

ЖТН АР08956260 «*Helicobacter pylori*-ассоциацияланған ауруларды емдеу және алдын алу үшін өсімдіктен алынатын бірегей дәрілік заттардың құрамы мен технологиясын әзірлеу»

Өзектілігі

Helicobacter pylori-асқазан мен он екі елі Ішекті жұқтыратын, гастриттің, ойық жараның қабынуы мен дамуына, содан кейін қатерлі ісікке әкелетін патогендік бактериялардың ерекше түрі. Бұл бактерияны Халықаралық қатерлі ісікті зерттеу агенттігі (IARC) және Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы І класс канцері ретінде таниды. *H. pylori* жою үшін стандартты антибиотиктермен емдеу тиімділігінің төмендеуі Бактерияға қарсы препараттарға төзімділіктің дамуына байланысты пациенттердің 80%-дан астамында тіркелді. Сондықтан көбірек зерттеулер фитомедицина сияқты тиімді және балама терапевтік тәсілдерді іздеуге арналған.

Өлемдік тәжірибеде алғаш рет зерттеу нәтижелері бойынша Тасшөп жебірдің құрғақ ультрадыбыстық сығындысы (*Thymus serpyllum* L.) *Helicobacter pylori* – ге қатысты айқын бактерияға қарсы әсерге ие және *Helicobacter pylori*-мен байланысты ауруларды емдеуге және алдын алуға арналған дәрілік заттарды жасауға арналған перспективалы субстанция болып табылатыны анықталды.

Фармацевтикалық композициялардың барлық тәжірибелік үлгілері "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанцияларының ең аз концентрациясы кезінде айқын бактерияға қарсы әсерге ие және *Helicobacter pylori* АТСС43504 эталондық штаммының 100% - ға өсуін тежейді, бұл ретте дозаға тәуелді әсерін көрсетеді.

Сондықтан құрамында "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциялары бар сироптар, суспензиялар және эмульсиялар түрінде сұйық дәрілік нысандарды алудың оңтайлы құрамы мен технологияларын әзірлеу, *in vitro* экспериментінде *Helicobacter pylori* бақылау және клиникалық штамдарына қатысты олардың бактерияға қарсы әсерін зерттеу және жануарларға арналған экспериментте фармакологиялық әсерін зерттеу, тиімді және емдік дозасын, емдеу схемасын айқындау өзекті міндет болып табылады.

Мақсаты: *Helicobacter pylori*-ассоциацияланған ауруларды емдеу және алдын алу үшін отандық өсімдік шикізаты негізінде бірегей дәрілік заттарды алудың оңтайлы құрамы мен технологиясын әзірлеу.

Күтілетін нәтижелер

1. Құрамында "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциялары және әртүрлі концентрациялары бар сироптар, суспензиялар және эмульсиялар түріндегі сұйық дәрілік нысандардың оңтайлы құрамы әзірленетін болады. *Helicobacter pylori* клиникалық штамдарына қатысты бактерияға қарсы әсерді зерттеу үшін сироптардың, суспензиялардың және эмульсиялардың тәжірибелік үлгілері әзірленетін болады.

2. *In vitro* экспериментінде *Helicobacter pylori* бақылау және клиникалық штамдарына қатысты Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанцияларының әртүрлі концентрациялары бар сироптардың, суспензиялар мен эмульсиялардың тәжірибелік үлгілерінің бактерияға қарсы әсері зерделенетін болады. Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанцияларының ең аз концентрациясы кезінде тест-штамдарға қатысты салыстырмалы жоғары бактерияға қарсы әсер көрсететін сұйық дәрілік нысандардың үлгілерін іріктеу жүргізілетін болады.

3. *Helicobacter pylori* клиникалық штамдарына қатысты *in vivo* экспериментінде өсімдік тектес бірегей дәрілік заттардың бактерияға қарсы әсері зерделенетін болады, тиімді доза, емдік доза және емдеу схемасы айқындалатын болады.

4. *Helicobacter pylori* – қауымдасқан ауруларды емдеу және алдын алу үшін өсімдіктен алынатын бірегей дәрілік заттарды алу технологиясы әзірленетін болады. ТНҚ жобалары және зертханалық регламенттер түрінде бірегей дәрілік заттарға арналған нормативтік құжаттар әзірленетін болады.

Зерттеу тобы

Ивасенко С.А. – фармацевтикалық ғылымдардың докторы, мына мамандықтар бойынша: 15.00.01 – "Дәрілер технологиясы және фармацевтикалық істі ұйымдастыру" және 15.00.02 – "Фармацевтикалық химия, фармакогнозия», қауымдастырылған профессор. Нөмірі ID Scopus: 6506096984. ORCID: 0000-0003-3074-5719. Хирш индексі: Web of Science - 3, Scopus - 3, РИНЦ - 5.

Шакаримова К.К. - химия магистрі, 2019 жылы "Фармацевтикалық өндіріс технологиясы" мамандығы бойынша PhD докторантурасын бітірді. 28 ғылыми еңбектердің авторы: Еуразиялық патент беру туралы оң шешім, ҚР патенті, зияткерлік меншік құқығын мемлекеттік тіркеу туралы 2 куәлік, ҚР БҒМ БҒСБК және РФ ЖАК ұсынған ғылыми журналдардағы мақалалар, халықаралық және республикалық конференциялардағы баяндамалардың тезистері.

Бокаева А.Б. - физика магистрі, "Фармацевтикалық өндіріс технологиясы" мамандығы бойынша PhD докторантурасының түлегі. 7 жарияланымның авторы: ҚР патенті, ҚР БҒМ БҒСБК және РФ ЖАК ұсынған ғылыми журналдардағы мақалалар, халықаралық және республикалық конференцияларда баяндамалар тезистері.

Лавриненко А.В. - медицина ғылымдарының магистрі, "Медицина" мамандығы бойынша 3-ші оқу жылының PhD докторанты. 100-ден астам жарияланымдардың, соның ішінде шет елдерде дәйексөзделген журналдарда жарияланған жұмыстардың авторы. ORCID 0000-0001-9436-8778. Хирш индексі: Scopus - 1, РИНЦ – 3, Google scholar – 2. RG бағасы 19,85.

Колесниченко С.И. – «ҚМУ» КеАҚ ұжымдық пайдалану зертханасының клиникалық-зертханалық диагностика дәрігері, 20-дан астам басылымдардың, отандық және шетелдік басылымдардың авторы. ORCID 0000-0001-9436-8778. RG 8,6.

Жарияланымдар тізімі

1. 11.02.2020 жылғы ҚР №34162 патенті. Кең спектрлі әсер ететін микробқа қарсы құрал ретінде жапырақты жебір (*Thymus crebrifolius* Klok.) құрғақ экстрактының қолдануы // Ахметалимова А. М., Бокаева А. Б., Ивасенко А. А., Ахметова С. Б., Лосева И. В.

2. 26.03.2020 жылғы ҚР №34245 патенті. *Helicobacter pylori* қатысты бактерияға қарсы әсері бар Тасшөп жебірдің (*Thymus serpyllum* L.) ультрадыбыстық сығынды алу тәсілі // Оразбаева П. З., Шакаримова К. К., Ивасенко С. А., Ахметова С. Б., Лосева И. В.

3. № 201800259/28 өтінім бойынша 06.04.2020 Еуразиялық патент беру туралы оң шешім. *Helicobacter pylori* қатысты бактерияға қарсы әсері бар Тасшөп жебірдің (*Thymus serpyllum* L.) ультрадыбыстық сығынды алу тәсілі // Оразбаева П. З., Шакаримова К. К., Ивасенко С. А., Ахметова С. Б., Лосева И. В.

4. Adekenova A.S., Sakenova P.Y., Ivashenko S.A., Khabarov I.A., Adekenov S.M., Berthod A. Gram-Scale Purification of Two Sesquiterpene Lactones from *Chartolepsis Intermedia* Boiss. // *Chromatographia*. – 2016. – V. 79. – P. 37-43.

5. Marchenko A.B., Ivashenko S.A., Laryushina Y.A., Turgunova L.G., Turmukhambetova A.A., Moraru D., Chesca A. Relationship between trimethylamine N-oxide and total cardiovascular risk in the population of Central Kazakhstan // *Acta Medica Mediterranea*. – 2018. – № 34. – P. 59-63.

6. Kultanov B.Z., Dosmagambetova R.S., Ivashenko S.A., Tatina Ye.S., Kelmyalene A.A., Assenova L.H. The Study of Cellular and Molecular Physiological Characteristics of Sperm in Men Living in the Aral Sea Region // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2016. – V. 4, № 1. – P. 5-8.

7. Lavrinenko A., Azizov I., Solomadin M., Kolesnichenko S. Molecular-genetic features of MSSA, isolated in Kazakhstan // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. - V. 73. - P. 159.

8. Akhmaltdinova L., Lavrinenko A. Antifungal susceptibility testing by flow cytometry // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. - V. 73. – P.173–174.

9. Lavrinenko A.V., Kolesnichenko S.I., Amanova D.E. Antibiotic resistance of *A. baumannii* in Kazakhstan // European Surgical Research. - 2019. - V. 60(2). - P. 75.

10. Akhmetalimova A.M., Ivashenko S.A., Marchenko A.B., Ishmuratova M.Yu., Poleszak E., Ludwiczuk A., Loseva I.V. The study of the chemical composition of *Thymus eremita* Klok. and *Thymus rasiatus* Klok. from the Karaganda region // News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan-Series Chemistry and Technology. - 2018. – V.5, № 431. - P. 20–25.

Қол жеткізілген нәтижелер

1. Сұйық дәрілік нысандарды алудың оңтайлы құрамы мен технологиясын әзірлеу үшін 500 г мөлшерінде "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясының және 500 г "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясының негіздерінде тәжірибелік партиялары әзірленді. Алынған субстанциялар сапасының көрсеткіштері Талдамалық нормативтік құжаттардың барлық талаптарына сәйкес келеді.

2. Алғаш рет "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясы және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясы негізінде сұйық дәрілік формалардың оңтайлы құрамы әзірленді. *Helicobacter pylori* клиникалық штамдарына қатысты бактерияға қарсы әсерді зерттеу үшін 20, 50, 100 және 150 мг/мл концентрацияларда құрамында "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясы және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясы бар сироптардың, суспензиялар мен эмульсиялардың тәжірибелік үлгілері әзірленді.

3. *Helicobacter pylori* клиникалық штамдарының коллекциясы алғаш рет жасалды. *Helicobacter pylori*-дің он бір штаммы 50 пациенттен жиналған асқазан-ішек жолдарының Жоғарғы шырышты қабығының биоптаттарынан оқшауланған. Алынған *Helicobacter pylori* клиникалық штамдарының антибиотиктерге сезімталдығын зерттеу нәтижелері бойынша амоксициллинге штамдардың 18,2%, кларитромицинге – 18,2%, метронидазолға – 100%, тетрациклинге – 27,3% және левофлоксацинге-45,5% төзімді. *Helicobacter pylori* қос антибиотикке төзімділігі 18,2% штамдарда левофлоксацин мен метронидазолға тіркелген. *Helicobacter pylori*-дің үш антибиотикке төзімділігі штамдардың 18,2%-ында және штамдардың 18,2%-ында төрт антибиотикке белгіленген.

4. Құрамында 20 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл және 150 мг/мл концентрациялардағы "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" және "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциялары бар сироптардың, суспензиялар мен эмульсиялардың барлық зерттелетін тәжірибелік үлгілерінің антибиотиктерге төзімділігіне қарамастан *Helicobacter pylori* бақылау және клиникалық штамдарына қатысты бактерияға қарсы әсері бар екені алғаш рет анықталды. Сонымен қатар, барлық зерттелген үлгілер дозаға тәуелді әсер етеді. *Helicobacter pylori* бақылау және клиникалық штамдарына қатысты анағұрлым жоғары бактерияға қарсы әсерге №1 TS сиропы, "Тасшөп жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясының ең аз концентрациясы кезінде (20 мг/мл) және №1 TC сиропы, "Жапырақты жебірдің құрғақ сығындысы" субстанциясының ең аз концентрациясы кезінде (20 мг/мл) ие.

5. Алғаш рет №1 TS сиропы және №1 TC сиропы жануарларды 7 күн бойы 125 мг/кг концентрацияда емдегеннен кейін, стандартты схема бойынша қабылданатын салыстыру

препараттарының әсерінен асатын *Helicobacter pylori* -ге қарсы *in vivo* айқын бактерияға қарсы белсенділігі бар екені анықталды. №1 TS сиропы және №1 TC сиропы *Helicobacter pylori* – ассоциацияланған ауруларды емдеу және алдын алу үшін перспективалы отандық дәрілік заттар ретінде ұсынылады.

6. *Helicobacter pylori* – ассоциацияланған ауруларды емдеу және алдын алу үшін алғаш рет "100 мл Тасшөп жебір сиропы" және "100 мл Жапырақты жебір сиропы" бірегей дәрілік заттарын алу технологиялары әзірленді. "100 мл Тасшөп жебір сиропы" және "100 мл Жапырақты жебір сиропы" алу технологиялары "ҚМУ" КеАҚ ғылыми-зерттеу орталығының базасында енгізілген.

7. Алғаш рет "100 мл Тасшөп жебір сиропын" (ЛР-005491-МК-02-21) және "100 мл Жапырақты жебір сиропын" (ЛР-005491-МК-03-21) алуға зертханалық регламенттер әзірленді және бекітілді. "ҚМУ" КеАҚ ғылыми-зерттеу орталығының базасында фармакологиялық зерттеулерге арналған дәрілік заттардың тәжірибелік партияларын шығару ұйымдастырылды. "100 мл Тасшөп жебір сиропы" және "100 мл Жапырақты жебір сиропы" өндірісін бақылау және сапасын бағалау үшін талдамалық нормативтік құжаттардың (ТНҚ) жобалары әзірленді.

Әлеуетті пайдаланушыларға арналған ақпарат

Өнертабыс медицина саласына, атап айтқанда *Helicobacter pylori*–мен байланысты ауруларды емдеуге және алдын алуға арналған дәрілік заттар мен препараттарды жасауға арналған субстанция ретінде пайдаланылуы мүмкін *Helicobacter pylori*-ге қатысты айқын бактерияға қарсы әсері бар өсімдік тектес құралдарды алу тәсіліне жатады.

Жоба аясындағы ғылыми жарияланымдар

1. Еуразиялық патент № 036266 20.10.2020 ж. *Helicobacter pylori* қатысты бактерияға қарсы әсері бар Тасшөп жебірдің (*Thymus serpyllum* L.) ультрадыбыстық сығынды алу тәсілі // Оразбаева П.З., Шакаримова К.К., Ивасенко С.А., Ахметова С.Б., Лосева И.В. (ҚР БҒМ БҒСБК)

2. Ivashenko S.A., Shakarimova K.K., Bokayeva A.B., Marchenko A.B., Lavrinenko A.V., Kolesnichenko S.I. Study of the phenolic compounds of the dry extract of *Thymus crebrifolius* with use HPLC–UV and HPLC-ESI-MS/MS combined method // Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry. – 2021. - V. 102, № 2. – P. 18-23. (ҚР БҒМ БҒСБК, Web of Science, Scopus). <https://doi.org/10.31489/2021Ch2/18-23>.

3. Ivashenko S., Shakarimova K., Bokayeva A., Lavrinenko A., Kolesnichenko S., Rakhimova B., Orazbayeva P., Poleszak E., Korona-Glowniak I., Ishmuratova M. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of *Thymus serpyllum* L. of Central Kazakhstan // Pharmaceutics. – 2021. - басылымда.

4. Ivashenko S., Bokayeva A., Shakarimova K., Lavrinenko A., Kolesnichenko S., Orazbayeva P., Poleszak E., Korona-Glowniak I., Ishmuratova M. *In vitro* anti-*Helicobacter* activity of aqueous-alcoholic extracts of *Thymus crebrifolius* Klok. // Pharmaceutics. – 2021. - басылымда.