

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему: «**Фармакогностическое изучение и перспективы применения в медицине *Nitraria schoberi* L., произрастающей на территории Центрального Казахстана**», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 - «Фармация»

Абдрахмановой Гульмиры Марсовны

Актуальность темы. Постановлением Правительства от 6 октября 2020 года №132р в Казахстане внедрена Программа «Комплексный план по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы». Немаловажной задачей этой Программы является увеличение экспорта казахстанской фармацевтической продукции, поиск новых фармакологически активных действующих веществ и их источников, а также создание оригинальных, инновационных, высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

Приоритетным направлением государственной политики в области здравоохранения Казахстана заключается в увеличении доли лекарственных препаратов отечественного производства, пополнение арсенала лекарственных средств препаратами растительного происхождения.

Богатая сырьевая база Казахстана позволяет создавать и внедрять оригинальные, конкурентоспособные, экономически доступные лекарственные средства на основе местного растительного сырья.

Ярким представителем древней пустынной флоры является растение селитрянка Шобера, он относится к чрезвычайно декоративным, пищевым, лекарственным, а также мощным мелиоративным объектом применяемым сельском хозяйстве.

Nitraria schoberi L. (селитрянка Шобера L.) представитель из семейства *Nitrariaceae* Lindl. - ценное лекарственное растение, широко применяемое в народной медицине, как в нашей стране, так и за рубежом, в качестве средства, с уникальной совокупностью основного и сопутствующих механизмов фармакологического действия. Растение является перспективным возобновляемым сырьем для разработки и производства оригинальных лекарственных средств, имеет достаточный эксплуатационный запас в природе.

Несмотря, на большой интерес ученых из различных стран мира к растению *Nitraria Schoberi* L., химический состав и динамика накопления биологически активных веществ, возможность применения в медицинской практике данного растения, произрастающего на территории Центрального Казахстана, остается не изученным.

Учитывая все вышеизложенное, фармакогностическое изучение и возможность внедрения в медицинскую практику, сырья *Nitraria schoberi* L.,

произрастающей на территории Центрального Казахстана, является на сегодняшний день актуальной и приоритетной задачей в области фармации.

Цель работы. Фармакогностическое изучение растения *Nitraria schoberi* L., произрастающей на территории Центрального Казахстана, установление его компонентного состава и фармакологических свойств для применения в медицине.

Задачи исследования.

1. Морфолого-анатомическое изучение органов растения *Nitraria schoberi* L., установление его диагностических признаков, товароведческих параметров качества, микроэлементного состава, показателя стабильности действующих веществ и срока хранения сырья.

2. Провести стандартизацию сырья *Nitraria schoberi* L. и разработать спецификацию качества. Подготовить проект НД на растительное сырье «Селитрянки Шобера плоды».

3. Разработать технологию получения субстанции из плодов *Nitraria schoberi* L., и провести ее стандартизацию. Подготовить проект НД и лабораторный регламент на субстанцию, полученную методом ультразвука из плодов *Nitraria schoberi* L.

4. Установить биологические активности субстанции из сырья *Nitraria schoberi* L. и определить отбор экстрактов перспективных для разработки отечественных лекарственных средств.

Объекты исследования: надземная и подземная часть сырья *Nitraria Schoberi* L. в фазу плодоношения и их экстракты, полученные с применением метода ультразвука.

Предмет исследования: Определение основных морфолого-анатомических, диагностических признаков сырья *Nitraria schoberi* L., произрастающего на территории Центрального Казахстана; изучение компонентного состава на содержание биологически активных соединений в органах растения *Nitraria schoberi* L. и в густых экстрактах; разработка спецификации качества и проекта НД на лекарственное растительное сырье плоды *Nitraria schoberi* L. в соответствии с требованиями, Фармакопеи Казахстана и Фармакопеи ЕАЭС; технология на способ производства субстанции из плодов *Nitraria schoberi* L. экстракцией ультразвуком и определение оптимальных режимов; разработка спецификации качества и проекта НД на субстанцию (густой экстракт) *Nitraria schoberi* L.; установление фармакологических активностей субстанции из сырья *Nitraria schoberi* L.: антимикробное действие к штаммам *S. aureus*, *E. coli*, противогрибковая по отношению к дрожжевому грибку *C. albicans*, антиагрегационная, антикоагуляционная, противовоспалительная, гепатопротекторная, антиоксидантная и цитопротекторная активность.

Метод исследования : В работе использованы следующие методы анализа: макро - и микроскопический анализ сырья на электронном микроскопе марки «Биомед-4», гистохимический анализ сырья, физико-химические методы в соответствии с требованием ГФ РК, качественный

состав природных соединений с помощью методов фитохимического анализа, экстракция растительного сырья с использованием аппарата ультразвуковой ванны марки «Stegler» (Китай), компонентный состав субстанции и количественное содержание действующих веществ в сырье, субстанции с применением современных инструментальных методов: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ/УФ, ВЭЖХ/МС), УФ-спектрофотометрия, радионуклиды на атомно-адсорбционном спектрофотометре, технологические, фармакопейные, микробиологические, фармакологические методы, соответствующих требованиям нормативных документов, действующих на территории Республики Казахстан.

Статистическая обработка полученных результатов в соответствии с ОФС 1.1.0013.15. «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Научная новизна работы.

Впервые определены морфолого-анатомические особенности сырья, его диагностические признаки, качественный и количественный состав биологически активных веществ, проведен товароведческий анализ исследуемого объекта, произрастающего на территории Центрального Казахстана. Определен показатель стабильности и установлен срок годности. Разработана инструкция по сбору, сушке и хранению сырья *Nitraria Schoberi* L.

Впервые разработана эффективная, экономичная, экологически чистая технология производства субстанции из плодов *Nitraria schoberi* L. способом ультразвука и определены оптимальные режимы: степень дисперсности 3 мм, мощность ультразвукового излучения 40 кГц, время 30 минут, кратность процесса экстракции 3 раз, обеспечивающие количественный выход фармакологически активных соединений.

Впервые с применением современных инструментальных методов ВЭЖХ -УФ и ВЭЖХ -МС и определен компонентный состав субстанции из сырья *Nitraria Schoberi* L., где флавоноиды, идентифицированные в экстракте из плодов селитрянки Шобера, относятся к группе фенольных соединений. Доминирующими фенольными соединениями являются эпикатехин (3,461 %), хлорогеновая кислота (1,489%), галловая кислота (0,984 %), р-кумаровая кислота (0,934 %), дигидрокверцетин (0,273%).

Впервые по данным биоскрининга выявлено, что субстанция сырья *Nitraria Schoberi* L. проявляет выраженную антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, а также вызывает задержку роста культуры гриба *Candida albicans*.

Впервые выявлено, что субстанция сырья *Nitraria Schoberi* L. проявили выраженную гепатопротекторную активность при экспериментальном исследовании на животных (белых крысах массой 230–390г) на модели острого тетрахлорметанового гепатита.

Впервые выявлено, в результате проведенного эксперимента на животных (15 белых крысах самок и самцов массой 210 - 440г), что субстанция из сырья *Nitraria Schoberi* L. в дозе 50 мг/кг обладает противовоспалительной

активностью на модели острой экссудативной реакции. Установлено, что густой экстракт изучаемого вида проявляют антиагрегационную, антикоагуляционную, антиоксидантную активность сопоставимую с препаратом сравнения.

Основные положения выносимые на защиту.

- Результаты фармакогностического, фитохимического исследований, показатели стабильности *Nitraria Schoberi* L.

- Технология получения субстанции из сырья *Nitraria Schoberi* L. с применением способа ультразвука и экспериментальные физико-химические, технологические исследования.

- Результаты некоторых фармакологических свойств субстанции из сырья *Nitraria Schoberi* L.

- Проекты нормативных документов на субстанцию из сырья *Nitraria Schoberi* L. полученного способом ультразвука с использованием растворителя 70 % этанола.

Практическая значимость работы.

В результате проведенного морфолого-анатомического исследования *корней селитрянки Шобера*, произрастающей на территории Центрального Казахстана, установлено, что характерными признаками *на макроскопическом уровне* являются: *структура поверхности, цвет коры* и внутренней части на изломе, а диагностическими признаками *на микроуровне* являются: *строение сосудов ксилемы в тетраархном пучке, форма и окраска клеток перидермы*.

В экстракте из плодов селитрянки Шобера идентифицированы методом ВЭЖХ/УФ и ВЭЖХ /МС значимые для диагностики данного объекта, 12 фенольных соединений. Они принадлежат к группам флавоноиды (катехин, эпикатехин), флавонолы (рутин, кверцетин, кверцетин-3-глюкозид, дигидрокверцетин, фенольные соединения (розмариновая, кофейная кислота). Установлено, что доминирующими фенольными соединениями являются эпикатехин (3,461 %), хлоргеновая кислота (1,489%), галловая кислота (0,984 %), р-кумаровая кислота (0,934 %), дигидрокверцетин (0,273%), которые вносят вклад в спектральные характеристики водно-спиртовых извлечений из плодов селитрянки Шобера.

•Разработаны методики количественного анализа для данного вида растительного сырья методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на кверцетин с применением стандартного образца.

•Для густого экстракта полученного методом ультразвука из плодов *Nitraria schoberi* L. впервые подтверждены следующие виды биологических активностей: гепатопротекторная, антиоксидантная, антимикробная, противовоспалительная, антиагрегационная, антикоагуляционная.

•Разработан проект НД на лекарственное растительное сырье «Селитрянки Шобера плоды» и её субстанцию.

•Разработан и утвержден лабораторный регламент на получение субстанции «*Nitraria schoberi* L. экстракт густой».

- На базе Научно-исследовательского центра НАО «МУК» организован выпуск опытных партий субстанции из сырья *Nitraria schoberi* L., полученных методом ультразвука для проведения фармакологических исследований.

Публикации.

Основные положения диссертации отражены в следующих 9 публикациях. Опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных КОКСНВО РК, 1 статья в международном научном журнале, входящем в базу данных Scopus Q3, тезисы 5 докладов, из них тезисы 5 докладов в материалах международных конференций.

Выводы:

Впервые по результатам фармакогностического изучения лекарственного растительного сырья *Nitraria Schoberi* L. собранного в популяциях Карагандинской области, установлены морфолого-анатомические и диагностические признаки сырья: по внешнему виду, формы, размеров частей растения, также по степени опушенности пластинок листа, отличительные черты строения частей растения.

Впервые проведен гистохимический анализ сырья *Nitraria Schoberi* L. на наличие, алкалоидов, сесквитерпеновых лактонов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот и полисахариды.

Определены товароведческие показатели на плоды *Nitraria Schoberi* L.: потеря в массе при высушивании в пределах (6,0 – 6,10)% ; зола общая равна (13,1-13,4) %; зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте равна параметру (0,83-0,97)% ; сумма экстрактивных веществ находилось в пределах (33,2-33,8) % ; посторонние органические примеси не более 0,02%, минеральные примеси отсутствовали в изучаемом объекте, полученные результаты исследования включены в проект НД.

В сырье *Nitraria Suchoberi* L. определены макро-и микроэлементный состав и содержание радионуклидов.

Разработана экологически чистая, экономичная, эффективная технология получения субстанции из сырья *Nitraria Schoberi* L. методом ультразвука. Преимуществом разработанной технологии является увеличение производительности технологического процесса в 3 раза и значительное сокращение времени экстракции, увеличение выхода суммы экстрактивных веществ.

Оптимальными параметрами экстракции сырья *Nitraria Schoberi* L. с применением метода ультразвука на этаноле 70 -й % концентрации, является количественный выход экстрактивных веществ, которая обеспечивается в следующих режимах технологического процесса: соотношение сырья и экстрагента (1:20) при частоте ультразвукового излучения 40 кГц, времени экстракции 30 минут, при температуре (20- 25)°С.

В экстракте из плодов селитрянки Шобера идентифицированы методом ВЭЖХ/УФ и ВЭЖХ /МС значимые для диагностики данного объекта, 12 фенольных соединений. Они принадлежат к группам флавоноиды (катехин,

эпикатехин), флавонолы (рутин, кверцетин, кверцетин-3-глюкозид, дигидрокверцетин, фенольные соединения (розмариновая, кофейная кислота).

Установлено, что доминирующими фенольными соединениями являются эпикатехин (3,461 %), хлоргеновая кислота (1,489%), галловая кислота (0,984 %), р-кумаровая кислота (0,934 %), дигидрокверцетин (0,273%), которые вносят вклад в спектральные характеристики водно-спиртовых извлечений из плодов селитрянки Шобера.

Впервые установлено, что субстанция сырья *Nitraria Schoberi* L. полученная методом ультразвука проявляет выраженную антибактериальную активность по отношению к штаммам грамотрицательных бактерии *Escherichia coli*, грамположительных *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, а также вызывает задержку роста культуры дрожжевого грибка *Candida albicans*.

Впервые установлено, что субстанция сырья *Nitraria Schoberi* L. проявляет выраженную гепатопротекторную активность при экспериментальном исследовании на животных на модели острого тетрахлорметанового гепатита в качестве препарата сравнения использовали «Карсил».

Впервые выявлено, в результате проведенного эксперимента на животных, субстанция из сырья *Nitraria Schoberi* L. в дозе 50 мг/кг обладает противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции сопоставимым с препаратом сравнения «Диклофенак натрия».

Для субстанции полученного методом ультразвука из плодов *Nitraria schoberi* L. впервые подтверждены следующие виды биологических активностей: антиоксидантная, антиагрегационная, антикоагуляционная.

Разработан проект НД на лекарственное растительное сырье «Селитрянки Шобера плоды» .

Разработан проект НД на субстанцию (70 % этанольный экстракт) *Nitraria Schoberi* L. полученный методом ультразвука.

Разработан и утвержден лабораторный регламент на получение субстанции «*Nitraria schoberi* L. экстракт густой».

На базе Научно-исследовательского центра НАО «МУК» организован выпуск опытных партий субстанции из сырья *Nitraria schoberi* L., полученных методом ультразвука для проведения фармакологических исследований.