

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему «**Методологические подходы к получению фитосубстанций из некоторых видов «*Inula*» и разработка лекарственных форм на их основе**» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности

6D074800 – «Технология фармацевтического производства»

**Ибадуллаевой Актолкын Кинязбековна**

### **Актуальность темы исследования.**

Развитие фармацевтической отрасли Республики Казахстан является одним из стратегически приоритетных направлений государственной политики. Глава государства Касым-Жомарт Токаев в программном документе «Казахстан в эпоху искусственного интеллекта: актуальные проблемы и пути их решения посредством комплексной цифровой трансформации» подчеркнул необходимость развития фармацевтической промышленности, обозначив стратегическую значимость расширения ассортимента и увеличения объёмов производства лекарственных препаратов отечественного производства.

Период пандемии продемонстрировал риски, обусловленные зависимостью от внешних поставок, а также подтвердил, что развитие отечественного производства является важным условием обеспечения национальной безопасности и экономической устойчивости системы здравоохранения.

Реализация указанных задач требует научно обоснованного развития фармацевтического производства, внедрения результатов исследований в практику и повышения технологического потенциала отрасли. Ключевые механизмы данного направления определены в таких стратегических документах, как «Концепция развития инфраструктуры здравоохранения на 2024–2030 годы» и «Комплексный план развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020–2025 годы». В данных документах в качестве приоритетных направлений обозначены совершенствование производственной инфраструктуры, реализация экономических и технологических мер поддержки, а также развитие производства фармацевтической продукции на основе лекарственных растений, произрастающих на территории Казахстана.

Флора Казахстана представляет собой значимый источник биологически активных соединений и обладает высоким научным потенциалом. Вместе с тем морфолого-диагностические особенности, химический состав и фармакологическая активность ряда видов растений остаются недостаточно систематизированными и изученными.

Данное обстоятельство определяет актуальность проведения комплексных исследований перспективных лекарственных растений, научного обоснования показателей их качества и разработки методов стандартизации как приоритетной научной задачи.

В этом контексте особый научный интерес представляют представители рода *Inula* L., относящиеся к семейству *Asteraceae*. Несмотря на то что *Inula helenium* описан в фармакопеях ряда стран, виды *Inula britannica* и *Inula caspica*, распространённые на территории Казахстана, до настоящего времени не получили всестороннего фармакогностического и фитохимического изучения.

Согласно литературным данным, указанные растения характеризуются высоким содержанием сесквитерпеновых лактонов, флавоноидов и фенольных соединений, что обуславливает их фармакологическую перспективность и научную обоснованность дальнейших углублённых исследований.

Ожидаемые результаты будут способствовать развитию фармацевтического производства на основе принципа полного технологического цикла, снижению зависимости от импортируемых субстанций и повышению конкурентоспособности национальной фармацевтической индустрии.

Таким образом, актуальность темы проведённого исследования непосредственно связана с государственными стратегическими инициативами, отраслевыми программами развития и необходимостью научно обоснованного освоения отечественной сырьевой базы.

#### **Цель диссертационного исследования**

Комплексное фармакогностическое исследование *Inula britannica* и *Inula caspica* флоры Казахстана и методология получения на их основе лекарственных форм.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести сравнительное морфолого-анатомическое и фитохимическое исследование растительного сырья *Inula britannica* и *Inula caspica*
2. Разработать показатели качества для лекарственного растительного сырья *Inula britannica* и *Inula caspica* в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РК и ЕАЭС.

3. Разработать и валидировать технологию получения сухого экстракта из растительного сырья *Inula britannica*, провести его стандартизацию и оценку стабильности

4. Изучить профиль безопасности и спектр биологической активности полученного сухого экстракта *Inula britannica*

5. Провести расчет технико-экономической эффективности промышленного производства сухого экстракта *Inula britannica*.

#### **Методы исследования**

Для решения поставленных задач использован комплекс фармакогностических (макро- и микроскопия, изучение числовых показателей в соответствии с ГФ РК), физико-химических (ГХ-МС, HPLC-ESI-QTOF-MS, ВЭЖХ-ДМД, спектрофотометрия, ААС). Технологические исследования включали моделирование и валидацию процессов экстракции и гранулирования с расчетом индексов воспроизводимости. Доклиническая оценка безопасности (острая/хроническая токсичность *in vivo*) и специфической активности (антимикробное действие *in vitro*) проведена на сертифицированных клеточных культурах и лабораторных животных. Статистическая обработка данных выполнена вариационным методом с использованием пакета «STATISTICA»

#### **Объект исследования**

Надземная часть (трава) *Inula britannica* L. и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb., собранная в Актобинской области; полученные из данных растений; разработанная лекарственная форма – сухой экстракт.

#### **Предмет исследования**

Изучение закономерностей извлечения БАВ, разработка технологии фитосубстанции и лекарственной формы, стандартизация показателей качества, оценка биологической активности и безопасности.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Результаты определения морфологических, анатомических, фитохимических особенностей и стандартизации растительного сырья *Inula britannica* L. и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. по показателям качества согласно требованиям ГФ РК.

2. Результаты выбора эффективного метода получения экстракта из сырья *Inula britannica* L., анализа его фитохимического состава методами ГХ-МС и ВЭЖХ и комплексной оценки биологической активности и безопасности.

3. Результаты выбора оптимальной технологии получения стандартизованного сухого экстракта *Inula britannica* L., включающие комплексную оценку показателей качества, исследование стабильности и технико-экономическое обоснование промышленного производства. **Описание основных результатов исследования**

В результате проведенного комплексного фармакогностического исследования двух видов *Inula britannica* L. и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. и

разработки на их основе растительной субстанции и лекарственной формы были получены следующие научные и практические данные.

В ходе экспедиционных работ собрано сырье двух видов: *Inula britannica* L. (Актобинской обл., Каргалинский р-н) и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. (Алматинской обл., Кегенский район). Макроскопический и микроскопический анализ выявил диагностические признаки. *Inula britannica* характеризуется густым опушением стебля и листьев, наличием специфических многоклеточных волосков и эфирномасличных железок. Анатомическая структура стебля включает хорошо развитую колленхиму и паренхиму, что обеспечивает механическую прочность мезофита. *Inula caspica* отличается адаптивными признаками ксерофита-галофита (обитателя засоленных сухих почв). Стебли более жесткие, с более компактной структурой тканей и менее выраженным опушением по сравнению с *I. britannica*.

Сравнительный анализ химического состава методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС показал принципиальные различия между видами. *Inula britannica* является богатым источником сесквитерпеновых лактонов, среди которых идентифицированы британнилактон, 1,6-О,О-диацетилбританнилактон и 1-О-ацетилбританнилактон. Также высоко содержание фенольных соединений: хлорогеновой кислоты, кверцетина, лютеолина и цинарина. Такое сочетание обуславливает высокую фармакологическую ценность данного вида. В сырье *Inula caspica* типичные для рода *Inula* сесквитерпеновые лактоны практически отсутствуют. Вместо этого выявлено высокое содержание липидных компонентов (этиловые эфиры линолевой и линоленовой кислот) и специфических терпеноидов. Это открытие позволило обосновать выбор *I. britannica* как основного источника для разработки лекарственного препарата с противовоспалительной и антимикробной активностью.

Разработана и валидирована технология получения сухого экстракта из травы *Inula britannica* с применением ультразвуковой экстракции и определены оптимальные параметры: экстрагент - 70% этиловый спирт, гидромодуль 1:10, ультразвуковая обработка (35–40 кГц) в течение 30 минут (3 цикла) при температуре 23–25 °С. Технология позволяет сократить время процесса с 48 часов (традиционная перколяция) до 90 минут и увеличить выход экстрактивных веществ на 10-15%. Процесс подтвержден на трех опытно-промышленных сериях, показатели воспроизводимости ( $C_p$ ,  $C_{pk} > 1.33$ ) свидетельствуют о стабильности технологии. На способ получения получен патент на полезную модель РК №10800.3.4

Комплексная оценка безопасности и активности сухого экстракта *I. britannica* показала, что экстракт относится к V классу токсичности согласно классификации OECD. При однократном введении мышам в дозе 5000 мг/кг гибели животных не зафиксировано. При длительном введении не выявлено патологических изменений в структуре внутренних органов (печень, почки,

сердце), а также аллергизирующего действия. Установлена выраженная активность в отношении *Helicobacter pylori* (МИК 0.125–0.25 мг/мл), что открывает перспективы применения препарата в гастроэнтерологии. Экстракт проявил высокую способность нейтрализовать свободные радикалы, сопоставимую со стандартами, что коррелирует с высоким содержанием полифенолов.

#### **Обоснование научной новизны**

1. Впервые выявлены и систематизированы микроскопические диагностические признаки вегетативных органов *I. britannica* (развитая колленхима, эфирномасличные железки) и *I. caspica* (адаптивные ксероморфные структуры), позволяющие надежно идентифицировать сырье этих видов в казахстанской флоре.

2. Впервые установлены фундаментальные различия в метаболомных профилях: доказано, что *I. britannica* является источником ценных сесквитерпеновых лактонов (британнилактона) и флавоноидов (цинарина), тогда как *I. caspica* характеризуется отсутствием типичных лактонов и накоплением специфических липидов и терпеноидов.

3. Научно обоснована и экспериментально разработана ресурсосберегающая технология получения сухого экстракта из *I. britannica* методом ультразвуковой мацерации. Новизна предложенного способа подтверждена патентом на полезную модель РК №10800 (19.03.2025).

4. Впервые выявлена выраженная специфическая активность сухого экстракта *I. Britannica* в отношении бактерии *Helicobacter pylori*, что в сочетании с доказанной безопасностью (V класс токсичности) открывает перспективы создания нового отечественного гастропротекторного средства.

5. Впервые научно обоснована технология производства лекарственной формы на основе сухого экстракта *I. britannica*, доказаны ее стабильность и экономическая эффективность промышленного производства.

#### **Практическое значение полученных результатов**

Результаты диссертационной работы нашли широкое применение в фармацевтической отрасли и образовательном процессе, что подтверждается соответствующими актами внедрения.

Технология сбора, первичной обработки и хранения лекарственного растительного сырья *I. britannica* и *I. caspica* внедрена в производственный цикл ТОО «Fitoleum» (Акт внедрения от 1.10.2025).

Методика получения сухого экстракта из травы *I. britannica* внедрена в технологический процесс АО «Научный центр противомикробных препаратов».

Разработанный инновационный способ экстракции защищен охранным документом, получен Патент на полезную модель РК №10800 (зарегистрирован 19.03.2025).

Разработанная методика внедрена в учебный процесс кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик в рамках дисциплины «Процессы и аппараты химико-фармацевтического производства» и интегрирована в образовательную, научно-исследовательскую и производственную практику обучающихся, активно применяясь в учебной деятельности студентов Школы фармации НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова».

Данные по антимикробной и антиоксидантной активности экстрактов *Inula* включены в научно-образовательную программу кафедры фармацевтической микробиологии Медицинского университета г. Люблин (Польша).

Разработан проект спецификации качества на готовую субстанцию (сухой экстракт *I. britannica*).

#### **Личный вклад докторанта**

Автор принимала непосредственное и ведущее участие на всех этапах исследования:

Самостоятельно провела патентно-информационный поиск, обосновала методологию эксперимента и провела критический анализ полученных данных.

Лично выполнила заготовку сырья в экспедиционных условиях, провела макро- и микроскопический анализ. Самостоятельно осуществила весь цикл фитохимических исследований с использованием сложного аналитического оборудования (ГХ-МС, ВЭЖХ-МС), провела технологические эксперименты по подбору параметров экстракции и разработке состава экстракта.

Провела статистическую обработку результатов, сформулировала научные выводы и положения. Подготовила 10 научных публикаций, в том числе в рейтинговых международных журналах, и оформила заявку на патент.

#### **ВЫВОДЫ**

1. В ходе макро- и микроскопического анализа установлены достоверные диагностические признаки для идентификации видов: для *Inula britannica* характерны развитая колленхима, многочисленные эфирномасличные железки и густое опушение (мезофит), в то время как *Inula caspica* отличается компактной структурой тканей и жестким стеблем (галофит). Сравнительный фитохимический скрининг (ГХ-МС, ВЭЖХ) выявил принципиальные хемотаксономические различия: *I. britannica* является богатым источником сесквитерпеновых лактонов (британнилактона) и флавоноидов (цинарина), тогда как в *I. caspica* лактоны отсутствуют, но преобладают липиды и специфические терпеноиды.

2. Разработаны и экспериментально обоснованы показатели качества для лекарственного растительного сырья *Inula britannica* и *Inula caspica*. Определены фармакогностические показатели: влажность не более 13%, общая зола не более 12%, экстрактивные вещества не менее 15%, что соответствует требованиям Государственной фармакопеи РК и ЕАЭС и позволяет надежно оценивать качество отечественного сырья.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований, заключение, список использованных источников (187 наименований) и приложения. Работа содержит 46 таблиц и 34 рисунков.