

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему
«Фармакогностический анализ и технологические аспекты интродукции шафрана алатауского (*Crocus alatavicus* L.)» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности
6D074800 – Технология фармацевтического производства
Алламбергеновой Зои Бакбергенқызы

Актуальность темы исследования. На современном этапе развития фармацевтической промышленности одной из ее актуальных задач является создание и внедрение импортозамещающих лекарственных средств, в том числе препаратов растительного происхождения. Производство конкурентоспособных лекарственных средств будет способствовать успешному выполнению «Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы» и позволит обеспечить национальную лекарственную безопасность Республики Казахстан.

Укрепление здоровья населения является приоритетным направлением в рамках осуществления национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация». Несмотря на огромный потенциал и довольно высокие темпы роста отечественной фармацевтической промышленности по-прежнему прослеживается импортозависимость, доля лекарственных средств отечественного производства не более 20 %, тогда как поручение Главы государства – до 2025 года доведение доля отечественной лекарственной продукции до 50 %.

Организация производства препаратов с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан, будет способствовать совершенствованию лекарственного обеспечения населения, решению актуальных проблем здравоохранения в плане профилактики и лечения различных заболеваний.

Для обеспечения устойчивой сырьевой базы фитохимического производства и стабильного качества лекарственного растительного сырья необходимо внедрение культивирования лекарственных растений с соблюдением требований «Надлежащей практики культивирования и сбора сырья растительного происхождения» (GACP).

В этом отношении особый интерес представляет растение *Crocus alatavicus* рода *Crocus* L, произрастающее на территории Казахстана, являющееся ценным источником биологически активных веществ и широко используемое в этнофармации и народной медицине в качестве антибактериального, противовоспалительного, сердечно-сосудистого, седативного и повышающего потенцию средства. Следует отметить, что растение рода *Crocus* L, издревне применялось как пряность, и на протяжении почти четырех тысячелетий использовалось для лечения более по 90 медицинским показаниям. Пищевые и лечебные свойства растений упоминались Гомером («Илиада», книги IX и XII), Вергилием (Грузинский,

IV, 182), Гиппократом, Плинием ("Естественная история", XXI, VI), Овидием ("Метаморфозы") и в ветхозаветной "Песне Соломона». В Древнем Египте, первым документом, свидетельствующим об использовании *Crocus sativus*, был "Папирус Эберса" XV века до н.э.

Расширение номенклатуры источников растительного сырья, разработка фитосубстанций и современных препаратов из лекарственного сырья является перспективным направлением фармацевтических исследований.

Организация производства полного цикла в рамках требований надлежащих практик GACP и GMP обеспечит качество и безопасность растительных лекарственных средств, увеличит их конкурентоспособность и возможность выхода на внешние рынки, в том числе в рамках ЕАЭС.

Таким образом, фармакогностическое изучение и разработка технологии интродукции *Crocus alatavicus* в соответствии с требованиями GACP для создания в перспективе растительных лекарственных препаратов имеет научное и практическое значение.

Цель исследования: комплексное фармакогностическое изучение и разработка технологии интродукции *Crocus alatavicus* для производства полного цикла растительных субстанций фармакопейного качества.

Задачи исследования: для достижения поставленной цели следовало решить следующие задачи:

- провести фармакогностический анализ и стандартизацию растительного сырья *Crocus alatavicus*;
- изучить профиль биологической активности и безопасности сырья *Crocus alatavicus*;
- разработать технологию интродукции и заготовки сырья *Crocus alatavicus* в соответствии с требованиями GACP;
- провести сравнительный анализ биометрических показателей и химического состава дикорастущего и интродуцированного видов *Crocus alatavicus*;
- провести технико-экономическое обоснование интродукции растений *Crocus alatavicus*.

Объекты исследования: растительное сырье шафран алатауский (*Crocus alatavicus*).

Методы исследования: фармакопейные, фармакогностические, физические, физико-химические, биологические, статистические и натурализация.

Научная новизна

Впервые:

- определены диагностические морфолого-анатомические признаки растительного сырья *Crocus alatavicus*, позволяющие проводить идентификацию в рамках фармакопейных требований;
- проведено исследование химического состава сырья *Crocus alatavicus* современными физико-химическими методами (ВЭЖХ-МС, ЯМР-МС и ГХ-МС) на наличие содержания биологически активных веществ, продуктов первичного и вторичного метаболита изучаемого растения. Методом ВЭЖХ-

ESI-QTOF-МС выявлено присутствие 22 соединений, таких как флавоноиды (кемпферол и его производные, кверцитин, рутозид, астрагалин, никотифлорин, акацетин), органические кислоты (глюконовая, яблочная, лимонная и карбоксиванильная кислоты), антрахинон (эндокроцин), монотерпеноиды (ДН-крокусатин F, крокусатин F). Установлено, что производные кемпферола составляют 96,5% из всех идентифицированных флавоноидов. Идентифицированы 3 каротиноидов (кроцин, β -каротин, зеаксантин) и 7 монотерпеноидов (β -изофорон, 4-оксоизофорон, β -пинен, 1,8-цинеол, 4-оксисафранал, пикрокроцин, сафранал). Методом ГХ-МС идентифицированы 13 жирных кислот (миристиновая, пентадекановая, пальмитиновая, пальмитолеиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, арахидоновая, эйкозановая, эйкозеновая, эйкозендиеновая, эйкозотриеновая, линоленовая кислоты), 4 фенольные кислоты (3,5-диметокси-4-оксикоричная, 3,4-диоксикоричная, 3-метокси-4-оксикоричная, 4-оксикоричная кислоты) и 20 аминокислот (глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, аланин, пролин, лейцин, серин, тирозин, аргинин, фенилаланин, глицин, треонин, лизин, валин, изолейцин, триптофан, гистидин, метионин, диаминовалериановая кислота, цистеин, оксалилдиамино-пропионовая кислота). Доминирующие соединения кемпферол и β -каротин представлены как химические маркеры исследуемого объекта и использованы при разработке стандартизации ЛРС *Crocus alatavicus* трава;

- установлена безопасность и профиль биологической активности *Crocus alatavicus*: антибактериальный, противогрибковый, противовирусный и противоопухолевый.

- разработана технология интродукции *Crocus alatavicus* способом семенного размножения по принципам ГАСР. Новизна подтверждена патентом полезной модели №6737 «Способ культивирования шафрана алатауского семенами», зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 09.08.2021 года (Приложение А).

- проведен сравнительный анализ химического состава дикорастущего и интродуцированного *Crocus alatavicus*.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

Результаты комплексного фармакогностического анализа: морфологические и анатомо-диагностические особенности, химический состав и стандартизация сырья *Crocus alatavicus*;

Результаты исследования безопасности и профиль биологической активности сырья *Crocus alatavicus*;

Результаты технологии интродукции *Crocus alatavicus* способом семенного размножения, заготовка сырья в соответствии с принципами ГАСР и технико-экономическое обоснование производства растительной субстанции.

Практическая значимость исследования:

Результаты методов исследования антибактериальной, противогрибковой, противовирусной и противоопухолевой активности *Crocus alataivicus* были внедрены в научно-образовательный процесс кафедры фармацевтической микробиологии Медицинского университета г. Люблин (Польша) (Акт внедрение, Приложение Б);

Результаты фармакогностического изучения сырья *Crocus alataivicus* внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники (Акт внедрение, Приложение В);

Результаты технологии интродукции *Crocus alataivicus* способом размножения из семян в соответствии с принципами стандарта GACP внедрены в ТОО «Фитолеум» (акт внедрения №3, Приложение Г).

Результаты технологии сбора, заготовки и хранения интродуцированного растительного сырья *Crocus alataivicus* в соответствии с принципами стандарта GACP внедрены в ТОО «Фитолеум» (акт внедрения №4, Приложение Д).

Разработана спецификация качества, проект нормативного документа на лекарственное растительное сырье «*Crocus alataivicus* трава» (Приложение Е).

Личный вклад автора. Все результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно, и являются личным вкладом докторанта 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 сертифицированных оборудований и точных методов измерений, а также сопоставлением с литературными данными.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах международных конференций: Международной научно-практической конференции «Современные методы коррекции угревой болезни и других проблем кожи в косметологической практике» (г. Харьков, Украина, 2018 г.); Международная конференция «Phytovalley 2019, Австрийский институт скрининга лекарств GmbH». (г. Инсбрук, Австрия, 2019 г.); IV Международной научно-практической конференции «Глобальная наука и инновация 2019: Центральная Азия» (г. Астана, Казахстан, 2018 г.); XIV международной научно-практической конференции «Годы развития села, туризма и народных ремесел(2019-2021)» (г. Душанбе, Таджикистан, 2019 г.); VIII научно-практической конференции с международным участием «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.); III Международной научно-практической конференции, посвященной памяти

профессора Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений»; IX Международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти профессора Кияшева Даулеткелды Каримовича, проведенной в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова» (г. Алматы, Казахстан, 2020).

Сведения о публикациях

По результатам исследований опубликовано 16 научных работ, в том числе: статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection – 1 (Приложение Ж); статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК - 5; тезисы и статьи на международных научно-практических конференциях (Россия, Украина, Чехия, Таджикистан, Казахстан) - 8; статьи в международных журналах (Россия) - 1; патент на полезную модель – 1 (Приложение И).

Связь задач исследований с планом научных программ
Диссертационная работа выполнена по направлению развития фармацевтической промышленности, реализации Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы, а также в рамках инициативного проекта НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова» «Изучение этнофармацевтической флоры Казахстана» №0115РК0245 от 10.07.2015 г., и внутривузовского научно-технического проекта «Разработка полного цикла производства антисептических средств на основе природного сырья» № 012РК40178 от 04.11.2021.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 29 таблиц, 50 рисунков, список литературы, включающий 159 источников, а также 13 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, трех разделов собственных исследований, выводов и заключения.