

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 *Allium galanthum*, *Allium turkestanicum* и перспективы создания на их основе растительных фармацевтических субстанций.

Задачи исследования:

Установить диагностические морфолого-анатомические признаки *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum*.

Провести комплексное фитохимическое изучение *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum* и установить основные группы биологически активных соединений;

Провести стандартизацию сырья *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum* в соответствии с фармакопейными требованиями;

Разработать оптимальную технологию экстрактов на основе *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum*, провести стандартизацию полученных экстрактов;

Изучить профиль биологической активности полученных экстрактов;

Объекты исследования: листья и луковицы *Allium galanthum*, луковицы *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 молочнокветного 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 *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum*: фитохимического, морфолого-анатомического, испытаний для разработки подходов к стандартизации;

- Результаты экспериментального обоснования разработки оптимальной технологии получения растительных фармацевтических субстанций на основе

Allium galanthum и *Allium turkestanicum* 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.

Разработана технология производственного процесса опытно-промышленных серий экстрактов из растительного лекарственного сырья листьев и луковиц *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum* 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».

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 *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum* в медицинскую практику в качестве антимикробных, антиоксидантных средств.

Личный вклад автора. Все результаты диссертационного исследования получены автором самостоятельно, что свидетельствуют 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. Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 151 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 37 таблиц, 80 рисунков, список литературы, включающий 212 источников, а также 20 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, трех разделов собственных исследований, выводов и заключения.

Заключение. Диссертационная работа посвящена фармакогностическому изучению, стандартизации сырья *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum*, оптимальной технологии получения экстрактов и изучению профиля их биологической активности.

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

Установлены диагностические анатомо-морфологические признаки, позволяющие идентифицировать *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum*. Определены показатели идентификации *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum* 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 *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum*.

Установлены показатели качества на сырье *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum*, их критерий приемлемости, проведена стандартизация *Allium galanthum* и *Allium turkestanicum* в соответствии с требованиями ГФ РК.

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

Было установлено, что проанализированные экстракты неполярного диэтилового эфира проявляют более сильную биологическую активность по сравнению с водными и водно-этаноловыми 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, безусловно, влияло на повышенный антирадикальный потенциал экстрактов. Также было доказано, что экстракты диэтилового эфира луковицы AG 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.

Таким образом, описанные в диссертационной работе результаты проведенных исследований подтверждают применение экстрактов *A. turkestanicum* и *A. galanthum* в фармацевтической промышленности.