

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему: **«Экспериментальное обоснование применения нового лекарственного препарата в офтальмологии»**, на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10103-«Медицина» **Абуовой Жанар Болатбековны**

### **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.

В настоящее время в стране зарегистрировано 225 из 7546 препаратов для лечения заболеваний глаз, которые производятся 47 фармацевтическими компаниями разных стран. Номенклатура выпускаемых промышленным способом офтальмологических препаратов очень широка и представлена 48 активными веществами.

В клинической практике часто встречаются инфекции кожи век, конъюнктивы и слезных органов. Противоинфекционные препараты, используемые для лечения глазных инфекций (S01A), составляют 24,89% (56) всех зарегистрированных офтальмологических препаратов, из которых 46 являются рецептурными препаратами.

В последние годы синдром сухого глаза является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Эта патология встречается у 18-67% взрослых людей во всем мире. Синдром сухого глаза развивается по двум основным механизмам: снижение продукции и повышенное испарение слезной жидкости. В основе патогенеза этого заболевания лежит нарушение стабильности слезной пленки. Проблема диагностики и лечения больных с синдромом сухого глаза на протяжении многих лет приобретает все большую актуальность. Дестабилизация слезной пленки приводит к каскаду патологических изменений, в том числе воспалению, в результате которого вырабатываются провоспалительные цитокины.

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

В этом отношении особый интерес представляет растение сафлора (*Carthamus Tinctorius L.*), произрастающее на территории Республики Казахстан, являющееся ценным источником биологически активных соединений, многие виды которого применяются в народной медицине и пищевой промышленности. В результате фитохимических исследований выявлено 85 комплексов. В составе которых содержится очень большое количество линолевой кислоты — 63,7 %, трикозана — 93 % и витамина Е — 3,3 %.

Исходя из вышеизложенного, фармацевтическая разработка и фармакологическое изучение лекарственных средств из экстракта сафлоры в офтальмологии является перспективным.

**Цель исследования:** Экспериментальное исследование применения офтальмологических лекарственных форм экстракта сафлоры.

**Задачи исследования:**

1) фармацевтическое изготовление офтальмологических лекарственных форм на основе экстракта сафлоры

2) экспериментальное определение безопасности и токсичности лекарственных форм для глаз на основе экстракта сафлоры

3) исследование антибактериальной активности офтальмологических лекарственных форм экстракта сафлоры *in vitro*

4) определение фармакологического действия офтальмологических лекарственных форм экстракта сафлоры

**Объекты исследования:** объектом исследования данной диссертационной работы являются 92 кролика породы «Шиншилла» весом 2500-3500 грамм, без внешних признаков заболевания.

**Методы исследования:** фармацевтические, микробиологические, фармакологические, офтальмологические, иммунологические и статистические методы.

**Научная новизна:** По результатам научной работы получены 2 патента Республики Казахстан на полезную модель: 1. Способ получения глазных капель из семян сафлоры красильной (*Carthamus Tinctorius L.*) (Патент № 6168 от 25.06.2021 г.); 2. Способ получения глазной эмульсии из цветков сафлоры (*Carthamus Tinctorius L.*) (16.09.2022 Патент № 7448). Подана заявка на выдачу патента на изобретение: Устройство для иммобилизации лабораторных кроликов со специальным блоком для фиксации ушей Рег. заявка № 2022/0488.1 от 10.08.2022. Также получены следующие авторские свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом:

- Анализ уровня интерлейкинов при моделировании синдрома «сухого глаза» экспериментальных животных после лечения новым инновационным препаратом из сафлоры (*Carthamus tinctorius L.*) №26659 от 31.05.2022.

- Исследование антимикробного действия глазной эмульсии на основе цветков сафлоры красильной (*Carthamus tinctorius* L.) №29057 от 27.09.2022;

- Определение компонентного состава глазной эмульсии из экстракта сафлоры № 29058 от 27.09.2022 г.;

- Гистоморфологические особенности глаз лабораторных животных после нанесения глазной эмульсии из экстракта сафлоры № 29397 от 10.12.2022.

- Изучение показателей внутриглазного давления после применения разработанных лекарственных форм на основе экстракта сафлоры (*Carthamus tinctorius* L) Авторское свидетельство № 29589 от 20.10.2022.

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

- фармацевтическая подготовка лекарственных средств для глаз на основе СО<sub>2</sub>-экстракта сафлоры

- обоснование эффективности антимикробного лечения синдрома сухого глаза фармакологическими исследованиями.

**Практическая значимость исследования:** Значительный вклад диссертационной работы в науку был подтвержден внедрением полученных результатов в производство и учебный процесс с точки зрения возможности практического применения: достоверность результатов внедрена в производство, предложенное АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» и на кафедрах фармакологии и офтальмологии МГУ им. М.В. Ломоносова. А также внедрение в образовательный процесс кафедры клинической фармакологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

**Заключение.**

1. Компоненты офтальмологических лекарственных форм с экстрактами сафлоры физически и химически совместимы. На основе жирового экстракта, полученного методом докритической СО<sub>2</sub>-экстракции, изготовлено 5 различных моделей глазной мази, разработаны оптимальный состав, технологический процесс и аппаратная конструкция. Антимикробную активность глазной мази изучали серийным методом в лаборатории АО «Научный центр противоинфекционных препаратов». Впервые составлен состав и технологический процесс глазных капель на основе СО<sub>2</sub> - экстракта семян сафлоры в сверхкритических условиях (17 МПа, 31°С, 60 мин). Изучен показатель качества полученного препарата согласно требованиям МФ, ЭФ РК и доказано его соответствие. Установлено, что экстракт содержит большое количество витаминов А, Е. Проведено технико-экономическое обоснование глазных капель.

2. Изучение компонентного состава СО<sub>2</sub>-экстракта сафлоры (*Carthamus tinctorius* L.) проводили методом газовой хроматографии (КР МФ И, т.1, 2.2.28) с масс-спектрометрическим методом детектирования (Agilent 7890A/5975C). ), в результате чего линолевая кислота (63,7%), трикозан (93%)

и другие. Установлено, что существуют биологически активные вещества. Доказано, что линолевая кислота обладает высокоэффективным свойством при синдроме сухого глаза.

3. В ходе эксперимента установлено, что полученные офтальмологические препараты не оказывали цитотоксического действия *in vitro* и не проявляли местного аллергического действия на кроликов и не оказывали токсического действия *in vivo*. Внутриглазное давление у экспериментальных животных после применения глазной мази, глазных капель и глазной эмульсии во внутригрупповом анализе Фридмана с поправкой Бонферрони составили  $p=0,453$ ;  $p=0,370$  и  $p=0,577$  показали статистически незначимые различия.

Медианное значение в группе после глазных капель с наночастицами серебра были изменения от 0 до 1 часа статически значимы 20 (19-21) и 21 (21-22) (критерий Фридмана,  $p=0,01$ ), в группе после применения глазных капель с наночастицами золота – различия между глазными давлениями были статистически значимы от 0 и до 24 часа 21 (20-21) и 23 (22-24) (критерий Фридмана,  $p<0,001$ ) соответственно, от 0 до 6 часов составила 23 (22-24) (критерий Фридмана,  $p=0,06$ ).

4. В результате изучения противомикробного действия методами дисковой диффузии и серийных разведений действие эмульсии для глаз *in vitro* оказалось самым высоким среди 5 видов глазных препаратов.

5. При сравнении показателей групп Препарата и Катионорма обнаружилось более высокие медианные значения по показателям «Суммарная слезопродукция» и «Стабильность слезной пленки», а также более низкие по «Прокрашиванию эпителия глазной поверхности раствором лиссаминового зеленого по шкале vanBijsterveld» в группе Препарата, но статистически значимые различия были только на 7, 14 и 21-дни по показателю «Суммарная слезопродукция» (критерий Манна-Уитни,  $p=0,036$ ;  $p=0,0362$  и  $p=0,015$ ; соответственно).

При анализе продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в слезной жидкости животных с моделью ССГ на фоне снижения слезопродукции, несмотря на пониженный уровень данного показателя в 1,12 раза при терапии глазной эмульсии достоверных различий в сравнении с контрольной группой животных не выявлено. А у животных с моделью ССГ на фоне дисфункции мейбомиевых желез при терапии глазной эмульсией уровень продукции ИЛ-10 был достоверно ниже ( $P = 0,02$ ) в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой животных.

Результаты исследования показали значимые различия в уровне продукции хемокина ИЛ-8 у животных с ССГ и при терапии препаратом «Катионорм» и глазной эмульсией, как у животных с моделью ССГ на фоне снижения слезопродукции, так и в группе животных с моделью ССГ на фоне дисфункции мейбомиевых желез (таблица 1 или рисунок 1,2). Так, у животных с ССГ на фоне снижения слезопродукции уровень продукции ИЛ-8 составил

10,03 пг/мл, что превышает уровень данного показателя в сравнении с контрольной группой животных в 1,5 раза ( $P = 0,007$ ). А при терапии глазной эмульсией у животных с моделью ССГ на фоне снижения слезопродукции уровень ИЛ-8 был достоверно ниже ( $P = 0,03$ ) в 2,4 раза по сравнению с контрольными животными, а также в 3,6 раза ниже по сравнению с группой животных с подтвержденным ССГ ( $P < 0,0001$ ). Похожая картина наблюдалась и в группе животных с моделью ССГ на фоне дисфункции мейбомиевых желез, где так же отмечалось достоверное ( $P = 0,0005$ ) повышение ИЛ-8 у животных с подтвержденным ССГ в 1,6 раза и достоверное понижение ( $P = 0,02$ ) в 2,4 раза данного показателя при терапии глазной эмульсией по сравнению с контролем. Терапия препаратом «Катионорм» также приводила к снижению ИЛ-8 как у животных с ССГ на фоне снижения слезопродукции, так и на фоне дисфункции мейбомиевых желез, но не по сравнению с контролем, а в сравнении с животными с подтвержденным ССГ ( $P = 0,001$ ).

**Личный вклад автора.** Все результаты диссертационной работы получены автором самостоятельно, что свидетельствует о личном вкладе исследователя в науку в области офтальмофармакологии.

Правильность сформулированных в диссертации результатов, основных правил, подлежащих защите, выводов и заключений, полностью подтверждается результатами собственных исследований, основанных на большом количестве экспериментальных материалов, в лабораторных и производственных условиях, с применением современных приборов. и точных методов измерения, а также путем сравнения их с литературными данными.

#### **Апробация работы.**

Основные правила ведения диссертационной работы описаны и опубликованы в материалах международных научно-практических конференций: X Всеукраинская научно-практическая конференция с участием международных специалистов в области клинической фармакологии. Винница, Украина, 7-8 ноября 2019 г.; VIII научно-практическая конференция с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» памяти К.А.Абдуллина. 11 ноября 2019 г.; III Центральноазиатский Конгресс «Современное состояние клинической фармакологии и перспективы развития» Бишкек, Кыргызстан, 28-29 октября 2021 г.

#### **Сведения о публикациях.**

По результатам исследований опубликовано 23 научные работы, в том числе 1 статья в международном рецензируемом научном журнале, включенном в базы данных Scopus (52 перцентиль) и Web of Science Core Collection; 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки РК; 8 статей и тезисов в сборниках международных конференций (Российская Федерация, Украина, Казахстан); Получено 2 монографии, 2 патента на полезную модель, положительные

результаты на 1 патент на изобретение, 5 авторских свидетельств о внесении сведений в Государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

**Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа включает в себя 124 страницы машинного текста, 45 таблиц, 31 рисунка, списка литературы из 157 источников, а также 17 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, собственных результатов исследований, заключения и выводов.