

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

Эседова А.М.

**«Тасшөп жебірдің құрғақ экстракты» субстанциясы негізінде
фармацевтік композиция технологиясын жасау**

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

**Мамандығы шифры – 6В07201 «Фармацевтикалық өндіріс
технологиясы»**

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі

ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

«Қорғауға жіберілді»

_____ Мектеп деканы

_____ *Лосева И.В.*

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

**Тақырыбы: «Тасшөп жебірдің құрғақ экстракты»
субстанциясы негізінде фармацевтік композиция
технологиясын жасау**

**Мамандығы шифры – 6В07201 «Фармацевтикалық өндіріс
технологиясы»**

Орындаған А.М.Эседова

Ғылыми жетекшісі

химия магистрі, оқытушы

К.К. Шакаримова

Қарағанды 2021

Дипломдық жұмысты орындауға

ТАПСЫРМА

Студент Эседова Айжан Мухыдовна

Т.А.Ж.

4, 4003 топ, Фармамацетикалық өндіріс технологиясы, күндізгі

курс, тобы, мамандық, оқу түрі

1. Дипломдық жұмыс / жоба тақырыбы «Тасшөп жебірдің құрғақ экстракты» субстанциясы негізінде фармацевтік композиция технологиясын жасау

«___» ___ 2021 ж. № _____ бастап мектеп кеңесі бекіткен

2. Студенттің аяқталған жұмысының соңғы мерзімі «___» _____ 2021 ж.

3. Жұмысқа арналған бастапқы мәліметтер (заңдар, әдебиет көздері, зертханалық және өндірістік мәліметтер)

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. – Басылым 2. - Астана, 2009. – 802 б.

КСРО Мемлекеттік фармакопеясы. - XI т., б. 2., - М., 1990. - 60 б.

Мемлекеттік Фармакопея қысқартылған: 3 т. / "Дәрілік заттар сапасының Украина ғылыми фармакопея орталығы" мемлекеттік кәсіпорны. — 2-ші б.- Харьков: "Дәрілік заттар сапасының Украина ғылыми фармакопеялық орталығы" мемлекеттік кәсіпорны, 2014. - 3 т. - 487-490 б.

Британдық фармакопея, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды реттеу агенттігі Комиссиясының Хатшылығы, 2015.

ДЗ-002826/07 30.10.2017 ж. бастап; ФСП 42-2627-08 "Тасшөп сұйық субстанция экстракты" ААҚ "Фармстандарт–Томскхимфарм" // Кіріспе.29.12.2008.–2008 ж.,-14 б.

Дәрілік заттардың мемлекеттік реестрі. 1 т.: Типтік клиникалық және фармакологиялық мақалалар ресми басылым (25.04.2012 ж. жағдай бойынша). – 2012 ж.

4. Дипломдық жұмыста жасалатын сұрақтар тізімі

- хеликобактер пилори-ассоциацияланған ауруларын емдеуге және алдын алуға арналған ДЗ-дың отандық және әлемдік нарығына шолу

- өсімдік экстракттары негізінде сұйық дәрілік заттарды алу технологиясы

- өсімдік субстанцияларының биологиялық белсенділігін зерттеудің микробиологиялық әдістері

5. Графикалық материалдардың тізімі (суреттер, кестелер, схемалар және т.б.)

хеликобактер пилори-ассоциацияланған ауруларды емдеуге және алдын алуға арналған отандық және әлемдік ДЗ кестесі

6. Негізгі ұсынылатын әдебиеттер тізімі

Старчак Ю. А. Тасшөп тұқымының (THYMUS L.) өсімдіктерін фитопрепараттады алудың перспективалық көзі ретінде фармакностикалық зерттеу, Дис.фарм. ғ.д. дәреж. алу., 2016 ж., 470 б.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. – Басылым 2. - Астана, 2009. – 802 б.

ДЗ анықтамалығы, <https://www.rlsnet.ru/>

ГЭОТАР дәрілік анықтамалығы, <https://www.lsgeotar.ru/>

7. Жұмыс бойынша кеңес беру (оларға қатысты жұмыс бөлімдерін көрсете отырып)

Бөлім, тараудың нөмірі, атауы	Ғылыми жетекші, кеңесші	Тапсырманы алу мерзімі	Тапсырма берілген (қолы)	Тапсырма қабылданды (қолы)
Әдебиетке шолу. 1.1 тарау. Тасшөп тұқымдас өсімдіктер биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде 1.2 тарау. Хеликобактер пилори ассоциацияланған ауруларын емдеуге арналған дәрілік препараттар	Шакаримова К.К.			
2 тарау. Зерттеу объектілері мен әдістері	Шакаримова К.К.			
Нәтижелер мен талқылау	Шакаримова К.К.			
Қорытынды	Шакаримова К.К.			

8. Дипломдық жұмыс / жобаның орындалу кестесі

№	Жұмыс кезеңдері	Жұмыс кезеңдерін аяқтау мерзімі	Ескерту
1	Дипломдық жұмыстың тақырыбын бекіту		
2	Дипломдық жұмысты дайындауға арналған материалдар жинағы		
3	Дипломдық жұмыстың теориялық бөлімін дайындау		Практикаға дейін
4	Дипломдық жұмыстың эксперименттік бөлімін дайындау		Практика кезінде
5	Дипломдық жұмыстың толық мәтінінің жобалық нұсқасын аяқтау		Тәжірибе аяқталғаннан кейінгі бірінші аптада
6	Алдын ала қорғауға арналған диссертация ұсыну		Мектептің отырысы деңгейінде
7	Дипломдық жұмыстың қарастыруға жіберу		
8	Дипломдық жұмыстың соңғы нұсқасын ғылыми жетекшінің пікірімен және шолумен жіберу		
9	Дипломдық жұмысты қорғау		Қорытынды аттестаттау кестесіне сәйкес

Тапсырманың берілу күні «_____» _____ 2021ж.

Ғылыми жетекші Шакаримова К.К. химия магистрі, оқытушы

қолы, аты-жөні, ғылыми атағы, қызметі

Тапсырма қабылданды: студент Эседова А.М

қолы, аты-жөні

Мазмұны

Кіріспе	7
Қысқартылған сөздер тізімі.....	11
1.1 тарау. Тасшөп тұқымдас өсімдіктер биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде	12
1.2 тарау. Хеликобактер пилори ассоциацияланған ауруларын емдеуге арналған дәрілік препараттар	25
2 Тарау Зерттеу объектілері мен әдістері.....	33
2.1 Тарау Нәтижелер мен талқылау	36
Қорытынды	37
Пайданылған әдебиеттер тізімі	38

Кіріспе

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Тасшөп жебірдің шөбі (*Thymus serpyllum* L.) көптеген жылдар бойы халықтық және ресми медицинада тиімді қолданылғанына қарамастан, қазіргі уақытта бұл дәрілік өсімдік шикізаты бүкіл әлем ғалымдарының қызығушылығын тудыруда. Тасшөп шөптерінен биологиялық белсенді заттарды алудың жаңа әдістері іздестірілуде және оларды медицинада қолданудың жаңа перспективалары пайда бола бастады.

Ғылыми жаңалық

Helicobacter pylori- асқазан мен он екі елі ішекте 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 I дәрежелі канцер ретінде қарастырады [1,2]. *H. pylori* жою арналған стандартты антибиотиктермен емдеу тиімділігінің төмендеуі, бактерияға қарсы препараттарға төзімділіктің дамуына байланысты науқастардың 80%-дан астамында тіркелген [3]. Сондықтан фитомедицина сияқты тиімді және балама терапевтік тәсілдерді іздеуге көбірек зерттеулер жүргізіле бастады [4].

Дәрілік өсімдік шикізаты Тасшөп жебірдің шөбі (*Thymus serpyllum* L.) Қазақстан, Ресей Федерациясы, Украина және басқа елдердің мемлекеттік Фармакопояларына енгізілген [5-7]. Британдық дәрілік өсімдік фармакопоясында Тасшөп жебірді дәрілік өсімдік ретінде жіктейді және бронхит, көкжөтел және жедел фарингитті емдеуге пайдалатындығы туралы жазылған [8].

Фармацевтика өнеркәсібінде Тасшөп жебірдің шөбінен "Тасшөп жебірдің сұйық субстанция экстрактсы" алынады, ол өсімдік тектес қақырық түсіретін дәрілік зат ретінде тіркелген және қолдану көрсеткіштеріне келетін болсақ: тыныс алу жолдары мен өкпенің инфекциялық және қабыну аурулары: бронхит, трахеит, пневмония; ауыз қуысы мен жұтқыншақтың қабыну аурулары-фарингит, тонзиллит, стоматит, гингивит [9].

Тасшөптің сұйық экстрактсы сироп немесе эликсир түрінде өндірілетін және жедел респираторлық ауруларды, трахеиттерді, бронхиттерді кешенді емдеуде, сондай-ақ балалардағы көкжөтелде қақырық түсіретін дәрілік зат ретінде қолданылатын "Пертуссин", "Мелпрозум", "Коделак ® Тасшөп қосылған бронхо", "Стоптуссин-Фито" кешенді препараттарының құрамына енеді [10, 11].

Қазіргі уақытта фармацевтика өнеркәсібінде "Тасшөп жебірдің сұйық субстанциясының экстрактсы" өндірісі үшін реперколяцияның классикалық әдісі қолданылады. Өсімдік шикізатын - Тасшөп жебірдің шөбін 30% этил спиртімен 1:1 қатынаста экстракциялаудан тұратын қақырық түсіретін, Тасшөптің сұйық экстрактсын алу технологиясы қолданылады. Тасшөптің сұйық экстрактсынның бір сериясын алудың технологиялық процесінің ұзақтығы 90 сағатты немесе 3,75 күнді алады. Мөлдір, қоңыр, тығыздығы 1.01-

ден аспайды, құрамында кемінде 22% спирт, 8% экстракциялық заттар бар сұйықтық алынады.

Қолданылатын технологияның кемшілігі- ұзақтығы 90 сағат немесе 3,75 күнді құрайтын көп сатылы, уақытты қажет ететін қиын технологиялық процесс. Құрамында кемінде 22% спирт, 8% экстракциялық заттар бар Тасшөп сұйық экстрактсы алынады.

Біз алғаш рет Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсын алу үшін ультрадыбысты қолдану арқылы қол жетімді, ұтымды және үнемді, уақытты және қиын процедураларды қажет етпейтін өнімділігі жоғары және экстрагенттердің шығын аз болатын әдістіне қол жеткіздік. Технологиялық процестің ұзақтығы 3 сағатты құрайды, және мақсатты өнімнің шығымы 14% құрайды.

Әлемдік тәжірибеде алғаш рет зерттеу нәтижелері бойынша Тасшөп жебірдің құрғақ ультрадыбыстық экстрактсы *Helicobacter pylori* – ге қатысты айқын бактерияға қарсы әсерге ие және *Helicobacter pylori* мен оның ассоцияланған ауруларды емдеуге және алдын алуға арналған дәрілік заттарды жасауға арналған перспективалы субстанция болып табылатыны анықталып отыр.

Құрамында әртүрлі концентрациядағы "Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсының" субстанциясы бар сұйық дәрілік нысандар түріндегі фармацевтикалық композициялардың тәжірибелік үлгілері алынды. Фармацевтикалық композициялардың тәжірибелік үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігін бағалау үшін *Helicobacter pylori* ATCC43504(стандартты дақылдардың американдық коллекциясынан алынған анықтамалық штамм) штаммында агардағы диффузия әдісімен жүзеге асырылды.

Фармацевтикалық композициялардың барлық тәжірибелік үлгілері "Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсы" субстанцияларының ең аз концентрациясы кезінде де айқын бактерияға қарсы әсерге ие және *Helicobacter pylori* ATCC43504 эталондық штаммының 100% - ға өсуін тежейді, және бұл жерде дозаға тәуелді әсерін байқауға болады.

Сондықтан *in vitro* экспериментінде құрамында "Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсы" субстанциясы бар сироптар, суспензиялар және эмульсиялар түрінде сұйық дәрілік нысандарды алудың оңтайлы құрамы мен технологияларын әзірлеу *Helicobacter pylori* бақылау штаммдарына қатысты олардың бактерияға қарсы әсерін зерттеу өзекті міндет және мақсат болып табылады.

Жұмыс мақсаты

Helicobacter pylori-ге қатысты Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсы бар сұйық дәрілік нысандар түріндегі фармацевтикалық композициялардың тәжірибелік үлгілеріннің бактерияға қарсы белсенділігін зерттеу болып табылады.

Міндеттері

1). Әр түрлі концентрациядағы "Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысы" субстанциясы бар сироптар, суспензиялар және эмульсиялар түріндегі сұйық дәрілік формалардың оңтайлы құрамын әзірлеу.

2). In vitro жағдайында *Helicobacter pylori* бақылау штаммдарына қатысты "Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысы" субстанцияларының әртүрлі концентрациялары бар сироптардың, суспензиялар мен эмульсиялардың тәжірибелік үлгілерінің бактерияға қарсы әсерін зерттеу.

3). *Helicobacter pylori* және оның ассоциацияланған ауруларды емдеу және алдын алу үшін өсімдік тектес бірегей дәрілік заттарды алу технологияларын әзірлеу.

Материалдар мен әдістер

Зерттеу объектілеріне әртүрлі концентрациядағы "Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысы" бар сұйық дәрілік түрлер: сироп, суспензия және эмульсиялар түріндегі фармацевтикалық композициялардың тәжірибелік үлгілері жатады.

Әр түрлі концентрациядағы "Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысы" бар сұйық композициялардың *Helicobacter pylori* ATCC43504 штаммына қатысты (типтік дақылдардың американдық коллекциясынан алынған эталондық штамм) микробқа қарсы белсенділігін зерттеу Ресей Федерациясының МФ ХІІІ, РФМ 1.2.4.0010.15 "Микробқа қарсы белсенділікті агардағы диффузияда анықтау" талаптарына сәйкес жүргізілді.

Жұмыстың теориялық және практикалық маңыздылығы

Helicobacter pylori және оның ассоциацияланған ауруларды емдеу және алдын алу үшін әлемде баламасы жоқ отандық өсімдік шикізаты негізінде бірегей дәрілік заттарды әзірлеуден тұрады. Күрделі және ұзақ емдеу схемасыннан тұратын, *Helicobacter pylori* эрадикациясының стандартты үштік терапиясының амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол антибиотиктерінің негізгі кемшілігі аталған бактарияның бактерияға қарсы препараттарға төзімділігінің артуына байланысты оның тиімділігінің төмендеуі болып табылады, сондықтан қазіргі уақытта әлемдік тәжірибеде тиімді балама терапиялық тәсілдерді белсенді іздестіру шаралары жүргізілуде, олардың бірі фитотерапия болып табылады.

Бұл дипломдық жұмысты жүзеге асыру Қазақстан Республикасының өзекті және басым міндеттерінің бірі – отандық фармацевтикалық өндірісті дамытуға бағытталған.

Өсімдік шикізат негізінде алынған дәрілік заттарды өндіріуде жаңа заманауи әдістерді пайдаланып көпсатылы, қымбат және уақытты көп қажет ететін процестер санын азайтып, қауіпсіз, шығымы көп отандық бірегей дәрілік заттарды ойлап табу.

Қазіргі уақытта АІЖ-ның ауруларымен екінші бір ауырады, оның басты себебі болмаса да жанама себебінің бірі *Helicobacter pylori* болып табылады. Дұрыстап емделмеген жағдайда АІЖ –ның қатерлі ісігіне алып келуі мүмкіндігі жоғары.

Кілт сөздер

Тасшөп жебір, құрғақ экстракт, фармацевтикалық композициялар, бактерияға қарсы белсенділік, *Helicobacter pylori*.

Қысқартылған сөздер тізімі

АІЖ - асқазан ішек жолдары.

АТСС43504 – типтік дақылдардың американдық коллекциясынан алынған эталондық штамм.

$\pm SD$ – стандартты ауытқу.

ҚЖ – қосымша жұмыстар.

ТП – технологиялық процестер.

ОТЖ – орау, таңбалау және қоймаға жөнелту.

1.1 тарау. Тасшөп тұқымдас өсімдіктер биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде

Тасшөп жебір (лат. *Thymus serpyllum*) – ерінгүлділер тұқымдасы, тасшөп туысына жататын жартылай бұта. Қазақстанда Алтайдың аласа тау жоталарында, Сарыарқада кездеседі. Сонымен қатар Еуразияның қоңыржай климатында, Скандинавиядан Жерорта теңізіне дейін және Британ аралдарынан Шығыс Сібірге дейін таралған.

Биіктігі 12 – 13 см, діңі сүректі, бұтақтары тік, жиегі тегіс жапырақтары қарама-қарсы орналасады. Гүл тостағаншасы қоңырау пішінді, күлтесінің ұзындығы 6 – 8 мм, алқызғылт түсті. Ұсақ гүлдері масақ гүлшоғырына топтанған. Маусым – тамыз айларында гүлдеп, жеміс салады. Жемісі – жаңғақша.

Тасшөп жебірдің құрамында илік заттар және шайыр, флавоноидтар, әр түрлі қышқылдар, минералды тұздар және эфир майы бар [12].

Тасшөп түрлері қарағайларда, олардың шеттерінде, шалғындарда, далада, құмдарда, жартасты беткейлерде өседі [13]

Тасшөп жебірдің шикізаты гүлдеу кезінде жиналады, кептіріледі және ұнтақталады [14].

Сыртқы белгілері.

Шикізатты тұтас немесе жартылай ұсақталған жұқа бұтақтардың, жапырақтардың, қалыңдығы 0,5 см-ге дейін сабақтардан және гүлдердің қоспасынан тұрады. Жапырақтары қысқа, эллиптикалық немесе ұзынша-эллиптикалық, тұтас, ұзындығы 15 мм-ге дейін, жалаңаш немесе сәл иілген, жапырақтың астыңғы жағында күрт шығатын жүйкелері бар. Лупамен (10X) қарағанда барлық үстіңгі жапырақта көптеген көрінетін қоңыр нүктелерден (бездер), бас жағында ұзын сирек кірпікті түктерден тұрады. Бұтақтардың бөліктері жұқа, тетраэдрлік, иілген, жасыл-қоңыр немесе сарғыш-қоңыр түсті, көбінесе күлгін реңкке ие болып келеді.

Гүлдер кішкентай, жалғыз немесе бірнеше бөліктен гүлшоғырда жиналған. Әр гүл екі жолақты тостағанша мен екі тізбекті күлтеден тұрады. Тостағаншаның ұзындығы шамамен 4 мм, сыртықа иілген; тостағаншаның тістері шет жағында кірпікшелі түктерімен қапталған. Күлтенің ұзындығы 5-8 мм, аналық безідері төрт бөліктен тұрады.

Жапырақтардың түсі жасыл немесе сұр-жасыл; тостағанша қоңыр-қызыл; күлтесі көкшіл-күлгін. Иісі хош иісті. Дәмі ащы, аздап күйдіргіш болып келеді.

Микроскопия.

Жапырақтың бетінен қараған кезде жапырақтың жоғарғы және төменгі жақтарының эпидермальды жасушалары көрінеді; жоғарғы эпидермисте кутикуланың бүктелуі және қабырғалардың айқын қалыңдауы кейде байқалады. Стоматалар жапырақтың екі бетінде де кездеседі және стоматальды саңылауға перпендикуляр орналасқан екі периостеум жасушаларымен бірге жүреді (диацил түрі). Эфир майы бездері үлкен, радиалды түрде орналасқан сегіз жасушадан тұрады; бездің бекітілген жеріндегі эпидермис жасушалары кейде розетканы құрайды. Түктердің үш түрі кездеседі: жапырақтың түбінде орналасқан өте

үлкен, көп жасушалы, сақалды түктер (жапырақтың шетінде кішкентай түктер кездеседі); қысқа, сопақша бір жасушалы бастәрізді түктер; эпидермистің өсінділері, тегіс немесе сәл түкті, көбінесе жапырақтың жоғарғы жағында және шетінде кездеседі.

Сандық көрсеткіштер.

30% спиртпен алынатын экстрактивті заттар кемінде 18%; ылғалдылық 13%; жалпы күл 12%; хлорсутек қышқылының 10% ерітіндісінде ерімейтін күл 5% ; сабақтарының кесектерінің қалыңдығы 0,5 мм-ден астам 10%; органикалық қоспа 1% ; минералды қоспа 1% - дан аспайды.

Химиялық құрамы.

Тасшөп тұқымдас өсімдіктер, ең алдымен, эфир майының көзі ретінде белгілі. Неғұрлым көп, нақты зерттелген түрі- тасшөп жебір болып табылады.

Тасшөп жебірдегі эфир майының мөлшері 0,47% - дан 4,40% . Оның эфир майының негізгі компоненттері- тимол және карвакрол болып табылады [15].

Тасшөп жебір шөпінің құрамында эфир майы (0,1-0,6%) бар, оның құрамына тимол (30% дейін), карвакрол (20% дейін), п-цимол, γ-терпинен, α-терпинеол, борнеол және цингиберен; таниндер, флавоноидтар, урсол және олеанол қышқылдары кіреді.

Жер үсті бөлігінде: макроэлементтер (мг/г) – К – 26,1, Ca – 12,2, Mg – 3,9, Fe – 0,95; микроэлементтер (мкг/г) – Mn – 0,31, Cu – 0,48, Zn – 0,48, Co – 0,12, Mo – 64,0, Cr – 0,1, Al – 0,66, Ba – 0,58, V – 0,35, Se - 7,1, ni – 0,2, SR – 0,36, Pb – 0,13, B – 108,4; Fe, Mo, Se, B концентраттары кездеседі [16].

Тасшөп тектес өсімдіктерде фенолдық қосылыстар зерттелген. Оларда фенолдық қосылыстар, фенилпропаноидтар, флавоноидтар, фенолкарбон қышқылдары және таниндер, иілікті заттар түрінде кездеседі.

Тасшөптің түрлеріндегі табиғи қосылыстардың басқа кластарынан тритерпен қосылыстары зерттелген.

Тритерпен қосылыстары урсол, олеанол, дигидроурсол және 3-сугидроксиоман-12-ен-20-май қышқылыдар түрінде кездеседі.

Кептіру.

Шикізатты ашық ауада көлеңкеде, жақсы желдетілетін бөлмелерде, шатырларда немесе шатыр астында жұқа қабатқа жайып кептіреді. Кептіруден кейін (3-5 күннен кейін) шикізат бастырылып, дөрекі бөліктер бөлінеді. Кептіргіштерде ол 35-40 °С температурада кептіріледі.

Қаптама.

50 кг нетто - дан аспайтын матадан жасалған теңдерге немесе мата немесе зығыр - джуто-кенафты қаптарға 20 кг-нан аспайтын нетто да қапталады. Шикізаттың жарамдылық мерзімі-3 жыл.

Медицинада қолданылуы

Тасшөп жебір ғылыми медицинада қақырық түсіретін, микробқа қарсы және анальгетиктер ретінде қолданылады [17, 20]. Тасшөп жебір пен қарапайым тасшөп шөпінің сұйық сығындысы "Пертуссин" препаратының құрамдас бөлігі болып табылады, ол қақырық түсіретін және жөтелге қарсы дәрілік зат ретінде

[18, 20], бронхит пен жоғарғы тыныс жолдарының басқа да қабыну ауруларын емдеу үшін қолданылады [19, 21].

Тасшөп жебір шөпінің сұйық сығындысы "Бронхипрет" кешенді препаратының құрамдас бөлігі болып табылады, ол ауыз тамшылары, сироп және таблеткалар түрінде қол жетімді. Бронхипреттің 100 г тамшысында 50 г тасшөп жебір шөпінің сұйық сығындысы, ал 100 г сиропта - 15 г сығындысы бар.

"Бронхипрет" препараты ересектер мен балалардағы жедел бронхитті емдеуде, сондай-ақ созылмалы бронхопультмональды патологияның өршуінде тиімді [21, 22]. Тасшөп жебір шөпіндегі эфир майы мен флавоноидтар бронхоспазмолитикалық және секретолитикалық әсерге ие, ал эфир майы бактерияға қарсы белсенділікке ие екендігі анықталды [21].

Бірқатар әдеби дереккөздерде тасшөп тұқымдас өсімдіктердің микробқа қарсы белсенділігі туралы мәліметтер келтірілген. Антимикробтық белсенділіктің болуы тасшөп жебір шөбінің, бор тасшөптің, бүрге тасшөптің, Маршалл тасшөптің, Паллас тасшөптің эфир майларында анықталған [24, 25]. Ең айқын бактерицидтік әсер бор тасшөп пен Паллас тасшөптің эфир майларында екендігі анықталған [23, 25].

Тасшөптің эфир майларының микробқа қарсы белсенділігі олардың құрамындағы фенол қосылыстарымен байланысты [25]. Тасшөптің эфир майы 62мкг/мл концентрациясында гемолитикалық стрептококк өсуінің тежелуіне әкелтіндігі әртүрлі зерттеу нәтижелері бойынша дәлелденгендігі анықталды [25]. Тасшөп жебір шөбінің эфир майымен экстракттары микробқа қарсы белсенділігі жоғары болып келеді [24,25]. Төмен антибактериалды белсенділікті тасшөп шөптерінен алынған бензохинон-карвакрол көрсетеді [26].

Тасшөп жебір *in vitro* да, *in vivo* да айқын фунгицидтік белсенділікке ие [19, 27]. Тасшөп жебір мен Маршаллдың тасшөбі эфир майлары беткі дерматофиттерге қатысты айқын антифунгальды әсер көрсетті [28].

Басқа өсімдіктермен бірге Тасшөп жебір псориазды емдеуде дәрілік зат ретінде қолданылады. Ұсынылған дәрілік зат псориаздың әртүрлі формалары бар науқастарда 62 тұрақты клиникалық әсер береді, емдеу уақытын қысқартады, аурудың ремиссиясын ұзартады және жанама әсерлері жоқ екендігі дәлелденді [29].

Фармацевтикалық өнеркәсіпте Тасшөп жебір шөптері жоғарғы тыныс жолдарының ауруларын емдеуде қақырық түсіретін дәрілік зат ретінде галендік препараттарының (тұнбалар, сұйық сығындылар) өндіруде қолданылатын дәрілік заттардың көзі болып табылады [44].

Тасшөптің тағыда медицинада қолдану мүмкіндіктеріне мысалы келтірсем:

Жерүсті бөлігі. Инфузия - өкпе ауруларында қақырық түсіретін, дезинфекциялық дәрілік зат ретінде; асқазан секрециясының төмендеуімен, атониямен немесе ішек спазмымен, асқазан-ішек жолдарының ауруларында; ұйқысыздық, атеросклероз кезінде инфузия түрінде қолданылады.

Ингаляция түрінде-ауыз қуысының қабыну ауруларында, созылмалы тонзиллиттерде; шаю түрінде - альвеолярлы пиореяда, ауыз қуысының шырышты қабығының жарларында. Глицерині бар сұйық сығынды - тіс-

қызылиек каналдарын шайюға арналған. Тимол ауыз қуысын, жұтқыншақты және назофаринсті дезинфекциялау үшін қолданылады, стоматологияда ауырсынуды басатын құрал ретінде қолданылатын Гартман сұйықтығының бөлігі, кейбір фармацевтикалық препараттарға консервант ретінде қызмет етеді.

Тұнбасы-алкоголизмді емдеу үшін. Тасшөп жебір алкогольге немқұрайдылықты тудыратын және алкогольге деген құштарлықты төмендететін іш қатудың тиімді құралы ретінде де белгілі. Мұны істеу үшін өсімдік шөптерінің тұнбасын қолданылады. Ол күніне 2 рет 50 мл немесе 2-4 апта ішінде күніне бір рет 100 мл немесе бір рет 150-200 г тұнба ретінде қолданылады. Дайын тұнбаны науқасқа береді және ішімдік іскетеді, бір 15-30 минут кейін науқастың құсқысы келе бастайды. Осы уақытта оған 10-15 мл алкогольдік сусын ішуге рұқсат етіледі. Осыдан кейін науқаста құсу, асқазанда кішкентай рези, терлеу, импульс пайда болады. Мұндай емдеу күн сайын 7-10 күн бойы жүргізіледі [21, 34].

Шөбі "Пертуссин"препаратының құрамына кіреді. Инфузия, тұнбалары - ванналар, лосьондар, дымқыл таңғыштар түрінде - әртүрлі тері аурулары, гипертония, ревматизм, радикулит, жүйке аурулары және метаболизмнің бұзылуымен байланысты аурулар қолданылады.

Май сығындысы - көз аурулары үшін. Эфир майы артралгия, лумбалгия, радикулоневрит кезінде ысқылау үшін қолданылатын әртүрлі линименттердің бөлігі болып табылады.

Халықтық медицинада қолдану.

Ежелгі заманнан бері халықтық медицинада Тасшөп жебір (чарбец) қолданылады. Бұл туралы Плутарх пен Аристотельдің жазбаларында кездеседі. Ежелгі Грецияда бұл еңбекқорлықтың символы болып саналды. Ежелгі уақытта Элладада Химетос тауы болған, ол толықтай тасшөптің өсінділерімен жабылған және ол жерден аралар емдік бал жинаған деген аңыздар қазіргі уақыттада айтылып жүр [21].

Ортағасырлық армян гериатриясында Тасшөп жебір мидың атеросклерозы, бронхит және катаракта үшін қолданылған [30].

Халықтық медицинада Тасшөп жебір, ең алдымен, суық тиюдi емдеу үшін қолданылады. Бұл бронх секрециясының жоғарылауына ықпал етеді және нәтижесінде қақырықтың тез эвакуациясы [31, 32] және осы мақсатта бронхит, көкжөтел, ұзақ жөтел үшін инфузия және отвар түрінде ұсынылады [19, 33]. Инфузиялар әдетте тамақтанар алдында күніне 3-4 рет 1 ас қасықтан қолданылады; бронх демікпесі, сондай-ақ айқын жөтел және көкжөтел кезінде инфузияның дозасын күніне 3 рет 50, тіпті 100 мл дейін арттыруға болады [21].

Тасшөп жебір тері ауруларын емдеу үшін қолданылады, әсіресе ірінді жаралар мен ірінді разряд бар ұзақ уақыт емделмейтін тропикалық жаралар үшін. Ол үшін олар тасшөп жебір шөптерінің қайнатпасымен жуылады, содан кейін гүлденген шөптен алынған сығындымен таңғыштар қолданылады [21].

Тері бөртпелері үшін тасшөп жебір шөбінен жасалған ванналар қолданылады, әсіресе балалар тәжірибесінде [34].

Тасшөп жебір шөпінің инфузиясы мен қайнатпасы қызба, эмфизема және өкпе актиномикозы үшін ұсынылады [15].

Әдебиетте Тасшөп жебірді нашар ас қорыту, ісіну, метеоризм кезінде, ас қорытуды жақсартатын дәрілік зат ретінде қолдану туралы деректер бар [21], сондай-ақ ауыз қуысының жағымсыз иісінде пайдалануға болады [34]. Тасшөп жебір гиперацидті гастритпен және ішектің спастикалық дискинезиясымен және тұрақты метеоризммен ауыратын науқастарға пайдалы әсер етеді [34].

Асқазан қатерлі ісігі үшін тасшөп жебірдің шөптерінің қайнатпалары ішке қабылданады [34]. Тасшөп жебір басқа шөптермен бірге бауыр мен өт жолдарының созылмалы аурулары үшін ұсынылады [21].

Тасшөп жебір шөптерінен алынған фитопрепараттар эмоциональды тұрақтылықтың жоғарылауы, тітіркену, ұйқысыздық, жүйке аурулары, соның ішінде балалар практикасында [21, 34], сондай-ақ лактогендік агент ретінде ұсынылады [30].

Инфузия және тұнба таспа құрт пен власоглав үшін антигельминтикалық агент ретінде қолданылады [30].

Шөптің инфузиясы жыныстық әлсіздік үшін қолданылады, ал басқа өсімдіктермен араласқан кезде тасшөп жебір простата аденомасы, простатит қолданылады [34].

Инфузия түріндегі тасшөп жебір геморроидальды және жатырдан қан кету үшін [34] гинекологиялық ауруларда [30] қолданылады.

Тағыда, тасшөп жебір шөптері ароматерапияда, семіздік пен метаболикалық бұзылуларға арналған хош иісті ванналар қабылдау үшін қолданылады [21].

Тасшөп жебірдің құрғақ шөптерінен алынған ұнтақ талма кезінде иіскеуге арналған дәрілік зат ретінде қолданылады [34].

Халықтық медицинада тасшөп жебір шөпінің инфузиясымен бас терісін қайызғақтан [34], скрофулезден, дерматомикоздан қорғану үшін басты жуу арқылы қолдануға болады [30].

Тасшөп жебір басқа өсімдіктермен бірге ағзаға витаминді және күшейтетін әсер етеді, әсіресе күшті психикалық шаршау, гипертония кезінде [34, 35]. Халықта ұйықтаған кезде пайданылатын жастыққа тасшөп жебірдің шөбін салса денсаулық пен ұзақ өмір әкеледі деген сенім бар [35].

Тасшөп жебірдің емдік қасиеттері

Өсімдіктің дәрілік қасиеттері негізінен фенол туындыларына жататын тимолдың болуымен байланысты, фенолдан айырмашылығы, тимол аз уытты, шырышты қабығын аз тітіркендіреді және кокк флорасына бактерицидтік әсер етеді. Тасшөп жебір шөптерінен алынған Гален формалары айқын қақырық түсіретін қасиеттерге ие, жоғарғы тыныс жолдарының цилиарлы эпителийінің мотор белсенділігін ынталандырады және секреторлы шырышты қабаттардың санын көбейтеді. Өсімдіктің препараттары сонымен қатар қақырықты сұйылтуға және оның эвакуациясын тездетуге көмектеседі. Тіпті аз мөлшерде де тимола тұнбалары айқын микробтарға қарсы әрекет көрсетеді. Сонымен қатар, тасшөп

жебір шөбі диуретикалық, антиспазматикалық, анальгетикалық, антигельминтикалық әсерге ие, ас қорытуды қалыпқа келтіретін әсері бар.

Дәрілік заттар, тасшөп жебірді қолдану тәсілі және дозалары

Тасшөп жебір шөпінің инфузиясы (Infusum herbae Thymi): 10 г (2 ас қасық) шикізат эмальданған ыдысқа салынып, 200 мл ыстық қайнаған су құйылады, қақпақпен жабылады және қайнаған суға (су моншасында) 15 минут қыздырылады, бөлме температурасында 45 минут салқындатылады, сүзіледі, қалған шикізат сығылады. Алынған инфузияның көлемі қайнаған сумен 200 мл-ге дейін жеткізіледі. Дайындалған инфузия салқын жерде 2 күннен аспайды. Жөтел кезінде күніне 2-3 рет 1 ас қасықтан қолданылады.

Тасшөп жебір шөптерінің тұнбасы (Decoctum herbae Thymi) келесідей жолмен дайындалады: өсімдік шөптерін 1:10 қатынасында алып, 200 мл қайнаған суды қайнатып, су ваннасында 30 минут қыздырылған, бөлме температурасында салқындатып және күніне 3-5 рет 1-2 ас қасықтан қолдану керек.

Тасшөп жебір сұйық сығындысы (Extractum Thymi fluidum) күніне 3-4 рет 1 шай қасықпен пайданылады. 100 мл құтыда шығарылады.

Пертуссин (Pertussinum). Құрамы: тасшөп жебір сығындысы немесе чарбец сығындысы - 12 бөлік, калий бромиді - 1 бөлік, қант шәрбаты - 82 бөлік, 80% спирт - 5 бөлік. Хош иісті, тәтті дәмі бар қара қоңыр сұйықтық. Бронхит, көкжөтел және жоғарғы тыныс жолдарының басқа аурулары үшін жөтелді басатын және жұмсартатын дәрілік зат ретінде қолданылады. Ересектерге арналған доза - 1 ас қасық, балалар үшін-күніне 3 рет 1/2 шай қасықтан 1 десерт қасыққа дейін аралықта қолданылады. 100 мл құтыда шығарылады.

Мелрозум (Melrosum) - Германияда өндірілген препарат. 100 мл сироптың құрамында 100 мг кодеин; 45 мг мыс: гринделла және пимпинелла-0,2 мл; примула, раушан және тасшөп жебір - 1 мл. Препарат жөтелге қарсы, қақырық түсіретін, антиспазматикалық және бактерицидтік әсерге ие. Қолдану көрсеткіштері: жоғарғы тыныс жолдарының катаральды аурулары бар жөтел (фарингит, ларингит), трахеит, бронхит, тұмау, қызылша. Ересектерге 1 ас қасық тағайындалады; балаларға: 6 жастан 12 жасқа дейін - 2 шай қасық, 1 жастан 3 жасқа дейін - күніне 3 рет 1/2 шай қасық сироп. Қолдануға қарсы көрсетілімдер-созылмалы іш қату, қақырықты шығару қиын жөтел, өкпе эмфиземасы, бронх демікпесі. 100 мл сироптан тұратын құтыда шығарылады.

Тасшөп жебір шөпінің қайнатпасы: 100 г шикізат 2 литр қайнаған суға құйылады және термоста 30 минут тұндырылады. Шаю, жуу үшін және компресс түрінде қолданылады.

Тасшөп жебірге қарсы көрсетілімдері және ықтимал жанама әсерлері

Тасшөп жебір препараттарын жүктілік кезінде, жүрек қызметінің декомпенсациясы, бүйрек, бауыр аурулары, асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасы кезінде қабылдау ұсынылмайды. Препараттардың артық дозалануымен жүрек айнуы мүмкін.

Тасшөп жебірді басқа салаларда қолдану

Тасшөп жебірдің эфир майы парфюмерияда дәретхана сабынының, ерін далабының, кремнің, тіс пасталарының хош иісі үшін, тұнбалар өндірісінде қолданылады.

Витаминдік салаттар жас жапырақтардан жасалады, олар көкөністерді тұздау, консервілеу, маринадтау кезінде, сондай-ақ ет, балық және көкөніс тағамдарының дәмін жақсарту үшін қолданылады.

Пісіру кезінде ол сірке суын, тұздықтарды, шай, коктейльдерді, шұжықтарды, ірімшікті және т. б. хош иістендіруге қолданылады.

Ветеринарияда қолданылады.

Балы ащы және хош иісті болып келеді.

Сонымен қатар тасшөп жебір өсімдіктері шекараларға, көгалдарға, альпілік слайдтарға, жартасты бақтарға сәндік өсімдік ретінде қолдануға болады [36].

Әртүрлі халықтарды тасшөп жебірді пайданылуы.

Батыс Еуропа елдерінде тасшөп жебірді жүйке ауруларын, бас ауруын емдеуде, байланыстырғыш ретінде, ал одан алынған эфир майы жедел респираторлық ауруларды емдеуде қолданылады [30].

Болгарияда тасшөп жебірді жөтелдің әртүрлі түрлеріне жақсы тыныштандырғыш ретінде қолданылады: созылмалы 65 бронхит, бронх демікпесі, көкжөтел, шырышты қақырықпен пневмония, асқазанның созылмалы катаральды ауруы, құрысулар мен колик, ас қорыту бұзылыстары, метеоризм, он екі елі ішектің жарасы, тәбет болмаған кезде. Бір стакан қайнаған суға (тәуліктік доза) 5 шай қасық туралған шөптің инфузиясын суық түрінде қолдану керек [35].

Францияда тасшөп жебір шөбі антиспазматикалық, жараларды емдейді, тіндердің эпителизациясын қалпына келтіреді, әсіресе қышқылдармен күйгенде. Тасшөп жебірдің инфузиясы нәрестелерде іш қатудың алдын алады. Леклерк ревматизмде тасшөп жебір шөптерінен, розмарин шөптерінен, лаванда шөптерінен, шай содасынан жасалған ванналарды ұсынады, олар әсіресе әлсіреген және артикулярлы ревматизммен ауыратын балаларға пайдалы [35]. Өсімдіктің қайнатпасы қышыма кезінде қолдануға болады [30].

Польшада тасшөп жебірдің бактерицидтік және қабынуға қарсы, бүйрек, бауыр және т.б қабыну ауруларында қолданылады. [35].

Үнді-Тибет медицинасында тасшөп жебір терінің күйіктерін, үнді медицинасында гастрит, бауыр ауруларын емдеуде қолданылады [30].

Моңғол медицинасында тасшөп жебір жоғарғы тыныс жолдарының ауруларында, безгекті емдеуде қақырық түсіретін дәрілік зат ретінде қолданылады [30].

Тибет медицинасында балалар инфекцияларына, созылмалы лимфадениттерге, күйдіргіге, тері ауруларына, сондай-ақ жараларды емдеуге қолданылады [30].

Пәкістанда тасшөп жебір антигельминтикалық агент ретінде танымал [30].

Тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын алу технологиясы.

Негізінен тасшөп жебірдің (чарбец) сұйық экстрактсы фармацевтикалық фабрикаларда өндіріледі. Өндірісте тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын алуда

қолданылатын технология тоқталатын болсақ: үш диффузиторлы батареяда аяқталған циклмен тасшөп жебір мен 30% этил спирті 1:1 қатынаста алып, үстіне глицериннің 10% қосып реперколяция әдісімен жүргізіледі. Глицерин беттік керілуді басады, сулануды жақсартады, экстрактың тасшөп жебір шикізатының жасушаларына енуі мүмкіндік жасайды. [37].

Осыған байланысты, тасшөп жебір сұйық экстрактсын алу үшін ЦАНИЯ модификациясында реперколяция әдісі ұсынылған, ол қазіргі уақытта өндірісте қолданылады. Бұл әдіске сәйкес, үш диффузорлы батареяға салынған тасшөп жебір өсімдік шикізаты, бір уақытта тек екі диффузор арқылы шығарылады [37, 38]. Экстракция екі диффузордан әртүрлі концентрациясы бар экстракт алуға мүмкіндік береді, бірік та нормативтік құжаттамаға сәйкес келетін белсенді заттарды алуға пайданылатын шикізаттың толық сарқылуын тек 47% ғана қамтамасыз етеді [37, 38]. Сондай-ақ, бірінші кезекте глицериннің қажеттілігі жоғалады, экстрагенттің бөліктері эфир майын алуға ықпал етпейді және оны қосу артық екендігі анықталған [39].

Өндірісте қолданылатын әдістеменің дәрменсіздігіне байланысты, көптеген зерттеушілер тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын алуда пайданылатын технологиялардың тиімді әдістерін іздестіре бастады.

Сонымен сондай әдістердің біріне тоқталсақ, Назаров Б. В. 30% этил спиртінің глицеринмен қоспасының орнына, 70% этил спиртмен экстрагентті ауыстыруды ұсынды, себебі бұл жағдайда көп мөлшерде белсенді заттарды алуға мүмкіндік береді [39]. Ол сондай-ақ тасшөп жебір шикізатын экстракциялауды жылдам ағатын реперколяциямен жүргізу керектігін атап өтті, аталған жағдайда шикізаттың толық сарқылуына және экстракция процесі екі есе азаюына мүмкіндік береді [39].

Пятигорск фармацевтикалық институтында шикізаты пен экстрагент арақатынасының артыру арқылы дәрілік өсімдік шикізатының толық сарқылуына негізделген тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын алу технологиясы ойлап табылды. Өзірленген технология перколяторлардың санын 7-ге дейін артырып және шикізат пен экстрагент (1:1,93) қатынасының өзгеру арқылы, тасшөп жебір шикізатының барынша толық экстрагирлеуге мүмкіндік береді [37].

Біраз уақыттан кейін Н.А. Зыкова мен И. А. Муравьев шикізат пен экстрагенттің 1:1,66 қатынасын арттыруға және 6 диффузордан батареяны пайдалануға негізделген тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын алудың жаңа ресурс үнемдейтін технологиясын жасады, бұл олардың экстракция тиімділігін 80% - ға дейін арттыруға мүмкіндік берді. Бұл ретте өсімдік шикізатының шығыны белгіленген сапа нормаларын сақтай отырып, әрбір 100 л сұйық сығындыға 100 кг-нан 60 кг-ға дейін төмендейді [38, 40].

Олар сондай-ақ тасшөп жебірдің полифракциялық экстрактсын алу технологиясын ұсынды. Экстрагенттер ретінде 96% этил спирті және тазартылған су ұсынылды. Сонымен қатар, бірінші экстрагент эфир майы мен тритерпен қосылыстарының қосындысын, ал екіншісі – фенол қосылыстарының қосындысын толығымен алуға мүмкіндік туды. Экстракцияның оңтайлы

жағдайларын зерттеу кезінде экстрагентті бөлшектеп пайдалану, төрт сатылы полифракциялық экстракт өндіруге ыңғайлы екендігі анықталды [38].

Сұйық экстракт алу технологиясын зерттеуді жалғастыра отырып, Н.А. Алаева Зыкова мен Ю. Г. Пшуков сұйық экстракт алу үшін ресурстарды үнемдейтін технологияны ойлап тапты. 6 диффузоры бар батареяны, бес сатыдан тұратын, фазалардың ара қатынасы 1: 1,992. Олар жүргізген салыстырмалы сапа бағасы алынған сұйық экстракттер өндірістік жолмен алынғанмен эквивалентті екендігі анықталды [41]. Алайда, аталған әдістің көпсатылылығына және еңбекті көп қажет ететіндігіне байланысты, өндірісте қолданыс таппады [38].

Еуропаның бірқатар елдерінде (Польша, Германия және басқалары) құрамы бойынша "Пертуссин" препаратына жақын препараттарды қолданылады, құрамында тасшөп жебірдің сұйық экстрактсы бар. Оны дайындау үшін экстрагент ретінде 70% этил спиртін пайдаланады [38].

Сұйық экстракттарды стандарттау да маңызды мәселе болып қала береді

Бастапқыда шөптің сапасын бағалау эфир майы, атап айтқанда тимол мен карвакролдың мөлшері бойынша жүргізілді. Сонымен, Назаров Б. В. Тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын жасау кезінде оның сапасын эфир майының мөлшерімен, атап айтқанда фенол фракциясы (карвакрола, тимола) бойынша анықтауды ұсынды. Ол йод және броматометриялық әдіспен тимол мен карвакролды анықтау әдістемесін ұсынды [39].

Зыкова Н. А. Тасшөп жебір сұйық экстрактсының сапасын бағалауды фенолдық қосылыстардың қосындысы бойынша, мөлшері кемінде 6,8% аспайтындай фотоэлектроколориметриялық әдісті ұсынды [38].

Пятигорск фармацевтикалық академиясының бірқатар ғалымдары тасшөп жебір сұйық экстрактсын стандарттауда құрамында болатын биологиялық белсенді заттардың әртүрлі топтары карвакрол, флавоноидтар, фенол қосылыстары және құрғақ қалдықтары бойынша анықтауды ұсынды [40]. Тимол мен карвакролдың қосындысын туынды спектрофотометриялар көмегімен анықтауды, оның ішінде тимол мен карвакролдың спектрофотометриялық анықтау үшін екіншілік УК спектрінің туындысын пайдалану мүмкіндігі негіздеді [42]; фенол қосылыстарының мөлшерін оксикорикалық қышқылды сіңіруімен, ал флавоноидтарды кофе қышқылына қайта есептеу, флавоноидтарды жиынтығын алюминий хлоридімен комплекс түзуін дифференциалды спектрофотометрия әдісімен анықтауды ұсынды.

Кейін Маркова О. М. тимол мен карвакролды ГЖХ әдісімен сандық анықтау мүмкіндігі көрсетілген [40]. Алайда, авторлар сұйық экстрактның сапасын бағалауды соңында флавоноидтардың құрамы бойынша жүргізуді ұсынады, өйткені эфир майының және әсіресе оның фенолдық фракциясының құрамы вегетация кезеңіне, өсу орны мен жағдайларына байланысты әр түрлі болады [42]. Флавоноидтарды сандық анықтау әдістемесін жасау кезінде авторлар алюминий хлоридімен реакциядан кейін пайда болған кешендердің оңтайлы экстракция шарттары мен дифференциалды ультракүлгін спектрлерін зерттеді. Мөлшерді есептеу лютеолинге қайта есептеу ұсынылды [40].

Тасшөп жебірдің сұйық экстрактсының сапасын анықтаудың бұл әдісі қазіргі уақытта, мысалы, "Фармстандартомскхимфарм" ААҚ-да қолданылады. Кәсіпорынның фармакопоялық бабына сәйкес тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын стандарттау лютеолинге қайта есептелген флавоноидтардың мөлшері мен тимолдың мөлшері бойынша жүзеге асырылады. Ондағы флавоноидтардың құрамы кемінде 0,1 %, ал тимол 0,01% кем болмауы тиіс.

Экстракттың түпнұсқалығы жұқа қабатты хроматография әдістерімен белгіленеді флавоноидтардың құрамы бойынша "Сорбфил" пластиналарындағы хроматографиялар лютеолиннің стандартты үлгісімен және тимол мөлшері де стандартты үлгімен салыстырылады.

Тасшөп жебір құрғақ экстрактсын алу технологиясы.

Дипломдық жұмыста зертеліп отырған технологияға ең жақын әдіс полифенолдарды алу үшін ультрадыбыстық экстракцияның оңтайлы жағдайларын таңдаған "Доктор Иосиф Панчич" дәрілік өсімдіктерді зерттеу институтының (Белград, Сербия) ғалымдары тасшөп жебір шөптерін экстракциялау әдісін оңтайландыру: экстракция уақыты, шикізат пен экстрагент қатынасы және өсімдік шикізаты бөлшектерінің мөлшері. 30% этанол экстрагент ретінде алынды. Экстракция процесін оңтайландыру үшін маңызды факторлар зерттелді, соның ішінде экстракция уақыты (3, 7 және 10 мин), шикізат пен экстрагент қатынасы (1:10, 1:20 және 1:30) және өсімдік шикізатының бөлшектердің мөлшері (0,3, 0,7 және 1,5 мм), экстрагент ретінде 30% этанол ультрадыбыстық сәулелену жиілігі 20 кГц, бөлме температурасында қолданылды.

Өсімдік шикізатын 30% этанолмен ультрадыбыстық экстракция арқылы алынған 3 мин ішінде шикізат пен экстрагент қатынасы 1:30, шикізатты ұнтақтау дәрежесі 0,3 мм болатын тасшөп жебірдің сұйық экстрактсын алудың оңтайлы параметрлері анықталды. Бұл шарттар галлдық қышқылмен қайта есептегенде 23,03 мг/л-ге дейін тасшөп жебір сұйық экстрактсындағы полифенолдардың ең көп құрамын және салыстырмалы түрде жоғары антиоксиданттық белсенділікті қамтамасыз етеді [43].

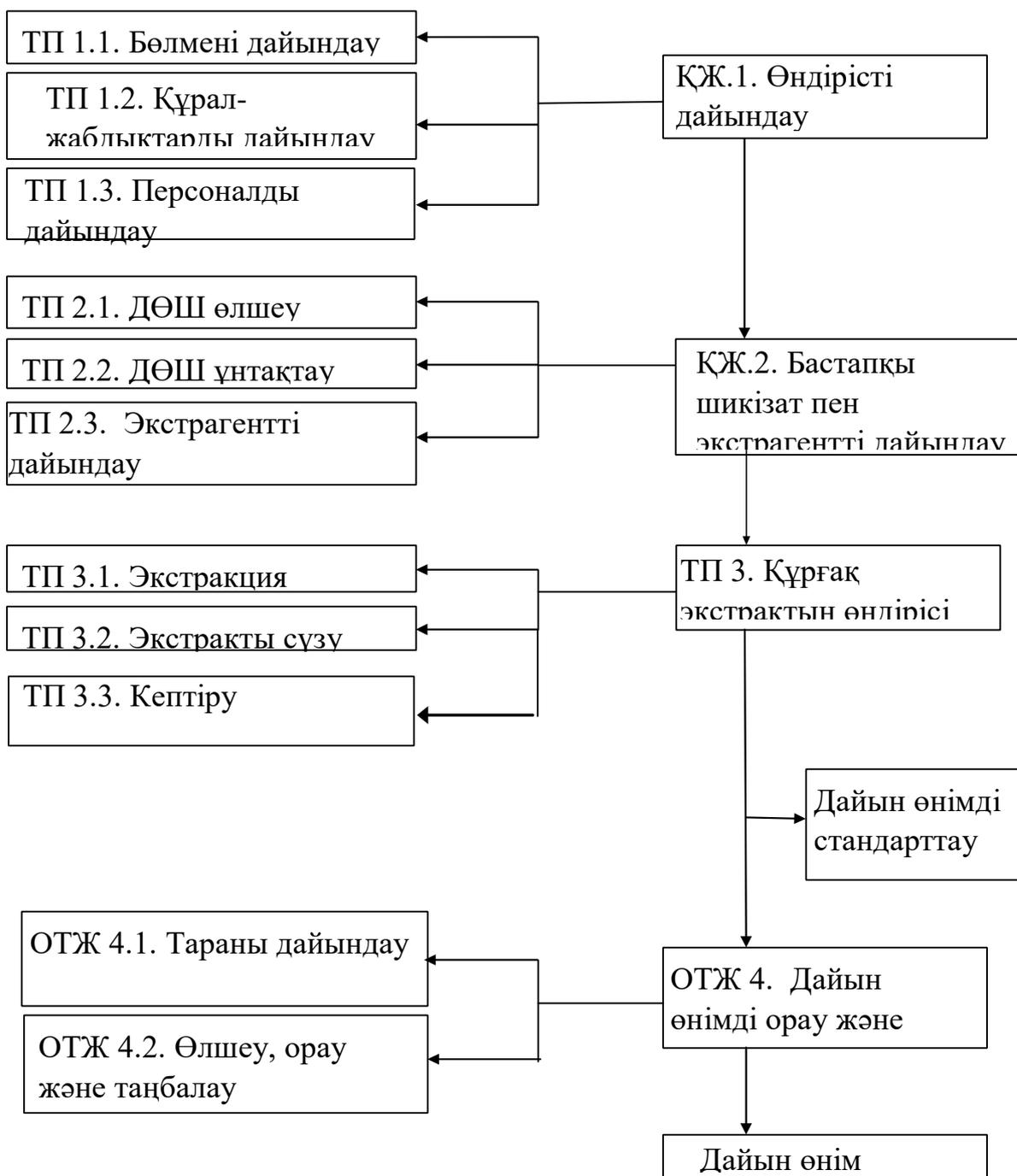
Әдістің кемшілігі - ультрадыбыстық экстракция полифенолдардың көп мөлшерін қамтитын және жоғары антиоксиданттық белсенділігі бар тасшөп жебір сұйық экстрактсын алуға бағытталған. *Helicobacter pylori*-ге қатысты сұйық 30% этанолмен тасшөп жебір сұйық экстрактсының бактерияға қарсы әсері туралы зерттеу жүргізілген жоқ.

Дипломдық жұмыстың басты мақсаты *Helicobacter pylori*-мен байланысты ауруларды емдеу және алдын-алу үшін дәрі-дәрмектер мен препараттарды жасау үшін өнеркәсіптік өндіріс үшін жарамды *Helicobacter pylori*-ге қатысты айқын бактерияға қарсы әсері бар ультрадыбыстық экстракцияны қолдана отырып, тасшөп жебір құрғақ экстрактсын алудың ұтымды және үнемді әдісін жасау.

Өзірленген тәсілмен Қазақстан аумағында өсетін, 2-3 см-ге дейін ұсақталған тасшөп жебір шөбінің (жапырақтары, гүлшоғырлар және жұқа сабақтар) ауалы-құрғақ шикізатын екісатылы ультрадыбыстық экстракциялауды

пайдалана отырып, мынадай параметрлермен жүргізуге болады: 70% этанолмен, ылғалдамай, шикізат пен еріткіштің қатынасы 1:20, ультрадыбыстық қондырғыда Ultrasonic cleaner Sonic-9 ультрадыбыстық сәулелену жиілігі 40 кГц, бөлме температурасында (20-22°C), 30 мин бойы, ультрадыбыстық өңдеуден кейін сұйық экстракт сүзіледі, біріктіріліп, роторлы буландырғышта толық кептіріледі(50°C), тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстраксының шығымы ауалы-құрғақ шикізатқа қайта есептегенде 14,14% құрайды.

Бұл ретте ультрадыбыстық экстракцияны қолдану арқылы алынған тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысы *Helicobacter pylori* қатысты айқын бактерияға қарсы әсерге ие, мутагендік әсер көрсетпейді, сондай-ақ қосымша биологиялық қасиеттерге ие: микробқа қарсы және қақырық түсіретін.



Сызба 1. Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактының өндірістік технологиялық сызбасы

Helicobacter pylori-ге қатысты ультрадыбыстық тасшөп жебірдің құрғақ сығындысының бактерияға қарсы белсенділігін бағалау. *Helicobacter pylori* ATCC 43504 эталондық штаммына қатысты тасшөп жебірдің ультрадыбыстық сығындысының бактерияға қарсы белсенділігін зерттеу сорпада микросұйытылған әдісімен жүргізілді. Диметилсульфоксидте (ДМСО) ерітілген сығынды алдымен 5% жылқы сарысуы бар Мюллер-Хинтон сорпасында (10 мг/мл) концентрацияға дейін сұйылтылды. Содан кейін, бірдей медианы қолдана отырып, екі рет сериялы сұйырту 0,0024-тен 5 мг/мл-ге дейін сыналатын сығындының соңғы концентрациясын алу үшін жасалды. Стерильді планшеттер

сорпаның ортасында сыналатын экстракттарды тиісті сұйылтудың 1 мл мөлшерін мөлшерлеу арқылы дайындалды. Содан кейін 1 мл балқытылған 3% мн агары 5% сарысуы бар (ол агар пластинасына таратылғанға дейін су ваннасында 50°C температурада сақталды). Планшет агар қатайғанша бөлме температурасында сақталды. Агардың беті кептірілген кезде, пластина электронды тамшуырды бірнеше рет мөлшерлеу режимін қолдана отырып, жаңадан дайындалған 5 мкл инокулятпен егіледі (McFarland стандарты бойынша тығыздығы 3, 108 КОЕ/мл). Сол агар тақтайшасын қолдана отырып, стерильділікті бақылау, өсуді бақылау және DMSO бақылау жүргізілді. Инокуляцияланған агар плиталары инокулятты агар сіңіргенге дейін бөлме температурасында инкубацияланды.

Микроаэрофильді жағдай жағдайында (5% O₂, 15% CO₂ және 80% N₂) 72 сағат ішінде 35°C инкубациядан кейін минималды ингибиторлық концентрацияның соңғы нүктесі (МИК) өсуді толығымен тежейтін экстрактның ең төменгі концентрациясы ретінде тіркелді. Минималды бактерицидтік концентрация (МБК) әр тесіктен 5 мкл микробтық дақылдардың субкультивациялау арқылы анықталды, ол соңғы оң және өсуді бақылаудан бастап ұсынылған агар тақталарына дейін өсуді тежеді. Планшеттер 24 сағат ішінде 35°C температурада инкубацияланды, ал МБК/МИК микроорганизмдердің өсуінсіз экстракттың ең төмен концентрациясы ретінде анықталды.

Зерттеу нәтижелері бойынша тасшөп жебірдің ультрадыбыстық экстрактсы *Helicobacter pylori* - ге қатысты айқын бактерияға қарсы әсерге ие екендігі анықталды, ең аз ингибиторлық концентрациясы (МИК) 0,0625 мг/мл, ең аз бактерицидтік концентрациясы (МБК) - 1,25 мг/мл құрайды.

1.2 тарау. Хеликобактер пилори ассоциацияланған ауруларын емдеуге арналған дәрілік препараттар

Хеликобактериоз - бұл инфекциялық ауру, онда асқазан немесе он екі елі ішек шырышты қабықтағы қабыну және ойық жара түрінде болады. Алайда, *Helicobacter pylori* жұқтырған тасымалдаушыларда аурудың белгілері жиі байқалмайды.

Хеликобактер *helicobacteraceae* тұқымдасына, *Helicobacter* түріне жатады. Қазіргі уақытта хеликобактериялардың 30-дан астам түрі сипатталған. Адамдар үшін гастрит, энтерит, септицемия тудыратын *H. pylori*, *H. heilmannii*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. rappini* патогенді болып табылады. Адам патологиясында *H. pylori* – гастрит, асқазан жарасы және 12 елі ішектің этиологиялық агенті бар. *H. pylori* негізінен асқазанның пилорлық бөлігінен табылған (пилор), демек осыған байланысты микробтың атауы пайда болған (лат. *helix*-спираль, *pyloris*-қақпашы).

Helicobacter түрлері-бұл асқазанның қышқыл құрамында ұзақ уақыт өмір сүруге және көбейтуге қабілетті жалғыз белгілі микроорганизмдер. Хеликобактериялардың көптеген түрлері ауыз қуысында, асқазанда, адамдар мен жануарлардың ішектерінің әртүрлі бөліктерінде тіршілік етеді.

Алғаш рет иттердің асқазанында спиральды бактериялар 1874 жылы G. Bottcher, ал 1906 жылы W. Kreinitz адамның асқазанында анықталды. Алайда, бұл бақылаулар ұзақ уақыт бойы расталмады. 1979-1981 жылдар аралығында австралиялық патолог Д. Р. Уоррен гастрит белгілері бар пациенттердің биопсиялық материалын зерттей отырып, *Campylobacter jejuni*-ге ұқсас спираль тәрізді бактерияларды сипаттады. Ол оларды кампилобактер тәрізді организмдер деп атады (CLO-*Campylobacter* - like organism). 1982 жылы Д. Р. Уоррен австралиялық гастроэнтеролог Б. Д. Маршалл бұл спираль тәрізді бактерияның асқазан жарасына бөліп алғандығы туралы хабарлады.

1984 жылы өзін-өзі жұқтыру арқылы Б.Д. Маршалл бұл микробтың адам патологиясындағы рөлін анықтады. Микроб *Campylobacter pylori* деп аталды. 1989 жылы бактерия түпкілікті анықталып, *Helicobacter pylori* деп аталды. 2005 жылы *H. pylori*-ді ашқаны және оның гастрит және асқазан жарасы кезіндегі рөлін анықтағаны үшін Б. Д. Маршалл және Д.Р. Уоррен физиология және медицина саласындағы Нобель сыйлығына ие болды [45].

Инфекция көзі – жұқтырған адам (науқас немесе бактерия тасымалдаушы). Сонымен қатар, қоздырғыш үй мысықтарында, шошқаларда, маймылдарда кездеседі. Фекальды-ауызша, ауызша-ауызша жеке гигиена құралдары арқылы берілу механизмдері, берілу жолдары – сумен, алиментарлық, тұрмыстық байланыс. Сирек жол - жеткіліксіз дезинфекцияланған эндоскоптар мен биопсияға арналған қысқыштар арқылы (ятрогенді, артифициальді жол).

H. pylori инфекциясы әдетте балалық шақта пайда болады. Патоген организмде ұзақ уақыт сақталады. Ауру ересектерде де анықталған. Әлемнің әртүрлі аймақтарында *H. pylori* ересек тұрғындарының инфекциясы 40% - дан 90% - ға дейін өзгереді [45].

Медициналық микробиологияның дамуының қазіргі кезеңінде *Helicobacter pylori* (Нр) созылмалы гастриттің, асқазанның және он екі елі ішектің ойық жарасының пайда болуы мен ағымында, сондай-ақ асқазан қатерлі ісігі мен мальтомасының патогенезінде, зиянды анемияда, тромбогеморрагиялық пурпурада және адамның басқа да соматикалық ауруларында "ассоцияланған" агент ретінде танылады.

Генетикалық және клиникалық емес микробиологиялық зерттеулердің ауқымды қорытындысы бойынша НР микроорганизм геномында 1600-ден астам гендердің анықталуы және патогенділік факторларының бұрын-соңды болмаған саны болды, олардың ішінде: төмен уытты липополисахарид; гендерінің ақуыздық және пептидтік өнімдері және олардың аллельдері; ішкі мембрана ақуыздары; қабынуға қарсы белсенділігі бар секреторлық ақуыздар; жылу шок ақуыздары. Осы факторлардың көпшілігі асқазанның шырышты қабығындағы нейтрофилдердің, моноциттердің, макрофагтардың белсенділігін тудырады, содан кейін олардың индукциясын немесе секрециясын тудырады; плазминоген ингибиторын басатын ақуыз; флагелиндер; гемолизин; *cag* және *vac* гендерінің коэффициенттері функциясы бар *Is* элементтер; осы өнімдердің көпшілігінің секрециясының IV түрі, сондай-ақ ферменттер кешені (аргиназа, уреаза, ДНК хеликаза және т. б.) [46].

***Helicobacter pylori* диагностикалық әдістері**

1. Биохимиялық әдістер:

- 1.1. Жылдам уреаздық тест,
- 1.2. 13 с-мочевинамен тыныс алу сынағы
- 1.3. Аммоний тыныс алу сынағы

2. Морфологиялық әдістер:

- 2.1. Гистологиялық әдіс-антериальды бөлім мен асқазан денесінің шырышты қабығының биоптатында *H. pylori* анықтау,
- 2.2. Цитологиялық әдіс-асқазанның париетальды шырышты қабатында *H. pylori* анықтау.

3. Таза культураны бөлу және антибиотиктерге сезімталдықты анықтау арқылы бактериологиялық әдіс.

4. Иммунологиялық әдістер:

- 4.1. *H. pylori* антигенін нәжісте (сілекей, тіс ұшында, зәрде) анықтау;
- 4.2. Иммуноферменттік талдау көмегімен қандағы *H. pylori* антиденелерін анықтау.

5. Молекулалық-генетикалық әдістер:

- 5.1. *H. pylori* анықтау үшін асқазан шырышты қабығының биоптаттарының полимеразды тізбекті реакциясы (ПТР).
- 5.2. *H. pylori* штамдарын верификациялауға арналған ПТР (генотиптеу), оның ішінде олардың вируленттілік және кларитромицинге сезімталдық дәрежесін айқындайтын молекулярлық-генетикалық ерекшеліктері [47]

H. pylori инфекциясының терапиясын "заңды етуге" және біріктіруге бағытталған алғашқы құжат 1994 жылы ақпанда АҚШ ұлттық денсаулық институтының арнайы конференциясында қабылданды. Конференцияда

"Helicobacter pylori және ойық жара ауруы" мәселесі бойынша консенсусқа қол жеткізілді: H. pylori инфекциясы бар ойық жаралы науқастарды аурудың өршуі кезінде де, ремиссия кезеңінде де микробқа қарсы агенттермен емдеу қажет, терапияның белгілі бір схемалары ұсынылды.

Алайда, 2 жылдан кейін бұл ұсыныстар ескірді, өйткені H. pylori эрадикациясына арналған препараттардың тиімді комбинациясы туралы мәліметтер пайда болды. Осыған ұқсас құжаттар Еуропаның бірнеше елінде дербес жасалды, бірақ ең жақсы еуропалық зерттеушілердің тәжірибесіне негізделген H. pylori диагностикасы мен терапиясына бірыңғай тәсілдің қажеттілігі 1996 жылы ақпанда Маастрихт қаласында арнайы конференция шақыруға әкелді. Конференция, H. pylori еуропалық зерттеу тобы ұйымдастырған осы саладағы сарапшы ғалымдарды, тәжірибешілерді және Ұлттық гастроэнтерологиялық қоғамдардың өкілдерін жинады. Байыпты талқылаудан кейін заманауи талаптарға жауап беретін H. pylori инфекциясын емдеу бойынша ұсынымдар қабылданды.

"Маастрихт консенсусы" Еуропа елдерінің тәжірибелі дәрігерлеріне арналған нұсқаулық және H. pylori туралы, олардың күнделікті қызметінде және гастроэнтерологиялық науқастарды басқаруда пайда болуы мүмкін сұрақтарға жауап береді [48].

Висмут препараттарына негізделген емдеу схемалары, ең алдымен коллоидты висмут субцитраты, ең алдымен H. pylori инфекциясы үшін қолданыла бастады. Тетрациклин мен метронидазолмен біріктірілген висмут препараттары тіпті классикалық үштік терапия деп аталады (1-кесте). Висмут тұздары H.pylori-ге қатысты бактерицидтік қасиетке ие: бактериялық қабырғаны бұзады, бактериялардың ферменттерін тежейді (уреаз, каталаза, липаза/фосфолипаза), H. пилоридің асқазанның эпителий жасушаларына жабысуын болдырмайды. Висмут тұздары үшін Hр-ны тежейтін ең аз концентрациялар анықталған(MIC) .

Висмут препараттарына негізделген үштік терапия(1-кесте)			
Висмут препараты	Бактерияға қарсы препараттар		
Висмуттың коллоидты субцитраты немесе висмут субсалицилаты немесе висмут галлаты күніне 4 рет 120 мг (визмут тотығына қайта есептегенде)	+	Тетрациклин күніне 4 рет 500 мг-нан	+ Метронидазол 250 мг күніне 4 рет немесе тинидазол 250 мг-ден күніне 4 рет
Емдеу ұзақтығы-7 күн			

Қазіргі уақытта протонды сорғы ингибиторымен (кесте 2) үштік терапия схемасы оңтайлы болып саналады. Өз ерекшеліктеріне байланысты протон

сорғысының ингибиторлары антихеликобактериялық емдеуде қажет. 90-жылдардың басында бірқатар авторлар омепразолмен монотерапия *H. pylori*-ді басуға әкелетінін көрсетті (антральды бөлімнің биоптаттарын зерттеу кезінде протон сорғысының ингибиторымен антисекреторлық терапия курсынан кейін бактерия жиі табылмады). Жоғарыда сипатталғандай, омепразолды қолдану асқазанның шырышты қабығында микроорганизмнің қайта бөлінуіне әкеледі: антральды бөлімдегі олардың саны азаяды және көбінесе айтарлықтай, асқазанда керісінше көбейеді.

Протонды сорғы ингибиторларының осындай реттеуші әсерінің механизмі асқазан секрециясының күшті тежелуімен байланысты. *H. pylori* АТФ синтезі сутегі иондарының электрохимиялық градиентінің болуына байланысты жүзеге асырылады. Уреаза бактериялар аммоний иондарының бөлінуімен несепнәрді ыдыратып, бактерия микроортасының сілтіленуіне әкеледі, оны асқазан сөлінің тұз қышқылының әсерінен қорғайды; бұл жағдайда АТФ синтезі жалғасады. Бірақ протонды сорғы ингибиторларын қолдану рН жоғарылауына әкеледі, ал уреаз әсері микроорганизмнің өмірлік белсенділігіне сәйкес келмейтін деңгейге дейін рН – ның жалпы жоғарылауына әкеледі. Осылайша, *H. pylori* рН қышқыл мәндеріне төзімді (бірегей уреаз белсенділігі арқасында), бірақ "нейтрофил" ортасының сілтілік реакциясына тұрақсыз. Протон сорғысының ингибиторларын қолданған кезде бактериялар төменгі рН мәні бар асқазан бөлімдеріне, яғни антральды бөлімнен асқазанның бөліктеріне қарай өтеді.

Париетальді жасушалардың протонды помпа тежегіштеріне негізделген үш еселік терапия(кесте 2)

Протон сорғысының ингибиторлары		Бактерияға қарсы препараттар
Омепразол күніне 2 рет 20 мг-нан	+	Кларитромицин 250 мг - нан күніне 2 рет + 400 мг-нан метронидазол күніне 3 рет
Немесе		Немесе
пантопразол 40 мг-нан күніне 2 рет	+	моксициллин 1000 мг-нан күніне 2 рет + кларитромицин 500 мг-нан күніне 2 рет
Немесе		Немесе
Лансопразол 30 мг-нан күніне 2 рет	+	Амоксициллин 500 мг-нан күніне 3 рет + метронидазол 400 мг-нан күніне 3 рет
Емдеу ұзақтығы– 7 күн		

Ең қуатты белгілі бүгінгі таңда антисекреторлық препараттар- протонды помпа тежегіштері , *H. pylori* антралдық бөлімде тежеп қоймай және макроорганизмнің бактерияға қатысты қорғаныш механизмін ынталандырады. Асқазан шырышты қабатының бетіне шығарылатын *H. pylori* антиденелері асқазан сөлінің протеолитикалық ферменттерінің әсерінен тез нашарлайды. H+,

К+-АТФаза блокаторларын пайдалану кезінде рН-ның сілтілік жаққа жылжуы асқазан ішіндегісінің протеолитикалық белсенділігін айтарлықтай төмендетеді және антиденелердің жартылай тіршілігі кезеңін және олардың концентрациясын ұзартады. Нейтрофилдердің функционалды белсенділігі рН-ға да байланысты және ол сілтілі жаққа ауысқан кезде артады. Протон сорғысының ингибиторлары бактерияға қарсы препараттармен синергизмге ие. Көптеген антибиотиктердің белсенділігі рН мәні қышқыл ортадан сілтілікке ауысқан кезде артады. Сонымен қатар, секреция көлемінің төмендеуі асқазан сөліндегі бактерияға қарсы препараттардың концентрациясын арттырады. Алайда протонды сорғы тежегіштерінің антихеликобактериялық әсері секрецияны басумен ғана түсіндірілмейді. Бұл препараттар *H. pylori* *in vitro* және, мүмкін, *in vivo*-ны басатын дәрілердің осы класына ғана тән ерекше қабілетке ие. Олардың бактерия уреазасын және оның Атфазаларының бірін тежейтінін көрсететін деректер бар. Микроорганизмнің уреазалық белсенділігінің бәсеңдеуі жақында тек *in vitro* ғана емес, сонымен қатар клиникалық эксперименттерде де көрсетілді. Бензимидазолдың барлық туындылары-омепразол, пантопразол, лансопразол – асқазанның шырышты қабығындағы бактериялардың бірдей қайта бөлінуіне әкеледі және ұқсас бактериостатикалық әсерге ие (осы препараттардың әрқайсысының минималды ингибиторлық концентрациясы белгілі). Осылайша, антихеликобактериялық әсер протон сорғы ингибиторларының дәрілік заттардың класы ретінде қасиеті болып табылады. Квадротерапияны резервтік терапия ретінде қарастырған жөн (3-кесте). Оның *H. pylori*-ге қатысты тиімділігі максималды деп бағаланады. Төрт дәрі-дәрмектің комбинациясы "екінші жолды" емдеу ретінде, бірінші эрадикация курсының сәтсіздігінен кейін немесе ерекше жағдайларда (мысалы, асқазанның Мальтомасын емдеуде) қолдануға болады.

Квадротерапия(кесте 3)				
Протон сорғысының блокаторлары		Висмут препараттары		Бактерияға қарсы препараттар
Омепразол 20 мг-нан күніне 2 рет	+	Висмуттың коллоидты субцитраты	+	Тетрациклин 500 мг-нан күніне 4 рет
Немесе		Немесе		Немесе
Пантопразол 40 мг-нан күніне 2 рет	+	Висмут субсалицилаты		Метронидазол 250 мг-нан күніне 4 рет
Лансопразол 30 мг-нан 2 рет	+	Висмут галлаты 120 мг-нан күніне 4 рет	+	Тинидазол 250 мг-нан күніне 4 рет
Емдеу ұзақтығы-7 күн				

Жаңа формула – ранитидин-висмут-цитрат-бұл антисекреторлық агенттің дәрілік белсенділігін және висмуттың бактерицидтік ерекшеліктерін біріктіретін қосылыс(Кесте 4). Бұл аралас препараттың әсері осы химиялық құрылымға тән

ерекше синергизмге байланысты гистамин мен висмут тұзының H2 рецепторларының блокаторын біріктірудің жалпы мүмкіндіктерінен асып түседі.

Ранитидин-висмут-цитраттың ерекше қасиеттері оны тек бір антибиотик– кларитромицинмен біріктіруге мүмкіндік береді, бірақ іс жүзінде бұл комбинация үш компонентті болып табылады.

Ранитидин-висмут-цитрат негізіндегі терапия(кесте 4)		
Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг-нан күніне 2 рет	Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг-нан күніне 2 рет	Ранитидин-висмут-цитрат 400 мг-нан күніне 2 рет
+	+	+
Тетрациклин 500 мг-нан 4 рет	кларитромицин 500 мг-нан күніне 2 рет	Кларитромицин 250 мг-нан күніне 2 рет
+		+
Метронидазол 250 мг-нан күніне 4 рет		метронидазол 500 мг-нан күніне 2 рет
14 күн	14 күн	7 күн

H. pylori антибиотиктерге төзімділігінің дамуын эрадикациялық терапияның сәттілігін айтарлықтай төмендетеді. Микроорганизмнің метронидазолға төзімділігі жиі кездеседі, дегенмен кларитромицин мен амоксициллинге төзімді H. pylori штамдары сипатталған. Қарсылық, әдетте, антибактериалды агентті бақылаусыз сауатсыз тағайындау нәтижесінде пайда болады. Өкінішке орай, метронидазолмен жағдайды дәл осылай сипаттауға болады.

Л.В. Кудрявцеваның мәліметтері бойынша, III гастроэнтерологиялық аптада (1997), бастапқы қарсылық H. pylori метронидазолға 30% жағдайда, метронидазолдың қайталанған курсы кезінде бактерия оған 100% жағдайда төзімді болады. Ойық жара ауруы кезінде бактерияға қарсы препараттарды тағайындаудағы ең ауыр және жиі кездесетін қателік метронидазолды сипатталған схемалардың бөлігі ретінде емес, гистаминнің H2 рецепторларының блокаторларымен, де-нолмен немесе монотерапия ретінде қосымша препарат ретінде пайдалану болып табылады.

Метронидазолдың қалпына келтіру қасиеттері, егер олар болса, соншалықты әлсіз, қазіргі H2 ингибиторларын-гистамин рецепторларын немесе протон сорғысын қолданған кезде, 2 апта ішінде жараларды емдеуге әкеледі, оларға сену жай ғана мағынасыз. Бірақ H. pylori-дің метронидазолға тұрақтылығы оны негізсіз қолданған жағдайда сөзсіз пайда болады.

H. pylori инфекциясын емдеу принциптері

Көп компонентті емдеу схемаларын қолдану

- үштік терапия
- квадротерапия

Таңдалған емдеу режимін қатаң сақтау

- белгілі бір дәрілік препараттар
- белгілі бір дозалар

- терапияның белгілі ұзақтығы

Дәрілік препараттардың синергизмін есепке алу[48].

Мақсаты бойынша аналогтар.

Стандартты үштік антибиотикалық терапия амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол. Диагностика мен емдеудің клиникалық хаттамасына сәйкес Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық қызмет сапасы жөніндегі біріккен комиссиясы мақұлдаған асқазан мен он екі елі ішектің ойық жара ауруы (2017 жылғы 29 маусымдағы № 24 хаттама) *H. pylori* эрадикациясының ұсынылатын схемалары.

Бірінші кезектегі Терапия (10-14 күн):

3-компоненттік схема: Протонды сорғы ингибиторлары(ИПП) + амоксициллин + кларитромицин;

Висмутсыз квадротерапия: ИПП+амоксициллин+кларитромицин +нитроимидазол.

Екінші кезекті терапиясы (10-14 күн):

3-компоненттік схема: ИПП+амоксициллин+фторхинолон; висмутсыз квадротерапия: ИПП+амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол;

Висмутпен квадротерапия: ИПП+амоксициллин+кларитромицин +висмут трикалиядицитраты.

H. pylori-мен ассоцияланған ойық жара ауруы кезінде қолданылатын микробқа қарсы препараттар

Амоксициллин-таблеткалар, оның ішінде қабықшамен қапталған, диспергирлендірілетін; капсулалар 500 мг, 1000 мг, тәулігіне 2 рет 1000 мг ішу арқылы қабылдау. Кең спектрлі пенициллин тобының жартылай синтетикалық антибиотигі грам-оң және грам-теріс микроорганизмдерге қарсы белсенді. Асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасына қарсы препараттармен бірге хеликобактер пилори инфекциясымен байланысты қолданылады [49].

Кларитромицин-таблеткалар, оның ішінде модификацияланатын босап шығуы 500 мг, тәулігіне 2 рет 500 мг ішу арқылы қабылдау керек. Құрылымы жағынан эритромицинге жақын жартылай синтетикалық антибиотик-6-О-метилэритромицин. Ол кең спектрге ие, грам-оң (стафилококктар, стрептококктар, листерия, коринебактериялар) және грам-теріс (менингококктар, гемофильді бацилл, кампилобактер, *Helicobacter pylori* және т.б.) бактерияларға, кейбір анаэробтарға (кlostридиялар, бактероидтар, пептококктар) және т. б. қатысты белсенді [49].

Метронидазол-250 мг таблетка, висмутпен квадротерапия кезінде тәулігіне 4 рет 250 мг ішу арқылы, кларитромицин негізінде үш рет емдеу кезінде: тәулігіне 2 рет 500 мг ішу арқылы қолданылады. Синтетикалық протозойға қарсы және микробқа қарсы препарат. Протозоидтарға (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, лямблия), міндетті анаэробты бактерияларға (спора және спора түзбейтін бактероидтар, клостридиялар, пептококктар, пептострептококктар), сондай - ақ *Helicobacter pylori*-ге қатысты кең спектрге ие. Метронидазол *H. pylori*-мен ассоцияланған гастродуоденальді жараларды емдеу үшін кеңінен қолданылады [49].

Мақсаты бойынша аналогтың кемшіліктері, күрделі және ұзақ емдеу схемасынан басқа, сондай-ақ амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол антибиотиктерімен *Helicobacter pylori* эрадикациясының стандартты үштік терапиясының жанама әсерлері, негізгі кемшілігі бактерияның бактерияға қарсы препараттарға, негізінен кларитромицинге төзімділігінің артуына байланысты оның тиімділігін 40% - ға төмендету болып табылады, сондықтан қазіргі уақытта шөп дәрілері сияқты неғұрлым тиімді балама емдік тәсілдерді іздеу жүргізілуде [50].

Бауырдың созылмалы аурулары аясында пайда болатын *Helicobacter pylori* эрадикациясымен асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасын емдеуге арналған құрал-бұл 24 дәрілік өсімдіктердің жиынтығы, оның ішінде тасшөптің шөбінде болады. Қоспа ұнтақ консистенциясына дейін ұсақталады, содан кейін 2/3 шай қасық 300 мл қайнаған суға қайнатылады, 15 минут тұндырылады. Қалыпты және жоғары қышқылдықта тамақтанғаннан кейін күніне үш рет 100 мл алыңыз, ал төмен жағдайда бір жарым ай ішінде тамаққа дейін қабылдады [51].

Мақсаты бойынша аналогтың кемшіліктері-өнімнің құрамына 24 дәрілік өсімдік кіреді, оның ішінде тасшөп шөпі, өте күрделі композиция, агент метронидазолмен біріктірілген терапияның бөлігі ретінде қолданылады

2 Тарау Зерттеу объектілері мен әдістері

Материалдар. Зерттеу объектілері әртүрлі концентрациядағы "Тасшөп жебірдің құрғақ экстракты" бар сұйық дәрілік формалар – сироп, суспензия және эмульсиялар түріндегі фармацевтикалық композициялардың тәжірибелік үлгілері болып табылады.

№ 1 фармацевтикалық композиция: өлшеуіш стаканға Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсының (0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г) сәйкес келетін массасы салынады, 0,03 мл 10% аммоний гидроксиді құйылды, герметикалық пленкамен жабылып, 20 минутқа қалдырылды. Өлшеу стаканына 0,001 г тимол орналастырылды, оған 0,005 мл 99,8% этанол құйылды және герметикалық пленкамен жабылды. 7 г сорбитолды өлшеуіш стаканға өткізіп, 3 г дистилденген судың кішкене бөліктеріне құйып, араластырып, толығымен ерігенше су моншасында қалдырды. Барлық компоненттер біртекті консистенцияға дейін мұқият араластырылды. Дайын сироп қара шыны ыдысқа құйылып, таңбаланды.

№ 2 фармацевтикалық композиция: негіз ретінде 2% метилцеллюлоза ерітіндісі дайындалды. Фарфор кеседе Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсының (0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г) және 2% метилцеллюлоза ерітіндісінің (9,8 г, 9,5 г, 9 г, 8,5 г) тиісті массалары біртекті консистенцияға дейін мұқият араластырылды. Дайын суспензия қара шыны ыдысқа ауыстырылды, таңбаланды.

Фармацевтикалық композиция № 3: негізі ретінде ora-Sweet SF (UCB өндірушісі, Бельгия) қолданылды – қантсыз, спиртсіз ішке препараттарды дайындауға арналған негізгі толтырғыш. Фарфор шыныаяқында Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысының (0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г) және Ora-Sweet SF (9,8 г, 9,5 г, 9 г, 8,5 г) тиісті массаларын біртекті консистенцияға дейін мұқият араластырылды. Дайын суспензия қара шыны ыдысқа ауыстырылды, таңбаланды.

№ 4 фармацевтикалық композиция: эмульсия негізін дайындау үшін 1 г зәйтүн майы фарфор шыныаяққа салынып, 0,5 г гуммиарабы қосылып, пестлмен араластырылды, содан кейін 0,75 г тазартылған су құйылды. Әрі қарай, Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысының қажетті мөлшері қосылды (0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г), Мұқият араластырылып, көлемі тазартылған сумен 10 мл-ге жеткізілді. Дайын қоспасы гомогенизацияланды, алынған эмульсия қара шыны ыдыстарға ауыстырылды, таңбаланды.

Фармацевтикалық композиция № 5: 1 г зәйтүн майы фарфор шыныаяққа салынып, 0,07 г Span-60 қосып, пестлмен мұқият араластырыңыз, содан кейін Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактысының қажетті мөлшерін қосыңыз (0,2 г, 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г). Өлшеуіш стаканға 0,43 г Tween-40 өлшеп, тазартылған судың қажетті мөлшерін құйыңыз (көлемін 10 мл-ге дейін жеткізіңіз), мұқият араластырыңыз. Дайын қоспасы гомогенизациялап, алынған эмульсия қара шыны ыдысқа ауыстырылды, таңбаланды.

Әдістері. Әр түрлі концентрациядағы "Тасшөп жебірдің құрғақ экстракты" бар сұйық композициялардың *Helicobacter pylori* ATCC43504 штаммына қатысты (типтік дақылдардың американдық коллекциясынан алынған эталондық штамм) микробқа қарсы белсенділігін зерттеу Ресей Федерациясының МФ ХІІІ, ОФМ 1.2.4.0010.15 "Микробқа қарсы белсенділікті агардағы диффузияда анықтау" талаптарына сәйкес жүргізілді.

Зерттеліп жатқан фармацевтикалық композициялардың әрқайсысынан 50 мкл агар бар ыдысқа диаметрі 6,0 мм қылып жағамыз. Микроаэрофильді жағдайда (5% O₂, 15% CO₂ және 80% N₂) 72 сағат ішінде 35 °С кезінде инкубациядан кейін сынамалардың микробқа қарсы белсенділігі тест-штаммның өсуі кешеуілдеген аймақтардың диаметрі (мм) бойынша бағаланды. Әрбір үлгі үш параллельді экспериментте сыналды. Статистикалық өңдеу орташа арифметикалық және стандартты қатені есептей отырып, параметрлік статистика әдістерімен жүргізілді.

Диффузиядағы агар әдісі

Анықтау стандартты үлгідегі ерітінділерді және белгілі бір концентрациядағы сыналатын препаратты сынау кезінде түзілетін микроорганизмдердің тест-штаммдарының өсуін бәсеңдету аймақтарының өлшемдерін салыстыру арқылы тығыз қоректік ортада агарда диффузия әдісімен жүргізіледі. Бұл әдіс тест микроорганизмінің өсуін тежейтін аймақтар мөлшерінің сызықтық болуы керек антибиотик концентрациясына логарифмдік тәуелділігіне негізделген.

Қатаң көлденең беті бар үстелдерге орнатылған 20×100 мм немесе 20×90 мм өлшемді шыны немесе пластикалық Петри шыныаяқтарында белгілі бір композицияның балқытылған қоректік орталары 1 немесе 2 қабатқа құйылады. Төменгі қабат үшін стерильді, өңделмеген орта, жоғарғы немесе бір қабат үшін – бұрын тиісті микроағзамен себілген стерильді агар ортасы қолданылады. Егер дақыл вегетативті жасушалардың суспензиясы болса, онда сынақ штаммы енгізілген балқытылған ортаның температурасы (49 ± 1) °С болуы керек; спора суспензиясын пайдаланған кезде — 65-тен 70 °С-қа дейін.

Тот баспайтын болаттан немесе алюминийден жасалған бірыңғай өлшемдегі және салмақтағы (10,0±0,1) мм және ішкі диаметрі (6,0 ± 0,1) мм стерильді цилиндрлер (6 дана) егілген ортаның бетіне бір-бірінен және тостағанның шетінен тең қашықтықта орналастырылады. Орнына цилиндрлерді пайдаланылуы мүмкін шұңқыр диаметрі 6-8 мм дейін жасалған қалың агар көмегімен стерильді бұрғылар, не басқа да тиісті құралдар.

Стандартты және сыналатын үлгілердің негізгі ерітінділері 1 мг / мл концентрациясы бар стерильді еріткіштерде дайындалады, содан кейін агардағы диффузия әдісінің қолданылатын нұсқасына байланысты негізгі ерітінділерден (үш дозалы немесе стандартты қисық сызығымен) сыналатын үлгінің үш немесе бір концентрациясының жұмыс ерітінділері және стандартты үлгінің үш немесе бес концентрациясының ерітінділері дайындалады.

Тәжірибеде қолданылатын ерітінділерді тамызу арасындағы уақыт ауытқуларының әсерін азайту үшін оларды енгізгеннен кейін бөлме

температурасында 1-2 сағат бойы шыныаяққа салу ұсынылады, содан кейін шыныаяқты (36 ± 1) °С температурада 16-18 сағат инкубациялайды.

Тиісті құрылғылардың көмегімен микроорганизмнің өсуін тежейтін аймақтардың диаметрлері 0,1 мм дәлдікпен өлшенеді.

Сироптар.

Құрамында сахарозаның немесе басқа қанттардың концентрацияланған сулы ерітінділерінде ерітілген бір немесе одан да көп әсер ететін заттар бар қалың, мөлдір сұйықтықтар. Қажет болса, сироптарға микробқа қарсы консерванттар, антиоксиданттар, тұрақтандырғыштар, хош иістер, дәмдік қоспалар және басқа да қосымша заттар қосылады [5].

Экстракттар-әдетте кептірілген өсімдік немесе жануар шикізатынан алынатын сұйық, қатты немесе қалың консистенциялы концентрацияланған препараттар [5].

Құрғақ сығындылар-оларды дайындау үшін қолданылатын еріткішті алып тастау арқылы алынған препараттар. Құрғақ сығындылар әдетте салмағы бойынша құрғақ қалдықтың кемінде 95% - ын құрайды [5].

Суспензия-сұйық дисперсиялық ортада таратылған бір немесе бірнеше ұсақталған ұнтақ тәрізді дәрілік заттарды дисперсті фаза ретінде қамтитын сұйық дәрілік түрі. Ішке, сыртқа және парентеральды қолдануға арналған суспензиялар бар [6].

Эмульсиялар-ішке, сыртқа немесе парентеральді қолдануға арналған, өзара ерімейтін жұқа диспергирленген сұйықтықтардан тұратын сыртқы түрі бойынша біртекті дәрілік түр. Эмульсиялар әдетте эмульгаторлармен тұрақтандырылады [6].

2.1 Тарау Нәтижелер мен талқылау

Осы дипломдық жұмыста 20 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл және 150 мг/мл концентрацияларында " Тасшөп жебірдің құрғақ экстракты" бар сұйық дәрілік түрлер – сироп, суспензиялар және эмульсиялар түріндегі фармацевтикалық композициялардың тәжірибелік үлгілердің *Helicobacter pylori* қатысты бактерияға қарсы әсері бағаланды. Алынған нәтижелер кестеде келтірілген.

Кестеден көріп отырғанымыздай, фармацевтикалық композициялардың барлық зерттелген үлгілері *Helicobacter pylori*-ге қатысты айқын бактерияға қарсы әсер етеді, Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактының ең аз 20мг/мл концентрациясында да тест-штамм өсуінің кешеуілдеу аймақтарының диаметрі 20-30 мм құрайды.

№2 Суспензия Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактының концентрациясына байланысты тест-штамм өсуінің 20-36 мм кідіруін тудырады және дозаға тәуелді әсерін көрсетеді. № 4 Эмульсия сынама-штаммның 24-36 мм өсуін тежейді, Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактының концентрациясына байланысты дозаға тәуелді әсерін көрсетеді. № 3 Суспензия Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактының концентрациясына байланысты тест-штаммның өсуін 25-40 мм кешіктіреді.

5-кесте-Тасшөп жебірдің құрғақ экстракты бар фармацевтикалық композициялардың бактерияға қарсы белсенділігін анықтау нәтижелері

Фармацевтикалық композиция	Штамм	Тежеу аймағы мм			
		20 мг/мл	50 мг/мл	100 мг/мл	150 мг/мл
№ 1 Сироп	<i>Helicobacter pylori</i>	30±1,0	30±0,8	40-тан астам	40-тан астам
№ 2 Суспензия		20±1,9	25±1,2	32±1,0	36±0,5
№ 3 Суспензия		25±1,1	35±0,9	40±0,5	40±0,6
№ 4 Эмульсия		24±1,2	28±1,1	30±1,3	36±1,0
№ 5 Эмульсия		30±1,0	34±1,0	38±1,0	40±0,7

Ескерту: ± SD – стандартты ауытқу.

№ 1 Сироп және № 5 эмульсия *Helicobacter pylori*-ге қатысты жоғары ингибиторлық белсенділікке ие, өйткені Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактының ұқсас концентрациясында тест штаммының өсуі екеуінде де сәйкес 30-дан 40 мм-ге дейін кешіктіріледі. Соған қарамастан № 5 эмульсия дозаға тәуелді әсерге ие.

Қорытынды

1. Сонымен дипломдық жұмысты қорытындылай келгенде біз бірінші кезекте хеликобактер пилори туралы теориялық мәліметтер келтірдік және қазіргі кезде медицинада қолданылатын емдеу терепияларына тоқталдық. Ал екінші кезекте дәрілік препараттың таптырмас шикізат көзі ретінде Тасшөп жебірге жан-жақты сипаттама бердік.

2. Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактсы бар сұйық дәрілік түрлер – сироп, суспензиялар мен эмульсиялар түріндегі фармацевтикалық композициялар *Helicobacter pylori*-ге қатысты әртүрлі концентрацияларда айқын бактерияға қарсы белсенділік көрсететіндігі анықталды.

3. *Helicobacter pylori*-ге қарсы жоғары белсенділікті № 1 сиропты және № 5 эмульсияны Тасшөп жебірдің құрғақ экстрактыларында екендігі және екі сұйық формада бірдей бактерияға қарсы әсер көрсететіндігі тәжірибие жүзінде дәледенді.

Пайданылған әдебиеттер тізімі

1. J. A. Abrams, T. C. Wang, Аденокарцинома және басқа асқазан ісіктері, M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt (Eds.), Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnostics/Management, 9 б., Elsevier Saunders Philadelphia, 2010 ж.
2. Шистосомалар, бауыр трематодтары және *Helicobacter pylori*. Адам үшін канцерогенді қауіптерді бағалау бойынша МАИР жұмыс тобы. Лион, 7-14 маусым 1994 жыл. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61:1-241.
3. Меграуд Ф. *Helicobacter pylori* антибиотиктерге төзімділігі мәселесі: висмут негізіндегі төрт реттік терапияның оралуы, Therap. Adv. Gastroenterol. 5(2012) 103-109.
4. Винк М. Фитопрепараттар мен өсімдіктердің қайталама метаболиттерінің әсер ету әдістері // дәрілік заттар (Базель). – 2015. - 2(3) т. – 251-286 б.
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. – Басылым 2. - Астана, 2009. – 802 б.
6. КСРО Мемлекеттік фармакопеясы. - XI т., б. 2., - М., 1990. - 60 б.
7. Мемлекеттік Фармакопея қысқартылған: 3 т. / "Дәрілік заттар сапасының Украина ғылыми фармакопея орталығы" мемлекеттік кәсіпорны. — 2-ші б.- Харьков: "Дәрілік заттар сапасының Украина ғылыми фармакопеялық орталығы" мемлекеттік кәсіпорны, 2014. - 3 т. - 487-490 б.
8. Британдық фармакопея, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды реттеу агенттігі Комиссиясының Хатшылығы, 2015.
9. ДЗ-002826/07 30.10.2017 ж. бастап; ФСП 42-2627-08 "Тасшөп сұйық субстанция экстрактсы" ААҚ "Фармстандарт–Томскхимфарм" // Кіріспе.29.12.2008.–2008 ж.,-14 б.
10. Дәрілік заттардың мемлекеттік реестрі. 1 т.: Типтік клиникалық және фармакологиялық мақалалар ресми басылым (25.04.2012 ж. жағдай бойынша). – 2012 ж.
11. Машковский, М. Д. Дәрі-дәрмектер. 15-ші басылым., өнде., жөнде. және толық – М.:
12. Шәріпбаев Н. Малдың тыныс алу мүшелерінің ауруларын емдеу үшін қолданылатын дәрілік өсімдіктер // Тас шөп- "Қайнар", 1988. Б.156. (Пайдалы өсімдіктерді мал дәрігерлігінде қолдану). 5700 таралым. ISBN 5 - 629 -00074 - 5.
13. КСРО флорасы: 30 т./ ред. Комарова. В.Л - М. - Л., 1934-1964
14. Маевский, П. Ф. Ресейдің еуропалық бөлігінің орта аймағының флорасы / П. Ф. Маевский. – 10-шы басылым., жөнде. және толық. – М., 2006. – 600б.
15. КСРО Мемлекеттік фармакопеясы. - XI т., б. 2., - М., 1990. - 338б.
16. Тасшөп шөптерінің эфир майларының құрамы / С.В. Сур [және т. б.] // Химикофармацевтикалық журнал, - 1988 - №11. -1361-1366б.
17. <http://www.cnshb.ru/AKDiL/0019/base/RT/000312.shtm>
18. Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі - М. - 2000. -1202б.
19. Куркин, В.Л. Фармакогнозия. - Самара. - 2004.- 1180б.
20. Кьосев, П. А. Дәрілік өсімдіктердің толық анықтамалығы / Кьосев П.А.-М.; "Эксмо" баспасы, 2004. - 882-885б.

21. Машковский, М. Д. Дәрі-дәрмектер: 2 том / Машковский М.Д.,-15-ші басылым.- өңдел., жөндел. және толық. - М. : Новая Волна, Бас. Умеренков, 2008.- 1200б.
- Тасшөп жебір (*Thymus serpyllum* L.) және қарапайым тасшөп (*Thymus vulgaris* L.): ботаникалық сипаттамасы және фармакологиялық қасиеттері (әдебиет жин) / Гарник Т.П. [және т. б.] // Украина мыс альманахы.-2009. - 12т. - №5. 215-218б.
22. Ismail Н. Жедел бронхитке арналған Бронхипрет (бронх). / Н. Ismail, Н. Willer, Н. Shteidl // Қазіргі педиатрия. - 2008. - №3 (18). - 1-10б.
23. Бубенчиков, А.А. Орталық Черноземья тасшөптерінің эфир майларының микробқа қарсы белсенділігі / Бубенчиков А. А., Сухомлинов Ю. А. / / Фитонцидтер. Бактериялық өсімдік аурулары // Конференция материалдары. - 1990. – Киев-Львов. - 1б. - 19-20 б.
24. Ресейдің жабайы пайдалы өсімдіктері-Санкт-Петербург, 2001.- 663б.
25. Зарубина Л.А. Сібір тасшөптерінің эфир майларының микробқа қарсы қасиеттері / Зарубина Л. А.Зарубина, Тихонов В. Н. /Фитонцидтер.Бактериялық өсімдік аурулары: конференция материалдары.-1990.-Киев-Львов. - 1б. - .20б.
26. Өсімдік тектес хинондар арасында микробқа қарсы құралдарды іздеу перспективалары / Вичканова С.А., Изосимова С.Б., Адгина С.В., Шипулина Л.Д. // өсім. ресурстар. - 1979. - 15 т. - 2б. - 167-177 б.
27. Жүйелі фитотерапия / Кисличенко В.С.[және т.б.]. - Харьков; НФаУ баспасы: Алтын беттер, 2008. -36-46б.
28. Сібір флорасының эфир майы өсімдіктері-микробқа қарсы құралдардың көздері / Калинкина Г.И. [және т.б.] // КСРО дәрілік флорасының Ресурстық және фитохимиялық зерттеулері: ғылыми еңбектер. - М. - 1991. - 29т.- 89-93б.
29. Пат. 2150283. Ресей Федерациясы, МПК А61 К 35/78. Псориазды емдеуге арналған құрал / Колосовский Э.Д., Никитин А.Ф., Котрехова Л.П.; өтінім берушілер мен патент иеленушілер Колосовский Э. Д., Никитин А. Ф., Котрехова Л.П. - № 98122250/14; өтініш. 10.12.1998; басыл. 10.06.2000 ж.-6б.
30. КСРО өсімдік ресурстары: гүлді өсімдіктер, олардың химиялық құрамы, қолданылуы; Нирригидасеae –Lobeliaceae тұқымдасы. – СПб: Ғылым. – 1991.– 200б.
31. Носаль, М. А. Дәрілік өсімдіктер және оларды халық арасында қолдану әдістері /Носаль М.А., Носаль И.И.,- М.: Профидат, 1993. -125-127б.
32. Қазіргі заманғы фитотерапия: аудар. болг. / ред. Петкова.В. - София: Медицина және дене шынықтыру, 1988. - 239-241б.
33. Лазебный, А. Емдік өсімдіктер.- Құдайдың сыйы / Лазебный А., Донецк: ПКФ "БАО", 2006. - 544б.
34. Шөппен емдеу энциклопедиясы / Нестеровская А.Ю., [және т. б.] – М.: КРОН-ПРЕСС, 1998.8. – 736б.
35. Дәрілік өсімдіктер кітапханасы / құраст . Зимин В.М. - 1т.- Санкт-Петербург "Дорваль" АҚ, 1993. - 266б.
36. <http://www.xn--24-6kct3an.xn--p1ai/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2>

<https://tim'yan.polzuchij.html>

37. Алаева, Н.А. Сұйық тасшөп сығындысын өндіруде шикізатты ұтымды пайдалану / Н.А. Алаева // фармация мен эксперименттік медицинаның өзекті мәселелері: Тез. докл. ғылыми. конф. Пятигорск фармац. жас ғалымдар мен мамандар. ин-та. - Пятигорск, 1985 –41б.

38. Зыкова, Н. А.Тасшөп шөптерінің жаңа экстракциялық препаратын жасау және дамыту: реферат. дис. канд. фарм. ғылым: 15.00.01 / Н.А. Зыкова. - Пятигорск.-1990. – 22 б.

39. Назаров, Б.В. Тасшөптің белсенді заттарын алу процесін зерттеу: реферат. дисс.канд. фармац. ғылым / Б.В. Назаров. – Тарту. - 1963. – 23 б.Сұйық тасшөп сығындысының технологиясы мен талдауын оңтайландыру

40. Беликов В.Г. [және т. б.] / / "Дәстүрлі медицина: теориялық және практикалық аспектілер. - 1б. – 1996. – 66б.

41. Алаева-Зыкова, Н.А. Сұйық тасшөп сығындысының ресурс үнемдеу технологиясын әзірлеу / Н.А. Алаева-Зыкова, Ю.г. Пшуков // Фармация. – 1989. - №5. – 22-25б.

42. Маркова О.М. Шикізат пен тасшөптің дәрілік түрлерін стандарттау үшін оптикалық және хроматографиялық әдістерді қолдану: реферат. дис.канд. фармацевт. ғылым: 02.00.10; 15.00.02 / Марков О.М. - Пятигорск, 1997. - 19б.

43. Jovanovic A.A., Dordevic V., Zdunic G.M., Savikin K.P., Pljevljakusic D., Bugarski V.M. Thymus serpyllum полифенолдардың ультрадыбыстық экстракциясы және оның антиоксиданттық белсенділігі//Hemijaska industrija. 2016. 70б, № 4. 391-398б.

44. ФСП 42-2627-08 "Сусымалы Тасшөп сұйық субстанция" ААҚ "Фармстандарт-Томскхимфарм"//бас. 29.12.2008. М., 2008. 14б

45. Литусов Н.В. Хеликобактериялар. Суретті оқу құралы. - Екатеринбург: УГМУ баспасы, 2017. - 17б.

46. Саратов ғылыми-медициналық журналы. 2016. 12т., № 1. МИКРОБИОЛОГИЯ

47. https://gastroscan.ru/literature/authors/4606?bitrix_include_areas=Y#01

48. Лапина Т. Л. тұрақты шығарылымдар " РМЖ " №7 04.04.1998 2б.

49. Машковский М.Д. Дәрілік заттар. 15-ші басылым. М.: "Издательство Новая Волна" ЖШҚ, 2005. 777б.

50. Papastergiou V., Georgopoulos S.D., Karatapanis S. Helicobacter pylori инфекциясын емдеу: өткен, қазіргі және болашақ//World J. Gastrointest. Патолофизиол. 2014. № 5. 392-399б.

51. патент RU 2274467 С2 Колосовский Э.Д., Радченко В.Г., Шабров А. В., Рубцова Н. В., Радченко Д.В.; өтініш. 19.07.2004; басыл. 20.04.2006