			
	25.001	100.00		
	24.967	99.87		
50,0	50.338	100.68		
	50.192	100.38		
	50.112	100.22		
	50.412	100.82		
	50.533	101.07	100.63	0.34
Кверцетин				
2,5	2.515	100.6		
	2.518	100.72		
	2.495	99.8		
	2.502	100.08		
	2.512	100.48	100.34	0.38
25,0	25.232	100.93		
	25.142	100.57		
	25.183	100.73		
	25.231	100.92		
	24.997	99.99	100.63	0.39
50,0	50.212	100.42		
	50.132	100.26		
	50.531	101.06		
	50.466	100.93		
	50.573	101.15	100.77	0.40
Апигенин				
2,5	2.511	100.44		
	2.502	100.08		
	2.501	100.04		
	2.532	101.28		
	2.508	100.32	100.43	0.50
25,0	25.154	100.62		
	25.042	100.17		
	25.023	100.09		
	25.011	100.04		
	25.097	100.39		
50,0	50.402	100.80		
	50.222	100.44		
	50.121	100.24		
	50.262	100.52		
	50.173	100.35	100.47	0.21

Ұсынылып отырған әдістеме *Echinops Albicaulis* экстрактісінен алынған флаваноидтарды жоғары дәлдікпен сандық анықтауға мүмкіндік береді. Бұл

әдістеменің ерекшелігі қосымша реакцияларды қажет етпейді, сынама бірден құрылғыға енгізіледі.

5.2.3 Газды хромато-масс-спектрометрлік әдісімен *Echinops Albicaulis* экстрактісінің құрамын зерттеу

Echinops Albicaulis экстрактісін келесі этапты зерттеу мақсатында газды хромато-масс-спектрометрия әдісімен талдау жүргізілді. Экстрактінің 0,5г метанол ерітіндісінде (2 мл) ерітіліп, газды хроматографтың сынаманы енгізетін құрылғысына енгізілді. Хроматографиялау параметрлері жоғарыда көрсетілген әдістемеге сәйкес орнатылды. *Echinops Albicaulis* экстрактісін хроматографиялау нәтижесінде 75 - суретте көрсетілген хроматограмма алынды. Хроматограмманы талдау барысында 36 химиялық қосылыс анықталып, олардың жартылай сандық мөлшері есептелді (кесте 35).



Сурет 75 - ГХ-МС қондырғысында талданған *Echinops Albicaulis* экстрактісінің хроматограммасы

Кесте 41 - *Echinops Albicaulis* құрғақ экстрактісін ГХ-МС хроматографиялау нәтижесінде анықталған қосылыстар (қарамен белгіленген дерек негізгі қосылысты білдіреді)

Қосылыс саны	Ұсталу уақыты	Химиялық атауы	Шың ауданы, $\times 10^{-3}$	Мөлшері, %
1	2	3	4	5
1	9.96	Proline	4184	0.48
2	11.90	Ethyl pipercolinate	7076	0.81
3	12.55	Pyranone	25018	2.85
4	14.94	Acetin	3413	0.39
5	15.51	Pyranone	3305	0.38
6	16.70	5-Hydroxypipercolic acid	3262	0.37
7	17.94	Methyl pyroglutamate	2446	0.28
8	18.78	Methyl 3-hydroxy-5-methylaminobenzoate	2069	0.24

41 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
9	19.00	3,4-Dicyanostyrene	1508	0.17
10	19.38	Sucrose	16030	1.83
11	22.27	Quinic acid	9827	1.12
12	22.91	Methyl palmitate	11225	1.28
13	23.57	Palmitic acid	18507	2.11
15	24.40	Ethyl isovanillyl mandelate	7325	0.83
16	25.24	Methyl oleate	5104	0.58
17	25.31	5-Pentylindolizidine	12569	1.43
18	25.35	Methyl linoleate	16818	1.92
19	25.60	Methyl linolenate	2510	0.29
20	25.94	Oleic Acid	5771	0.66
21	26.09	Linoleic acid	23391	2.66
22	26.61	2-Phenylsulphinyl-1,4-benzoquinone	2450	0.28
23	27.52	Echinorine	347822	39.61
24	27.97	Echinopsine	242536	27.23
25	28.36	Alantolactone	3586	0.41
26	28.71	16-Methyloxacyclohexadeca-3,5-dien-2-one	20815	2.37
27	29.01	8-Methylphenoxaz-3-one	5508	0.63
28	29.14	2-ethoxy-9,10-dimethylanthracene	3879	0.44
29	29.28	Methyl 3-(2-thienyl)phenol-4-carboxylate	8887	1.01
30	29.463	a-Terthienyl	31603	3.60
31	29.59	Simetryne	4027	0.46
32	31.51	Dimethyl Benzothiphen-5,6-dicarboxylate	7334	0.84
33	32.49	2-Butylnaphtho[2,3-b]furan-4,9-dione	2023	0.23
34	33.10	4-(Pyrazol-1'-yl)-2,3,5,6-tetrafluoropyridine	5019	0.57
35	33.20	5,17-Dihydroxy-4-nor-5a-androstan-2-one 17-Acetate	11266	1.28

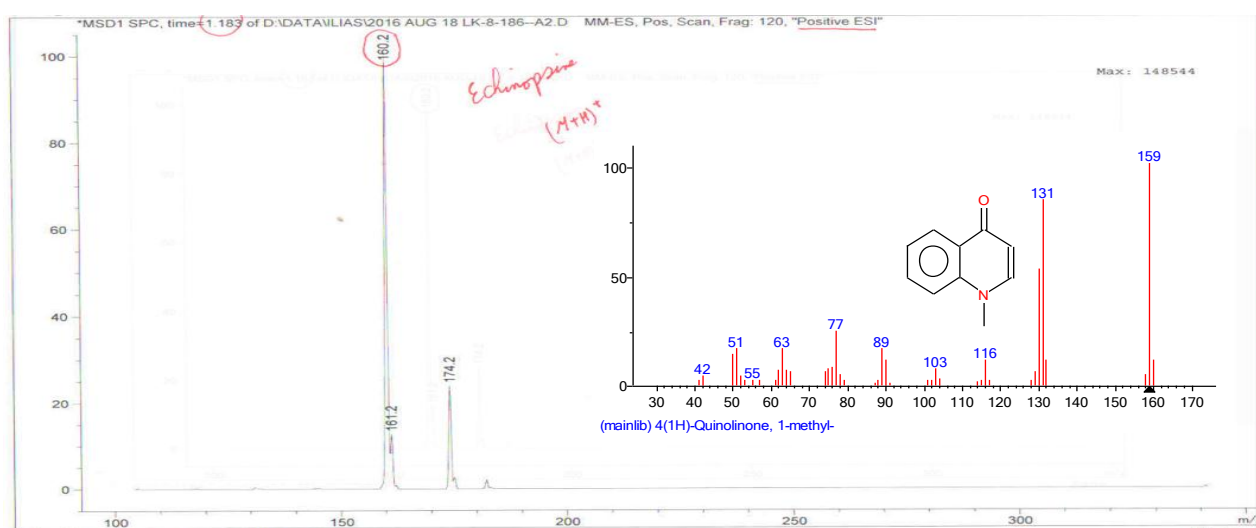
Echinops Albicaulis өсімдігінің жер үсті бөлігінен алынған құрғақ экстрактіні зерттеу нәтижесінде 35 қосылыс анықталды, олардың ішінде органикалық қышқылдар, терпеноидтар, қанттар және т.б. класстарға жататын органикалық қосылыстар анықталды. Экстрактінің құрамында, мөлшері ең жоғары 39,61% эхинорин және 27,23 % эхинопсин болып табылды. Фракциялардан бөлініп алынған барлық маңызды заттардың құрамы мен тазалығы хроматографиялық және масс спектромерлік әдістермен дәлелденді.

5.2.4 Метанолды фракциядан бөлінген алкалоидтардың тазалығын дәлелдеу және сандық анықталу әдісінің валидациясы

Echinops Albicaulis экстрактісінен бөлініп алынған алкалоидтардың құрамы мен құрылымын анықтау үшін масс-спектрометрлі әдісі қолданылды. Зерттеу АҚШ, Миссиссиппи Университетінде жүргізілді. LC-MS/MS (1290 Infinity Triquadro 6460, Agilent Tech. USA) қондырғысында Positive ESI режимі пайдаланылды (енгізілген үлгі көлемі 5 мкл).

Біздің зерттеу нысанымызда ЖҚХ да екі түрлі жолақ пайда болғаннан соң (сурет 57 қараңыз) алкалоидтарды Масс спектроскопия жасауды ұйғардық.

Нәтижесінде экстрактінің метанолды фракциясынан (VLC alumina) алынған заттың (11 қосылыс) максималды масс-спектрі $m/z = 160$ екендігі анықталды (сурет 76), ал (Silica) фракциясынан алынған заттың (10 қосылыс) максималды масс-спектрі $m/z = 174$ тең (сурет 77) болып шықты.



Сурет 76 - Экстрактінің метанол фракциясынан алынған заттың масс-спектрі (эхинопсин)



Зерттеу барысында алынған масс-спектрлерге (76,77 - суреттер) сәйкес келетін қосылыстар PubChem мәліметтер базасындағы заттардың масс-спектрлерімен салыстырыла отырып анықталды. Нәтижесінде (VLC alumina) фракциясынан ($m/z = 160$) бөлініп алынған зат *Echinopsine* және (Silica) фракциясынан ($m/z = 174$) алынған зат *Echinorine* сәйкес келетіндігі анықталып, дәлелденді.

Эхинорин алкалоидының сандық анықталу әдісінің валидациясы

Эхинорин (*Echinorine*) сандық анықталуы екі каналды, Agilent 5975C масс - спектрометрімен жабдықталған Agilent 7890A газ хроматографында жүргізілді (әдістің толық шарттарын 30 бетті қараңыз)

Валидация дәлдігі аналитикалық әдіспен бағалауда маңызды критерилердің біріне жатады. Валидацияның өзара байланысқан жүйесінің сипаттамасына – спецификация, хроматографиялық жүйе жарамдылығы, сызықтығы, дұрыстығы және қайта құрылуы жатады. Зерттеу нәтижесі «Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру» тестінің талаптары орындалған жағдайда ғана шынайы деп саналады.

Тек қана келесі шарттар орындалған жағдайда ғана хроматографиялық жүйе жарамды болып саналады:

– эхинориннің СҮ хроматограммасын эхинориннің СҮ шыңы бойынша есептелген аналитикалық колонка тиімділігі 300000 теориялық тәрелкеден кем емес болу тиіс.

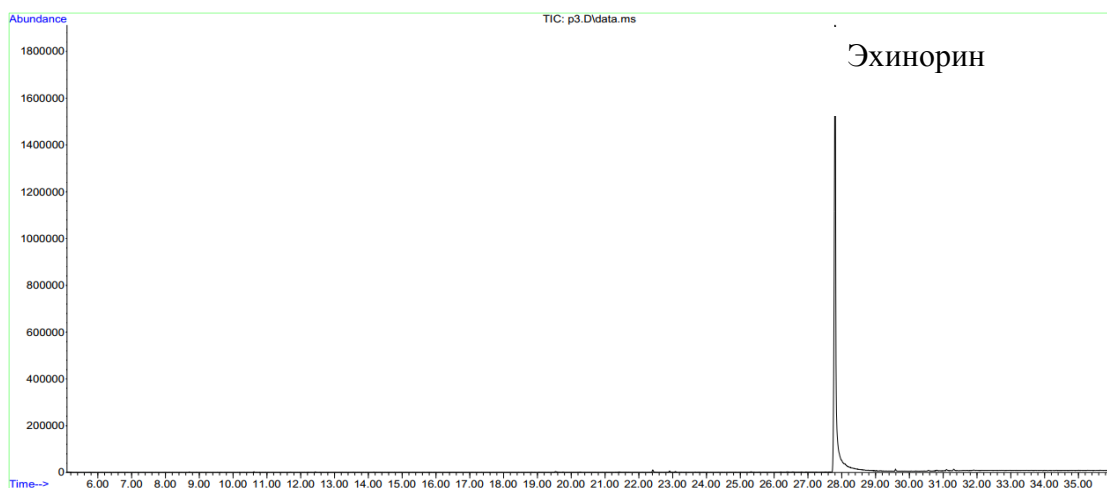
– эхинориннің СҮ хроматограммасын эхиноринның СҮ аландар шыңы бойынша есептелген салыстрмалы стандартты ауытқуы 2% жоғары болмауы тиіс.

– эхинориннің СҮ шыңы үшін есептелген шың асимметриясының коэффициенті эхинориннің СҮ хроматограммасы үшін 2% аспауы керек.

Әдістің спецификалығы эхинориннің сандық құрамын жанама заттар мен туыстас қосылыстар болған жағдайда да шынайы анықтауға негізделген. Сынаманы дайындау мен бөлу процесінде сынама, жанама заттар және туыс қосылыстар шыңы әсер етуші затты анықтауға кедергі жасамайтындай етіп оптимизацияланған. Эхинориннің идентификациясы масс-спектрометрлік детектормен, яғни Wiley 8th edition және NIST'08 (жинақтағы спектрлердің жалпы саны 550 мыңға жуық) библиотекасымен және де эхинориннің стандартты үлгісі мен талданатын компоненттің ұсталу уақытымен сәйкес келетіндігі дәлелденген.

Хроматографиялық колонка сенімділігі, шыңдарды бөлу деңгейі, шың алаңының салыстырмалы ауытқуының көрсеткіші, шың асимметриясының коэффициенті хроматографиялық жүйе сенімділігін қамтамасыз ететін негізгі параметрлер болып табылады.

Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру үшін №1 ерітінді қолданылады. Хроматографиялық жүйе параметрлерінің есебі ақсабақ лақса *Echinops Albicaulis* экстрактісіне талдау шартында алынған эхинорин шыңы үшін жүргізіледі.



Сурет 79 - СУ эхинориннің хроматограммасы мен масс-спектры (№1 ерітінді)

42-кестеде көрсетілгендей хроматографиялық жүйе жоғары тиімділікпен сипатталады. Хроматографиялық колонка тиімділігі эхинориннің шыңы бойынша 300000 теоретикалық тәрелкеден кем емес. Ұсынылған шарттағы қоспа компоненттерін бөлу рұқсат етілетін шекте, яғни шың алаңдарының салыстырмалы стандартты ауытқуы 1,0 % -дан төмен болып табылады.

Кесте 42 - Хроматографиялық жүйе жарамдылығы

Сынама №	Хроматографиялық колонка тиімділігі, т.т.	Шың алаңының салыстырмалы стандартты ауытқуы %	Шың ассиметриясының коэффициенті	Эхинопсиннің жанама қоспалар шыңдарын бөлу деңгейі
1	328399	0.37	1,23	1,32
2	326679		1,19	1,33
3	328873		1,20	1,34
4	327743		1,21	1,33
5	329983		1,22	1,36

Әдістің сызықты тәуелділігі сыналатын үлгідегі заттар саны өсу (азаю) кезінде, хроматограммадағы шың алаңының артуы (төмендеуі) пропорциональдылығын көрсетеді.

Берілген әдіс нәтижесінің сызықтылығы мен аналитикалық аймағы, *E.albicaulis* экстрактісінің эхинорин құрамынан 70-110% интервалында концентрацияның 5 деңгейінде 5 үлгідегі сынама сандық талдау нәтижесінде алынған экстрактыны статистикалық өңдеу арқылы алынған.

Аналитикалық белгілердің (шың алаңының шартты бірлігі) талданатын заттарға тәуелділігі (граммен) 14 суретте графикалық көрсетілген.

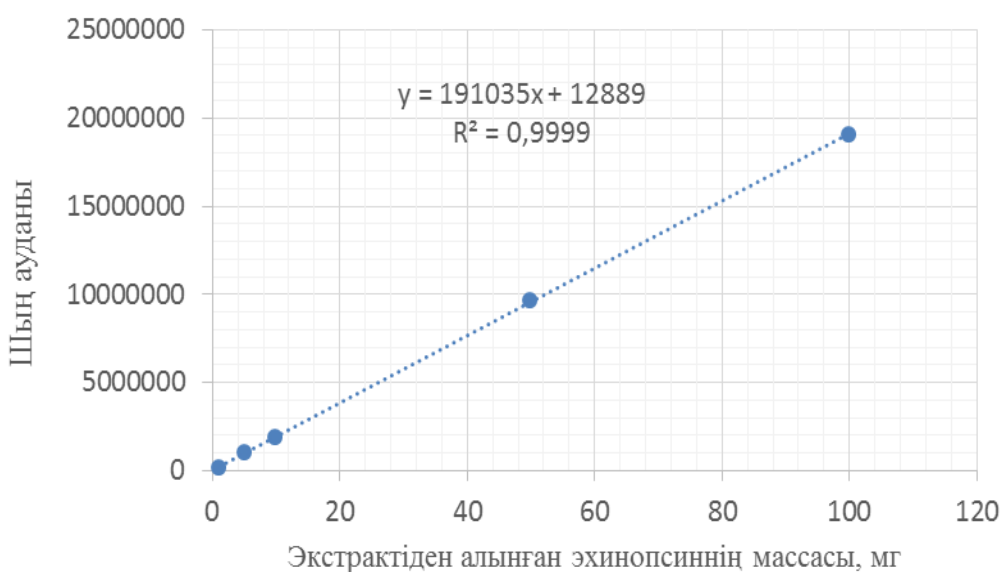
Сызықты тәуелділігі регрессия теңдеуі мен сипатталған: $y = bx + a$, бұнда

b - еңкею бұрышының тангенісі;

a - тіке сызықты u осымен қиылысу нүктесі.

Эхинорин үшін калибрлік тәуелділігі келесі теңдеумен сипатталады: $y=191035x+12889$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады ($R^2=0.9999$).

Әдістің дұрыстығы әдістің жүйелі қателіктерін көрсетеді және талданылатын үлгінің нақты өлшенген санының регенерациясының пайызы ретінде көрсетіледі. Берілген әдістің дұрыстылығы 5 аналитикалық концентрацияларды үш рет қайталау үшін эхинорин стандартты үлгісін пайдалана отырып, Берілген әдістің дұрыстылығы 5 аналитикалық концентрацияларды үш рет қайталау үшін эхинорин стандартты үлгісін пайдалана отырып, №14 суреттегі ерітіндінің талдау нәтижесі бойынша анықталады.



Сурет 80 - Экстрактіден алынған эхинориннің шың ауданы мен массасының тәуелділігі

Көрсетілген деректерге сәйкес бұл әдістің қанағаттанарлық нақтылыққа ие. Эхинорин үшін регенерацияның орташа пайызы 104,2% анықталған деректер 92,2-115,3 % интервалына орналасқан.

Кесте 43 - Эхинориннің сандық анықталу әдісінің дұрыстығын бағалау

Echinops Albicaulis экстрактісіндегі эхинорин саны, %	Эхинорин массасы, г	Табылған массасы*, г	Регенерация *, %
70	0.00097	0.00101	104.1
80	0.00085	0.00098	115.3
90	0.00103	0.00106	102.9
100	0.00112	0.00119	106.3
110	0.00094	0.00087	92.6
* 3 анықтаманың орташасы			

Әдістің аналитикалық қайта жаңғыртылуы көп рет қолдану кезінде жеке анықтау нәтижесінің сәйкес келу деңгейі бойынша талдау сенімділігін сипаттайды (кесте 44).

Кесте 44 - Эхиноринды сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртылуын бағалау

<i>Echinops Albicaulis</i> экстрактағы эхиноринды сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдау нұсқалары X_1 , мг	7,23; 7,25; 7,24; 7,22; 7,20; 7,23
Таңдама көлемі, n	6
Таңдаманың орташа көрсеткіші, $X_{орташа}$	7,23
Стандартты ауытқу, S	0,017
Стьюдент критерийі, t (P,f)	2,571
Сенімді интервалдың жартылай ені, $\Delta X_{орташа}$	$\pm 0,020$
Салыстырмалы қателігі, Δ , %	0,27

44 - ші кестеде көрсетілген қайта жаңғыру параметрлері бойынша берілген әдістің қайта жаңғыруы жақсы деген қорытынды жасауға болады. Орташа нәтижені анықтаудың қателігі эхинорин үшін 0,27 % ды құрайды.

Бесінші бөлім бойынша тұжырым

Ғылыми және технологиялық прогресс және талдаудың физикалық-химиялық әдістерінің дамуы, табиғи қосылыстардың химиясында ең маңызды болып табылатын гибридтік талдау әдістерін кеңінен қолдану тиімді, өйткені талданатын үлгілердің көпшілігі қоспалар болып табылады. Тіпті үлгілерді дайындауда эффективті тәсілдерді пайдаланған жағдайда да, қоспаны талдау қажет. Жұмысымыздың үрдісіне негіз болған биологиялық активтілік көреткен және ең көп мөлшерде таза күйінде бөлініп алынған флавоноидтар (рутин, кверцетин; апигенин) және алкалоидтардың сандық анықтау нәтижелері берілді: яғни; экстракт құрамындағы рутин мен кверцетиннің концентрациялары 0,04 мг/г және 0,05 мг/г, апигениннің концентрациясы 0,09 мг/г болды анықталды. Ал, экстрактінің құрамында, мөлшері ең жоғары **39,61%** эхинорин және **27,23 %** эхинопсин болып табылды. Фракциялардан бөлініп алынған барлық маңызды заттардың құрамы мен тазалығы ЖЭСХ; хроматографиялық және масс спектромерлік әдістермен дәлелденді және екі үлкен биологиялық топ бойынша сандық анықталу әдісінің валидациясы жасалды. Алынған сандық анықтау нәтижелері экстрактты сапа спецификасын анықтауда және стандарттау үшін АНД құжатына тіркелді.

6 ЭКСТРАКТТЫҢ ЖӘНЕ ЖЕКЕ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЖӘНЕ УЫТТЫЛЫҒЫН АНЫҚТАУ

6.1 Алкалоидтарының өткір уыттылығын зерттеу

LD 50 жүйесі QSAR компьютерлік модельдеу бағдарламасы арқылы болжалды [200] Зерттелген алкалоидтердің құрылымдары CHEM Sketch бағдарламасы арқылы моль файлдары арқылы түрлендірілді. LD50 көрсеткіштері ауыз арқылы, көктамыр арқылы, құрсақ асты және тері астына енгізілген жолдар арқылы болжалды. Мәндері LgLD50 (ммоль / кг және мг / кг) ретінде берілді. Алынған нәтижелер 45 - кестеде келтірілген

Кесте 45 - Ақсабақ лақсадан алынған алкалоидтардың уыттылық дәрежесі

Енгізу түрлері		IP LD50	IV LD50	Oral LD50	SC LD50
ББЗ атауы					
Эхинопсин	Log10 (mmol/kg)	0,434 in AD	-0,320 in AD	0,847 in AD	0,734 in AD
	(mg/kg)	432,200 in AD	76,260 in AD	1120,00 in AD	862,800 in AD
	Classification	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD
Эхиолин	Log10 (mmol/kg)	0,151 in AD	-0,490 in AD	1,039 in AD	0,346 in AD
	(mg/kg)	224,000 in AD	51,210 in AD	1732,000 in AD	350,800 in AD
	Classification	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD
<p>Ескерту - IP – Intraperitoneal route of administration (құрсақ іші енгізу жолдары) IV – Intravenous route of administration (тамыр арқылы енгізу жолы) Oral – Oral route of administration (ауыз арқылы енгізу жолы) SC – Subcutaneous route of administration (Тері асты енгізу жолы) in AD – compound falls in applicability domain of models (қосылыстар үлгіні AD қолдану аймағына түседі) out of AD – compound is out of applicability domain of models (қосылыстар үлгіні AD пайдалану аймағынан тыс шығады)</p>					

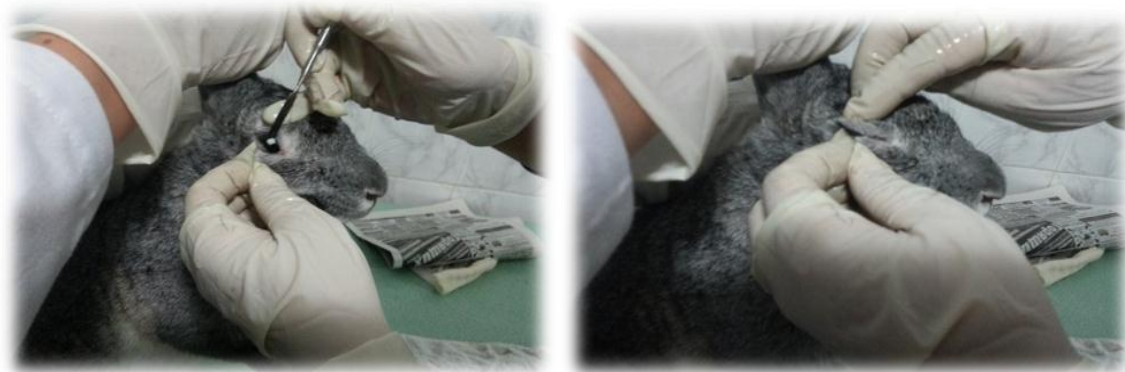
Осылайша, компьютерлік модельдеу нәтижелері барлық енгізу түрлері бойынша LD50 анықталуы тест заттардың қауіпсіз екендігін және 4-сыныпты уыттылыққа сәйкес екенін көрсетті.

6.2 Экстракттың аллергиялық әсерін зерттеу

Экстрактты субконъюнктивальді енгізуде аллергиялық әсерді бағалау көзбен жүргізілді. Конъюнктивтер жағдайын экстракты жергілікті енгізу күнделікті, 3 апта бойы жүргізілді. Реакцияны 15 минуттан (тез реакция) соң және 24-48 сағаттан (аса сезімталдық) кейін мынадай шкала бойынша бағаланады (балл):

- 1 – жас ағынының жеңіл қызаруы;
- 2 - жас ағынының қызаруы мен склераның қызаруы;
- 3 - барлық конъюнктиваның және склераның қызаруы.

Осылайша, зерттеу кезеңінде аллергиялық әсердің қандай да бір белгілері (көздің шырышты қабатының ісінуі) байқалмады, сенсбилизация болмады. Бақылау уақытында сынақтағы жануарлардың жалпы жағдайында ешқандай ауытқулар болмады.



Сурет 81 –Экстрактың аллергиялық әсерін бағалау

6.3 Экстракттың өткір уыттылығына гистологиялық талдау жүргізу

Экстракттың өткір улылығын анықтау бойынша ақ тышқандардың ішкі ағзаларына гистологиялық талдау жүргізілді:

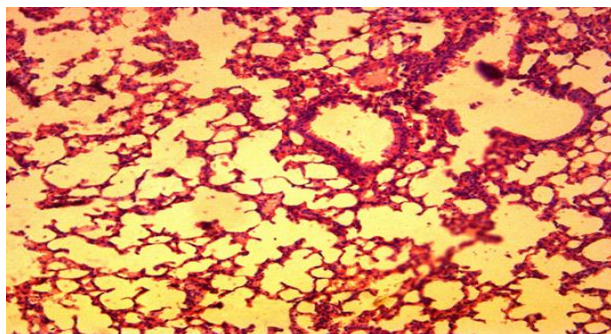
Патоморфологиялық көрінісі. Өткір улылығын анықтау соңында ақ тышқандарды эвтаназиялап (жеңіл эфирлі наркозбен декапитациялау) макроскопиялық талдау жүргіздік. Тышқандардың жүні жібектей, жағымды жылтыр, түксіздену ошақтары жоқ. Тамақтандыру қанағаттанарлық дәрежеде өткен.

Макроскопиялық зерттеу. Эксперименталды топтардағы жануарлардың ішкі органдарын ашып қарау нәтижесінде, торакалды және абдоминалды аумақтарының ағзалары қалыпты, түсі де консистенциясы да анатомо-топографиялық параметрлерге сай. Пероралды енгізу жануарлардың тіндері мен ағзаларында жалпы патологиялық және арнайы деструктивті өзгерістер шақырмаған. Ішкі ағзаларының орналасуы мен формасы анатомиялық дұрыс қалыпта. Ікші қуыстарында, плевра қуысында мөлдір сұйықтықтың ізі бар. Қантамырлары қанға толы

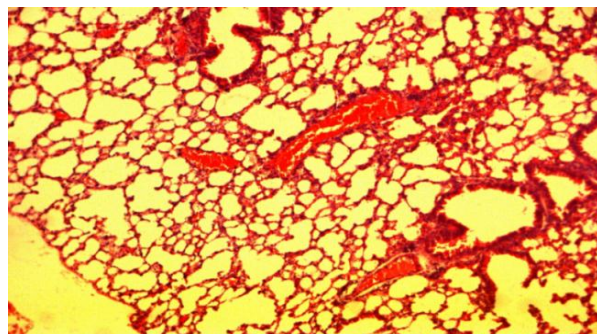
Жүректің үлкендігі мен формасы өзгермеген. Жүрек бұлшықеті қоңыр тығыз. Өкпесінің беткі қабаты ашық қызғылт түсті. Кесілген бөліктегі тіні де біртекті ашық қызыл түсті. Бронхтардың шырышты қабаты тегіс, жылтыр, ашық қызыл түсті, қанкету жоқ. Ащы ішек пен тоқ ішектің шырышты қабаты нда еш өзгеріс жоқ. Бауыры қалыпты көлемді, формалы. Бауырдың тіні қоңыр түсті, тығыз консистенциялы. Бүйректерінің мөлшері мен формасы бақылаушы бүйрегінен айырмашылығы жоқ. Беткі қабаты тегіс, біртекті, қоңыр-сұр түсті. Бүйректі кесіп қарағанда мұлы және қыртысты қабатының заты анық көрінеді. Көкбауыр қою қызыл-қошқыл түсті, біртегіс, тығыз консистенциялы.

Гистологиялық зерттеу

Өкпе: альвеолярлық беті сұйықтықтан бос, бронх ағашы қарқынды боялады. Декапитациядан әлсіз қанкету. Қанайналымның бұзылысы жоқ.

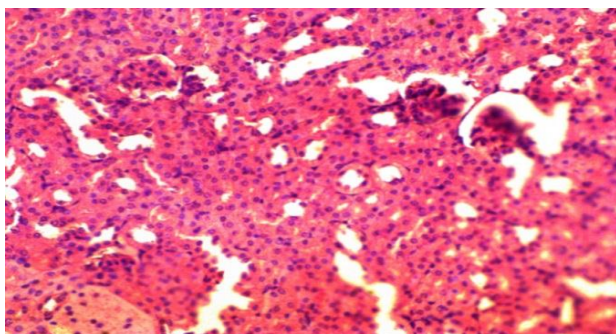


Сурет 83 – Өкпенің қалыпты құрылымы × 200 HE

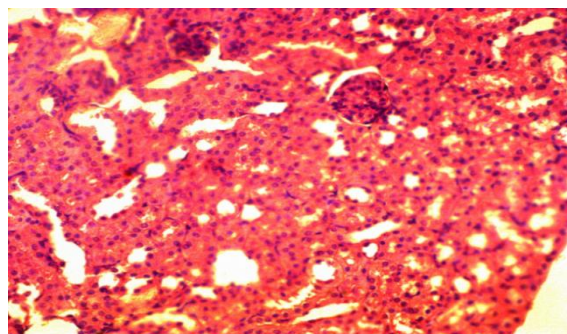


Сурет 84 – Экстракт ішкізілген тышқанның өкпесі × 200 HE

Бүйрек: каналдар эпителиі біртегіс боялады. Ядро бояуды жақсы қабылдайды. Қалыпты гистологиялық құрылымы сақталған. Қанкетулер жоқ. Ісіну болмады.

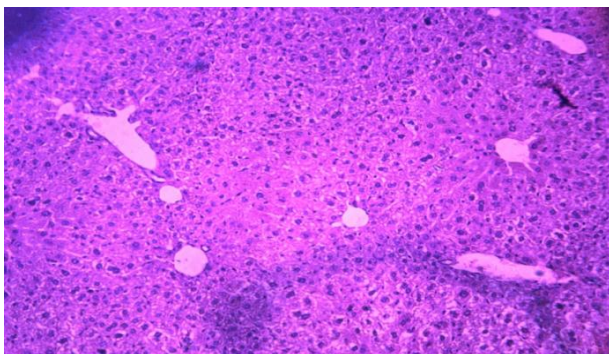


Сурет 85 – Бүйректің қалыпты құрылымы

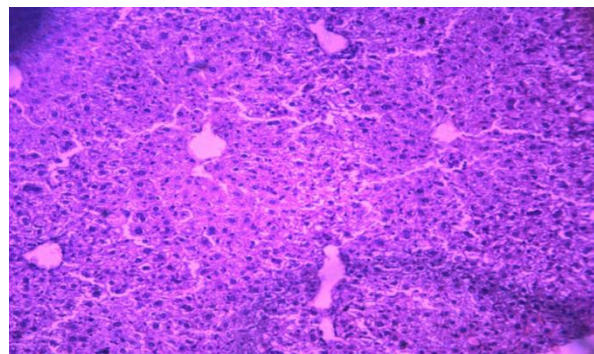


Сурет 86 – Экстракт ішкізілген тышқанның бүйрегі

Бауыр: гепатоциттер бояуды қарқынды қабылдайды, қанкетулер жоқ. Гистологиялық құрылым бұзылмаған, Қанайналым бұзылысқа ұшырамаған.

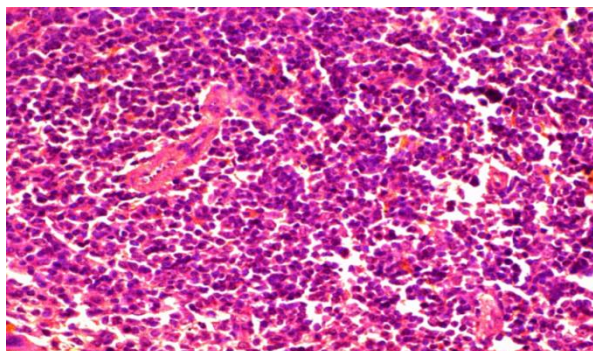


Сурет 87 – Бауырдың қалыпты құрылымы

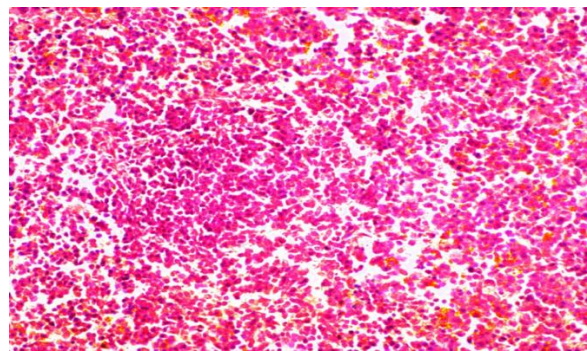


Сурет 88 – Экстракт ішкізілген тышқанның бауыры

Көкбауыр: қызыл мен ақ пульпа ара қатынасы сақталған. Тіндері бояуды жақсы қабылдайды. Қанкетулер байқалмады.



Сурет 89 – Көкбауырдың қалыпты құрылымы



Сурет 90 – Экстракт ішкізілген тышқанның көкбауыры

Нәтижесінде, пероральды енгізудің өткір улылық дәрежесін патоморфологиялық зерттеу бойынша оң нәтижелер алдық. Экстрактың улылық әсері жоқ. Экспериментті жүргізудің барлық сатыларында жануарлар өлімі байқалмады. Зерттелетін экстрактың 4 класс аз уытты субстанциялар қатарына жатқызуға болады [169].

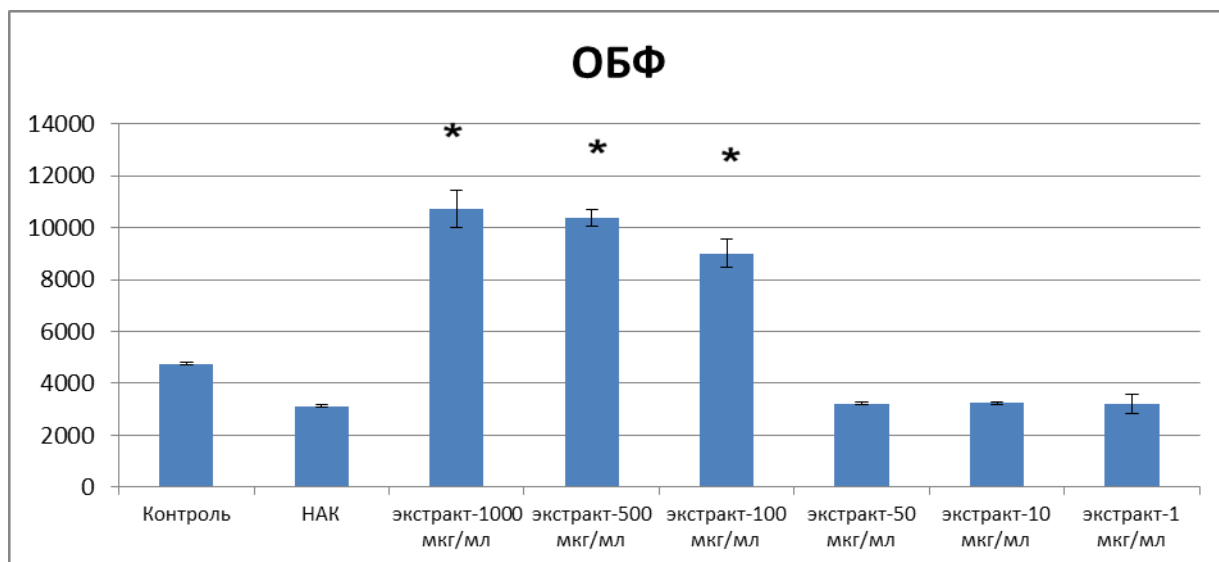
6.4 Экстрактың антиоксиданттық белсенділігін зерттеу

Зерттеу барысында талдау үш реттік шоғырлану және кем дегенде үш қайталанымда жүргізілді. Барлық сандық зерттеулердің статистикалық талдауы және сенімділігі Сигма Плоттың (Scientific Data Analysis and Graphing Software) ғылыми және статистикалық деректерді талдау және визуализациялау бағдарламасының көмегімен жүзеге асырылды, Зерттеу нәтижелері 100, 500 және 1000 мкг / мл концентрациядағы фитоэкстрактың ОБФ (оттегінің белсенді формасы) деңгейінің статистикалық маңызды артықшылығын туғызды ($P < 0.001$) [206].

Зерттеу нәтижелері келтірілген келесі 46 - 47 кестеде көрсетілген.

Кесте 46 - 100, 500 және 1000 мкг / мл концентрациядағы фитоэкстрактың ОБФ деңгейінің статистикалық маңыздылығы

Бақылау	НАК	Экстракт-1000 мкг/мл	Экстракт-500 мкг/мл	Экстракт-100 мкг/мл	Экстракт-50 мкг/мл	Экстракт-10 мкг/мл	Экстракт-1 мкг/мл
4830	3050	10824	10523	9547	3245	3258	3038
4734	3165	11374	10587	9006	3156	3193	2920
4715	3138	9954	9981	8457	3223	3277	3608
4759,67	3117,67	10717,33	10363,67	9003,33	3208,00	3242,67	3188,67
61,65	60,14	715,98	332,94	545,00	46,36	44,05	367,91

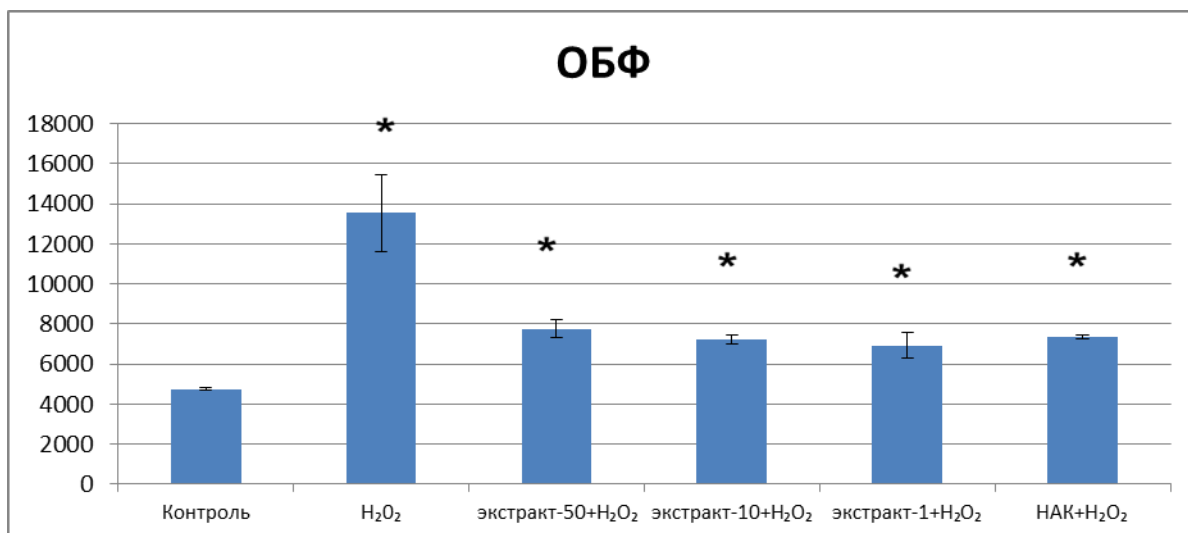


Сурет 91 - Белгілі антиоксидант пен фитоэкстракттің клеткаларына әсер еткен кезде ОБФ деңгейі

50, 10 және 1 мкг / мл концентрациядағы фитоэкстракт улы болмады және статистикалық тұрғыдан елеулі болды ($P < 0.001$) H_2O_2 сутегі тотығы (тотығу стресс) туындатқан оттегінің белсенді формасын (ОБФ) деңгейін төмендетті. Жоғарыда келтірілген деректерді белгілі НАК антиоксидантының антиоксиданттық белсенділігімен салыстыру кезінде оң нәтиже бір деңгейде болғанын көрсетеді.

Кесте 47 - антиоксиданттық белсенділігін бағалау кезіндегі НАК және фитоэкстракт бірліктерінің статистикалық маңыздалығы

Бақылау	H_2O_2	Экстракт-50+ H_2O_2	Экстракт-10+ H_2O_2	Экстракт-1+ H_2O_2	НАК+ H_2O_2
4830	12432	8167	7012	7641	7296
4734	12450	7888	7149	6670	7472
4715	15726	7251	7450	6467	7366
4759,67	13536,00	7768,67	7203,67	6926,00	7378,00
61,65	1896,62	469,51	224,06	627,47	88,61



Сурет 92 - Белгілі антиоксидант НАК және фитоэкстрактың антиоксиданттық белсенділігін бағалау кезінде шартты бірліктерде зерттелген ОБФ деңгейі

6.5 Экстракттың антимикробтық белсенділігін зерттеу

Экстракттың жеке заттардың антибактериалдық қасиеті Зерттеу Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің «Микробиология және вирусология институты» РМҚ антибиотиктер зертханасында, *in vitro* жағдайында [102] жүргізілді және диффузиялық әдіспен ингибирлеу аймағы анықталды, зерттей келе келесідей нәтижелерге ие болды (қосымшаЕ)

Бақылау ретінде 70% этил спирті қолданылды. Микробқа қарсы белсенділігін бағалау үшін келесі сынақ микроорганизмдері пайдаланылды: грам оң *Staphylococcus aureus* және *Bacillus subtilis*, грам теріс *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, ашытқы тәріздес саңырауқұлақтар-*Candida albicans* және *Aspergillus niger* мицеллалары. Бактерияны өсіру үшін Мюллер-Хинтан агары, ал саңырауқұлақтар үшін Сабуро агары пайдаланылды.

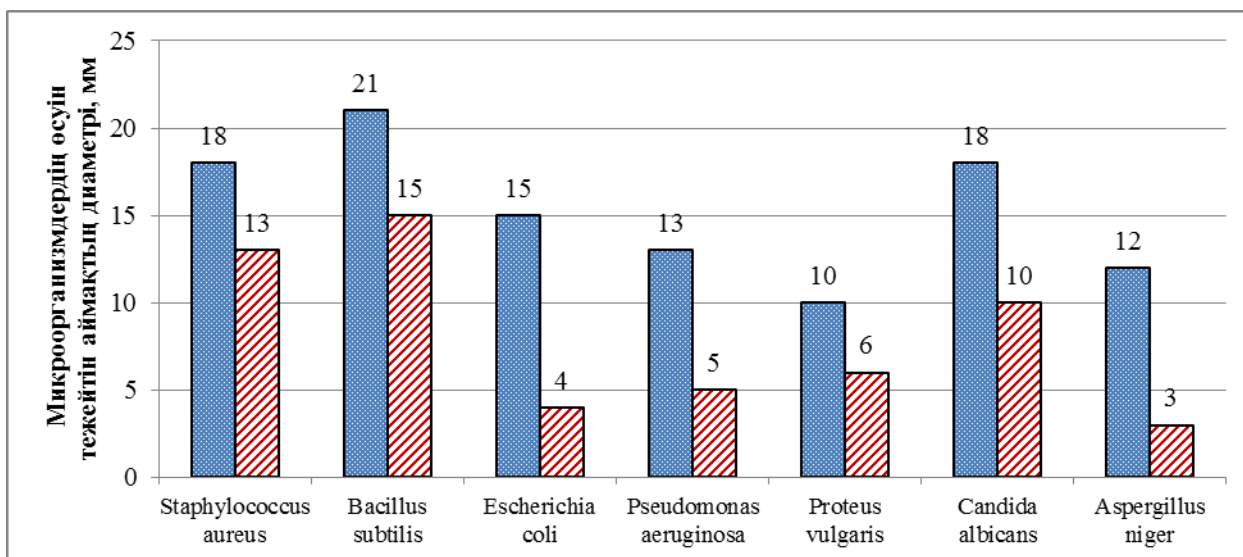
Өсімдіктерден зерттелген сығындылардың бактерияға қарсы белсенділігін бағалау кезінде келесі критерийлер қолданылды: яғни,

- ұңғыма айналасындағы микроорганизмдердің өсу қарқынының төмендеу аймақтарының, сондай-ақ 10 мм-ге дейінгі кідіріс аймағының болмауы микроорганизм ұңғыма енгізілген препаратқа сезімтал еместігін көрсетеді;

- 10-15 мм диаметрлі өсу қарқынының тежелу аймақтары антимикробты заттардың сынақ концентрациясына тест культураның төменгі сезімталдылығын көрсетеді;

- диаметрі 15 - 25 мм диапазондағы өсу қарқынының тежелу аймақтары сыналатын микробқа қарсы заттар концентрациясына микроорганизмнің сезімталдығының көрсеткіші ретінде қарастырылады;

- диаметрі 25 мм-ден асатын өсу қарқынының тежелу аймақтары сыналатын микробтық заттардың концентрациясына микроорганизмдердің жоғары сезімталдығы екенін көрсетеді. 89 - суретте экстрактының микробиологиялық белсенділігінің көрсеткіші көрсетілген.



- Ингибирлеу аймағының диаметрі (гүлі)
- Ингибирлеу аймағының диаметрі (жер үсті бөлігі жапырақ сабақ)

Сурет 93 - Ақсабақ лақса экстрактының микробиологиялық белсенділігінің көрсеткіші

Ақсабақ лақса экстрактының антибактериалдық әсері грам-оң микроорганизмдерге қарсы әсері грам теріс микроорганизмдердің әсеріне карағанда көбірек айқын болды. Экстракт бактерицидтік әсері (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* қарсы) және бактериостатикалық әсер (*Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris* қарсы) көрсетті. Одан басқа *Aspergillus niger* саңырауқұлаққа қарсы белсенділікке ие екендігіде белгілі болды. Экстракт айқын белсенділікті *Bacillus subtilis* (21 мм) қарсы көрсетті, жоғарғы сезімталдылық көрсеткен *Staphylococcus aureus* (18 мм) болды. Ақсабақ лақсаның жер үсті бөлігінің экстракты *Escherichia coli* (15 мм) қарсы және *Candida albicans* (18 мм) қарсы белсенділік көрсетті. 70% этил спирті сынақ барысында ешқандай тест культураларға кері әсер етпеді.

Қорытынды; ақсабақ лақса құрғақ сығындысы микробқа қарсы қасиеттері бар және одан әрі зерттеулерді тереңдетуді қажет етеді және эксперименттік деректер *in vitro* жағдайында экстракттың микробқа қарсы қасиеттері бар екендігін көрсетті.

6.6 Экстракттың және қосылыстардың антималяриялық қасиеті және цитотоксикалығы

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтеріне сүйенсек, әлем бойынша жыл сайын малярия кеселіне 350—500 миллион адам шалдығады, ал олардың 1,3-3 миллионы өлімге әкеледі. Антималяриялық қасиетін тексеру мақсатында Ақсаба лақса экстракттары мен жеке фракциялары малярия қоздырғыштарына қарсы зерттелді. Ақсаба лақса экстракты мен жеке фракциялары бірден екіншілік антималяриялық анализге тапсырылды. Онда бұл заттардың хлорохин сезімтал (D6) және хлорохин тұрақты (W2) *P.*

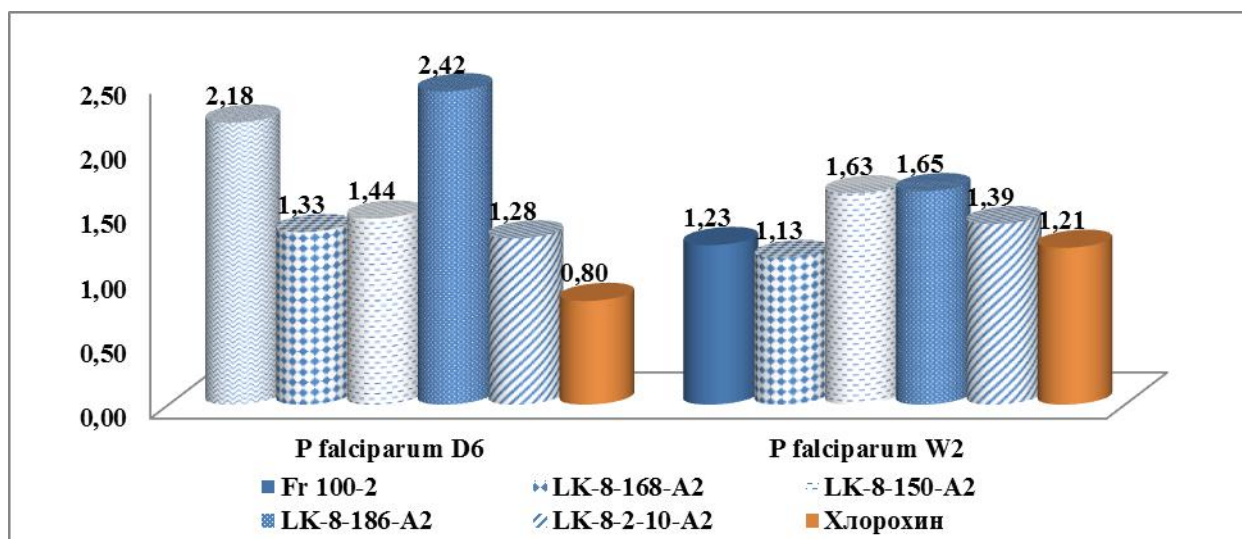
falciparum (тропикалық) штаммдардың өсімін тежеу қабілеті *in vitro* зерттелді. Онда олардың антималяриялық қабілетімен қоса, *Vero* жасушаларына қатысты (маймыл бүйрегінің фибробласттары) цитотоксикалық әсері анықталды. Бұл зерттеу сығындылардың улылығын анықтау мақсатында жүргізілді.

Зерттелген сынамалар арасынан бір сығынды мен бірнеше субфракцияның орташа антималяриялық қасиет көрсететіні анықталды, ол мәліметтер төмендегі кестеде келтірілген (кесте 48).

Кесте 48 – Экстракт пен субстанцияның *in vitro* антималяриялық қасиеті мен цитотоксикалығы, екіншілік зерттеу, IC₅₀

Зат шифрі	<i>P falciparum</i> D6 IC ₅₀ мкг/мл	<i>P falciparum</i> D6 SI	<i>P falciparum</i> W2 IC ₅₀ мкг/мл	<i>P falciparum</i> W2 SI	<i>VERO</i> IC ₅₀ мкг/мл
Fr 100-2	2,18	1	1,23	1	>4.76
LK-8-168-A2	1,33	>1.3	1,13	>1.6	>4.76
LK-8-150-A2	1,44	>1.4	1,63	>1.9	>4.76
LK-8-186-A2	2,42	>2.1	1,65	>4.2	>4.76
LK-8-2-10-A2	1,28	>3.7	1,39	>3.4	>4.76
Стандартты сынама Хлорохин	0,80	>14.8	1,21	>1.1	>4.76

Зерттеу нәтижесін қорытындыласақ (кесте 14), Ақсаба лакса сығындылары негізінен малярия қоздырғыштарына орташа әсер көрсетті. Бірақ, атап кететін жай, ешбір сығынды немесе оның фракциялары шимпанзе бүйрегінен алынған *Vero* жасушаларына улылық көрсеткен жоқ.



Сурет 94 – Экстракт мен фракциялардың *in vitro* антималяриялық қасиетінің IC₅₀ мәндері

6.7 Экстрактының және қосылыстардың антилейшманиялық қасиеті

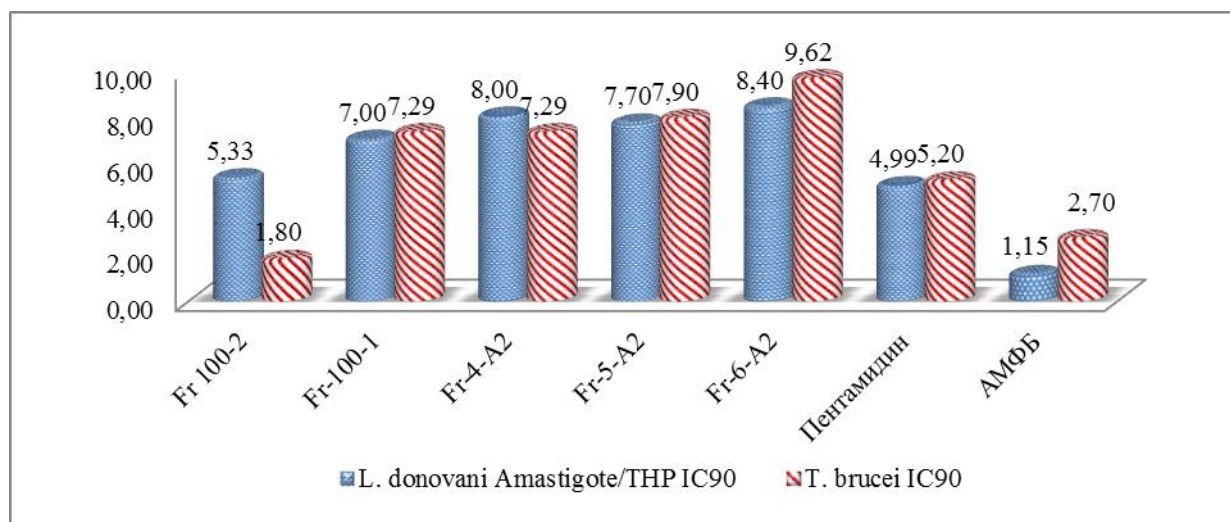
Экстракт пен олардың фракцияларының және жеке қосылыстарының *visceral leishmaniasis* кеселін тудыратын *Leishmania donovani* микроағзасының

өсімін ингибирлеу қасиетін анықтау мақсатында, антилейшманиялық зерттеу жасалды. Нәтижесінде, сығындылар мен олардың фракцияларының қарапайымдылар өсімін 90 пайызға ингибирлейтін ең төменгі концентрациялары (IC₉₀) мкг/мл өлшем бірлігінде анықталды. Салыстыру сынамалары ретінде пентамидин (ПЕНТ) мен амфотерицин-В алынды (АМФБ). Зерттеу нәтижелері төменгі кестеде келтірілген (кесте 49).

Кесте 49 – Ақсаба лақса сығындылары мен фракцияларының антилейшманиялық қасиеті

Сығынды шифрі	L donovani IC ₉₀ мкг/мл	T brucei IC ₉₀ мкг/мл
Fr 100-2	5,33	1,8
Fr-100-1	>10	7,29
Fr-4-A2	>10	7,29
Fr-5-A2	>10	7,90
Fr-6-A2	>10	9,62
Стандарт сынама Пентамидин	4,99	5,20
Стандарт сынама АМФБ	<1,15	2,70

Антилейшманиялық зерттеу нәтижесінде, Ақсаба лақса экстракты жоғары әсер көрсетті, ал жеке фракциялары зерттеу концентрация шегінде айтарлықтай әсер көрсетпеді. Атап кетсек, Fr 100-2 фракциясы лейшмания қоздырғыштарына жойқын әсер етті, оның IC₉₀ мәні 1.8 мкг/мл тең болды, ол кең қолданыстағы дәрілік зат Пентамидиннің IC₉₀ мәніне шамалас. Ақсаба лақса экстракт құрамаларының жеке әсеріне қарағанда бірікен әсерінің басымдығын синергизм құбылысымен түсіндіруге болады.



Сурет 95 – Сығындылар мен фракциялардың *in vitro* антилейшманиялық қасиетінің IC₉₀ мәндері

Зерттеулерді қорытындыласақ, ақсабақ лақса экстракты мен жеке қосылыстарының антималяриялық және антилейшманиялық қабілетін зерттеу нәтижесінде, өсімдіктің жеке фракцияларының антималяриялық белсенділігі басым, ал жалпы сығындыларының антилейшманиялық белсенділігі басым екені анықталды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Диссертациялық жұмыс астра тұқымдасына жататын, Қазақстандық лакса (*Echinops L.*) туысының эндемикалық түрлері: Ақсабақ лакса (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) және Іле Алатауы лаксасы (*Echinops transiliensis Golosk.*) өсімдік шикізаттарының негізгі биологиялық белсенді заттардың көзін іздестіріп, алынған экстракттың фармацевтикалық технологиясын жасап, стандарттауға бағытталды. Ғылыми жұмыс С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ базасында және 01. 10. 2012 жылғы ғылым және білім туралы ынтымақтастық келісімшарт аясында (қосымша М), әл-Фараби атындағы ҚазҰУ базасында сондай ақ, 19.05.2016 жылғы Қазақстан республикасы, Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі жанындағы унитарлық мемлекеттік мекемесі «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университеті» мен Миссисипи университеті, THAD COCHRAN NCNPR табиғи өнімдерді зерттеу ұлттық орталығы арасындағы өзара жалпы келісімшарт (қосымша Н), негізінде Миссисипи университетінің (АҚШ, Оксфорд қ.) базасында және Алматы қаласындағы «Фито - Аромат» ЖШС өнеркәсіп базасында жасалды.

Диссертациялық ғылыми зерттеу негізінде келесідей нәтижелер алынды:

- *Echinops L.* туысы ақсабақ лакса (*Echinops albicaulis Kar. et Kir*) мен Іле Алатауы лаксасы (*Echinops transiliensis Golosk.*) шөптеріне фармакогностикалық анализ жүргізіліп, стандартталды және макроскопиялық, микроскопиялық ерекшеліктері салыстырмалы түрде анықталды; нәтижесінде екі шөп бойынша аналитикалық нормативтік құжат жасалды (қосымша В).

- Қазақстанда өсетін *Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатына фармако - технологиялық және фитохимиялық салыстырмалы зерттелді; нәтижесінде *Echinops albicaulis Kar. et Kir.* өсімдігінің биологиялық белсенді заттар шығымы (алкалоидтар, флавоноидтар, аминқышқылдар, С витамині) *Echinops transiliensis Golosk* өсімдігіне қарағанда көп мөлшерде болатыны анықталды.

- *Echinops L.* туысы түрлерінің ішіндегі биологиялық белсенді заттары жоғары ақсабақ лакса өсімдігінен тиімді экстракт алу технологиясы жасалды және стандартталды; экстракттарының ұзақ мерзімді тұрақтылығы зерттелді және 2 жыл сақтау мерзімі анықталды. Сондай-ақ, аталған экстрактты алудың тәжірибелік-өндірістік технологиясы құрастырылып, тәжірибелік - өндірістік регламенті жасалынды (қосымша К).

- *Echinops albicaulis* құрғақ экстракттынан химиялық табиғаты әртүрлі 11 таза 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 үштерпердер (лупеол, 3 - О - лупеол ацетат) бір стероидты гликозид (бета ситестирол гликозид), және екі тиофен (2,6,10 – триметилдодека - 2,6,10-триен, 5- (3-бутен-1 -нил) -2,20-битиофен) бөлініп алынды, қосылыстардың химиялық құрылысы заманауи әдістермен анықталып, арасынан микробтарға қарсы белсенділігі бар қосылыс іріктеліп алынды және идентификацияланды; Нәтижесінде Web of Science дерекқор қатарына кіретін

импакт факторы 1 - ден жоғары 3 мақала жарияланды; Сондай ақ, алынған заттардың заманауи физика – химиялық әдістермен сандық анықталудың валидациясы жасалды. Зерттеу нәтижелері аналитикалық нормативті құжатта негіз тапты;

- Экстракттың және жеке қосылыстардың антиоксидантық, антимиикробты, лейшмания мен малярияға қарсы белсенділігі анықталды, арасынан биологиялық белсенді субстанция іріктеліп алынды. Алынған экстракттың қауіпсіздігі анықталып, клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізіліп, гистологиялық талдау жасалынды; Нәтижеінде антиоксидантық белсенділігі бар *Echinops albicaulis Kar. et Kir.* 27.12.2017 жылғы Ақсабақ лакса өсімдігінен құрғақ экстракт алу тәсілі тақырыбында № 2582 пайдалы модельге патент алынды (қосымша II).

- Экстракттың және субстанцияның алу технологиясы жасалынды және стандартталды. Барлық фармакопоялық талаптарға сай сапа спецификациясы жасалынып, аналитикалық нормативті құжат жасалды. Екі жыл аралығында 25 ± 2 °C температурада және тиісті ылғалдылық 60 ± 5 % болған жағдайда ақсабақ лакса экстракты зерттеу кезеңінде тұрақтылық көрсетті.

Әдебиеттік шолу және интернет көздері - соңғы 20 жылда көрсеткендей Қазақстанда өсетін *Echinops L.* туыстарының фитохимиялық зерттеулері мен экстракт белсенділігінің зерттеулері өте аз, яғни әдеби деректің көбі шетел авторлары еншісінде. 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 ғылыми зерттеу, отандық фитосубстанцияның түпнұсқасын фармацевтикалық өңдеу және олардың негізінде дәрілік препараттарды қолданысқа енгізу аса маңызды мақсат екенін ескере отырып, әдеби деректеріне талдау көрсеткендей, *Echinops L.* т. өсімдігі перспективті зерттеу отандық дәрілік зат пен кең ауқымды биологиялық белсенділікке ие субстанция алуға мүмкіндік беретініне көз жеткіземіз, ол өз кезегінде бірқатар себептер бойынша, яғни:

1. ҚР аумағында кеңінен таралуы, өнеркәсіптік қорын қамтамасыз ете алуы;
2. жоғары төзімділігі, қоршаған ортаға жеңіл бейімделуі;
3. жер үсті өсімдік бөліктерінің вегетативті қалпына келуі, шамамен бір жылға, ал дайындау кезінде түбі – екі жыл ұзақтығын алуы; бойынша жұмыстың мақсатына жетуге толық негіз бола алды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсібін дамыту жөніндегі 2010 - 2014 жылдарға арналған бағдарлама туралы (Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2010 жылғы 4 тамыздағы № 791 Қаулысы)
- 2 Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016 - 2019 жылдарға арналған "Денсаулық" мемлекеттік бағдарламасын бекіту және "Мемлекеттік бағдарламалар тізбесін бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Президентінің 2010 жылғы 19 наурыздағы №957 Жарлығына толықтыру енгізу туралы. (Қазақстан Республикасы Президентінің 2016 жылғы 15 қаңтардағы, №176 Жарлығы)
- 3 Адекенов С.М. Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов // Поиск и создание методов получения фитопрепаратов: сб. трудов. – Алматы: Ғылым, 1997. – С. 3-22.
- 4 Адекенов С.М. Современное состояние и перспективы производства отечественных фитопрепаратов // Российские аптеки. - 2003. - №5. – С. 25
- 5 Гемеджиева Н.Г. Перспективы изучения и использования казахстанских алкалоидоносных видов рода *Echinops* L. // Биотехнология. Теория и практика. – Степногорск, 2008. - №3. – С. 28-36
- 6 Байтенов М.С. Флора Казахстана. - Алматы, 2001.- Т.2.- 280 с.
- 7 Гемеджиева Н.Г., Курбатова Н.В. Полезные свойства алкалоидосодержащих растений Казахстана // Актуальные проблемы ботанического ресурсоведения: мат. Международн. научн. конференции, посвященной памяти выдающегося казахстанского ботаника-ресурсоведа, член-корреспондента НАН РК, д.б.н. М.К. Кукунова в связи с 70-летием со дня рождения. – Алматы, 2010. – С. 71-75.
- 8 Цицилин. А. Лекарственные растения. Атлас-справочник, Москва 2015.-С.207-208.
- 9 www.missouribotanicalgarden.org/.../PlantFinderDetails.aspx...
- 10 Migahid A.M. Flora of Saudi Arabia. - 2 nd ed. - Saudi Arabia: Riyadh University Publication, 1978. – Vol. 2. - P. 939.
- 11 Boulos L. Medicinal plants of North Africa. Reference. – Michigan: Publication Algonac, 1983. - 286 p.
- 12 Handan Sapci, Monika Rewers, Cem vural, Elwira Sliwinska, Flow cytometric estimation of the nuclear genome size of 22 *Echinops* (Asteraceae) taxa from Turkey // Turkish Journal of Botany. - 2015. - №39. – P. 580-587.
- 13 Vural C., Şapci H. Five new records of the genus *Echinops* (Asteraceae) from Turkey // Turk J Bot. – 2012. - №3. – P. 151-160.
- 14 Garnatje T., Susanna A., Garcia-Jacas N., Vilatersana R., Vallès J.: A first approach to the molecular phylogeny of the genus *Echinops* L. (Asteraceae): sectional delimitation and relationships with the genus *Acantholepis* Less // Folia Geobot. – 2005. - №40. – P. 407-419.
- 15 Vural C., Biter M.K., Dadand M.Y. A new species of *Echinops* (Asteraceae) from Turkey: *Echinops dumanii* C // Vural. Turk J Bot. – 2010. - №34 (6). – P. 513-539.

- 16 Mozaffarian V.A. taxonomic survey of *Echinops* L. Tribe Echinopeae (Asteraceae) in Iran: 14 new species and diagnostic keys // Iran. Journ. Bot. - 2006. - №11 (2). – P. 197-239.
- 17 Somayeh Montazerolghaem, Mohammad Reza Rahiminejad, Valiollah Mozaffarian, Taxonomic notes on the genus *Echinops* (Compositae, Cardueae–Echinopsinae) in Iran. Phytotaxa // World's foremost journal of botanical systematics and biodiversity (plants, algae and fungi). –2012. – Vol. 263, №2. – P.81-97.
- 18 Townsend. C.C., Concerning Two Species of Iraqi *Echinops* (Compositae): Contributions to the Flora of Iraq // XVKew Bulletin. – 1988. - Vol. 43, №1. - P. 111-114.
- 19 Введение в фитохимические исследования и выявление биологической активности веществ растений. Коллектив авторов/под ред. Мамонова Л.К. и Музычкиной Р.А.). - Алматы, 2008. - С. 52–170.
- 20 Flora of China. South China Botanical Garden Herbarium (IBSC @ efloras.org) // FOC *Echinops* Linnaeus. – 1980. - Vol. 20-21. – P. 1753.
- 21 USDA, NRCS. The PLANTS Database. National Plant Data Center. - USA: Baton Rouge, 2009 // <http://plants.usda.gov>, 28 August 2009).
- 22 Флора Казахстана. – Алма-Ата: Изд-во Академии Наук Казахской ССР, 1961. – Т. 9. – С. 179-220.
- 23 Байтенов М.С. Флора Казахстана. – Алматы, 2001. - Т. 2. – 280 с.
- 24 Абдулина С.А. Список сосудистых растений Казахстана. – Алматы, 1999. - С. 38-39.
- 25 Красная книга Казахской ССР. – Алма-Ата, 1981. - Ч.2. – С. 193-195.
- 26 Сафонов Н.Н. Полный атлас лекарственных растений.- М.: Эксмо, 2011. –312 с.
- 27 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г. Список лекарственных растений Казахстана. – Алматы, 2012. –123 с.
- 28 Гемеджиева .Н.Г Изучение ботанического разнообразия Казахстана на современном этапе // Материалы Международной научной конференции, посвященной юбилейным датам выдающихся ученых-ботаников Казахстана. – Алма- ты: ТОО «Издательство ЛЕМ», 2013. – 218 с.
- 29 Джаналиева К.М., Будникова Т.И., Виселов Е.Н., Давлеткалиева К.К., Давлятшин И.И., Жапбасбаев М.Ж., Науменко А.А., Уваров В.Н. Физическая география Республики Казахстан. – Алматы, 1998. –266 с.
- 30 Рачковская Е.И., Сафронова И.Н., Волкова Е.А. Принципы и основные единицы районирования // Ботаническая география Казахстана и Средней Азии (в пределах пустынной области) / под редакцией Е.И. Рачковской, Е.А. Волковой, В.Н. Храмцова. - СПб., 2003. - С.192–195.
- 31 Волкова Е.А. Горные провинции // Ботаническая география Казахстана и Средней Азии (в пределах пустынной области) / под редакцией Е.И. Рачковской, Е.А. Волковой, В.Н. Храмцова. - СПб., 2003. - С. 217-219.
- 32 Джаналиева К.М., Будникова Т.И., Виселов Е.Н., Давлеткалиева К.К., Давлятшин И.И., Жапбасбаев М.Ж., Науменко А.А., Уваров В.Н. Физическая география Республики Казахстан. – Алматы, 1998. – С. 191-197.

- 33 Ахтаева.Н.З., ОмароваҰ.Т., ГемеджиеваН.Г., МамуроваА.Т., Литвиненко Ю.А., Киекбаева Л.Н. Малайсары шатқалы жағдайындағы Ақсабақ лақса өсімдігі фитоценозоның сипаттамасы // Вестник КазНУ. Серия биологическая. - 2015. - №3 (45). – С. 71 - 74.
- 34 Horváth Z., Gyémánt G., Dános B., Nánási P. Investigation of polysac El Sayed K.A. A pseudoguaiane sesquiterpene xylopyranoside from *Echinops hussoni* // Pharmazie. - 2001. - №56(5). – P. 415-417.
- 35 Singh S., Upadhyay R.K., Pandey M.B., Singh J.P., Pandey V.B. Flavonoids from *Echinops echinatus* // J. Asian. Nat. Prod. Res. - 2006. - Vol. 8(3). – P.197-200.
- 36 // <https://ru.wikipedia.org/wiki>
- 37 Эхинопсина нитрат // Recipe.RU
- 38 Лекарственные растения и их применение. Изд. 5-5, перераб. и доп. «Наука и техника». (АН БССР. Ин-т эксперим. ботаники им. В. Ф. Купревича). - Минск, 1974. - 592 с.
- 39 Shi J., Zhang X., Jiang H. 2-(penta-1, 3-diynyl)-5-(3,4-dihydroxybut-1-ynyl) thiophene, a novel NQO1 inducing agent from *Echinops grijsii* Hance // Molecules. – 2010. - №15. – P. 5273–5281 // doi:10.3390/molecules15085273.
- 40 Garnatje T., Vallès J., Garcia S., Hidalgo O., Sanz M., Canela M.A., Siljak-Yakovlev S. Genome size in *Echinops* L. and related genera (Asteraceae, Cardueae): karyological, ecological and phylogenetic implications // Biol .Cell. - 2004. - Vol. 96(2). –P.117-124.
- 41 Stumpf P., Künzle H. Cutaneous eccrine glands of the foot pads of the small Madagascan tenrec (*Echinops telfairi*, Insectivora, Tenrecidae): skin glands in a primitive mammal // Cell Tissue Res. 2004.- Vol.315, №1.- P.59-70.
- 42 Омарова Ұ.Т., Гемеджиева Н.Г, Ахтаева Н.З, Мамурова А.Т, Литвиненко Ю.А., Киекбаева Л.Н. Малайсары шатқалы жағдайындағы Ақсабақ лақса өсімдігі фитоценозоның сипаттамасы // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2015. - №65(3). – С. 46-49.
- 43 Qureshi R., Bhatti G.R. Ethnomedicinal uses of herbs from northern part of Nara Desert // Pakistan. Pak J Bot. – 2010. - №42. –P. 839–851.
- 44 Somashekar A.P., Mishra S.H. Pharmacognostic parameter for evaluation of roots of *Echinops echinatus* marketed as Brahmadandi // Phcog Mag. – 2007. - №3. – P. 196–202.
- 45 Maurya S.K., Kushwaha A.K., Seth A. Ethnomedicinal review of Usnakantaka (*Echinops echinatus* Roxb.) // Pharmacogn Rev. - 2015. - №9(18). – P. 149–154.
- 46 Tamer Mahmoud, Sanjay Gairola., Traditional knowledge and use of medicinal plants in the Eastern Desert of Egypt: a case study from Wadi El-Gemal National Park // Journal of Medicinal Plants Studies. - 2013. - Vol. 1, Issue: 6. – P. 10-17.
- 47 Salwa M., Abdel Rahman, Sawsan A. Abd-Ellatif, Sahar F. Deraz Antibacterial activity of some wild medicinal plants collected from western Mediterranean coast, Egypt: Natural alternatives for infectious disease treatment // African Jour. of Biotech. -2011.-Vol. 10, №52. – P. 10733-10743.

- 48 Murch S.J., Wierenga E.J., El-Demerdash M.A., Saxena P.K.: In vitro propagation of the Egyptian medicinal plant, *Echinops spinosissimus* Turra // Plant Cell Tissue and Organ Culture. - 2003.- № 74 (1). – P. 81-86.
- 49 Ahmed E.I Abbouyi, Najoie Filali-Ansari et al., Inventory of medicinal plants prescribed by traditional healers in El Jadida city and suburbs (Morocco) // International Journal of Green Pharmacy. - 2014, october 16. – P. 242-251.
- 50 El-Ghazali G., Al-Khalifa K., Saleem G., Abdallah E. : Traditional medicinal plants indigenous to Al-Rass province // JMPR. - Saudi Arabia, 2010. - №4(24). – P. 2680-2683.
- 51 Tilahun T., Mirutse G.: Ethnobotanical study of medicinal plants used by people in Zegie Peninsula, Northwestern Ethiopia // J Ethnobiol Ethnomed. – 2007. - №3. – P. 12.
- 52 Ashebir M., Ashenafi M.: Evaluation of the antibacterial activity of crude preparations of *Zingiber officinale* (zinzibl). - *Echinops* sp.2012.
- 53 Hymete A., Iversen T.H., Rohloff J., Erko B.: Screening of *Echinops ellenbeckii* and *Echinops longisetus* for biological activities and chemical constituents // Phytomedicine. - 2005. - №12. – P. 675-689.
- 54 Xie Z., Huang X. Dictionary of Chinese traditional medicine. - Sydney: George Allen & Unwin Australia PTY, 1985. - 151p.
- 55 Chabra S.C., R.L.A. Mahunnah & E.N. Mshiu. Plants used in traditional medicine in Eastern Tanzania.III. Angiosperms (Euphorbiaceae to Menispermaceae) // Jour. of Ethnopharmacology. -1990. – Vol. 28. – P. 255 – 283.
- 56 Medicinal Plants in the Republic of Korea // WHO Regional Publications Western Pacific Series. – 1998. - №21. – P. 101-102.
- 57 Singh R.P., Pandey V.B/Flavonoids of *Echinops niveus* // Fitoterapia. 1994.Vol.65.P. 374-376.
- 58 Shukla Y.N. Chemical, botanical and pharmacological studies on the genus *Echinops* : A review // J. Med Arom Pl Sci. -2003. - №25. – P. 720-732.
- 59 Xin Chao Liu, Xianghong Hao, Ligang Zhou, and Zhi Long Liu GC-MS Analysis of Insecticidal Essential Oil of Aerial Parts of *Echinops latifolius* // Tausch Journal of Chemistry. – 2013. - Article ID 249182. – P. 6.
- 60 Greshoff. M. Rechercher ser L'echinopsin, novel alkaloide crystallise //Rec.Trav.Chim. – 1990. - №19. - P. 36.
- 61 Greshoff M. Echinopsine a new crystalline vegetable base. Journal: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen Proceedings Series // B Physical Sciences. - 1900. - Vol. 3. - P. 11-27.
- 62 Medical Science Articles: Studies on the chemical constituents of alkaloids In *Echinops latifolius* Tausch. and *Corydalis decumbens* Thunb // Pers.Chinese Pharmacology. – 2011. - №12(34). – P. 104.
- 63 Suarez C., Barrera C., Caballero A. Quinolone alkaloids and friedelanetype triterpenes isolated from leaves and wood of *Esenbeckia alata* kunt Rutaceae // Quim. Nova. – 2011. - №34(6). – P. 984-986.
- 64 Rodrigo A., Holmes L., Manske F. The alkaloids: Chemistry and Physiology. – 2002. – Vol. 3, chapter 17. - P. 66-68.

65 Çiğdem Aydın, Gülten Taşdelen Özcan, Murat Turan, Ramazan Mammadov. Phenolic Contents and Antioxidant Properties of *Echinops ritro* L. and *E. tournefortii* Jaup. Et. Spach Extract // Int. J. Sec. Metabolite. – 2016. - Vol. 3, issue 2. - P. 74-81.

66 Раимбаева Д.А., Литвиненко Ю.А. Исследование аминокислотных составов соцветий и семян мордовника заильского (*Echinops transiliensis*) семейства астровые (Asteraceae) // Химический Журнал Казахстана. Акционерное Общество Ордена Трудового Красного Знамени «Институт Химических Наук Им. А. Б. Бектурова». – 2016. - №2 (54). – С. 48-54.

67 Nakano H., Cantrell C.L., Mamonov L.K., Osbrink W.L., Ross S.A. Echinopsacetylenes A and B, new thiophenes from *Echinops transiliensis* // Org Lett. – 2011. - №13(23). – P. 6228-62231.

68 Shuhela Zh., Kiyekbayeva L.N., Yelixiati D.N.Z., Akhtayeva A.T., Mamurova. Extraction and content determination of total flavonoids in *Echinops transiliensis* flower // Chinese Journal. – 2017. - №5.

69 Nikolas Fokialakis, Weste L.A., Osbrink, Leonid K. Mamonov, Nadejda G. Gemejeva, Amelia B. Mims, Alexios L. Skaltsounis, Alan R. Lax, Charles L. Cantrell. Antifeedant and toxicity effects of thiophenes from four *Echinops* species against the Formosan subterranean termite // *Coptotermes formosanus*. – 2006. - Vol. 62, issue 9. - P. 832–838.

70 Nakano H, Cantrell C.L, Mamonov L.K., Kustova T.S, Fronczek F.R., Ross S.A. Chemical constituents from *Echinops nanus* and *Echinops transiliensis* // Biochemical Systematics And Ecology Elsevier Science B.V. – Amsterdam, 2012. - №45.- P. 127-129.

71 Nakano H., Cantrell C.L., Mamonov L.K., Kustova T.S., Fronczek F.R., Ross S.A. Chemical constituents from *Echinops nanus* and *Echinops transiliensis* // Biochemical Systematics and Ecology. - 2012. - №45. – P. 127-129.

72 Senejoux François, Demougeot, Céline Karimov, Ulugbek Muyard, Frédéric et al. Chemical constituents from *Echinops integrifolius* // Biochemical Systematics and Ecology. - 2013. - Vol. 47. – P.42-44.

73 Study on chemical constituents of *Echinops integrifolius*. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. – 2014. - №49(7). – P. 539-542.

74 Karimov U.T., Aisa H. A. Phytochemical study of the plant *Echinops integrifolius* growing in the Altai (XUAR PRC) // Chemistry of Natural Compounds. - 2012. - Vol. 5. – P. 903-905.

75 Karimov U.T., Aisa H.A. Hydrocarbons and fatty acids from *Echinops integrifolius* // Chemistry of Natural Compounds. – 2013. - Vol. 5. – P. 920-921.

76 Bolat Makhabel, Cheng-yu Tanb, Zhong-mei Zouc, Fan-tong Mengb, Acia Baisanboa, Xiao-hui Chib. Chemical Constituents From The Aerial Parts Of *Echinops Integrifolius* // International scientific and practical conference “Achievements and Prospects for the Development of Phytochemistry”. - Karaganda, 2015. – P. 119-220.

77 Zhi-Yu N., Yuta N., Man-Li Zh., Yu-Fang W., Mei D., Françoise S., Chang-Hong H., Qing-Wen Sh., Yu-Cheng G., Hiromasa K. 11-Hydroxyisocom-2-

en-5-one, a new sesquiterpenoid from *Echinops spinosissimus* // Chemistry of Natural Compounds – 2013. - Vol. 4. – P. 632-634.

78 Bouattour E., Fakhfakh J., Frikha Dammak D., Jabou K., Damak M., Mezghani Jarraya R. Hexane Extract of *Echinops spinosissimus* Turra subsp. spinosus from Tunisia: A Potential Source of Acetylated Sterols - Investigation of its Biological Activities // Chem Biodivers. – 2016. - №13(12). – P. 1674-1684.

79 Heba Ibrahim Abd El-Moaty Chemical Constituents Of *Echinops Spinosissimus* Turra // International Journal of Advanced Research. - 2016.- №4(7). – P. 1129-1136 .

80 Halim A.F., Afify M. S., Ahmed A.F. The fact about echinopsine and first isolation of echinorine from // *Echinops spinosus* L. – 2011. - №608.

81 Fokialakis N., Cantrell C.L., Duke S.O., Skaltsounis A.L., Wedge D.E. Antifungal activity of thiophenes from *Echinops ritro* // J. Agric. Food Chem. – 2006. - №8. – P. 1651-1655.

82 Лебедев О.Г. Мордовник обыкновенный // Энциклопедия лекарственных растений: Лекарственные растения, народные рецепты и фитотерапия // <http://tisyachelistnik.ru/lekarstvennyye-rasteniya/mordovnik-obyknovennyj.html> (дата обращения: 21.12.2015 г).

83 Jin Q., Lee J. W., Jang H., Choi J. E., Kim H. S., Lee D., Hwang B.Y. Dimeric sesquiterpene and thiophenes from the roots of *Echinops latifolius* // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. - 2016. - №26(24). – P. 5995-5998.

84 Wang Y., Li X., Meng D.L., Li N., Zhang Y.W. Chemical constituents of thiophenes from *Echinops latifolius* Tausch // Journal of Shenyang Pharmaceutical University. - 2008. - Vol. 25, №3. – P. 194–196.

85 Wang Y., Li X., Li L., Meng D., Li Z., Li N. Two new thiophenes from *Echinops latifolius* and their phototoxic activities // Planta Medica. - 2007. - Vol. 73, №7. - P. 696–698,

86 Zhang Y.W., Li X., Meng D. L., Wang Y. Chemical constituents from stem and leaves of *Echinops latifolius* // Journal of Shenyang Pharmaceutical University. - 2007.- Vol. 24, №1. - P . 23–25.

87 Мазур Л.В. Фитохимический Состав Растений Семейства Asteraceae Dumort. Западного Забайкалья // Вестник Бурятского Государственного Университета. - 2015. - Вып. 4. – С. 101-104.

88 Tene M., Tane P., Sondengam B.L., Connolly J.D. Lignans from the roots of *Echinops giganteus* // Phytochemistry. -2004. - №65(14). – P. 2101-2105.

89 Hossam M. Abdallah, Shahira M. Ezzat, Riham Salah El Dine, Essam Abdel-Sattar, Ashraf B. Abdel-Naim. Protective effect of *Echinops galalensis* against CCl₄-induced injury on the human hepatoma cell line (Huh7) // Phytochemistry Letters. – 2013. – Vol. 6, issue 3. – P. 471.

90 Louis P. Sandjo, Victor Kuete, Xavier N. Siwe, Herve M. P. Cytotoxicity of an unprecedented brominated oleanolide and a new furoceramide from the Cameroonian spice // *Echinops giganteus*. – 2016. -3 – P. 2529-2537.

91 Gert Horn, Astrid Kupfer, Jutta Kalbitz, Hans-Jugen Gerdelbracht, Holger Kluge, Klaus Eder, Brigit Drager. Grate globe thistle fruit (*Echinops sphaerocephalus*

L.), a potential new oil crop // European Journal of Lipid Science and Technology. - 2008. - №110. - P. 662-667.

92 Horváth Z., Gyémánt G., Dános B., Nánási P. Investigation of polysaccharides of *Echinops* species. Medicinal plant polysaccharides I // Acta Pharm Hung. – 1998. - №68(4). – p. 214-219.

93 Yan-Fang Su, Yang Luo, Cheng-Yun Guo, De-An Guo. Two new quinoline glycoalkaloids from *Echinops gmelinii* // Journal of Asian Natural Products Research. – 2004. - Vol. 6, №3. – P. 223-227.

94 Singh K.N., Pandey V.B. Constituents of *Echinops Echinatus* // Orient J Chem. – 1989. - №5(4).

95 Singh R.K., Upadhyay M.B., Pandey J.P., Singh V.B. Pandey Flavonoids from *Echinops echinatus* // Journal of Asian Natural Products Research. - 2006. - Vol. 8, №3. – P. 197-200.

96 Pirjade Mujawar Farhat Aslam, Jadhav Santosh, Sawale Jyotiram, Patil Manojkumar; Pharmacognostical, phytochemical and pharmacological of *Echinops Echinatus* Roxb: A comprehensive review // World J Pharm Sci. – 2015. - №3(8). – p. 1626-1632.

97 Somashekar AP, Mishra SH. Pharmacognostic Parameters for Evaluation of the Roots of // *Echinops echinatus* marketed as Brahmadandi. – 2007. - Vol.3,№12. – P. 196-202.

98 Prabir K. Chaudhuri, Echinozolinone, an Alkaloid From *Echinops Echinatus* // Journal of Phytochemistry. – 1987. - Vol 26, №2. - P. 587- 589.

99 Pirjade Mujawar F.A., Jadhav S., Sawale J., Patil M. Pharmacognostical, phytochemical and pharmacological of *Echinops Echinatus* Roxb: A comprehensive review // World Journal of Pharmaceutical Sciences – 2015. - Vol. 8. – P. 1626-1632.

100 Santosh Kumar Maurya, Ashwini Kumar Kushwaha, and Ankit Seth, Ethnomedicinal review of Usnakantaka (*Echinops echinatus* Roxb.) // Pharmacogn Rev. – 2015. - №9(18). – P. 149–154.

101 Erenler R., Yilmaz S., Aksit H., Sen O., Genc N., Elmastas M., Demirtas I. Antioxidant activities of chemical constituents isolated from *Echinops orientalis* Trauv // Natural Products. – 2014. - Vol. 8, issue 1. – P. 32-36.

102 Ramazan E., Sakine Y., Huseyin A., Ozkan S., Nusret G., Mahfuz E., Ibrahim D. Antioxidant Activities of Chemical Constituents Isolated from *Echinops orientalis* Trauv // Records of natural products. – 2014. - Vol. 8, №1. – P. 32-36.

103 Жарылгасина Г.Т., Шульц Э.Э., Турмухамбетов А.Ж., Адекенов С.М. Компонентный состав *Echinops Subglaber* Shrenk. и *Echinops Meyeri* (DC.) Iljin // Фармация и фармакология. – 2014. - №6(7). – С. 15-17.

104 Bin Jiang, Fei Wang, Lei Liu, Shangyi Tian, Wenliang Li, Xiaoguang Yang, Antibacterial Activity and Action Mechanism of the *Echinops ritro* L. Essential Oil Against Foodborne Pathogenic Bacteria // Journal of Essential Oil Bearing Plants. – 2017. – Vol. 20, issue 5. – P. 1172-1183

105 Younus M., Khan F.Z., Sultana S., Asif H.M. Spectral Analysis and Antibacterial Activity of Methanol Extract of Roots of *Echinops echinatus* and its Fractions // J Microb Biochem Technol. – 2016. - №8. – P. 216-221.

106 Ameya G., Gure A., Dessalegn E. Antimicrobial Activity Of *Echinops Kebericho* Against Human Pathogenic Bacteria And Fungi // Afr J Tradit Complement Altern Med. – 2016. - №13(6). – P. 199-203.

107 Mohebat R., Bidoki M.Z. Comparative chemical analysis of volatile compounds of *Echinops ilicifolius* using hydrodistillation and headspace solid-phase microextraction and the antibacterial activities of its essential oil. R. Soc. open sci.5 // 171424. <http://dx.doi.org/10.1098/rsos.171424>: 16 January 2018

108 Toroğlu S., Keskin D, Vural C., Kertmen M., Çenet M. Comparison of antimicrobial activity of *Echinops viscosus* subsp. Bithynicus and *E. microcephalus* leaves and flowers extracts from Turkey // Int. J. Agric. Biol. - 2012. - №14. – P. 637–640.

109 Ahmad M., Ghafoor Nazia and Aamir M.N., Antibacterial Activity of Mother Tinctures of Cholistan Desert Plants in Pakistan // Indian J Pharm Sci. – 2012. - №74 (5). – P. 465-468.

110 Ashton Q. Scholarly Editions, Mycobacterium Infections // New Insights for the Healthcare Professional. - 2013. – 10: P. 122-123.

111 Zhang P., Liang D., Jin W., Qu H., Cheng Y., Li X., Ma Z. Cytotoxic thiophenes from the root of *Echinops grijisii* Hance // Z Naturforsch C. - 2009. - №64(3-4). – P. 193-136.

112 Hymete A., Rohloff J., Kjoson H. et al. Acetylenic thiophenes from the roots of *Echinops ellenbeckii* from Ethiopia // Nat. Prod. Res. –2005. –Vol. 19. –P. 755-761.

113 Fokialakis N., Cantrell C.L., Duke S.O., Skaltsounis A.L., Wedge D.E. Antifungal activity of thiophenes from *Echinops ritro* // J. Agric. Food Chem. –2006. –Vol. 54. –P. 1651-1655.

114 Singh K.N., Pandey V.B. Antifungal Flavonoids of *Echinops Echinatus* // Orient J Chem. – 1993. - №9(2).

115 Heshmati S., Madani M., Amjad L. Study of Inhibitory Effect of *Echinops cephalotes* on Candida Spp. Isolated from Vulvovaginal Candidiasis Patients in Isfahan // Zahedan J Res Med Sci. -2016. - №18(6). – P. 7355.

116 Гемеджиева Н.Г. Алкалоидоносные растений Казахстана и перспективы их использования. - Алматы, 2012. - 312 с.

117 Дуйсенова Н.И. Морфолого-анатомическая структура и фитохимия некоторых лекарственных видов из семейства Asteraceae - Алматы, 2010.- 20 с.

118 Gemechu A., Abdella G., Engida D. Antimicrobial activity of *Echinops kebericho* against human pathogenic bacteria and fungi., African Journal of Traditional // Complementary and Alternative Medicines. – 2018. - Vol 15, №1.

119 Alemayehu T., Serawit D., Abrham F., Amalework E., Andrew B. In vivo antiplasmodial and toxicological effect of crude ethanol extract of *Echinops kebericho* traditionally used in treatment of malaria in Ethiopia Malaria // Journal. – 2015. - №14. – P. 196.

120 Yinebeb Tariku Ariaya Hymete Asrat Hailu Jens Rohloff, In vitro Evaluation of Antileishmanial Activity and Toxicity of Essential Oils of Artemisia absinthium and *Echinops kebericho* // Biochemistry & Molecular Biology. – 2011. - Vol 8, issue 4. – P. 614-623.

- 121 Helen Bitew, Wendimagegn Mammo, Ariaya Hymete and Mariamawit Yonathan Yeshak, Antimalarial Activity of Acetylenic Thiophenes from *Echinops hoehnelii* Schweinf // *Molecules*. – 2017. - №22(11).
- 122 Roman Pavela, Filippo Maggi, Hélène Mbuntcha. Traditional herbal remedies and dietary spices from Cameroon as novel sources of larvicides against filariasis mosquitoes // *Parasitol Res.* – 2016. - №115. – P. 4617–4626.
- 123 Zhao M.P., Liu Q.Z., Liu Q., Liu Z.L. Identification of Larvicidal Constituents of the Essential Oil of *Echinops grijsii* Roots against the // Three Species of Mosquitoes. – 2017. - №22 (2).
- 124 Emna Bouattour Jawhar Fakhfakh Donyez Frikha Hexane Extract of *Echinops spinosissimus* Turra subsp. spinosus from Tunisia: A Potential Source of Acetylated Sterols // Investigation of its Biological Activities *Biochemistry & Molecular Biology*. – 2016. - №31. – P. 189-199.
- 125 Sing B., Ram S.N., Pandey V. B., Joshi V.K., Gambhir S.S. Studies on antiinflammatory activity of taraxasterol acetate from *Echinops echinatus* in rats and mice // *Phytotherapy Research*. – 1991. – Vol. 5, №3.
- 126 Singh B., Gambhir S.S., Pandey V.B., Joshi V.K. Anti-inflammatory activity of *Echinops echinatus* // *J Ethnopharmacol.* – 1989. – Vol. 25.
- 127 Aimé G. Fankam, Victor Kuete, Igor K Voukeng, Jules R. Kuate and Jean-Marie., Antibacterial activities of selected Cameroonian spices and their synergistic effects with antibiotics against multidrug-resistant phenotypes // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2011. - №11. – P. 104.
- 128 Lin C.C., Yen M.H., Chiu H.F., Chang C.H. The pharmacological and pathological studies on Taiwan folk medicine (IV): The effects of *Echinops grijsii* and *E. latifolius* // *Am. J. Chin. Med.* - 1990. - Vol. 18, №3-4. – P.113-120.
- 129 Chun-Ching Lin et al, The Pharmacological and Pathological Studies on Taiwan Folk Medicine (VII): The Anti-inflammatory Effect of *Echinops grijsii* Am // *J. Chin. Med.* – 1992. - №20. – P. 127.
- 130 Nikolas Fokialakis, Charles L. Cantrell, Stephen O. Duke, Alexios L. Skaltsounis, and David E. Wedge Antifungal Activity of Thiophenes from *Echinops ritro* // *J. Agric. Food Chem.* – 2006. - №54 (5). – P. 1651–1655.
- 131 Heshmati S., Madani M., Amjad L. Study of Inhibitory Effect of *Echinops cephalotes* on *Candida* Spp. Isolated from Vulvovaginal Candidiasis Patients in Isfahan // *Zahedan J Res Med Sci.* – 2016. - №18(6). – P. 7355.
- 132 Singh K.N., Pandey V.B. Antifungal flavonoids of *Echinops echinatus* // *Orient. J. Chem.* 1998 - №5. – P. 342.
- 133 Hymete A., Iversen T.H., Rohloff J., Erko B. Screening of *Echinops ellenbeckii* and *Echinops longisetus* for biological activities and chemical constituents. *Phytomedicine* // *International journal of phytotherapy and phytopharmacology*. – 2005. – Vol. 12. – P. 675-679.
- 134 Hadian, Maryam In-Vitro Antifungal Activity of *Echinops Cephalotes* on *Candida Tropicalis* CBS 94 and Using Gc-Ms Method // *Iranian Journal of Public Health*. – 2014. - Vol. 43, №2.
- 135 Sevil T., Dilek K., Cem V., Metin K., Menderes Ç. Comparison of Antimicrobial Activity of *Echinops viscosus* Subsp. *Bithynicus* and *E.*

microcephalus Leaves and Flowers Extracts from Turkey // International Journal Of Agriculture & Biology. – 2015. -5 – P. 637–640.

136 Nakano H., Ali A., Ur Rehman J., Mamonov L.K., Cantrell C.L., Khan I.A. Toxicity of thiophenes from *Echinops transiliensis* (Asteraceae) against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae // Chem Biodivers. – 2014. - №11(7). – P. 1001-10019.

137 Handan Şapcı, Cem Vural, Servet Özcan., Antimicrobial and Antioxidant activity of *Echinops emiliae* (Asteraceae) // International Journal of Secondary Metabolite. – 2017. - Vol 4, №3-2.

138 Ahmed I. Foudah, Gamal A. Soliman, Rehab F. Abdel-Rahman, Özgen Alankuş-Çalışkan, Hasan Yusufoglu, Antioxidant and hepatoprotective effects of *Astragalus echinops* and *Astragalus logopodioides* ethanolic extracts on paracetamol-induced liver injury in rats // African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. – 2017. - Vol 14, №5.

139 Handan Şapcı, Cem Vural, *Echinops phaeocephalus* (Asteraceae) // Türünün Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitesi. – 2017. - Vol 20, №4. – P. 355 – 360.

140 Singh S., Upadhyay R.K., Pandey M.B., Singh J.P., Pandey V.B. Flavonoids from *Echinops echinatus* // J. Asian. Nat. Prod. Res. - 2006. - Vol. 8, №3. – P.197-200.

141 Ramazan Erenler, Sakine Y., Huseyin A., Ozkan Sen, Ibrahim D., Antioxidant Activities of Chemical Constituents Isolated from *Echinops orientalis Trauv* // Records of Natural Products. – 2014. - №8(1). – P. 32-36.

142 Çiğdem Aydın 1., Gülten Taşdelen Özcan, Murat Turan, Ramazan Mammadov; Phenolic Contents and Antioxidant Properties of *Echinops ritro L. and E. tournefortii Jaup. Et. Spach* Extract // International Journal of Secondary Metabolite. - 2016. - Vol. 3, Issue 2. - P. 74-81.

143 Afshaki S., Jafari A., Javidnia K., Firuzi O. Antioxidant and cytotoxic activities of four plant extracts from Dena region of Iran. Res // Pharm. Sci. – 2012. - №7. – S. 853.

144 Padashetty S., Mishra S. Effect of terpenoidal fraction of *Echinops echinatus* roots on reproductive parameters of male rats // J. Nat. Med.- 2007.- №61. – P. 452–457 // doi:10.1007/s11418-007-0173-4)

145 Amish J., Natvarlal M., Amit A., Jitendra P., Sohan P. Comparative diuretic activity of root and aerial part methanolic extracts of *Echinops echinatus Roxb* // Der. Pharm. Lett. - 2011.- №3. – P. 168–172.

146 Bhanot A., Sharma R., Noolvi M. Natural sources as potential anti-cancer agents: a review // Inter. J. Phytomed. – 2011. - №3. – P. 9.

147 Noble R.L. The discovery of the vinca alkaloids—chemotherapeutic agents against cancer // Biochem. Cell Biol. -1990. - №68. – P. 1344–1351. doi:10.1139/o90-197.

148 Sharma H., Parihar L., Parihar P. Review on cancer and anticancerous properties of some medicinal plants // J. Med. Plants Res. – 2011. - №5. – P. 1818–1835.

- 149 Jagadish N., Mahmood R. Evaluation of hepatoprotective activity of *Echinops echinatus* R. roots // Adv. Pharmacol. Toxicol. – 2003 - №9. – P. 145–149.
- 150 Munaf H. Abdulrazzaq, Enas J. Khadeem, Suhad S. Al- Muhammadi, Hepatoprotective Effect of *Echinops tenuisectus* (Compositae) on CCl₄ Induced Hepatic Damage in Rats // Iraqi J.Pharm.Sci. – 2008. - Vol.17, №1. – P. 16-24.
- 151 Abdulrazzaq M.H., Khadeem E.J., Al-Muhammadi S.S. Hepatoprotective effect of *Echinops tenuisectus* (Compositae) on CCl₄ induced hepatic damage in rats // Iraqi J. Pharm. Sci. – 2017. - №17. – P. 16–24.
- 152 Rimbau V., Cerdan C., Vila R., Iglesias J. Antiinflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of North African countries (II) // Phytother.Res. – 1999. - №13. – P. 128–132.
- 153 Singh B., Gambhir S., Pandey V., Joshi V. Anti-inflammatory activity of *Echinops echinatus* // J. Ethnopharmacol. – 1989. - №25. – P. 189–199. doi:10.1016/ 0378-8741(89)90021-4.
- 154 Yadava R., Singh S. New anti-inflammatory active flavanone glycoside from the *Echinops echinatus* Roxb // Indian J. Chem. B . – 2006. - №45. – P. 1004–1008.
- 155 Sharma K.S., Mishra S., Mehta B.K. Antifertility activity of *Echinops echinatus* in albino rats // Indian J. Med. Sci. - 1988.- Vol. 42(2).-P.23-26.
- 156 Fokialakis N., Kalpoutzakis E., Tekwani B., Khan S., Kobaisy M., Skaltsounis A., Duke S. Evaluation of the antimalarial and antileishmanial activity of plants from the Greek island of Crete // J. Nat. Med. – 2007. - №61. – P. 38–45.
- 157 Tariku Y., Hymete A., Hailu A., Rohloff J. In vitro evaluation of antileishmanial activity and toxicity of essential oils of *Artemisia absinthium* and *Echinops kebericho*. Chem. Biodivers. – 2011. - №8. – P. 614–623.
- 158 Good manufacturing practice for pharmaceutical products // WHO Technical Report Series. – 2013. - №823. – P. 45-49.
- 159 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. - Т.1. - 567 с.
- 160 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений.- М., 1980. – 196 с.
- 161 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Высшая школа, 1960. – 208 с.
- 162 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.3. – 563 с.
- 163 Барыкина Р. П., Веселова Т. Д., Девятов А. Г., Джалилова Х. Х., Ильина Г. М., Чубатова Н. В. Справочник по ботанической микротехнике. - М.: Издательство МГУ, 2004. - 312 с.
- 164 Доспехова Б.А. Основы статистикой обработки результатов исследований. – М.,1968. –336 с.
- 165 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.1. – 562 с.
- 166 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.1. – 566 с.
- 167 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы:

- Издательский дом «Жибек жолы», 2009. - Т.2. – 77 с.
- 168 Справочник химика 21, химия и химическая технология, технический словарь, реактив Фолин - Денис, 408 с.
- 169 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Астана: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.3. – 784 с.
- 170 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Астана: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.2. – 94 с.
- 171 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Астана: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.2. – 60 с.
- 172 NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard M27-A2 // National Committee on Clinical Laboratory Standards. – 2002. - №22. – P. 15.
- 173 NCCLS, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard, Seventh Edition M7-A7 // National Committee on Clinical Laboratory Standards. - 2006. - № 26. - P. 2-5.
- 174 NCCLS, Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia, and Other Aerobic Actinomycetes; Tentative Standard—Approved Standard, M24-A // National Committee on Clinical Laboratory Standards. - 2003. - №23. - P. 18-22.
- 175 Franzblau, S.G., et al., Rapid, Low-Technology MIC Determination with Clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates by Using the Microplate Alamar Blue Assay // J. Clin. Microbiol. - 1998. - Vol. 36, №2. - P. 362-366.
- 176 NCCLS, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard, M38-A // National Committee on Clinical Laboratory Standards. - 2002. -Vol. 22, №16. – P. 45-47.
- 177 Makler M.T., Hinrichs D.J., Am.J.Measurement of the lactate dehydrogenase activity of Plasmodium falciparum as an assessment of parasitemia // Trop. Med. Hyg. – 1993. - Vol. 48. – P. 205-210.
- 178 Borenfreund E., Babich H., Martin Alguacil N. Rapid chemosensitivity assay with human normal and tumor cells in vitro // In vitro Dev. Cell. Biol. – 1990. - Vol. 26. – P. 1030.
- 179 «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Ч.1 / под.ред. А.Н. Миронова. – С. 51.
- 180 GUSAR ONLINE // <http://www.pharmaexpert.ru/Gusar/acuto> [predict. htm], свободный. Заглава с экрана.-Яз.англ.
- 181 Барыкина Р., Веселова Т. Справочник по ботанической микротехнике.-М., 2004.- 322 с.
- 182 Омархан А.Б., Ахтаева Н.З.,Киекбаева Л.Н.,Литвиненко Ю.А. Дәрілік шикізат ретінде *Echinops albicaulis* Kar. & Kir.өсімдігінің фармакогнозиялық белгілері // Вестник КазНМУ Научный журнал. Медицина и здравоохранение. -2017. - №2. – С. 279-283.
- 183 Айдосова С.С, Ахтаева.Н.З.,Инербаева С.А, Зияханова., Киекбаева., Сравнительно морфологические признаки растений *Echinops albicaulis* *Echinops transiliensis* //Вестник КазНУ.Серия биологическая.-2013.-№3/2(59).-С.472-476.
- 184 Айдосова С.С, Ахтаева Н.З., Мамурова А.Т., Киекбаева Л.Н. Қазақстан жағдайында *Echinops L.* туысы өсімдіктерін ботаникалық зерттеу

//Вестник КазНУ. Серия экологическая. - 2013. - №2/2(38). - С.15-18.

185 Омархан А.Б., Ахтаева Н.З., Киекбаева Л. 2, Литвиненко Ю.А. *Echinops albicaulis kar.et. Kir* дәрілік өсімдігі сабағының фармакогнозиялық белгілері // Қарағанды университетінің хабаршысы. Биология. Медицина. География сериясы.-2017.-№2.-Р.62-68.

186 Ахтаева Н.З., Мамурова А.Т., Омарова Ұ.Т., Киекбаева Л., Мырзағали. А.Б., *Echinops albicaulis Kar. & Kir.* өсімдігінің морфологиялық ерекшелігі Вестник КазНУ. Серия экологическая. -2014. -№1/1(40). -С.177-181.

187 Kiyekbayeva L., Akhtaeva N., Datkhayev U., Omarkhan A., Litvinenko Y., Tynybekov B., Berkenov A. Pharmacognosy signs of aerial parts medicinal plant *Echinops albicaulis kar.Et kir* // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2017. - №10(6). – P. 346-348.

188 Ахтаева Н.З., Гемеджиева Н., Мамурова А.Т., Литвиненко Ю., Киекбаева Л.Н. Фармакогностические исследования лекарственного растения *Echinops albicaulis* // Сборник материалов 3 межд.научно-прак. конф. «Охрана и устойчивое использование ресурсов лекарственных растений». – 2015. – С. 89-91.

189 Kiyekbayeva L.N., Akhtayeva N.Z., Litvinenko Y.A., Datkhayev U. M., Mamurova A.T. Phytochemical Analysis Of The *Echinops Albicaulis* Endemic Plant // Planta Medica. – 2016. - №82(05). – P. 39.

190 Киекбаева Л.Н., Кудайбергенова М.К., Ахтаева Н.З. Минеральный состав различных частей растений рода мордовник (*Echinops albicaulis Kar.et Kir*). VI Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с Международным Участием «Молодая Фармация – Потенциал Будущего». – Спб., 2016. – С. 612-614.

191 Минеральный состав казахстанского вида растения семейства Астровые (*Asteraceae*) // IX Международная научная конференция "Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане". – Алматы, 2015. – С. 3.

192 Раимбаева Д.А., Ихсанов Е.С., Литвиненко Ю.А., Ахтаева Н.З., Мамурова А.Т., Киекбаева Л. Исследование фитохимического состава некоторых представителей рода *Echinops.l* // Химический Журнал Казахстана. - 2015.№1. – С. 240.

193 Kiyekbayeva L.N., Datkhayev U.M., Derbisbekova U.B., Akhtaeva N.C., Litvinenko Y.A. Phytochemical investigation and technology production of alkaloids in the Kazakh endemic plant *Echinops albicaulis Kar.Et Kir.* (*Asteraceae*) // International Journal of Green Pharmacy. – 2017. – Suppl. 11 (1). – S. 313.

194 Moldabergenova A.K., Litvinenko Y.A., Akhtayeva N.Z., Kiekbayeva L.N, Ross S.A. Amino and fatty acid composition of the aerial parts of *Echinops albicaulis* growing in Kazakhstan // International Journal of Biology and Chemistry. – 2016. – Vol. 9. – P. 32-35.

195 Moldabergenova A.K., Litvinenko Yu.A., Akhtayeva N.Z., Kiekbayeva L.N., Ross S.A. Определение витаминного состава в надземной части мордовника белостебельного *Echinops albicaulis* и возможности его применения в медицине // Вестник КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова.-2016.-№3.- Р.192 – 194.

196 Kiyekbayeva L.N., Akhtayeva N.Z., Mamurova A.T. Extraction and content determination of total flavonoids in *Echinops transiliensis* flower // Central South Pharmacy. – 2016. - №14. – C. 14 – 18.

197 Kiyekbayeva Lashyn, Mohamed Nesma M., Orazbekov Yerkebulan, Datkhayev Ubaidilla, Akhtayeva Nursulu, Samir A. Ross Phytochemical Constituents and Antioxidant Activity of *Echinops albicaulis* // Natural Product Research Formerly Natural Product Letters. - 2017. P. 1-5.

198 Edimealem Agidew, Reneela P* and Tsegaye Deyou, Phytochemical investigation of *Sapium ellipticum* // J. Nat. Prod. Plant Resour. – 2013. - №3 (5). – P. 1-6 // <http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>.

199 Aymen Ben nejma et al., Isolation and structure elucidation of acetylcholinesterase lipophilic lupeol derivatives inhibitors from the latex of the Tunisian *Periploca laevigata* // Arabian Journal of Chemistry. – 2013 // <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.10.026>.

200 Vidhu Aeri, Perwez Alam, Mohammed Ali, Kamran J. Naquvi Lupene-type triterpenic and steroidal constituents from the roots of *Streblus asper* // Lour Journal of Scientific and Innovative Research. – 2015. - №4(3). – P. 142-145.

201 Mohamed Ali A. Alwahsh, Melati Khairuddean* and Wong Keng Chong Chemical Constituents and Antioxidant Activity of *Teucrium barbeyanum* Aschers // Rec. Nat. Prod. – 2015. -№9(1). – P. 159-163.

202 Yaping Shu, Yong Liang, Zhenjie Liang, Xiaoyun Zhao, Xiaohua Zhu, Wanlian Feng, Jianmei Liang, Yoichiro Ito, Studies on a simple and efficient method for largescale preparation of genkwanin from *daphne genkwa sieb. et zucc.* using normal-phase flash chromatography // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2014. - №37(6). – P. 773-785 // DOI: 10.1080/10826076.2012.749501

203 Lallemand J.Y., Duteil M., Short Communication C N.M.R. Spectra of Quercetin and Rutin // Organic Magnetic Resonance. – 1997. - Vol. 9, № 3. – P.179.

204 Napolitano Jose G, David C.Lankin, Shoo-Nong Chen and Guido F Pauli, Complete ¹HNMR spectral analysis of ten chemical markers of *Ginkgo biloba* // Magn. Reson. Chem. -2012.

205 Mizushina Y., Nakanishi R., Kuriyama I., Kamiya K., Satake T., Shimazaki N., Koiwai O., Uchiyama Y., Yonezawa Y., Takemura M., Sakaguchi K., Yoshida H. Beta-sitosterol-3-O-beta-D-glucopyranoside: a eukaryotic DNA polymerase lambda inhibitor // J Steroid Biochem Mol Biol. -2006. -№99(2-3). – P. 100-107.

206 Halim A.F., Afify M.S., Ahmed A.F., Mira A.S. The fact about echinopsine and first isolation of echinorine from *Echinops spinous* L // Journal of Environmental Sciences. – 2011. - Vol. 40, №2. – P. 173-181.

ҚОСЫМША А

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің
Локальді Этикалық Комиссиясының (ЛЭК)
№ 9 отырысы

ХАТТАМАСЫНАН КӨШІРМЕ

Отырыс күні: 30-қараша 2016ж.

Қатысқандар:

Кызаева Айжан Дюсенбековна – комиссия төрайымының орынбасары, MD, PhD, қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының доценті;

Шалабекова Меруерт Турсыновна - комиссия хатшысы, ғылым және инновациялар департаментінің аға әдіскері.

ЛЭК мүшелері:

1. Ералиева Ляззат Тасбулатовна - м.ғ.д., балалар жұқпалы аурулар кафедрасының доценті, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Б.Атшабаров атындағы ІжҚМ ҒЗИ-ның директоры;

2. Устенова Гульбарам Омаргазиевна - ф.ғ.д., «фармацевт-технолог» модулінің доценті, Фармация оқу департаментінің директоры;

3. Сатбаева Эльмира Маратовна - м.ғ.к., фармакология кафедрасының доценті;

4. Аскарова Ажар Ерлановна - медициналық ғылымдарының магистрі, патологиялық физиология кафедрасының оқытушысы;

5. Батырбаева Динара Жармухановна - Б.Атшабаров атындағы ІжҚМ ҒЗИ-ның ҒКДЛ меңгерушісі;

6. Фахрадиев Ильдар Рафисович – Б.А. Атшабаров атындағы ІжҚМ ҒЗИ-ның эксперименталды медицина лабораториясының кіші ғылыми қызметкері. Онколог, жалпы хирург, эндовидеохирург, "Клиникалық анатомия және оперативті хирургия" кафедрасының магистранты;

7. Кайрбеков Ақылтай - м.ғ.д., клиникалық фармакология және фармакотерапия кафедрасының профессоры;

8. Кыжыров Жанбай Налтайханович – м.ғ.д., жүрек-қан тамыр курсымен № 3 хирургия кафедрасының профессоры;

9. Кулиμβетов Амағелди Сейтмағамбетович – м.ғ.д., оториноларингология кафедрасының профессоры;

10. Соколов Александр Дмитриевич - м.ғ.д., қалыпты физиология кафедрасы профессоры;

11. Кошкарбаев Ерболат Еркинович – денсаулық сақтаудағы саясат пен басқару «Медициналық құқық және сот медицинасы» курсымен кафедрасының аға оқытушысы, халықаралық құқық магистрі;

12. Абдуллаева Гульбан Махаметжанова - м.ғ.к., ДКББИ педиатрия және неонатология кафедрасының доценті;

13. Стабаева Гульсум Сейдиловна – м.ғ.к., хирургиялық стоматология кафедрасының доценті.

КҮН ТӨРТБІНДЕ

Күні:30.11.2016ж.

Зерттеу материалдарын қарастыру: Тапсырыс, регистрац. №382. PhD диссертациялық жұмысы: «*Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған экстрактың технологиясын жасау және стандарттау». Негізгі зерттеуші: Киякбаева Л.Н., фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3-курс PhD докторанты.

Қарастыруға келесі құжаттар тапсырылған:

1. ЛЭК төрағасының атына өтініш;

Страница 1 из 3



ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

пунктінде "жараны жазатын" деп көрсетілген, ол регенеративті қасиеті туралы ма, әлде қабынуға қарсы әсері бар деген түсінік пе? Эксперттің ұсынысы: зерттеу кезінде аудит жүргізу. **Эксперттің тұжырымы:** Зерттеу жұмысына ЛЭК expertті қойған ескертулерге жауап берген және ұсыныстарға жұмыс барысында түзетулер енгізген жағдайда, ғылыми зерттеуді ары қарай жалғастыруға рұқсат беруді ұсыну.

Сарапшы қорытындысы: Жұмысты ЛЭК қайта қарастыруына қалдыруға ұсынылсын.

ЛЭК отырысының қабылдаған шешімі: Зерттеу құжаттары келесі ЛЭК отырысында қайта қарастырылсын.

Тапсырыс беруші, ЛЭК сарапшыларының ескертулерді жою туралы ұсыныстары жөнінде өз уақытында хабарланды. Ескертулер жойылған, сарапшылардың қойған сұрақтарына жауаптар толықтай ұсынылған.

ҚАУЛЫ ЕТТІ: С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің Локальді Этикалық Комиссиясы сарапшылары 30.11.2016ж. № 9 ЛЭК отырысында түзетулермен тапсырылған құжаттарды қайта қарастыру кезінде құжаттарды бекітілген этикалық талаптарға сәйкес деп қабылдайды.

ЛЭК ШЕШІМІ: «*Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған экстрактың технологиясын жасау және стандарттау» атты PhD диссертациялық жұмысын жүргізуді **МАҚҰЛДАУ.** Негізгі зерттеуші: Киекбаева Л.Н., фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3-курс PhD докторанты. Ғылыми жетекші: Датхаев У.М., фарм.ғ.д., профессор, фармацевт-технолог модулі.

ЛЭК мақұлдауы туралы шешім бір жылға жарамды, 2016 жылдың 30-қарашасынан 2017 жылдың 30-қарашасына дейін. Берілген мерзімнің соңына дейін жасалған жұмыс бойынша қорытынды есеп тапсырылуы қажет, 2017 жылдың 30-қарашасына дейін. Өткізілген зерттеу бойынша қорытынды есеп тапсыру жауапкершілігі негізгі зерттеуші «Фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3-курс PhD докторанты Л.Н. Киекбаеваға және оның ғылыми жетекшісі, фарм.ғ.д., фармацевт-технолог модулінің профессоры У.М. Датхаевқа жүктеледі.

ЛЭК төрайымы
орынбасары:

Хатшы:



Кызаева А.Д.

Шалабекова М.Т.

орын.: Шалабекова М.Т.
оф. 3 38 70 90 (7125)

ҚОСЫМША Б

Учебно-исследовательская лаборатория «Биоморфология растений»

КазНУ имени аль-Фараби,

г.Алматы, пр. аль-Фараби 71, ГУК-6, каб.216.Тел.: 377-33-32

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

№3 от 25 октября 2014 г.

Наименование продукции: Растительное сырье *Echinops albicaulis*, *Echinops transiliensis*.

Дата поступления: 25.09.2014 г.

Дата проведения исследования: 25.09.2014 г. - 28.10.2014 г.

Условия проведения исследования: Температура 22С⁰

Влажность 73%

Задачи исследования: Макроскопические и микроскопические исследования растений рода *Echinops* проводилось согласно методическим указаниям Вехова В.Н., Прозиной М.Н.

Количество листов: 2

Лист: 1

Результаты анализа растительного сырья

Анатомические препараты изготавливали от руки и с помощью микротомы на замораживающем устройстве ОЛ-ЗСО 30 (№23, г.Ярославль, 2013). По технике микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья препараты изучались с помощью микроскопа МС-300 (№008544, Breitenfurter Strasse 38, A-1120 Vienna, Austria).

Анатомические признаки		<i>Echinops transiliensis</i>	<i>Echinops albicaulis</i>
Толщина листовой пластинки, мкм		110,26±3,0	68,87±2,3
Высота клеток эпидермиса верхней стороны листа на поперечном разрезе, мкм		4,91±0,3	8,04±0,5
Ширина клеток эпидермиса верхней стороны листа на поперечном разрезе, мкм		3,32±0,22	3,94±0,36
Высота клеток эпидермиса нижней стороны листа на поперечном срезе, мкм		5,29±0,18	5,27±0,25
Ширина клеток эпидермиса нижней стороны листа на поперечном разрезе, мкм		3,24±0,22	3,86±0,28
Длина клеток эпидермиса нижней стороны листа в плоскости (с поверхности), мкм		73,08±4,81	63,64±2,60
Ширина клеток эпидермиса нижней стороны листа в плоскости (с поверхности), мкм		32,53±3,94	28,39±1,39
Диаметр пров.пучка (ксилема), мкм		40,23±4,26	21,78±1,83
Длина проводящего пучка, мкм	наибольшая	235,24±18,11	199,32±16,47
	наименьшая	111,59±16,62	90,93±5,2
Ширина проводящего пучка, мкм	наибольшая	152,81±10,96	143,87±10,25
	наименьшая	66,31±3,45	54,91±4,1
Толщина мезофилла, мкм		96,72±1,85	50,20±0,89

Клетки палисадной ткани	высота	10,93±0,45	9,55±0,52
	ширина	4,6±0,33	4,1±0,1
Клетки губчатой ткани	наибольший диаметр	7,04±0,49	5,1±0,25
	наименьший диаметр	3,5±0,21	3,69±0,18

Всего было заготовлено 50 временных препаратов. Сделаны фотоснимки 50 препаратов. Определены морфометрические параметры анатомических тканей в 5-х кратной повторяемости.

Итого: 250 определений.

Заведующий лаборатории
«Биоморфология растений»
к.б.н., доцент



Н.З. Ахтаева

ҚОСЫМША В

ПРОЕКТ

УТВЕРЖДЕН
Директор ТОО «Фито-Аромат»
Проскурин.Б.М. 
« 20__ г.



М.П.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного растительного сырья

на латинском языке

Echinops albicaulis Kar.et Kir.

на государственном языке

Ақсабақ лақса

на русском языке

Мордовник белостебельный

Название семейства

на латинском языке

Asteraceae

на государственном языке

Курделігүлділер

на русском языке

Сложноцветные

Время сбора или фаза вегетации трава дикорастущих травянистых растений *Echinops* L. в естественных условиях произрастания (в Заилийский Алатау (горы Сюгаты), Чу-Илийских горах (возвышенность Кендыктас, Курдайский перевал). Ареал: Эндем. Вид, близкий к *E.chantavicus* Trautv., легко отличается волосистой трубкой венчика и более поздним цветением) собранная в фазу цветения и применяемая в качестве лекарственного средства.

АНД РК 42 -
Вводится впервые

Срок введения установлен с
" " 200__ г.

" " 200__ г.

Срок действия до

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Қазақстан Республикасы
ауыл шаруашылығы министрлігінің
Агроөнеркәсіп кешеніндегі
мемлекеттік инспекция комитетінің
«Фитосанитария» шаруашылық жүргізу
құқығындағы Республикалық
мемлекеттік кәсіпорыны



Республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного
ведения «Фитосанитария» Комитета
государственной инспекции
в агропромышленном комплексе
Министерства сельского хозяйства
Республики Казахстан

**ӨНІМНІҢ (НЫСАННЫҢ) ФИТОСАНИТАРЛЫҚ ЖАҒДАЙЫНЫҢ САРАПТАМАСЫ
АНАЛИЗ ФИТОСАНИТАРНОГО СОСТОЯНИЯ ПРОДУКЦИИ (ОБЪЕКТА)**

Ақшайтмынскөл өб.
қала, облысы / город, область

«16» *мама* 2016 ж.г.

Берілді/ Выдан *Ф/и «Киекбаева Лашын Нуртасовна»*

Тапсырысқа сәйкес/ Согласно заявке № *003* от *13.05* 2016 ж.г.

Сараптама күні /Дата проведения экспертизы *13.05.2016 г.*

Өнімнің аты және жалпы салмағы/ Наименование и общий вес продукции *тұра*

мордовник Запщискией, црмевченной 10 кг.

Өнімнің шыққан жері/Происхождение *РК, Ақшайтмынскөл өб.*

Кімнен келген өнім (А.Ж.Т)/ От кого поступил материал (Ф.И.О.) *Киекбаева Л.Н.*

Қандай жерге (пунктке) барды/ пункт назначения *СМТ, Мәскеу, г. Оксфорд.*

САРАПТАМА ШЕШІМДЕРІ / РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Анықталған нысандар/ Выявленные объекты *ФИТОСАНИТАРИЯ*

Зиянкестер/Вредители *не обнаружено*

Өсімдіктер аурулары/ Болезни растений *не выявлено*

Арамшөптер/ Сорные растения *не обнаружено*

Соның ішінде карантинге жататындар/ в.т.ч. карантинные *не выявлено*

Орындаушы/ Исполнитель *Шарипова Г.Г. Шарип*

М.О./ М.П.

Аты, тегі, қолы/ Ф.И.О., подпись



А 149445

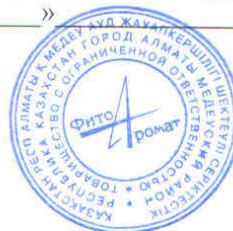
ПРОЕКТ

УТВЕРЖДЕН

Директор ТОО «ФитоАромат»

Проскурин.Б.М

«___» /20__ г.



М.П.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Название лекарственного средства

Echinops albicaulis Kar. et Kir., extractum siccum

Ақсабақ лакса, құрғақ сығындысы

Мордовник белостебельный, экстракт сухой

Предприятие- и страна-производитель

ТОО «Фито-Аромат», Республика Казахстан

ВАНД РК 42 –

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«___» /20__ г.

Срок действия до

«___» /20__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Ж

Ақсаба лақса жер үсті бөлігінің құрғақ экстрактының сапа көрсеткіші

Сапа көрсеткіші	Ауытқу нормасы	Зерттеу әдісі
Сипаты	Өзіне тән спецификалық тәтті иісі бар, Қоңыр қызғылт түсті, аморфты ұнтақ	ҚР МФ т. 2, Жалпы статья «Экстракттар»
Идентификация: Флавоноидтар	1 мл зерттелетін ерітіндіге 3 мл 2 % 95 % этанолда алюминия хлорид ерітіндісін қосқанда; сары жасыл түс пайда болады (флавоноидтар).	АНД талабына сай сапалық реакция
Флавоидтар	1 мл зерттелетін ерітіндіге 2-3 тамшы концентрленген HCl және 1-2 тамшы металды магний тамызады, ақшыл сары түс береді. (флавоидтар)	АНД талабына сай сапалық реакция
Алкалоидтар	1 мл сүзіндіге Драгендроф реактивін қосқанда қызғылт сары, қызыл, кірпіш түс пайда болады	АНД талабына сай сапалық реакция
Кептіргендегі масса шығыны	5.0 % кем емес	ГФ РК I, т.1, 2.2.32
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, әдіс А
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 B категория бойынша экстракт барлық норма талаптарына сай болу керек аэробты бактериялардың жалпы саны – бактериялар - 10^4 артық емес және саңырауқұлақтар - 10^2 артық емес болуы тиіс 1г сығындыда 10^2 <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары артық болмауы керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 ҚР МФ т. 2, 2.6.13
Сандық анықтау Алкалоидты сандық анықтау эхиноринге есептегенде	35% кем емес	АНД талабына сай
Орамдау	МЕСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге 100 және 250 г субстанция салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.	АНД сәйкес ҚР МФ I, т. 1, 3.2.1, 3.2.2
Таңбалау	Таңбалаудың бекітілген макетін қара	АНД сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 сәйкес	МЕМСТ 17768-90
Сақтау	25 °C аспайтын температурада құрғақ, қараңғы жерде сақтау керек	АНД сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНД сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Антиоксиданттық әсер	АНД сәйкес

ҚОСЫМША Л

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІНІҢ
"МИКРОБИОЛОГИЯ ЖӘНЕ
ВИРУСОЛОГИЯ ИНСТИТУТЫ"
ШАРУАШЫЛЫҚ ЖҮРГІЗУ
ҚҰҚЫҒЫНДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
МЕМЛЕКЕТТІК КӘСПОРЫНЫ



РЕСПУБЛИКАНСКОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО
ВЕДЕНИЯ "ИНСТИТУТ
МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ"
КОМИТЕТА НАУКИ МИНИСТЕРСТВА
ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

050010, Алматы қ., Бөгенбай батыр к-сі, 103
тел.: 8 (727) 291-84-97, факс: 8 (727) 291-84-96
E-mail: imv_rk@list.ru

050010, г. Алматы, ул. Бөгенбай батыра, 103
тел.: 8 (727) 291-84-97, факс: 8 (727) 291-84-96
E-mail: imv_rk@list.ru

_____ №
«29» декабря 2017 г.

АКТ

испытаний антимикробной активности экстрактов мордовника белостебельного (*Echinops albicaulis*)

Исследование проводилось на базе лаборатории антибиотиков РГП
«Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК

Ответственный исполнитель: Хасенова Алма Хамитовна, кандидат
биологических наук, ведущий научный сотрудник

Цель испытания: исследовать антимикробные свойства надземной и
подземной частей мордовника белостебельного (*Echinops albicaulis*)

Срок исполнения: 10 дней

Дата начала испытания: « 20 » декабря 2017 года

Дата завершения испытания: «29 » декабря 2017 года

Общая информация об исследовании:

Название исследования: «Изучение антимикробной активности мордовника
белостебельного (*Echinops albicaulis*)»

ҚОСЫМША М

ДОГОВОР О СОТРУДНИЧЕСТВЕ № 89 а/10.12 в области образования и науки

г. Алматы

«16» Октября 2012 г.

РГН на праве хозяйственного ведения «Казахский национальный медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, именуемое в дальнейшем «Университет», в лице Ректора Аканова А.А., действующего на основании Устава, с одной стороны,

и

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Казахский национальный университет имени аль-Фараби» Министерства образования и науки Республики Казахстан, именуемое в дальнейшем «Партнер», в лице ректора Мутанова Г.М., действующего на основании Устава, с другой стороны,

далее совместно именуемые «Стороны», а по отдельности, как указано выше или «Сторона».

- подтверждая общее стремление и приверженность Сторон развитию системы образования и науки Республики Казахстан;
- принимая во внимание широкий потенциал и возможности эффективного взаимодействия Сторон в области учебно-методической и научно-исследовательской работы;
- желая установить и укрепить отношения партнерства;
- сознавая, что такие партнерские отношения являются основой настоящего договора и других соглашений и договоров, которые будут заключаться между Сторонами в дальнейшем.

пришли к единому убеждению о необходимости сотрудничества и заключили настоящий договор о нижеследующем:

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Настоящий договор заключен в соответствии с Законом Республики Казахстан «Об образовании», Правилами организации учебного процесса по кредитной технологии обучения, утвержденными Приказом Министра образования и науки Республики Казахстан от 20 апреля 2011 года № 152, и является правовой основой для реализации Сторонами совместных мероприятий и программ в областях, являющихся предметом настоящего договора.
- 1.2. Все мероприятия и программы, проводимые в рамках настоящего договора, осуществляются Сторонами на безвозмездной основе и не влекут для Сторон каких-либо финансовых обязательств по отношению друг к другу, если иное не будет оговорено дополнительным письменным соглашением Сторон.
- 1.3. Настоящий договор является основным документом, регламентирующим правоотношения Сторон в процессе сотрудничества. Детальные условия сотрудничества, права и обязанности Сторон могут быть определены Сторонами в соответствующих программах работ, дополнительных соглашениях к настоящему договору, путем официальной переписки и в иной форме, не противоречащей действующему законодательству Республики Казахстан.
- 1.4. Предметом настоящего договора является объединение усилий, ресурсов и возможностей Сторон по следующим направлениям деятельности:
 - (a) развивать на основе равноправия и взаимной выгоды сотрудничество в различных сферах научно-образовательной деятельности, включая в него ученых, преподавателей, студентов, магистрантов, докторантов и других сотрудников;
 - (b) сотрудничество Сторон в области инициации и проведения совместных научно-исследовательских работ;
 - (c) оказывать друг другу содействие по организации и проведению стажировок работников, консультаций и обмена учеными;
 - (d) сотрудничество Сторон по различным направлениям образовательной и научно-исследовательской деятельности;
 - (e) обмен специалистами и обучающимися, организация и проведение совместных образовательных и культурных программ;
 - (f) проведение симпозиумов, конференций, круглых столов, семинаров, посвященных

от Университета _____

от Партнера _____

8.3. Стороны договорились, что настоящий договор и относящиеся к нему документы (дополнительные соглашения, акты, протоколы и т.п.), подписанные и переданные Сторонами друг другу посредством факсимильной связи, признаются Сторонами действительными и имеющими силу оригинала, до момента обмена Сторонами оригиналами указанных документов. Каждая из Сторон вправе требовать от другой Стороны предоставления оригинала документа, предварительно подписанного посредством факсимильной связи.

9. ОБЩИЕ УСЛОВИЯ

- 9.1. **Множественность копий.** Настоящий договор составлен в двух подлинных экземплярах, имеющих равную юридическую силу, подписан и вручен по одному экземпляру каждой из Сторон.
- 9.2. **Изменения и дополнения.** Любые изменения и дополнения к настоящему договору действительны при условии, если они оформлены в письменной форме в качестве дополнительного соглашения к настоящему договору, подписаны уполномоченными представителями Сторон и скреплены печатями Сторон. В случае изменения адресов, реквизитов и других данных Сторон, письменное уведомление согласно пункту 9.4. настоящего договора признается достаточным и подписание отдельного дополнительного соглашения не требуется.
- 9.3. **Делимость.** Если какое-либо положение настоящего договора утратит силу, станет недействительным, незаконным или неисполнимым по любой причине, это не должно каким-либо образом повлиять на действительность или законность остальных положений настоящего договора, и все другие положения не утратят силы. Устанавливается, что в таких случаях Стороны приложат все усилия для замены недействительного положения юридически значимым.
- 9.4. Стороны обязуются незамедлительно уведомлять друг друга об изменениях почтовых адресов, адресов электронной почты, телефонов, банковских и других реквизитов путем предоставления официальных уведомлений.
- 9.5. Во всем остальном, что прямо не предусмотрено настоящим договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Республики Казахстан.

10. АДРЕСА, РЕКВИЗИТЫ И ПОДПИСИ СТОРОН

Университет
РГП «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»

Партнер
РГП «КазНУ им. аль-Фараби»

Адрес: 050012, РК, г. Алматы, ул. Толе Би,
88
Тел./Факс: 8 (727) 292-78-85, 292-69-97
РНН 600700012467

Адрес: 050040, РК, г. Алматы, пр. Аль-Фараби,
71
Тел.: 8(727) 377-33-44, 377-33-30

ПОДПИСИ СТОРОН

от Университета:
Ректор

МП



от Партнера:
Ректор

МП

Мутанов Г.М.

ҚОСЫМШАН

МЕМОРАНДУМ О ВЗАИМОПОНИМАНИИ МЕЖДУ РГП НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ИССЛЕДОВАНИЙ НАТУРАЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ, УНИВЕРСИТЕТ ШТАТА МИССИССИПИ 1019 НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЭД КОКРАН

СТОРОНЫ

Сторонами в данном Меморандуме выступают РГП на праве хозяйственного ведения «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, именуемый в дальнейшем КазНМУ, и лице и.о. Ректора, профессора Хазымовой Нургуль Калиевны и Национальный Центр Исследований Натуральных Продуктов, Университет Штата Миссисипи 1019 Научно-Исследовательский Центр Тэд Кокран, именуемый в дальнейшем УМ, и лице международного ученого советника, профессора Samir Anis-Ross.

Обе именуемые Сторонами заключили настоящий Меморандум о взаимопонимании (далее - Меморандум) о нижеследующем:

ПРЕАМБУЛА

Мы, КазНМУ и УМ, в целях улучшения взаимоотношений между двумя университетами основанных на принципах взаимности и равенства, и в целях дальнейшего развития взаимовыгодного научного развития между двумя учреждениями, выражаем согласие на длительное сотрудничество

ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

Статья 1

Стороны будут содействовать научно-техническому сотрудничеству на основе принципов равноправия и взаимной выгоды, создавая для этого необходимые организационные и финансово-экономические условия.

MEMORANDUM OF MUTUAL UNDERSTANDING BETWEEN UNITARY STATE ESTABLISHMENT "ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY" UNDER THE MINISTRY OF HEALTHCARE AND SOCIAL DEVELOPMENT OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN AND NCNPR NATIONAL CENTER FOR NATURAL PRODUCTS RESEARCH, UNIVERSITY OF MISSISSIPPI 1019 THAD COCHRAN RESEARCH CENTER

THERE MEET

On the one part, Ag. Rector, Prof. Khamzina Nurgul Kaliyevna acting on behalf of Unitary State establishment "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", hereinafter - KazNMLU, under the Ministry of Healthcare and Social Development, Republic of Kazakhstan, and on the other part Professor Samir Anis Ross, International Scholar Advisor, acting on behalf of Ncnp National Center For Natural Products Research,

University Of Mississippi, 1019 Thad Cochran Research Center, hereinafter - UoM.

Both called the Parties have entered into this Memorandum of Understanding (hereinafter - the Memorandum) as follows:

WHEREAS

We, KazNMLU and UoM, have the target to develop relations between two organizations based on the principles of reciprocity and equality, and aiming at elaborating further mutually beneficial scientific development between two organizations, express agreement for long-term cooperation through mutual visits, lectures, educational courses, and joint research.

COVENANTS

Article 1

The Parties shall use their best efforts to promote scientific and technological cooperation based on principles of equality and mutual benefit by creating the necessary organizational, financial, and economic conditions.

экземплярах, и имеет одинаковую юридическую силу. Вручен по одному экземпляру каждой из Сторон. В случае изменения адресов, реквизитов и других данных, Стороны обязуются немедленно уведомлять друг-друга путем предоставления официальных уведомлений.

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Казакский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан

Адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 88
email: icd@kaznmu.kz, info@kaznmu.kz
tel.: +7 (727) 3387049



И. Директор
Хантөлеуов С.М. Калдыбай

Международный научный советник
Университета Миссисипи
Отдел глобального взаимодействия
Управление международных программ
331 Martindale
University, MS 38677
США.
(662) 915-7404
scholar@olemiss.edu
buscloud@olemiss.edu
www.international.olemiss.edu

Samir A. Ross

Профессор Samir Anis Ross
Международный научный советник
Дата: 19.05.2016

each of it having the same legal force. One copy shall remain with each Party. In case of a change of the address, bank details, or other change to relevant information, the Parties agree to promptly notify each other providing official notices.

Unitary state establishment on the rights of economic jurisdiction "Asfendiyarov Kazakh National Medical University" under the Ministry of Healthcare and Social Development of the Republic of Kazakhstan

Address: 88 Tole bi Street, 050000, Almaty, Republic of Kazakhstan
email: icd@kaznmu.kz, info@kaznmu.kz, tel.: +7 (727) 3387049



Ag. Ross
Khanitov S.M. Kaldybay

International Scholar Advisor
The University of Mississippi
Division of Global Engagement
Office of International Programs
331 Martindale
University, MS 38677
U.S.A.
(662) 915-7404
scholar@olemiss.edu
buscloud@olemiss.edu
www.international.olemiss.edu

Samir A. Ross

Professor Samir Anis Ross
International Scholar Advisor
Date: 19.05.2016

[Handwritten signatures]

ҚОСЫМША II





(19) ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІ

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ

(11) № 2582

(12) **ПАТЕНТ**

(54) **АТАУЫ:** АНТИОКСИДАНТТЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ БАР ECHINOPS ALBICAULIS KAR. ET KIR АҚСАБАҚ ЛАҚСА ӨСІМДІГІНЕН ҚҰРҒАҚ ЭКСТРАКТ АЛУ ТӘСІЛІ

(73) **ПАТЕНТ ИЕЛЕНУШІСІ:** Киекбаева Лашын Нуртасовна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Ахтаева Нурсулу Зияхановна (KZ); Литвиненко Юлия Алексеевна (KZ); Мамурова Асем Тлеужановна (KZ); Асия Бейсенбай (CN); Самир Анис Росс (US)

(72) **АВТОР (АВТОРЛАР):** Киекбаева Лашын Нуртасовна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Ахтаева Нурсулу Зияхановна (KZ); Литвиненко Юлия Алексеевна (KZ); Мамурова Асем Тлеужановна (KZ); Асия Бейсенбай (CN); Самир Анис Росс (US)

(21) **Өтінім №** 2016/0628.2

(22) **Өтінім берілген күн:** 18.11.2016

27.12.2017 Қазақстан Республикасы Пайдалы модельдерінің мемлекеттік тізілімінде тіркелді.

Патентті күшінде ұстау ақысы уақытылы төленген жағдайда, патенттің күші Қазақстан Республикасының бүкіл аумағында қолданылады.

Қазақстан Республикасы
Әділет министрінің орынбасары

Э. Өзімова

Өзгерістер енгізу туралы мәліметтер осы патентке қосымша түрінде жеке парақта келтіріледі

002530



(19) **МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

ПАТЕНТ

(11) **№ 2582**

(12) **НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ**

(54) **НАЗВАНИЕ:** СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА МОРДОВНИКА БЕЛОСТЕБЕЛЬНОГО *ESCHINOPS ALBICAULIS* KAR. ET KIR, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(73) **ПАТЕНТООБЛАДАТЕЛЬ:** Киекбаева Лашын Нуртасовна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Ахтаева Нурсулу Зияхановна (KZ); Литвиненко Юлия Алексеевна (KZ); Мамурова Асем Тлеужановна (KZ); Асия Бейсенбай (CN); Самир Анис Росс (US)

(72) **АВТОР (АВТОРЫ):** Киекбаева Лашын Нуртасовна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Ахтаева Нурсулу Зияхановна (KZ); Литвиненко Юлия Алексеевна (KZ); Мамурова Асем Тлеужановна (KZ); Асия Бейсенбай (CN); Самир Анис Росс (US)

(21) Заявка № 2016/0628.2

(22) Дата подачи заявки: 18.11.2016

Зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 27.12.2017.

Действие патента распространяется на всю территорию Республики Казахстан при условии своевременной оплаты поддержания патента в силе.

Заместитель министра юстиции
Республики Казахстан

Э. Азимова

Сведения о внесении изменений приводятся на отдельном листе в виде приложения к настоящему патенту



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) U (11) 2582
(51) A61P 39/06 (2006.01)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(21) 2016/0628.2

(22) 18.11.2016

(45) 22.01.2018, бюл. №3

(76) Киекбаева Лашын Нуртасовна (KZ); Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ); Ахтаева Нурсулу Зияхановна (KZ); Литвиненко Юлия Алексеевна (KZ); Мамурова Асем Тлеужановна (KZ); Асия Бейсенбай (CN); Самир Анис Росс (US)

(56) RU 2209063 C1, 27.07.2003

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО
ЭКСТРАКТА МОРДОВНИКА
БЕЛОСТЕБЕЛЬНОГО ECHINOPS ALBICAULIS
KAR.ET KIR, ОБЛАДАЮЩЕГО
АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Полезная модель относится к области биоорганической химии, фармацевтической химии и может быть применено в технологии производства лекарственных средств антиоксидантного действия.

Целью полезной модели является разработка способа получения сухого экстракта обладающего антиоксидантной активностью, из надземной части мордовника белостебельного (*Echinops albicaulis kar.et kir*)

Технический результат заявляемой полезной модели достигается тем, что используется экологически безопасный способ получения экстракта мордовника белостебельного с выходом 0,04 кг (10% в перерасчете на вес воздушно - сухого сырья мордовника белостебельного (*Echinops albicaulis kar.et kir*)), включающий следующие этапы: экстракция БАВ из растительного сырья, фильтрацию, концентрирование (сгущение) и сублимацию, обработку, сушку и получение субстанции. Сухой экстракт мордовника белостебельного обладает выраженным антиоксидантным эффектом.

(19) KZ (13) U (11) 2582