

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему «**Теоретические и практические аспекты создания фитосубстанций из некоторых видов рода адонис (*Adonis* L.)**» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства»
Орынбековой Сауле Оразмуханқызы

Актуальность темы исследования

В настоящее время одним из приоритетных направлений государственной политики Республики Казахстан в сфере здравоохранения и медицины является укрепление общественного здоровья. 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, пункт 30, раздела IV) одной из важнейших задач является организация производства препаратов с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан.

Для достижения целей и реализации задач развития фармацевтической промышленности и покрытия потребности казахстанцев в лекарственных средствах необходимо проведение комплексных научно-практических исследований по созданию качественных, безопасных лекарственных средств, в том числе растительного происхождения.

В целях обеспечения планомерного снижения зависимости отечественного фармацевтического рынка от импорта лекарственных препаратов предусмотрено более полное использование собственных сырьевых ресурсов, создание новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов из растительного сырья в соответствии с надлежащими практиками GxP. Культивирование лекарственных растений направлено на устойчивое использование природных ресурсов, снижение зависимости от дикорастущего сырья и повышение воспроизводимости фитопрепаратов. Кроме того, культивируемое сырье может быть адаптировано для получения наибольшего содержания целевых биологически активных веществ (БАВ), что увеличивает эффективность производственного процесса.

Расширение номенклатуры видов растительного сырья, и разработка полного цикла субстанций для создания препаратов является перспективным направлением фармацевтических исследований. В этом отношении особый интерес представляют произрастающие на территории Казахстана адонис тьяншанский (*Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch.) и адонис летний (*Adonis aestivalis* L.). Несмотря на то, что вышеуказанные виды представляют собой ценные источники биологически активных веществ и находят широкое применение в народной медицине в качестве противовоспалительных, кардиотонических, седативных, диуретических и противосудорожных средств, на сегодняшний день они остаются недостаточно изученными.

Чтобы создать устойчивую сырьевую базу для производства из этих растений лекарственных препаратов и обеспечить стабильное качество их растительного сырья необходимо внедрение этих лекарственных растений в культуру с соблюдением требований «Надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения» GACP. Культивирование лекарственного растительного сырья позволит не только контролировать условия выращивания растений для получения качественного сырья, но и минимизировать влияние на их химический состав природных факторов, таких как климатические и сезонные изменения, а также дает возможность адаптировать растения для получения наибольшего содержания целевых БАВ.

Разработка фармацевтической субстанции из растительного сырья представляет собой многоэтапный процесс, требующий научно обоснованной концепции и корректно выстроенной методологии, основанной на применении стандартных процедур с учетом рискоориентированного подхода для обеспечения качества, безопасности и воспроизводимости целевого продукта в соответствии с требованиями GxP.

Цель исследования: экспериментально-теоретическое обоснование технологии и методологии получения растительных фармацевтических субстанций из *A. tianschanica* и *A. aestivalis*, установление профиля фармакологической активности и безопасности.

Задачи исследования:

- Разработка методологии создания растительной фармацевтической субстанции на основе технологии культивирования, сбора, обработки и хранения растений рода *Adonis* L. в соответствии с требованиями GACP
- Фармакогностическое, фармацевтико-технологическое и химическое изучение растительного сырья из *A. tianschanica* и *A. aestivalis*
- Разработка критериев стандартизации и исследование стабильности растительной фармацевтической субстанции из *A. tianschanica*
- Определение безопасности и профиля фармакологической активности растительной фармацевтической субстанции из *A. tianschanica*
- Разработка технологии культивирования и технико-экономическое обоснование производства растительной фармацевтической субстанции из *A. tianschanica*

Объекты исследования: трава адониса тяньшанского (*Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch.) и трава адониса летнего (*Adonis aestivalis* L.).

Предмет исследования: методология и разработка растительной фармацевтической субстанции: изучение химического состава, безопасности и профиля фармакологической активности, стандартизация, исследование стабильности и технико-экономическое обоснование производства.

Методы исследования: информационно-аналитические, стандартные фармакопейные и нефармакопейные методы (физические, физико-химические, фармацевтико-технологические, фармакологические, биологические, статистические) и агротехнические.

Научная новизна.

Впервые:

- на основе концепции GxP и ICH (Q9, Q10, Q11) разработана методология создания растительной фармацевтической субстанции из растений рода *Adonis* L., получено Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №53681 от 21 января 2025 года. (Приложение А).

- разработана технология культивирования растительного сырья *A. tianschanica* в соответствии с требованиями GACP. Получен патент №7727 «Способ фитоинтродукции растений рода *Adonis* L.». (Приложение Б).

- проведен фармакогностический анализ и стандартизация лекарственного растительного сырья (ЛРС) *A. tianschanica*, установлены морфологические, анатомо-диагностические признаки ЛРС. Результаты фитохимического исследования методом ВЭЖХ-ESI-qTOF-MS/MS (высокоэффективная жидкостная хроматография с электронно-распылительной ионизацией и tandemной масс-спектрометрией на основе квадрупольно-временного анализатора пролета) выявили 27 соединений. Были обнаружены: флаваноиды (изокверцитрин, кемпферол и его производные, адонивернит, синапоилсапонарин, изоориентин, изовитексин, ориентин, глюкозид ориентина, витексин, лютеона гликозид), органический спирт (адонитол), сердечные гликозиды (строфантин, цимарин) и другие соединения, также были идентифицированы два неизвестных флавоноидных гликозида, содержащих остатки гексоз и тетроз.

- проведен фармакогностический анализ и стандартизация ЛРС *A. aestivalis*, установлены морфологические, анатомо-диагностические признаки ЛРС. Фитохимический анализ *A. aestivalis* методом ВЭЖХ-ESI-qTOF-MS/MS показал наличие 21 соединения в том числе: флаваноиды (изокверцитрин, кемпферол и его производные, изоориентин, изовитексин, ориентин, глюкозид ориентина, витексин, лютеона гликозид), органический спирт (адонитол), сердечные гликозиды (строфантин, цимарин), органические кислоты (малеиновая кислота, лимонная кислота), жирные кислоты (гидроксипальмитиновая кислота, конъюгированная линолевая кислота) и другие соединения.

- установлена безопасность, а также отсутствие цитотоксичного действия экстрактов лекарственного растительного сырья (Приложение В).

- установлен противовоспалительный эффект *A. tianschanica* богатого флавоноидными соединениями. Из соединений методом HSCC (Высокоэффективная противоточная хроматография) был выделен изокверцитрин, идентификация подтверждена на основе анализа спектров ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР. Установлено, что данное соединение снижает продукцию оксида азота (NO) под действием липополисахаридов (ЛПС) и проявляет противовоспалительную активность, уменьшая уровень провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α и IL-1β.

- изучена антиоксидантная активность *A. aestivalis* методами DPPH (IC₅₀ = 14.07 ± 0.10 μg/mL), ABTS (IC₅₀ = 10.75 ± 0.11 μg/mL) и CUPRAC (A_{0.5} = 45.00 ± 0.88 μg/mL). Результаты антиоксидантной активности адониса летнего

сравнимы с антиоксидантной активностью стандартных соединений, таких как α -токоферол (12.75 $\mu\text{g/mL}$) и ВНТ (16.77 $\mu\text{g/mL}$).

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- результаты фитохимического анализа *A. tianschanica* и *A. aestivalis*, исследований стабильности, стандартизация, сроки и условия хранения растительных фармацевтических субстанций;
- результаты изучения безопасности и установления профиля фармакологической активности растительных фармацевтических субстанций *A. tianschanica* и *A. aestivalis*;
- методология разработки растительной фармацевтической субстанции на основе технологии культивирования, сбора, обработки и хранения из растений рода *Adonis* L. в рамках современной концепции качества (GxP и ICH (Q9, Q10, Q11)) и технико-экономическое обоснование производства.

Практическая значимость исследования:

Внедрена технология культивирования, сбора, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья *A. tianschanica* на предприятии ТОО «FitOleum», Акт внедрения на ТОО «FitOleum» №1 от 20.05.2022 (Приложение Г).

Разработана стандартная операционная процедура (СОП) «Культивирование, сбор, сушка и хранение адониса тяньшанского» в рамках современной концепции качества (GxP и ICH (Q9, Q10, Q11)) (Приложение Д).

Проведено расширение номенклатуры фармакопейных видов адониса путем включения в проект «Перечень фармакопейных видов лекарственных растений Республики Казахстан» вид *A. tianschanica* и *A. aestivalis*.

Разработаны проекты нормативно-технических документов: «Технологический регламент на получение растительной фармацевтической субстанции «адониса тяньшанского трава», спецификация качества «адониса тяньшанского трава», спецификация качества «адониса летнего трава» (Приложения Ж, И, К).

На кафедре фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО «КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова» внедрены в учебный процесс «Сравнительный анализ фармакопейных требований к растениям, содержащим сердечные гликозиды и флаванойды», акт внедрения №2 от 01.02.2023 г. и «Методология создания растительной фармацевтической субстанции из растений рода *Adonis* L.)», акт внедрения № 3 от 27.10.2023 г. (Приложения Л, М).

На базе кафедры микробиологии Люблинского медицинского университета, внедрены в учебный процесс результаты фитохимического анализа и установления профиля фармакологической активности (Приложения Н).

Разработано технико-экономическое обоснование производства растительной фармацевтической субстанции путем культивирования на предприятии ТОО «Fitoleum», г.Есик, Республика Казахстан.

Личный вклад автора.

Соискателем проведен самостоятельный анализ и систематизация данных отечественной и зарубежной научной литературы, а также проведен полный цикл экспериментальных исследований в рамках диссертационной работы. Достоверность результатов и основных положений, выносимых на защиту, подтверждается значительным объемом экспериментальных данных, полученных в ходе исследований, выполненных в лабораторных и производственных условиях с использованием современного оборудования и инновационных методик.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах: 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, 2018 г.); VI Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (г. Шымкент, 2018 г.); IV Международной-научной практической конференции «Global science and innovations 2019: Central Asia» (г. Астана, 2019 г.); XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» «Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» (г. Душанбе, Таджикистан, 2019 г.); IV международной научной конференции «Scientific Discoveries» (Карловы Вары, Чехия – Москва, Россия, 2019 г.); Международной научно-практической конференции студентов, молодых ученых и преподавателей «Акановские чтения: Роль ПМСП в достижении всеобщего охвата услугами здравоохранения» (г. Алматы, 2019 г.).

Сведения о публикациях

По результатам исследований опубликовано 13 научных работ, в том числе:

- статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базы данных Scopus и Web of Science Core Collection (квартиль Q2) – 1 (приложение М);
- статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК – 4;
- тезисы на международных научно-практических конференциях (Чехия, Россия, Таджикистан, Казахстан) – 6;
- патенты Республики Казахстан на полезную модель – 1;
- свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом – 1.

Связь задач исследований с планом научных программ

Диссертационная работа выполнена в рамках реализации Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020 - 2025 годы, инициативного проекта «Этнофармацевтическое исследование

флоры Казахстана» № 0219РКИ0150 и грантового проекта молодых ученых «Жас ғалым» ИРН № AP22686038.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 27 таблиц, 29 рисунков, список литературы, включающий 135 источника, а также приложения. Работа состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвященного материалам и методам исследования, трех разделов собственных исследований, выводов и заключения.