

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему «**Фармакогностическое изучение видов рода *Allium* флоры Казахстана и перспективы их использования**» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация» **Кадырбаевой Гульнары Мухаметовна**

**Актуальность темы исследования.** В рамках реализации Национального проекта «Здоровая нация» на 2021-2025 годы, основной задачей отечественной фармацевтической промышленности является импортозамещение, которое заключается в разработке и создании отечественных лекарственных средств полного цикла производства в стране и доведение доли отечественной фармацевтической продукции с 17 % до 50%.

В рамках реализации Комплексного плана развития фармацевтической промышленности на 2020-2025 годы вопрос организации производства лекарственных препаратов с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан, получил статус государственного приоритета.

Поиск перспективных лекарственных растений как источников биологически активных веществ и разработка растительных фармацевтических субстанций на их основе является актуальным.

В этом отношении особый интерес представляют растения рода *Allium*, произрастающие на территории Республики Казахстан, являющиеся ценными источниками биологически активных соединений, многие виды которых издавна применяются в народной медицине в качестве мочегонных, кровоостанавливающих, противовоспалительных, бактерицидных средств. Исходя из вышеизложенного фармакогностическое изучение некоторых растений рода *Allium* флоры Казахстана и исследование фармакологической активности является перспективным.

**Цель исследования:** фармакогностическое изучение лука молочноцветного (*Allium galanthum*), лука туркестанского (*Allium turkestanicum*) и перспективы создания на их основе растительных фармацевтических субстанций.

### **Задачи исследования:**

Установить диагностические морфолого-анатомические признаки ЛРС лука молочноцветного и лука туркестанского;

Провести комплексное фитохимическое изучение ЛРС лука молочноцветного (*Allium galanthum*) и лука туркестанского (*Allium turkestanicum*) и установить основные группы биологически активных соединений;

Провести стандартизацию сырья лука молочноцветного и лука туркестанского в соответствии с фармакопейными требованиями;

Разработать оптимальную технологию экстрактов на основе лука молочноцветного и лука туркестанского, провести стандартизацию полученных экстрактов;

Изучить профиль биологической активности полученных экстрактов;

**Объекты исследования:** листья и луковицы лука молочноцветного (*Allium galanthum*), луковицы лука туркестанского (*Allium turkestanicum*) и экстракты на их основе.

**Методы исследования:** макроскопический, микроскопический, фитохимический, товароведческий, физико-химический, микробиологический, статистические методы.

**Научная новизна:**

Впервые:

- выявлены диагностические морфолого-анатомические признаки ЛРС *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum* в результате сравнительного морфолого-анатомического исследования, позволяющие проводить идентификацию исследуемых видов;

- проведено сравнительное фитохимическое изучение лука молочноцветного и лука туркестанского с помощью современных физико-химических методов (ВЭЖХ-МС, ГХ-МС); данные исследования позволили установить значения продуктов первичного и вторичного обмена, элементного состава для идентификации. В анализах ВЭЖХ-ESI-QTOF-MS/MS обнаружено до 17 основных компонентов, из которых идентифицировано 15 веществ, относящихся к различным классам природных соединений: простые органические кислоты, флавоноиды и их гликозиды, которые составляют основную группу метаболитов в тестируемых экстрактах. Установлено, что растения *Allium galanthum*, *Allium turkestanicum* и характеризуются вариабельностью флавоноидных соединений. Общими для исследуемого рода являются тринадцать флавоноидов их гликозидов. Идентифицированные вещества являются химическими маркерами исследуемых растений и использованы при стандартизации. Экстракты диэтилового эфира, проанализированы с использованием ГХ-МС и идентифицированы 25, 22 и 17 летучих соединений в листьях и луковицах *A. galanthum* и луковицах *A. turkestanicum* соответственно.

- проведены скрининговые фармакологические исследования изучаемых растений рода *Allium*. Выявлено, что все изученные виды обладают низкой токсичностью и определенным уровнем биологической активности: антимикробной, антиоксидантной, тирозиназной и являются перспективными для внедрения в медицинскую практику, в качестве источников сырья: листья и луковицы *Allium galanthum* и луковицы *Allium turkestanicum*.

Приоритет проведенных исследований защищен патентом РК на полезную модель: «Способ получения экстракта с антимикробным и антиоксидантным активностями из растения *Allium galanthum*» (патент № 7156).

**Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:**

- Результаты комплексного фармакогностического исследования ЛРС лука молочноцветного (*Allium galanthum*) и лука туркестанского (*Allium*

*turkestanicum*): фитохимического, морфолого-анатомического, испытаний для разработки подходов к стандартизации;

- Результаты экспериментального обоснования разработки оптимальной технологии получения растительных фармацевтических субстанций на основе ЛРС лука молочнокветного и лука туркестанского с противомикробной, антиоксидантной и тирозиназной активностями.

**Практическая значимость исследования.** Технология сбора, заготовки и хранения луковиц и листьев *Allium galanthum* и луковиц *Allium turkestanicum* внедрена ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Казахстан.

Разработаны спецификация качества луковиц и листьев *Allium galanthum* и луковиц *Allium turkestanicum*, на основании которых разработан проект нормативной документации на лекарственное растительное сырье: «Листья лука молочнокветного», «Луковицы лука молочнокветного», «Луковицы лука туркестанского».

Разработана технология производственного процесса опытно-промышленных серий экстрактов из растительного лекарственного сырья листьев и луковиц лука молочнокветного и лука туркестанского на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум».

Разработана технология культивирования изучаемых растений в соответствии с принципами стандарта GACP «Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin» (Надлежащая практика выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения).

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационного исследования, применяются в научно-учебном процессе Люблинского медицинского университета (департамент фармакогнозии) и кафедрах Школы фармации Казахского национального медицинского университета.

Обосновано применение ЛРС «Листья лука молочнокветного», «Луковицы лука молочнокветного», «Луковицы лука туркестанского» в медицинскую практику в качестве антимикробных, антиоксидантных средств.

**Личный вклад автора.** Все результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно, что свидетельствует о личном вкладе соискателя в науку в области фармации.

Достоверность результатов, основных положений, выносимых на защиту, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе обоснована значительным объемом экспериментального материала, полностью подтверждаются результатами собственных исследований, проведенных в лабораторных и производственных условиях, с использованием современных приборов и точных методов измерений, а также сопоставлением с литературными данными.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах международных научно-практических конференций: Международной научно-практической конференции «Современные методы коррекции угревой болезни и других проблем кожи в косметологической практике» (г. Харьков, Украина, 2018 г.); VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в

здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2018 г.); VII научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике» (г. Алматы, Казахстан, 2018 г.); IV Международной научно-практической конференции «Глобальная наука и инновация 2019: Центральная Азия» (г. Астана, Казахстан, 2019 г.); XIV международной научно-практической конференции «Годы развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» (г. Душанбе, Таджикистан, 2019 г.); VIII международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике» (г. Алматы, Казахстан, 2019 г.); Международной конференции «Современная наука. Управление и стандарты научных исследований» (Прага, Чехия, 2020 г.).

**Сведения о публикациях.** По результатам исследований опубликованы 14 научных работ, в том числе: статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection - 1; статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан – 4; статьи и тезисы в сборниках Международных научно-практических конференциях (Российская Федерация, Чехия, Украина, Казахстан) – 7; статьи в международных журналах (Россия) – 1; патенты на полезную модель – 1.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 38 таблицы, 66 рисунка, 15 приложений. Данная работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, списка литературы состоящей из 212 источников.

**Заключение.** Диссертационная работа посвящена фармакогностическому изучению, стандартизации сырья лука туркестанского и лука молочнокветного, оптимальной технологии получения экстрактов и изучению профиля их биологической активности.

Оценка перспективности изучения отечественных видов растений рода *Allium* показала, что лук туркестанский и лук молочнокветный представляет научный и практический интерес как возобновляемый источник растительного сырья для получения растительных субстанций.

Установлены диагностические анатомо-морфологические признаки, позволяющие идентифицировать ЛРС лука туркестанского и лука молочнокветного. Определены показатели идентификации луковиц лука туркестанского, луковиц и листьев лука молочнокветного по показателям: А. макроскопия, В. микроскопия.

Анализ ВЭЖХ-ESI-QTOF-MS/MS позволил предварительно идентифицировать основные сигналы, записанные в полученных хроматограммах. Флавоноиды и их гликозиды составляют основную группу метаболитов в сырье лука туркестанского (луковицы) и лука молочнокветного (листья, листья).

Установлены показатели качества на сырье лука туркестанского (луковицы) и лука молочнокветного (листья, листья) и их критерий

приемлемости, проведена стандартизация лука туркестанского (луковицы) и лука молочноцветного (листья, листья) в соответствии с требованиями ГФ РК. Разработана спецификация качества на «Лука туркестанского луковицы», «Лука молочноцветного луковицы», «Лука молочноцветного листья».

В результате долгосрочных испытаний стабильности сырья установлен срок годности 24 мес. при температуре  $25 \pm 2$  °С и относительной влажности  $60 \pm 5$  %.

Было установлено, что проанализированные экстракты неполярного диэтилового эфира проявляют более сильную биологическую активность по сравнению с водными и водно-этаноловым экстрактами различного соотношения. Первые экстракты оказались сильными противомикробными агентами не только против испытуемых грамположительных бактерий, но и ингибировали рост нескольких штаммов грамотрицательных бактерий и дрожжей, возможно, из-за присутствия 16-гептриакоктанона (пальмитона) и 1-триакоктанола среди других компонентов экстрактов.

Присутствие флавоноидов, насыщенных кислородом длинноцепочечных алканов и алкохолов, безусловно, влияло на повышенный антирадикальный потенциал экстрактов. Также было доказано, что экстракты диэтилового эфира луковицы АГ ингибируют мышиную тирозиназу до 54 % ее активности, что может подтвердить ее многообещающие отбеливающие свойства.

Подтвержденные антирадикальные свойства тестируемых экстрактов при добавлении в косметику могут проявлять успокаивающие свойства против негативного воздействия стрессоров окружающей среды, которые влияют на функцию кожи и приводят к увеличению генерации активных форм кислорода. Наконец, антимикробный потенциал тестируемых образцов будет важен для сохранения фармацевтической продукции, а также для ингибирования развития бактериальных инфекций на поверхности кожи, подверженной раздражению и акне.

В заключение, описанные в настоящем описании результаты проведенного обследования убедительно подтверждают применение экстрактов *A. turkestanicum* и *A. galanthum* в фармацевтической промышленности