

АННОТАЦИЯ

Диссертационной работы на тему
**«Фармацевтическое обоснование разработки новых
фитопрепаратов из травы скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca*
L.)»** на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности
6D110400 – «Фармация»
Мукановой Арайлым Бейбитқызы

Актуальность темы исследования.

Развитие инфраструктуры здравоохранения для обеспечения эффективной работы является одной из ключевых задач системы здравоохранения и улучшения здоровья населения («Концепция развития инфраструктуры здравоохранения на 2024 – 2030 годы» Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 июня 2024 года № 454).

Укрепление здоровья населения является приоритетным направлением политики государства в области здравоохранения. Согласно Комплексному плану развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020 - 2025 годы (О внесении изменений и дополнений в Распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан от 6 октября 2020 года № 132-р) одним из основных приоритетов является создание производства лекарственных препаратов на основе растений, произрастающих в Республике Казахстан. Для достижения целей и реализации задач развития фармацевтической промышленности необходимо проведение полномасштабных научно-практических исследований по рациональному, ресурсосберегающему использованию отечественного природного сырья как источника биологически активных веществ. Несмотря на динамический рост фармацевтической промышленности Республики Казахстан, по-прежнему актуальной проблемой остается зависимость от импорта. Об этом свидетельствуют как присутствие стран-производителей в Казахстане, так и структура рынка лекарственных средств: доля отечественного производства лекарственных средств в республике составляет всего 14,9% [1].

В связи с вышеизложенным, особый интерес представляют исследования по изучению фитохимического состава некоторых перспективных видов растений рода *Scabiosa*, произрастающих на территории нашей страны.

К роду *Scabiosa* L. подсемейства Ворсянковые (*Dipsacaceae*) семейства Жимолостные (*Caprifoliaceae*), согласно данных о флоре СССР, относятся порядка 100 видов, распространенных преимущественно в странах Средиземноморья. Отдельные виды достигают Дальнего Востока, южная граница рода проходит по горам восточной Африки. В Казахстане произрастают 7 видов рода *Scabiosa* L. от Алтая до Северного Тянь-Шаня, из которых 2 – на территории Центрального Казахстана: *Scabiosa isetensis* L. (*Lomelosia isetensis* (L.) Sojak) и *Scabiosa ochroleuca* L. [2-4].

Виды растений рода *Scabiosa* широко применяются в народной

медицине в качестве средств антибактериального, противовоспалительного, антиоксидантного, десенсибилизирующего и противосудорожного назначения.

Расширение номенклатуры источников растительного сырья, разработка фитопрепаратов из сырья скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca* L.) на основе инновационных технологий представляется перспективным направлением фармацевтических исследований.

Цель исследования: Обоснование технологии экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L., с применением современных технологий, стандартизация, определение их безопасности и биологической активности.

Задачи исследования:

1. Получение экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L. ультразвуковым и микроволновым методами.
2. Определение химического состава экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L.
3. Разработка рациональной технологии получения экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L. и технико-экономического обоснования.
4. Разработка рациональной технологии и технико-экономического обоснования экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L.
5. Определение показателей качества и срока хранения экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L.
6. Оценка безопасности и определение биологической активности экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L.

Методы исследования: фармакопейные и не фармакопейные методы (физические, физико-химические, фармацевтико-технологические, фармакологические, биологические), информационно-аналитические, статистические, а также маркетинговые методы анализа.

Объекты исследования: лекарственное растительное сырье – трава *Scabiosa ochroleuca* L.; экстракты *Scabiosa ochroleuca* L. густые, полученные методами ультразвукового и микроволнового извлечения.

Предмет исследования: рациональная технология получения экстрактов из сырья *Scabiosa ochroleuca* L., определение их химического состава, безопасности, стабильности и фармакологического профиля.

Основные положения, выносимые на защиту

- Рациональная технология получения экстрактов из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L., результаты определения химического состава, исследования стабильности и установления срока хранения готовой продукции.

- Результаты оценки безопасности и установления биологической активности экстрактов, полученных инновационными методами. Технико-экономическое обоснование производства экстракта *Scabiosa ochroleuca* L. густого, полученного методом ультразвуковой экстракции и экстракта *Scabiosa ochroleuca* L. густого, полученного методом микроволновой экстракции.

Описание основных результатов исследования

Результаты анализа казахстанского фармацевтического рынка лекарственных средств на 2024 год показали зависимость от импорта. Доля препаратов отечественного производства составила 14,9 % от общего объема зарегистрированных лекарственных средств. Доля растительных препаратов составила лишь 1,44 % от общего числа зарегистрированных препаратов, что свидетельствует о снижении на рынке доли растительных препаратов: в 2015 году этот показатель составлял более 4 %. Это может быть связано с различными факторами, включая снижение продаж, девальвацию тенге, изменение предпочтений производителей и потребителей.

В результате определения компонентного состава экстрактов из шрота углекислотной экстракции *Scabiosa ochroleuca* L., полученных методом мацерации с использованием водно-спиртовых растворов в шести различных концентрациях от 20 % до 70 %, в составе остатка были обнаружены такие биологически активные вещества, как кетоны, производные пиримидина, глюкопиранозиды, насыщенная карбоновая кислота, насыщенные жирные кислоты, моносахариды, фитостерин. Среди полученных водно-спиртовых экстрактов самым богатым содержанием биологически активных веществ оказался экстракт, полученный 70 %-ным спиртом, в составе которого выявлено 11 веществ.

В целях разработки оптимальной технологии получения экстрактов из растений *Scabiosa ochroleuca* L. экспериментально определены фармацевтико-технологические параметры сырья: удельный вес, объемный вес, пористость, порозность, свободный объем сырьевого слоя, коэффициент поглощения экстрагента (для воды и 70 % этилового спирта), средний размер частиц - 5,5 мм, коэффициент водопоглощения - 2,87. Коэффициент поглощения спирта (70 % этиловый спирт) - 2,26. Исследуемое сырье имеет высокие показатели объемных характеристик (объемная масса, пористость).

В результате исследования были установлены технологические параметры для сырья скабиозы бледно-желтой и выбраны факторы, обеспечивающие максимальный выход количества флавоноидов: 70 % раствор этилового спирта в качестве экстрагента, степень измельчения сырья - 5 мм, соотношение сырья и экстрагента 1: 10 для ультразвуковой экстракции на частоте 40 кГц в течении 25 минут (патент на изобретение № 34786 от 25.12.2020 г.), для микроволновой экстракции - 3 минуты, 360 Вт (патент на изобретение № 34786 от 25.12.2020 г.). На основе полученных данных обоснованы и разработаны технологии экстракции с применением инновационных подходов, направленных на интенсификацию технологического процесса, позволяющих получать продукты с максимальным выходом биологически активных веществ двумя способами.

Из травы скабиозы бледно-желтой были получены экстракты методом мацерации с ультразвуковым и микроволновым воздействием. Для раскрытия полученных масс-спектров использовались библиотеки Wiley 7th edition и NIST'02 (общее количество спектров в библиотеках – более 550 тысяч).

В результате, выявленные основные соединения в ходе исследования компонентных составов экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L., в микроволновой экстракции выявлено 46 соединений, в ультразвуковой экстракции - 43 соединения.

Проведена валидация методики количественного определения *Catechol* и *Hydroquinone* в составе экстрактов из надземной части растения *Scabiosa ochroleuca* L. Ошибка определения среднего результата *Scabiosa ochroleuca* L. составляет $4,24 \pm 1,14\%$ для *Catechol* в экстракте и $9,96 \pm 1,09\%$ для *Hydroquinone*.

Определен микроэлементный состав полученных экстрактов. По результатам исследования микроэлементного состава экстракты содержат в ультразвуковом экстракте: цинк (10,15 мкг/г), железа (16,95 мкг/г), медь экстракте (3,44 мкг/г); в микроволновом экстракте: марганец (9,20 мкг/г), цинк (9,94 мкг/г).

По результатам количественного определения полифенолов и фенолкарбоновых кислот наибольшее количество полифенолов содержится в составе микроволнового спиртового экстракта (18,41 %). Ультразвуковой экстракт содержит большое количество фенолкарбоновых кислот, включая кофейную кислоту (9,34 %), галловую кислоту (8,50 %), а микроволновый экстракт содержит кофейную кислоту (9,17 %), галловую кислоту (8,34 %), хлорогеновую кислоту (6,35 %).

В соответствии с требованиями ГФ РК и приказа министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ДСМ-20 «Об утверждении правил согласования с государственной экспертной организацией нормативного документа по качеству лекарственных средств, разработанного производителем лекарственных средств и при экспертизе лекарственных средств» утверждены следующие критерии качества и предельно допустимые размеры экстрактов: описание, идентификация, сухой остаток, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, количественное определение, упаковка, маркировка, транспортировка, хранение, срок годности, основные фармакологические эффекты. Разработана спецификация качества экстрактов скабиозы бледно-желтой и разработан проект нормативного документа.

Экстракты были разделены различными системами растворителей, проведена тонкослойная хроматография (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

В результате исследования было проведено разделение экстрактов на пять фракций с целью определения различных групп соединений, которые могут обладать антимикробной и антиоксидантной активностью: петролейный эфир, дихлорметан, этилацетат, бутанол и вода. Проведя тонкослойную хроматографию полученных фракций, мы обнаружили большое количество флавоноидов, выделенных на этилацетатных и дихлорметановых фракциях.

Проведен анализ этилацетатной и дихлорметановой фракций экстрактов из травы скабиозы бледно-желтой с высокоэффективной жидкостной

хроматограммой (ВЭЖХ). Стандартными образцами для определения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в экстракте были катехин, нарингин и галловая кислота (аналитический стандарт, Sigma-Aldrich, USA).

Таким образом, при проведении исследований этилацетатной и дихлорметановой фракций экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. с высокоэффективной жидкостной хроматограммой установлено, что наибольшие концентрации имеют катехин (0,51 % в микроволновой и ультразвуковой экстракции) и нарингин (1,27 % в микроволновой экстракции, 1,30 % в ультразвуковой экстракции) в этилацетатной фракции.

Изучена стабильность экстрактов густых из травы *Scabiosa ochroleuca* L.: качественные и количественные параметры и микробиологическая чистота экстрактов, сохраняющих постоянство своего состава в течение 24 месяцев при температуре не более 25 ± 2 °C и относительной влажности не более 60 ± 5 %. Установлены сроки хранения - 2 года.

Разработаны технологические схемы получения густых экстрактов методом мацерации с активацией ультразвука и микроволн. На всех стадиях производства контролировались дополнительные вещества и материалы, промежуточные продукты, упаковочные материалы, инструкции по применению, коробки и этикетки на соответствие требованиям нормативных документов.

Результаты проведенной в полном объеме валидации технологического процесса получения экстрактов из сырья *Scabiosa ochroleuca* L. подтвердили стабильность и воспроизводимость процесса, а также успешность переноса технологии в пилотные масштабы на фармацевтическом предприятии ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ».

Для подтверждения целесообразности производства экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. в промышленных масштабах рассчитано технико-экономическое обоснование. Минимальная расчетная цена за 10000 флаконов: для ультразвуковой экстракции - 10 308 792 тг. минимальная расчетная цена флакона - 1030 тенге, для микроволновой экстракции – 10 755 900 тг. минимальная расчетная цена флакона составила-1075 тенге. Окупаемость инвестиций 1 год, 9 месяцев.

Исследование острых, хронических токсических и аллергенных свойств экстракта травы проводилось в виварии фундаментального и прикладного научно-исследовательского института им. Б.А. Атчабарова. Исследование показало, что *Scabiosa ochroleuca* L. при введении экстракта в количестве 500, 2000 и 5000 мг/кг специальным шприцем белым беспородным мышам не регистрировалась гибель животных, не наблюдались диспепсические проявления, не было потери в весе, сохранялись все рефлексии. Отсутствие реакции и выраженность эритем не наблюдалось при наблюдении за кожной реакцией. Во время исследования под постоянным наблюдением находились лабораторные мыши. Выявлена их активность, равномерный, блестящий рост шерсти, сохранение гладкости подстриженного бокового кожного покрова. Допустимая доза экстракта при нанесении не оказывала раздражающего воздействия на кожу. Как показали результаты макроскопических визуальных

и гистологических микроскопических исследований внутренних органов лабораторных животных, исследуемый экстракт позволил избежать общих патологических и специфических деструктивных изменений в органах и тканях животных.

Исследования на белых мышах показали, что экстракт травы *Scabiosa ochroleuca* L. не оказывает токсического действия на организм животных и не вреден. Был рассчитан LD₅₀ по методу Кербера. По классификации Hodge и Sterner и К. К. Сидорова LD₅₀ > 5000 мг/кг относили к группе практически нетоксичных лекарственных средств, 5 классу соединений.

Исследование цитотоксической активности экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. на объекте *Artemia Salina* L. (*Branchiopoda Crustacea*) был проведен по методике, основанной на установлении разницы между исследуемой пробой и мертвыми личинками Артемии в воде, очищенной от токсичных веществ (контроль). В ходе исследований экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L. не обнаружено цитотоксического воздействия на личинок *Artemia Salina* во всех образцах в концентрациях 10, 5 и 1 мг/мл.

Суммарное количество антиоксидантов в экстрактах трав *Scabiosa ochroleuca* L. определяли амперометрическим методом. Были получены максимальные значения суммарного содержания водорастворимых антиоксидантов в ультразвуковых и микроволновых экстрактах (220,37 мг/100г и 239,78 мг/100 г соответственно) и максимальные значения суммарного содержания жирорастворимых антиоксидантов (мг/100 г), характерные для ультразвуковых и микроволновых экстрактов (43,29 мг/100 г и 33,79 мг/100 г соответственно).

Было установлено, что экстракты *S. ochroleuca* L. демонстрируют значительную антирадикальную активность, что было подтверждено с помощью общепринятого метода DPPH. Экстракты, полученные с помощью микроволнового и ультразвукового методов, продемонстрировали среднюю активность при концентрациях 0,1 и 0,25 мг/мл, выше средней активности при 0,5 мг/мл, и очень высокую активность при концентрациях 0,75 и 1 мг/мл. Для дополнительной оценки антиоксидантной активности экстрактов был использован метод FRAP, который позволил определить их восстановительный потенциал в сравнении с аскорбиновой кислотой. Наибольшую активность по этому методу продемонстрировал микроволновой экстракт при концентрации 1,0 мг/мл с результатом 1,7701, что близко к значению стандарта (1,7738). Ультразвуковой экстракт также показал высокий результат (1,7571), который можно считать сопоставимым с активностью аскорбиновой кислоты. Полученные результаты свидетельствуют о высокой биологической активности экстрактов *S. ochroleuca* L., что открывает перспективы для их дальнейшего использования в разработке эффективных лекарственных средств с антиоксидантными и антирадикальными свойствами.

Установлена бактерицидная активность в отношении грамм-положительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus haemophilus*, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Streptococcus pneumonia* ATCC 660) и грамм-отрицательных микроорганизмов (*Escherichia*

coli ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790) и фунгицидная активность в отношении *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida utilis*.

Научная новизна исследования

Впервые в процессе экстрагирования и исследования экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L.

- получены экстракты из травы *Scabiosa ochroleuca* L. микроволновыми и ультразвуковыми методами;
- определены компонентные составы экстрактов, полученных из травы *Scabiosa ochroleuca* L. микроволновыми и ультразвуковыми методами;
- определены безопасность и биологическая активность экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L.

Научная новизна исследований подтверждена патентом на изобретение №34786 «Антирадикалдық белсенділігі бар бозсары скабиоза (*Scabiosa ochroleuca* L.) шөбінен ультрадыбысты экстракт алу тәсілі» (Приложение А) и патентом на полезную модель №6401 «Антирадикалдық белсенділігі бар бозсары қотырот (*Scabiosa ochroleuca* L.) шөбінен микротолқынды экстракт алу тәсілі» (Приложение Б).

Практическая значимость исследования

Разработаны лабораторные регламенты и спецификации качеств готовой продукции: экстракта *Scabiosa ochroleuca* L. густого, полученного методом ультразвуковой экстракции, и экстракта *Scabiosa ochroleuca* L. густого, полученного методом микроволновой экстракции (Приложение В, Приложение Г, Приложение Д, Приложение Е).

На базе ТОО «ПЛП» ЖАНАФАРМ» внедрены в производство инновационные способы получения экстрактов с полноценным высвобождением биологически активных веществ посредством микроволнового воздействия (Приложение Ж).

Результаты научно-исследовательской работы по получению экстрактов из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. внедрены в учебный процесс Казахского Национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова (приложение И), медицинского университета Караганды (приложение К), Академии «Bolashaq» (приложение Л).

Личный вклад докторанта

Исследования по выполнению поставленных целей и задач осуществлял докторант, самостоятельно анализируя полученные данные, занимался подготовкой научных статей и написанием диссертации.

Выводы

1.1 Определены биологические активные вещества, такие как: кетоны, производные пиримидина, глюкопиранозиды, насыщенная карбоновая кислота, насыщенные жирные кислоты, моносахариды, фитостерин, моносахариды из шрота углекислотной экстракции травы *Scabiosa ochroleuca* L. 20%, 30%, 40%, 50%, 60% и 70% водно-спиртовых растворов. Среди полученных водно-спиртовых экстрактов самым богатым содержанием

биологически активных веществ был экстракт, полученный 70 % спиртом: в его составе выявлено 11 веществ.

1.2 В целях разработки оптимальной технологии получения экстрактов из растений *Scabiosa ochroleuca* L. определены фармацевтико-технологические характеристики сырья и установлены их количественные значения. Определены свойства и параметры экстракции методом активации ультразвука из травы *Scabiosa ochroleuca* L.: экстрагенты 70 % спирта, очищенная вода и подсолнечное масло, мощность активации ультразвуком - 40 кВт, продолжительность экстракции - 25 минут. Определены свойства и параметры экстракции трав методом активации микроволн: экстрагенты 70 % спирта, очищенная вода и подсолнечное масло, мощность активации микроволнами - 360 W, продолжительность экстракции - 3 минуты.

2.1 Основные соединения, выявленные в ходе исследования компонентного состава экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L.: в ультразвуковом спиртовом экстракте 43 соединений, из них: L-Lactic acid (27,98 %), Succinaldehyde (5,37 %), 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl- (3,69 %), Heptanoic acid, 7-chloro-7-oxo, ethyl ester (16,33 %), 9-Oxabicyclo [3.3.1]nonane-2,6-diol (4,93 %), Quinic acid (16,20 %); в микроволновом спиртовом экстракте 46 соединений, из них: L-Lactic acid (25,15 %), 1,2-Cyclopentanedione (3,11 %), Tributylphosphate (6,46 %), Heptanoic acid, 7-chloro-7-oxo, ethyl ester (22,12 %), 9-Oxabicyclo [3.3.1]nonane-2,6-diol (3,08 %), Quinic acid (10,83 %). Среди идентифицированных компонентов в составе экстрактов, полученных ультразвуковой экстракцией, преобладают кислоты - 14,6 %, кетоны составляют 56 %, фенолы – 5 %, альдегиды - 5,9 %, терпеноиды - 3,6 %, простые эфиры - 18,3 %. В свою очередь, в экстрактах, полученных микроволновой экстракцией, кислоты составляют 38 %, кетоны - 11,5 %, фенолы - 4,8 %, альдегиды отсутствуют, терпеноиды – 5 %, простые эфиры - 30,5 %.

2.2 Данные экстракты *Scabiosa ochroleuca* L. также исследовали при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения профиля флавоноидных соединений. Наибольшую долю составляли нарингин и катехин. В микроволновых экстрактах обнаружено 1,27% нарингина и 0,051 % катехина, в ультразвуковых экстрактах - 1,30 % и 0,051 %, соответственно.

3.1 Разработана рациональная технология получения из сырья *Scabiosa ochroleuca* L.: представлена технологическая схема производства, дана характеристика технологического процесса.

Результаты проведенной в полном объеме валидации технологического процесса получения экстрактов из сырья *Scabiosa ochroleuca* L. подтвердили стабильность и воспроизводимость процесса, а также успешность переноса технологии в пилотные масштабы на фармацевтическом предприятии ТОО «ППП «ЖАНАФАРМ».

3.2 В результате технико – экономического обоснования производства экстрактов из сырья *Scabiosa ochroleuca* L. произведены расчеты по себестоимости продукции, оптовой цене, рентабельности проекта, составлено

технико-экономическое обоснование: минимальная расчетная цена за 10000 флаконов – 10 308 792 тг. минимальная расчетная цена флакона-1030 тенге, срок окупаемости производства составляет 1 год, 9 месяцев.

4.1 Установлены показатели качества густых экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L. Спецификация качества экстрактов была разработана по показателям: описание, идентификация, сухой остаток, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение, упаковка, маркировка, транспортировка, срок хранения, основное фармакологическое действие.

4.2 Изучена стабильность экстрактов густых из травы *Scabiosa ochroleuca* L.: качественные и количественные параметры и микробиологическая чистота экстрактов, сохраняющих постоянство своего состава в течение 24 месяцев при температуре не более 25 ± 2 °C и относительной влажности не более 60 ± 5 %. Установлены сроки хранения - 2 года.

5.1 Было обнаружено, что экстракты безопасны и не проявляют раздражающей активности. Исследование показало, что аллергических реакций на участке кожи при нанесении масляного раствора экстрактов травы *Scabiosa ochroleuca* L. не наблюдалось.

Экстракты безопасны и не проявляют раздражающей активности. По классификации Hodge и Sterner и К. К. Сидорова $LD_{50} > 5000$ мг/кг позволяет отнести к группе практически нетоксичных лекарственных средств, 5 классу соединений и IV классу «малоопасных веществ» по экстрактивной безопасности (ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества»).

Макроскопические визуальные и гистологические микроскопические исследования экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L. показали отсутствие общих патологических и специфических деструктивных изменений в органах и тканях лабораторных животных, что подтверждает отсутствие токсического воздействия исследуемых экстрактов на организм экспериментальных животных.

В ходе исследований экстрактов из травы *Scabiosa ochroleuca* L. не обнаружено цитотоксического воздействия на личинок *Artemia Salina* во всех образцах в концентрациях 10, 5 и 1 мг/мл.

Экстракты из травы *Scabiosa ochroleuca* L. практически нетоксичны, относятся к группе лекарственных средств, поэтому могут быть рекомендованы для проведения клинических исследований с целью представления в качестве субстанции фармацевтического производства.

5.2 Суммарное количество антиоксидантов в экстрактах трав *Scabiosa ochroleuca* L. определяли амперометрическим методом. Были получены максимальные значения суммарного содержания водорастворимых антиоксидантов в ультразвуковых и микроволновых экстрактах (220,37 мг/100г и 239,78 мг/100 г соответственно) и максимальные значения суммарного содержания жирорастворимых антиоксидантов (мг/100 г),

характерные для ультразвуковых и микроволновых экстрактов (43,29 мг/100 г и 33,79 мг/100 г соответственно).

Был определен коэффициент корреляции показателей антиоксидантной активности экстрактов методом FRAP, доказано, что все экстракты имеют цепную зависимость. Наибольшую активность в этом методе показал микроволновый экстракт в концентрации 1,0 мг/мл с результатом 1,7701, что близко к стандартному значению (1,7738). Ультразвуковой экстракт также показал высокие результаты (1,7571), что позволяет рассматривать его как активность, сравнимую с активностью аскорбиновой кислоты.

5.3 Исследования показали, что экстракты проявляют значительную антирадикальную активность, что подтверждается общепринятым методом DPPH. Экстракты, полученные с помощью микроволновых и ультразвуковых методов, показали среднюю активность при концентрациях 0,1 и 0,25 мг/мл, были выше средней активности при концентрациях 0,5 мг/мл и очень высокую активность при концентрациях 0,75 и 1 мг/мл.

5.4 Установлена бактерицидная активность в отношении грамм-положительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus haemophilus*, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 660) и грамм-отрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Acinetobacter baumannii* ATCC 1790) и фунгицидная активность в отношении *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida utilis*.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах международных научных конференций:

- «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (для молодых ученых и студентов, организованной под руководством Фонда Первого Президента Республики Казахстан — Елбасы и Южно-Казахстанской медицинской академии, Шымкент, 2018);
- «Фармация и социальная политика государства» (Душанбе, 2019);
- «Глобальная наука и инновации 2020: Центральная Азия» (Нур-Султан, 2020).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликованы 13 научных работ, включая:

- статьи в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science Core Collection - 2, Приложение;
- статьи в перечне изданий, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности - 6;
- тезисы и статьи на международных научно-практических конференциях (Казахстан, Таджикистан) - 3;
- патент на изобретение и полезную модель - 2.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 48 таблиц, 58 рисунков, список литературы, включающий 123 источника, а также 11 приложений. Работа состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвящённого материалам и методам исследования, и четырех разделов собственных исследований, выводов и заключения.