

АННОТАЦИЯ

на диссертационную работу Келеке Анель Сатжанкызы на тему
«Фармакогностическое изучение копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) как источника биологически активных веществ», представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 8D10102 – «Фармация»

Актуальность темы исследования

Стратегические приоритеты Республики Казахстан в области здравоохранения и развития фармацевтического сектора в рамках раздела «Здравоохранение» Национального плана развития и Концепции развития здравоохранения до 2029 года направлены на укрепление здоровья населения и профилактики заболеваемости, а также отражают приверженность государства целям устойчивого развития Организации Объединенных наций. Важным шагом на пути к достижению этих целей является реализация Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы, одним из приоритетов которого выступает создание конкурентоспособных лекарственных средств и биологически активных добавок на основе отечественных растительных ресурсов. В этой связи уникальная флора Казахстана представляет собой ценную, требующую глубокого изучения базу для поиска новых источников биологически активных веществ. Проведение фармакогностических исследований перспективных видов растений позволит создать фундамент для расширения ресурсной базы нового фармакопейного сырья и его внедрения в фармацевтическую разработку.

Одним из родов, представляющих интерес является копеечник (*Hedysarum* L.), семейства *Fabaceae*, насчитывающий более 200 видов однолетних и многолетних травянистых растений. Копеечники преимущественно встречаются в умеренных климатических зонах северного полушария, охватывая азиатский, европейский, северно-африканский и северно-американский континенты. На просторах Казахстана произрастает 28 видов, более половины которых остаются малоизученными. В традиционной медицине данные растения активно используют на протяжении сотен лет. Многие виды рода *Hedysarum*, такие как *H. polybotrys*, *H. alpinum*, *H. vicioides* и другие применяют для укрепления иммунной системы, повышения энергетических запасов тела, увеличения мочеиспускания и регенерации тканей. Согласно литературным источникам, биологические активные вещества, входящие в состав растений, обладают выраженным противовирусным, антиоксидантным, противоопухолевым и антидиабетическим действием.

В качестве объекта исследования выбран – копеечник Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder), являющийся эндемиком Центрального Тянь-Шань и известный в качестве кормовой культуры. Несмотря на хемотаксономическую близость *H. semenowii* к фармакопейному *H. polybotrys*, комплексные фармакогностические исследования, определение профиля безопасности и фармакологической активности вида не проводились. Фармакогностическое изучение может способствовать расширению спектра применения *H. semenowii*,

включению в список фармакопейного сырья и культивированию для дальнейшего получения растительных фармацевтических субстанций.

Цель диссертационного исследования: фармакогностическое изучение копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder, стандартизации растительного сырья и установление перспектив его фармацевтического применения.

Задачи исследования:

- установить морфолого-анатомические диагностические признаки растительного сырья копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder);
- изучить комплексный химический состав и макро-, микроэлементный профиль растительного сырья копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder);
- провести стандартизацию растительного сырья копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) с установлением числовых показателей качества и определением срока годности;
- исследовать профиль безопасности и биологической активности извлечений из растительного сырья копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder);
- провести ресурсоведческую оценку копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder), обосновать концепцию фитоинтродукции и технологии получения фармацевтической субстанции.

Методы исследования: фармакопейные и нефармакопейные методы (физические, физико-химические, фармацевтико-технологические, микробиологические), фармакологические, ресурсоведческие и статистические методы.

Объект исследования: копеечник Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder), рода копеечник (*Hedysarum* L.) семейства Бобовые (*Fabaceae*), его лекарственное растительное сырье (трава и корни) и экстракты.

Предмет исследования: фармакогностические (морфолого-анатомические) признаки, фитохимический профиль, ресурсоведческие характеристики, показатели стандартизации сырья копеечника Семенова, а также технология получения, биологическая активность и профиль безопасности фармацевтических субстанций на его основе.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Результаты фармакогностического исследования лекарственного растительного сырья *Hedysarum semenowii* Regel & Herder, объединяющего установленный комплекс диагностических морфолого-анатомических признаков, химического состава, показателей качества для стандартизации и сроков годности.
- Результаты экспериментального обоснования профиля безопасности экстрактов *Hedysarum semenowii* Regel & Herder и определения их антиоксидантной и антимикробной активности.
- Результаты ресурсоведческого исследования и разработки концепции

фитоинтродукции *Hedysarum semenowii* Regel & Herder, обеспечивающие сохранение природных популяций и выступающие фундаментом для разработки технологии получения фармацевтической субстанции.

Описание основных результатов исследования

Микроскопический анализ позволил установить четкие диагностические признаки, отличающие *H. semenowii* от близкородственных видов и необходимые для исключения фальсификации сырья. В частности, анатомия стебля характеризуется овальной формой с хорошо развитой склеренхимой в ребристых углах (до 6-7 слоев), полным отсутствием трихом и идиобластов, содержащих мангиферин, в паренхиме сердцевины. Листья растения обладают выраженной асимметрией кутикулы (абаксиальная сторона в 1,5–2 раза толще адаксиальной) и рыхлым мезофиллом с малым числом слоев палисадных клеток (1-3 слоя). Корневая система *H. semenowii* имеет желто-коричневую окраску и почти цилиндрическую форму.

Результаты предварительного фитохимического скрининга свидетельствуют о том, что надземная часть исследуемого растения характеризуется более высоким содержанием полифенольных соединений в сравнении с корнями. Для установления качественного состава индивидуальных компонентов флавоноидного комплекса необходимо было проведение углубленного хроматографического профилирования с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В сырье было идентифицировано 53 соединения: в траве – 36, в корнях – 27. Травя характеризуется доминированием производных кверцетина и кемпферола; корни являются местом селективного накопления изофлавоноидов (формононетин, ононин, каликозин и афрормозин) и птерокарпанов. Медикарпин и его 3-О-глюкозид обнаружены исключительно в корнях растения, что делает их надежными хемотаксономическими маркерами подземной части. Значимым научным открытием стало выявление ксантона – мангиферина – как в надземных, так и в подземных частях *H. semenowii*, что зафиксировано для данного вида впервые.

Анализ первичных метаболитов выявил механизмы адаптации растения к абиотическим стрессам горной среды. В траве идентифицировано 11, а в корнях 13 аминокислот. Отмечено высокое накопление пролина, а также аргинина и разветвленных аминокислот лейцина, изолейцина и валина. Эти соединения выступают в роли осмопротекторов, повышающих засухоустойчивость и адаптационный потенциал растения. Профиль жирных кислот, полученный в ходе первичного газохроматографического скрининга, продемонстрировал преобладание капроновой кислоты в траве и длинноцепочечных насыщенных кислот в корнях (доминирует арахиновая кислота).

Надземные органы копеечника Семенова активно концентрируют витамины группы В (ниацин, рибофлавин), макроэлементы (калий, кальций, фосфор, магний) и микроэлементы (железо, медь, цинк). Несмотря на то, что общая концентрация витаминов в надземной части превышает таковую для корней, корневая система отличается специфическим доминированием витамина Е (токоферола), защищающего клетки от окислительного стресса.

Разработана спецификация качества копеечника Семенова травы, в рамках которой для идентификации систематизированы данные макроскопических и микроскопических исследований сырья, внедрена цианидиновая проба на флавоноиды и оптимизирована методика тонкослойной хроматографии (ТСХ) по маркерному компоненту мангиферину. Установлены критерии приемлемости в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан и утвержденных нормативно-правовых актов в части универсальных испытаний. Для рутинного анализа показатель «количественное определение» основан на фармакопейной методике определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин с установлением предела не менее 0,8 %. В качестве основного метода испытания «количественного определения» для травы предложено установление содержания мангиферина при помощи ВЭЖХ с обоснованным нормативным пределом не менее 0,1 %. Аналитическая методика валидирована в полном объеме: подтверждена специфичность, линейность, правильность, робастность и прецизионность.

Аналогично реализована разработка спецификации качества копеечника Семенова корней, идентификация которых включает определение макро- и микроскопических признаков сырья, проведение ТСХ (изофлавоноиды) и качественной реакции осаждением полисахаридов. Спецификация дополнена универсальными испытаниями ЛРС и оценкой показателя качества «экстрактивные вещества», методологически гармонизированной с фармакопейными требованиями к официальному виду *H. polybotrys*.

Проведены долгосрочные испытания стабильности травы и корней при регламентируемых климатических условиях (температура 25 ± 2 °C, относительная влажность 60 ± 5 %). Мониторинг на протяжении 12 месяцев подтвердил отсутствие статистически значимых деградиационных изменений физико-химических свойств, а также стабильность количественного содержания флавоноидов и экстрактивных веществ, соответственно. На основании полученных фактических данных и требований руководства ICH Q1E срок годности сырья установлен на уровне 24 месяцев. Дополнительно примененный метод статистического прогнозирования и регрессионного анализа продемонстрировал высокий теоретический предиктивный срок стабильности, достигающий 60–70 месяцев.

В ходе антимикробного скрининга установлено, что экстракты надземной части обладают умеренной и слабой антибактериальной активностью, проявляя наибольшую эффективность в отношении грамположительных (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*) и грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*) патогенных штаммов. Антимикробное действие травы коррелирует с ее богатым флавоноловым профилем. Корни, в отличие от травы, проявили слабую антибактериальную активность. При этом в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* извлечения из обеих частей растения продемонстрировали эквивалентный фунгицидный потенциал.

Извлечения травы копеечника Семенова, в особенности этаноловые и высококонцентрированные метанольные, показали способность ингибировать свободные радикалы (индекс антиоксидантной активности достигал 2,07 для

50 % этанолового экстракта). В то же время все образцы, полученные из подземной части, характеризовались стабильно низкими значениями антиоксидантной активности, что объясняется накоплением в корнях преимущественно изофлавоноидов, не проявляющих выраженного антиоксидантного действия.

Доклинические скрининговые *in vivo* исследования на лабораторных животных показали, что экстракты травы и корней *H. semenowii* относятся к классу малотоксичных веществ при однократном приеме. При изучении острой токсичности пероральное введение экстрактов в дозах вплоть до 5000 мг/кг не привело к летальным исходам или нейротоксическим отклонениям, что позволяет классифицировать показатель LD₅₀ как превышающий 5000 мг/кг.

По результатам 28-дневного мониторинга подострой токсичности установлено, что динамика соматического статуса, включая прирост массы тела, а также показатели употребления корма и воды экспериментальными животными, сохранялись в пределах физиологической нормы ($p > 0,05$). Однако микроскопическое исследование печени и почек выявило дозозависимые морфологические трансформации реактивного генеза. Учитывая проявление начальных реакций уже при дозе 500 мг/кг, NOAEL для данных экстрактов находится ниже 500 мг/кг.

Оценка местно-раздражающего действия подтвердила хорошую дерматологическую переносимость экстрактов. Ежедневная кожная аппликация в течение 30 суток не вызывала шелушения, микротрещин или клинически значимой эритемы (от 0 до 1 балла по шкале Дрейза). Изученная методом конъюнктивальной пробы местная аллергизирующая активность также оказалась незначительной: случаи транзиторной гиперемии легкой степени, возникшие у единичных особей, купировались самостоятельно.

Изучение природных ценопопуляций *H. semenowii* на территории хребта Кунгей Алатау показало низкий эксплуатационный запас сырья, не превышающий 46,2 кг воздушно-сухой массы в год. Главными лимитирующими факторами выступают малая площадь популяций (от 2,5 до 4,5 га), рассеянный характер распределения особей, низкая плотность произрастания генеративных побегов, а также сложная логистика сбора на крутых горных склонах. Эти данные научно обосновывают нерентабельность заготовки дикоросов и необходимость перевода вида в культуру.

Для разработки надежной технологии первичной обработки сырья копеечника Семенова впервые была успешно применена методология «Quality by Design» в сочетании с инструментами планирования экспериментов. В качестве основного критического показателя качества был выделен параметр потери в массе при высушивании, верхние пределы которого регламентированы: не более 13,0 % для травы и не более 16,0 % для корней. Построение графиков Парето доказало, что температурный режим является наиболее значимым фактором, достижение заданного уровня влажности. С помощью программного оптимизатора отклика были математически выверены окончательные технологические параметры конвективной сушки: для травы – при температуре 60 °C в течение 5 часов, для корней – при 60 °C в течение 12 часов. Выбор

данного щадящего температурного оптимума теоретически способствует максимальному сохранению термолабильных метаболитов, однако прямое аналитическое подтверждение данного факта является задачей дальнейших исследований.

На основе анализа биоэкологических характеристик вида сформирована научно обоснованная концепция введения *H. semenowii* в культуру на базе производственных плантаций ТОО «ФитОлеум», которая гармонизирована с ЦУР ООН и требованиями GACP. В рамках стратегии устойчивого ресурсопользования фундаментальным принципом признан приоритетный сбор именно надземной биомассы, поскольку она концентрирует ценный ксантон мангиферин и богатый комплекс флавоноидов. Структурированная концепция состоит из следующих стадий: ботаническая аутентификация и формирование семенного фонда, анализ и подготовка почвы, подготовка семян к посеву, посадка и уход, сбор и заготовка растительного сырья, упаковка, маркировка и хранение. В рамках разработки концепции, проведена предварительная оценка всхожести семян копеечника Семенова с применением различных способов скарификации, в результате которого установлено преимущество механической обработки семян.

Для надлежащего извлечения комплекса биологически активных веществ травы копеечника Семенова концептуально разработан и оптимизирован способ получения фармацевтической субстанции. Применен метод градиентной трехэтапной экстракции с последовательным снижением концентрации экстрагента и ультразвуковой обработкой. Последующая очистка, вакуум-выпарное концентрирование при щадящих температурах (40–50°C) и лиофилизация обеспечивают максимальное извлечение и сохранение нативных соединений. Учитывая, что первичный фармакологический скрининг проводился на отдельных фракциях, изучение специфической активности и безопасности полученной конечной комплексной субстанции подлежит верификации на последующих этапах исследований.

Обоснование научной новизны

Впервые:

1. определены фармакопейные морфолого-анатомические идентификационные признаки травы и корней *Hedysarum semenowii* Regel & Herder (Объект авторского права № 67778 от 20.02.2026 г. «Макроскопическая и микроскопическая характеристика растений копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder));

2. установлен профиль вторичных метаболитов травы и корней копеечника Семенова из 53 идентифицированных соединений. Доказано, что ксантон мангиферин накапливается не только в надземной, но и в подземной части копеечника Семенова, а также обосновано использование медикарпина и его 3-О-глюкозида в качестве специфических хемотаксономических маркеров корней (Объект авторского права № 44765 от 17.04.2024 г. «Определение мангиферина в сырье копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder));

3. проведено комплексное профилирование состава первичных

метаболитов, витаминов, а также макро- и микроэлементов копеечника Семенова: установлено наличие 11 аминокислот в траве и 13 аминокислот в корнях; охарактеризован спектр жирных кислот в надземной (9 соединений) и подземной частях (16 соединений); установлено наличие витаминов С (аскорбиновая кислота), Е (токоферол) и группы В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В_с); определено содержание 10 макро- и микроэлементов (Fe, Cu, Zn, Na, Mg, Ca, K, P, Se, N) (Объект авторского права № 77564 от 19.08.2026 г. «Химический состав копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder));

4. научно обоснован профиль безопасности и биологической активности экстрактов травы и корней *Hedysarum semenowii*: установлена низкая острая токсичность (LD₅₀ > 5000 мг/кг) и отсутствие клинически значимого местно-раздражающего и аллергизирующего потенциала. По результатам оценки подострой токсичности впервые определен уровень не наблюдаемого неблагоприятного эффекта (NOAEL < 500 мг/кг). Доказано наличие выраженного антиоксидантного действия и умеренной антибактериальной активности экстрактов травы против патогенных штаммов *Staphylococcus* и *Pseudomonas aeruginosa*;

5. проведена ресурсоведческая оценка природных сырьевых запасов копеечника Семенова в ущельях хребта Кунгей Алатау, по результатам которой определен их ограниченный объем и разработана концепция фитоинтродукции в культуру. Для оптимизации технологии заготовки сырья копеечника Семенова впервые применена фармацевтическая парадигма «Quality by Design» (Объект авторского права № 38239 от 03.08.2023 г. «Методика сбора и обработки частей растения копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder));

6. разработана технология получения фармацевтической субстанции в виде сухого экстракта травы копеечника Семенова с применением градиентной трехэтапной экстракции, позволяющий максимально и селективно извлекать комплекс биологически активных веществ, при помощи инструментов математического планирования экспериментов. Новизна разработанного способа подтверждена патентом на полезную модель № 9815 «Способ получения растительного экстракта из травы копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder)».

Практическое значение полученных результатов

Разработаны и внедрены технология сбора и заготовки растительного сырья копеечника Семенова на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Казахстан (Объект авторского права № 38239 от 03.08.2023 г., Акт внедрения от 09.10.2023 г., СОП «Сбор, сушка и хранение копеечника Семенова»).

Разработаны спецификации качества на лекарственное растительное сырье *Hedysarum semenowii* Regel & Herder, на основании которых составлены проекты нормативных документов по качеству «Копеечника Семенова трава» и «Копеечника Семенова корни».

Результаты ресурсоведческого обследования природных популяций копеечника Семенова на хребте Кунгей Алатау внедрены в Республиканском государственном учреждении «Государственный национальный природный

парк «Көлсай көлдері»» (Акт внедрения).

Разработан и внедрен способ получения фармацевтической субстанции в виде сухого экстракта из лекарственного растительного сырья *Hedysarum semenovii* Regel & Herder на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Казахстан (Патент на полезную модель № 9815 и Акт внедрения от 08.04.2024 г.).

Результаты исследования включены в учебный процесс на кафедре фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» (Акт внедрения от 27.10.2023 г.), кафедре фармацевтической микробиологии Люблинского медицинского университета (Акт внедрения), научно-исследовательском центре фармации и кафедре технологии лекарств и фармакогнозии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (Акт внедрения от 07.08.2026 г.), кафедре фармакогнозии университета Локман Хеким (Турция, Акт внедрения), а также в учебник по курсу фармакогнозии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Коммунальное государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Высший медицинский колледж» Управления общественного здравоохранения г. Алматы и ТОО «Высший медико-стоматологический колледж профессора Рузуддинова» (Акты внедрения).

Личный вклад докторанта

Представленные результаты являются итогом самостоятельной работы автора, которая включала: анализ научной литературы (Web of Science, Scopus, PubMed) и разработку дизайна исследования; проведение полевых ресурсоведческих изысканий; комплексный фармакогностический анализ сырья (макро- и микроскопия, профилирование метаболитов физико-химическими методами); оценку антимикробной, антиоксидантной активности и токсичности; статистическую обработку данных (Microsoft Excel, GraphPad Prism, Minitab), а также подготовку публикаций. Полученные результаты сопоставимы с данными ведущих мировых исследований рода копеечник.

Выводы

1. Впервые систематизированы макро- и микроскопические признаки травы и корней, необходимые для достоверной видовой идентификации копеечника Семенова. Трава растения отличается овальной формой стебля на поперечном срезе с угловатыми выступами и полным отсутствием опушения, развитой мощной склеренхимой из 6-7 слоев, сердцевинной из крупных сферических клеток без идиобластов, округлой формой листьев с выраженной асимметрией кутикулы, а также длиной желтого венчика, достигающего 14 мм. Корни копеечника Семенова имеют цилиндрическую форму и специфический желто-коричневый цвет наружной коры, что позволяет дифференцировать их от красноватой окраски корневых систем других официальных видов секции, таких как *H. polybotrys* и *H. neglectum*.

2. С применением ВЭЖХ с масс-спектрометрией высокого

разрешения, проведено глубокое профилирование вторичных метаболитов. Суммарно идентифицировано 53 соединения, что существенно расширяет фундаментальные представления о хемотаксономии изучаемого вида. Доказана выраженная фитохимическая гетерогенность морфологических частей: надземная часть отличается превалированием флавонолов, фенольных кислот и ксантонов, тогда как в подземной части идентифицирован специфический ряд изофлавоноидов, халконов и птерокарпанов, определяющих вектор ее потенциальной биологической активности. Важным научным открытием, стало выявление ксантона мангиферина как в надземной, так и в подземной частях растения, что зафиксировано для данного эндемичного вида впервые. Также впервые обосновано использование птерокарпана медикарпина и его 3-О-глюкозида в качестве высокоспецифичных и надежных хемотаксономических маркеров подземной части *H. semenowii*.

Доказана высокая потенциальная биологическая ценность сырья благодаря комплексному определению широкого спектра первичных метаболитов. Идентифицирован профиль аминокислот (11 соединений в траве, 13 – в корнях), макро- и микроэлементов (преобладают кальций, калий и фосфор), а также витаминов. Выявленное превалирование в составе растения аргинина и пролина по сравнению с другими родственными видами, наряду с накоплением метионина, серина, лейцина и валина, имеет прямую корреляцию с механизмами биохимической адаптации растения к абиотическим стрессовым факторам высокогорья. Профиль жирных кислот выявил доминирование капроновой кислоты в траве и специфических длинноцепочечных кислот в корнях (арахиновая кислота), выполняющих мембраностабилизирующие и барьерные функции.

3. На основе требований Государственной Фармакопеи Республики Казахстан и Фармакопеи Евразийского экономического союза были разработаны проекты спецификаций качества для травы и корней *H. semenowii*. Определены обоснованные числовые критерии приемлемости для ключевых параметров качества. В качестве прецизионного метода количественного определения маркерного компонента для травы предложена и валидирована аналитическая методика ВЭЖХ с нормативным пределом содержания мангиферина не менее 0,1 %. Разработанные спецификации составили основу проектов нормативных документов «Копеечника Семенова трава» и «Копеечника Семенова корни», утвержденных на ТОО «ФитОлеум».

Доказана физико-химическая и микробиологическая стабильность сырья на основе данных текущих долгосрочных исследований на протяжении 12 месяцев согласно утвержденным национальным требованиям. В соответствии с положениями ICH Q1E нормативно заявляемый срок годности травы и корней на текущем этапе исследований установлен на уровне 24 месяцев. Дополнительно, путем применения регрессионного анализа ключевых показателей качества с использованием модуля Stability Study Minitab, обоснован теоретический предиктивный срок стабильности сырья, достигающий 60–70 месяцев (травы – 70 месяцев, корни – 67 месяцев), что открывает перспективы для дальнейшего увеличения нормативного срока хранения.

4. В ходе скрининговых доклинических испытаний *in vivo* доказано, что извлечения *H. semenowii* относятся к классу малотоксичных веществ. Установлено, что показатель острой токсичности (LD₅₀) при пероральном введении превышает 5000 мг/кг; экстракты не обладают клинически значимым местно-раздражающим и местным аллергизирующим потенциалом. При оценке подострой (28-дневной) токсичности системной летальности не зафиксировано, физиологические показатели животных сохранялись в пределах нормы. Однако детальное гистоморфологическое исследование выявило дозозависимые реактивные изменения в экскреторных органах при высоких дозовых нагрузках. На основании этих данных впервые установлен уровень не наблюдаемого неблагоприятного эффекта ниже 500 мг/кг, что является важным параметром для безопасного расчета терапевтического окна и эквивалентных доз при планировании будущих исследований.

Скрининг *in vitro* выявил выраженную антиоксидантную и умеренную антибактериальную активность экстрактов надземной части копеечника Семенова. Наибольшая эффективность зафиксирована в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенных штаммов (*Staphylococcus* и *Pseudomonas aeruginosa*), что обусловлено высоким содержанием флавоноловых комплексов. В свою очередь, экстракты, полученные из корней копеечника Семенова, стабильно демонстрировали слабую антимикробную и следовую антиоксидантную активность, что закономерно объясняется их фитохимическим профилем, преимущественно представленным изофлавоноидами.

5. Полевые исследования показали, что природные запасы эндемика недостаточны для промышленного применения (ежегодный эксплуатационный запас – около 46 кг), что делает эксплуатацию дикорастущих популяций экологически и экономически нецелесообразной. Для решения данной проблемы предложена научно обоснованная концепция фитоинтродукции копеечника Семенова на базе производственных плантаций ТОО «ФитОлеум», которая базируется на принципах точного земледелия (Индустрия 4.0) и международных стандартах GACP и GMP. В рамках концепции проведена оптимизация послеуборочной обработки с применением «Quality by Design» и математического планирования экспериментов. На их основе зафиксированы оптимальные условия конвективной сушки сырья, обеспечивающие достижение заданных параметров потери в массе при высушивании: для травы – при температуре 60 °С в течение 5 часов, для корней – при температуре 60 °С в течение 12 часов.

Представлена концептуальная разработка и оптимизация способа получения фармацевтической субстанции в виде сухого экстракта из надземной части копеечника Семенова. Использование градиентной трехэтапной экстракции с последовательным снижением концентрации экстрагента (безводный этанол, 70% и 50% этанол) в комбинации с импульсным применением ультразвуковой обработки позволяет селективно изолировать гидрофобные и гидрофильные фракции, предотвращая коагуляцию балластных полисахаридов.

Таким образом, реализованный в диссертационной работе комплекс исследований, от ресурсоведческой оценки и фитохимического профилирования до испытаний *in vivo* и разработки научно обоснованной концепции фитоинтродукции и технологии получения растительной субстанции с применением концепции Quality by Design, обеспечил выполнение всех поставленных задач. Полученные результаты формируют полноценный научно-практический и нормативный фундамент для сохранения природного генофонда копеечника Семенова и создания на его основе возобновляемой, стандартизированной сырьевой базы для фармации.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных конференциях: VIII международная научная конференция «Research Retrieval and Academic Letters» (г. Варшава, Польша, 2025 г.); XIII Международная научно-практическая конференция «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (г. Алматы, Казахстан, 2024 г.); Второй международный форум «Asfen.Forum, новое поколение – 2024» (г. Алматы, Казахстан, 2024 г.); XIV Всероссийская научная конференция с международным участием молодежного научного общества «Молодая фармация – потенциал будущего» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2024 г.); XII международная научно-практическая конференция «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» посвященная 70-летию профессора Омаровой Р.А. (г. Алматы, Казахстан, 2023 г.); V международная научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений» (г. Алматы, Казахстан, 2023 г.); I международный форум «Asfen.Forum, новое поколение – 2023» (г. Алматы, Казахстан, 2023 г.); XVIII международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» (г. Душанбе, Таджикистан, 2023 г.); XI международная научно-практическая конференция «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (г. Алматы, Казахстан, 2022 г.).

Публикации

По результатам проведенных исследований опубликованы следующие научные работы: 2 статьи в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus; 2 статьи в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных КОКШВО МНВО РК; 9 статей и тезисов в материалах международных научно-практических конференциях (Казахстан, Таджикистан, Россия, Польша); 1 патент на полезную модель Республики Казахстан; 4 свидетельства на объекты, охраняемые авторским правом.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 168 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 29 таблиц, 38 рисунков, 146 источников литературы и 25 приложений. Структура работы состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четыре главы экспериментальных исследований, выводов по главам и заключения.