

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему «Фармакогностическое изучение и перспективы применения в медицине *Filipendula vulgaris*, *Filipendula ulmaria*, произрастающих на территории Центрального Казахстана», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»

Тулбаева Ерболата Абибиллаевича

Актуальность темы исследования

В настоящее время обеспечение населения Республики Казахстан сравнительно безопасными, достаточно эффективными и доступными отечественными лекарственными средствами является одной из приоритетных задач фармации. Для реализации этого направления фармацевтической отрасли необходимо проводить исследования по рациональному использованию отечественного ресурса природного сырья. В соответствии с Посланием Главы государства народу и Национальным планом развития страны до 2025 года, Распоряжением Премьер-Министра РК о Комплексном плане по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы, так же Постановлениями Правительства РК о Концепции развития обрабатывающей промышленности на 2023-2029 годы и о национальном проекте «Здоровая нация» все большую значимость приобретает создание отечественных лекарственных средств с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан, а так же развитие фармацевтического кластера путем повышения конкурентоспособности отечественной продукции и выхода на внешние рынки.

Особый интерес к лекарственным препаратам растительного происхождения обоснован тем, что большинство из них обладают низкой токсичностью и рядом других преимуществ по сравнению с синтетическими; а разнообразие биологически активных веществ, содержащихся в растениях, обеспечивает широкий спектр фармакологических эффектов фитопрепаратов. В связи с этим, поиск новых видов лекарственного растительного сырья является весьма актуальной задачей.

Как известно, многие растения обладают определенными лечебными свойствами и входят в арсенал средств, используемых как в народной, так и в современной медицинской практике. Основными критериями для отбора растительного сырья в качестве источника биологически активных веществ являются: высокое количественное содержание основных компонентов, доступность сырья в природе или несложная технология культивирования производящих растений. К таким растениям можно отнести *Filipendula vulgaris* Moench (лабазник обыкновенный) и *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (лабазник вязолистный), которые широко распространены в Республике Казахстан.

Filipendula L. (лабазник) – род многолетних травянистых растений из представителей казахстанской флоры семейства Розоцветные (*Rosaceae*

Juss.). По данным зарубежных исследователей установлено, что растения рода *Filipendula* L. содержат биологически активные вещества с практически ценными свойствами: флавоноиды, гликозиды, тритерпеноиды, дубильные вещества, катехины и эфирные масла, а так же небольшое количество аскорбиновой кислоты.

В последние годы интерес к растениям рода *Filipendula* L. не снизился, поскольку ресурсный потенциал и спектр фармакологической активности их значителен, появились и расширяются возможности использования современных методов исследования.

Известно, что химический состав растения, качество и количество действующих веществ зависят от климатических условий и места произрастания. По основным влияющим факторам Республика Казахстан отличается своей крупной территорией (девятое место в мире), разнообразием почвы и резко континентальным климатом. В связи с этим, фармакогностическое исследование *Filipendula vulgaris* Moench и *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., произрастающих на территории Казахстана и научное обоснование перспективы их применения в медицинской практике являются интересными научными задачами для фармацевтической отрасли Республики Казахстан.

Цель исследования: изучение анатомических и морфологических признаков, химического состава, биологических свойств и перспективы применения в медицине *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, произрастающих на территории Центрального Казахстана.

Задачи исследования:

1) провести ресурсоведческие исследования по определению сырьевых запасов травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria* флоры Центрального Казахстана;

2) определить биоморфологические особенности и анатомо-диагностические признаки травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria*;

3) разработать показатели качества и стандартизацию лекарственного растительного сырья видов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*;

4) разработать технологию получения экстрактов из *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria* с применением ультразвукового воздействия и изучить их компонентный состав;

5) провести оценку безопасности и скрининг некоторых видов биологической активности образцов экстрактов из *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, полученных ультразвуковым методом.

Методы исследования:

Методы, использованные для проведения научных исследований, соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК), Фармакопеи Евразийского экономического союза, European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, ФС и других нормативных документов, действующих на территории Республики Казахстан. Для разработки способа, технологии получения биологически

активной субстанции, оформления проектов нормативных документов и лабораторного регламента использованы правила GACP, GMP, ГОСТы и другие нормативные документы, действующие на территории Республики Казахстан.

Так же следующие методы были использованы: ультразвуковая экстракция; химические: качественные реакции на различные классы биологически активных веществ; физико-химические: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ/УФ, ВЭЖХ/МС), хромато-масс-спектрометрия (ГХ/МС).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica v6.1», а так же пакет программы Microsoft Excel. Полученные результаты представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения». Для оценивания отличий между 2 группами сравнения использовался непараметрический критерий - U-критерий Манна-Уитни, а для нескольких независимых групп (3 и более) - критерий Крускала-Уоллиса. Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$. Так же для обработки полученных результатов исследований применен метод вариационно-статистического анализа с использованием критерия достоверности по Стьюденту ($P < 0,95$) и методы общей фармакопейной статьи (ОФС.1.1.0013.15, разделы 3 и 4).

Объекты исследования: лекарственное растительное сырье: *Filipendula vulgaris* (лабазника обыкновенного) трава и *Filipendula ulmaria* (лабазника вязолистного) трава, собранные на территории Центрального Казахстана; суммы экстрактивных веществ: густые экстракты *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, полученных ультразвуковым методом.

Предмет исследования: ресурсоведческие данные, биоморфологические особенности, диагностические признаки, числовые показатели и химический состав травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria*; способ и технология получения густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, полученных ультразвуковым методом; химический состав и биологические свойства густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты определения сырьевых запасов и фармакогностического анализа травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria*, произрастающих на территории Центрального Казахстана, проекты нормативных документов;

- способ получения ультразвуковым методом густых экстрактов из травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria* и их компонентный состав;

- результаты оценки острой токсичности, исследования антимицробной, противогрибковой, противовоспалительной, антиоксидантной активности и цитотоксичности густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, полученных ультразвуковым методом.

Научная новизна исследования:

- впервые проведены фармакогностический анализ и оценка показателей качества лекарственного растительного сырья *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, произрастающих на территории Центрального Казахстана, разработаны проекты НД;

- впервые проведена оценка сырьевых запасов травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria* на территории Центрального Казахстана;

- впервые разработан способ получения ультразвуковым методом густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*;

- впервые исследован химический состав густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, полученных ультразвуковым методом;

- впервые исследованы биологические свойства полученных экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*;

Новизна проведенных исследований подтверждается двумя заявками Казпатент (QAZPATENT) на изобретения:

- заявка № 2023/0007.1 от 06.01.2023 на изобретение «Способ получения экстракта лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*) с антимикробной и антиоксидантной активностями» (статус: положительный результат формальной экспертизы, на стадии экспертизы по существу);

- заявка № 2023/0082.1 от 07.02.2023 на изобретение «Способ получения экстракта лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris*) с антимикробной и антиоксидантной активностями» (статус: положительный результат формальной экспертизы, на стадии экспертизы по существу).

Практическое значение полученных результатов

В результате проведенных исследований определены сырьевые запасы травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria* на территории Центрального Казахстана.

На основании полученных в ходе проведенного диссертационного исследования результатов рекомендовано лекарственное растительное сырье двух видов: «Лабазника обыкновенного трава» и «Лабазника вязолистного трава» для разработки лекарственных средств.

Разработаны технология заготовки и спецификация качества, проекты нормативных документов на ЛРС «Лабазника обыкновенного трава» и «Лабазника вязолистного трава».

Разработан рациональный способ получения ультразвуковым методом экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria* для дальнейшей разработки лекарственных средств, который характеризуется значительным уменьшением продолжительности и увеличением производительности технологического процесса, увеличением выхода экстрактивных веществ и содержания биологических активных веществ, отсутствием токсичных растворителей. Разработаны лабораторные регламенты и проекты нормативных документов на субстанции густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, полученные ультразвуковым методом. На основании полученных результатов диссертационного исследования рекомендованы густые экстракты *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*

для разработки лекарственных средств с антимикробным, антиоксидантным и противовоспалительным действиями.

Результаты научно-исследовательской работы по фармакогностическому изучению травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria* внедрены в учебный процесс Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды», биолого-географического факультета НАО «Карагандинский университет им. академика Е.А. Букетова» и кафедры фармацевтических дисциплин ЧУ «Академии «Bolashaq» по дисциплине «Фармакогнозия» для студентов образовательных программ 6В10103 – «Фармация», 6В07201 – «Технология фармацевтического производства» и 6В05102 – «Биотехнология».

Личный вклад докторанта: Все приведенные экспериментальные результаты диссертационного исследования получены самим автором, что свидетельствуют о личном вкладе соискателя в фармацевтические науки. Автором выполнены исследования по изучению морфологических признаков и анатомо-гистологических особенностей строения травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria*, идентифицированы и выявлены диагностические признаки для указанных растений. Диссертантом получены эфирные масла травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria*, на аппарате Клевенджера, получены густые экстракты *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*, разработаны способы их получения ультразвуковым методом. Проведены исследования острой токсичности, скрининг некоторых видов биологической активности полученных экстрактов. Проведена статистическая обработка полученных результатов и они оформлены в соответствии с требованиями к оформлению диссертационной работы.

Выводы:

1. Изучение распространения, сырьевых запасов и оценка перспективности отечественных видов растений рода *Filipendula* L. показали, что трава *Filipendula vulgaris* и трава *Filipendula ulmaria* являются возобновляемым источником растительного сырья для получения лекарственных субстанций. В Карагандинской и Улытауской области выявлены значительные запасы сырья: площадь зарослей с участием травы *Filipendula vulgaris* составила 52,5 га при эксплуатационном запасе 26,9 т и объеме возможного сбора сырья – 13,5 т., тогда как для зарослей травы *Filipendula ulmaria* эти показатели составили 16,2 га, 14,2 т и 7,0 т. соответственно.

2. По результатам сравнительного фармакогностического изучения травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria*, собранных на территории Центрального Казахстана, установлены их диагностические анатомо-морфологические признаки, позволяющие проводить идентификацию. Определены показатели идентификации по результатам гистохимического и фитохимического анализа. Изучен химический состав эфирных масел из травы *Filipendula vulgaris* и травы *Filipendula ulmaria*, где основными компонентами являются: метил салицилат (41,05% и 19,48% соответственно) и 1,8-цинеол (2,85% и 3,07% соответственно).

3. Разработана технология заготовки и спецификация качества на лекарственное растительное сырье *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria* в соответствии с требованиями ГФ РК, Ф ЕАЭС и принципами ГАСР. Разработаны проекты НД на лекарственное растительное сырье «Лабазника обыкновенного трава» и «Лабазника вязолистного трава». Установлен срок хранения 24 мес. при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

4. Разработан способ и технология производства густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria* и изучены их параметры качества:

- наибольший выход продукта обеспечивается двукратной экстракцией ультразвуком воздушно-сухого сырья, измельченного до размера 5 мм, 70% этанолом при частоте ультразвукового излучения 40 кГц, в течение 30 минут;

- предложены технологическая и аппаратурная схемы производства, при этом преимуществами разработанной технологии является увеличение производительности технологического процесса в 2 раза, значительное сокращение его продолжительности в 20 раз и увеличение выхода готового продукта в 3 раза;

- в составе густых экстрактов идентифицировано и количественно определено 16 фенольных соединений, 6 из которых фенольные кислоты, 10 – флавоноиды, а доминирующими соединениями являются цинарозид с содержанием 46,31 и 37,42 мг/г, апигенин - 14,15 и 16,57 мг/г, кверцетин - 7,92 и 7,94 мг/г, и галловая кислота - 4,85 и 4,94 мг/г соответственно;

- разработаны спецификации качества на субстанции густых экстрактов *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria*. Срок хранения густых экстрактов 2 года. Разработаны проекты нормативных документов на субстанции густых экстрактов.

5. Установлено, что густые экстракты *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria* относятся к группе «Практически нетоксично» (VI класс - малотоксично). Оценка биологической активности показала, что густые экстракты изучаемых видов лабазника проявляют антимикробную активность к штаммам *S. aureus*, *E. coli* и противогрибковую по отношению к дрожжевому грибку *C. albicans*, имеют высокую антиоксидантную, противовоспалительную, ранозаживляющую активность, в опытах *in vitro* показывают цитотоксические свойства. Это является основанием для дальнейшего исследования и разработки лекарственных средств с соответствующими видами фармакологической активности, в том числе противоопухолевой.

Апробация результатов диссертации:

1) VII Международной научно - практической дистанционной конференции «Менеджмент и маркетинг в составе современной экономики, науки, образования, практики» (Украина, г. Харьков, 21 марта 2019 г.). По результатам участия в данной конференции на английском языке был награжден Дипломом Гран-при за лучший доклад;

2) Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы

развития научной школы фармации: преемственность поколений» (Казахстан, г. Алматы, 16 июня 2019 г.);

3) Международной научно-практической конференции «Экология и сохранение биоразнообразия» (Казахстан, г. Алматы, 23-24 октября 2019 г.);

4) VIII Международной научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Россия, г. Пятигорск, 5-6 декабря 2020 г.);

5) Международной научной конференции молодых учёных «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Россия, г. Москва, 17-18 декабря 2020 г., ВИЛАР);

6) XXVIII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Topical issues of new medicines development» (Украина, г. Харьков, 18-19 марта 2021 г.);

7) На расширенном заседании Совета Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды» (Протокол №12 от 26.06.2023 г.).

Публикации: по материалам диссертации опубликованы 11 печатных работ, в том числе: 1 статья в международном научном издании, входящим в международную базу данных Scopus (перцентиль - 58%); 4 - в изданиях, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК; тезисы 6 докладов в материалах международных конференций.

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста и состоит из введения; обзора литературы; 6 разделов, описывающих материал и методы исследования; основной части, содержащей результаты и обсуждение собственных исследований; заключения; списка использованной литературы, включающий 148 литературных источника, из которых 107 на русском языке и 41 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами и 34 рисунками, 7 формулами и включает 18 приложений.