

АННОТАЦИЯ

Диссертационная работа Каржаубаевой Айшабиби Дуйсенбеккызы на тему **«Сравнительное фармакогностическое исследование растений рода *Saussurea* L. и перспективы их применения»**, представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10140 – «Фармация»

Актуальность темы. Фармацевтическая отрасль Республики Казахстан развивается, однако подавляющая часть лекарственных средств и их субстанций импортируется от зарубежных поставщиков. Согласно данным 2021 года, около 86,9 % зарегистрированных в Казахстане лекарственных препаратов ввозятся из-за рубежа, и лишь 13,1 % приходится на долю отечественного производства. Такая значительная зависимость от импорта представляет собой серьёзное препятствие для обеспечения фармацевтической безопасности и стабильного снабжения населения качественными лекарственными средствами. Повышение производственного потенциала отечественной продукции, эффективное использование местных ресурсов растительного сырья и активизация научных исследований становятся актуальной задачей. Флора Казахстана насчитывает более 6000 видов растений, среди которых сотни обладают лекарственными свойствами. Однако многие из них ещё не прошли полноценного фитохимического и фармакологического анализа, что указывает на необходимость совершенствования исследовательских работ.

В этой связи была принята «Комплексная программа по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020–2025 годы», в которой импортозамещение и увеличение объёмов отечественного производства определены стратегическими приоритетами.

Во флоре Казахстана произрастает 41 вид растений рода *Saussurea* L., из которых 9 видов широко распространены в высокогорных районах южных регионов, в частности в Тюлебийском, Казыгуртском и Байдибекском районах Туркестанской области. Несмотря на то, что некоторые из этих видов традиционно применяются в народной медицине, их морфолого-анатомические, фитохимические и фармакологические особенности ещё недостаточно изучены в научном плане.

Глубокое научное исследование растений рода *Saussurea*, произрастающих в нашей стране, является важной и актуальной задачей по оценке потенциала отечественного лекарственного растительного сырья и созданию новых фитопрепаратов на природной основе. Такие исследования могут внести весомый вклад в замену импортных субстанций в фармацевтическом производстве, повышение доступности отечественной продукции и улучшение здоровья населения.

Цель исследования: Сравнительное фармакогностическое изучение растений рода *Saussurea* L. и научное обоснование возможности их применения в медицине.

Задачи исследования:

1. Определение подлинности травы соссюреи грязноцветковой (*Saussurea sordida* Kar. & Kir.) и соссюреи альпийской (*Saussurea alpina* (L.) DC.) (макроскопический и микроскопический анализ).

2. Определение числовых показателей травы соссюреи грязноцветковой (*Saussurea sordida* Kar. & Kir.) и соссюреи альпийской (*Saussurea alpina* (L.) DC.) (определение влажности, общей золы, золы нерастворимой в 10% соляной кислоте, степени измельчения и содержания примесей).

3. Получение экстрактов из трав соссюреи грязноцветковой (*Saussurea sordida* Kar. & Kir.) и соссюреи альпийской (*Saussurea alpina* (L.) DC.) с использованием различных растворителей, проведение качественного анализа биологически активных веществ и определение их количественного содержания.

4. Определение острой и хронической токсичности экстрактов, выделенных из трав соссюреи грязноцветковой (*Saussurea sordida* Kar. & Kir.) и соссюреи альпийской (*Saussurea alpina* (L.) DC.), а также оценка их биологической активности.

Объекты исследования: В качестве объектов исследования использовались надземные части растений – соссюреи грязноцветковой и соссюреи альпийской. Трава соссюреи грязноцветковой была заготовлена в августе 2022 года в период цветения в предгорьях у села Керегетас Каскауского сельского округа Туркестанской области (географические координаты: N 42°12'10" E70°12'30"), а трава соссюреи альпийской – в августе 2022 года в период цветения на территории национального природного парка «Сайрам-Угам» Туркестанской области (географические координаты: N 42°30'19" E69°77'03").

Методы исследования. Морфолого-анатомическое исследование травы соссюреи грязноцветковой и соссюреи альпийской проводилось в соответствии с общепринятой методикой Государственной фармакопеи Республики Казахстан. Изучение срезов объектов и микрофотографирование выполнялись с использованием микроскопа MEIJI Tehno «MT300L» (Япония) с цифровой камерой (увеличение $\times 40$; $\times 100$; $\times 400$; $\times 1000$).

Определение качественного состава биологически активных веществ в растительном сырье проводилось на основе современных методов фитохимического анализа.

Для выделения и определения состава биологически активных веществ применялись следующие методы: экстракция, хроматография (ТСХ, ВЭЖХ, ГХ-МС), спектральные методы исследования (спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, атомно-абсорбционная спектроскопия).

Для определения фармакологической активности, а также острой и хронической токсичности проводились доклинические испытания (in vivo методы исследования).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ STATISTICA (Version 6–10, StatSoft Inc., США) и прикладного программного пакета StatPlus 7.0.

Научная новизна работы. В данной работе проведено исследование перспективных видов рода сосюрея (*Saussurea* L.), произрастающих на юге Казахстана, с целью их дальнейшего использования и возможной замены импортируемого в Республику Казахстан лекарственного растительного сырья. Растения сосюрея грязноцветковая и сосюрея альпийская ранее не изучались на территории Республики Казахстан, исследования были проведены впервые. Лекарственное растительное сырьё было стандартизировано, разработан проект временного аналитического нормативного документа (ВАНД) на лекарственное растительное сырьё.

Практическая значимость. В результате проведённых научных исследований были выявлены основные группы биологически активных веществ. Изучен фитохимический состав растений рода сосюрея, произрастающих в южной части Казахстана, и научно обоснованы перспективы их применения в медицине. Определена острая и хроническая токсичность полученных экстрактов, доказано их низкое токсическое действие. На основе этих данных была оценена фармакологическая активность растительного сырья, в частности антиоксидантная и противовоспалительная активность.

С целью дальнейшего применения сырья в лечебных целях и стандартизации качественных показателей был разработан проект временного аналитического нормативного документа (ВАНД). Проект ВАНД на перспективное лекарственное растительное сырьё — траву «Сосюрея грязноцветковая» — внедрён в испытательный центр ТОО «BioEtica» и на производственную площадку ТОО «Зерде-Фито».

Результаты фармакогностических и токсико-фармакологических исследований растительного сырья сосюреи грязноцветковой и альпийской были внедрены в производственный процесс ТОО «Зерде-Фито». Результаты исследований также внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры «Фармакогнозия» АО «ЮКМА» в качестве практического материала. Полученные результаты защищены авторским правом, а также получены два патента на полезную модель (в июле и декабре 2023 года) и уведомление на изобретение на основании положительного заключения формальной экспертизы (№2025/0150.1 от 24.02.2025 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты анатомо-морфологических исследований травы сосюреи грязноцветковой и сосюреи альпийской;
- результаты определения числовых показателей травы сосюреи грязноцветковой и сосюреи альпийской;
- результаты исследования биологически активных веществ травы сосюреи грязноцветковой и сосюреи альпийской (качественный и количественный анализ);
- оценка травы сосюреи грязноцветковой как перспективного лекарственного растительного сырья и разработка проекта временного аналитического нормативного документа (ВАНД) для её внедрения в производство;

- результаты определения острой и хронической токсичности суммарных комплексов, выделенных из травы соссюреи грязноцветковой и соссюреи альпийской (токсикологический анализ);
- результаты оценки биологической активности суммарных комплексов, выделенных из травы соссюреи грязноцветковой и соссюреи альпийской (фармакологический анализ).

Публикации по теме диссертации: По результатам исследования опубликовано 18 научных работ, в том числе: 1 статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу Scopus, 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, 9 тезисов и статей в материалах международных научно-практических конференций (Россия, Узбекистан, Таджикистан), 2 патента на полезную модель; 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, заявка на изобретение с положительным решением по формальной экспертизе, проходит экспертиза по существу.

Заключение

Проведённые комплексные исследования показали, что надземные части соссюреи грязноцветковой (*Saussurea sordida* Kar. & Kir.) и соссюреи альпийской (*Saussurea alpina* (L.) DC.) представляют собой биологически активное и фармакологически перспективное растительное сырьё.

Морфологические и анатомические исследования позволили выявить диагностические признаки, обеспечивающие определение подлинности и качественное соответствие растительного сырья. Полученные данные служат основой для различения двух видов и проведения фармакогностической стандартизации.

В ходе определения числовых показателей установлено, что содержание влаги, общая зола, количество золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте, степень измельчённости и доля посторонних примесей у обеих видов полностью соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан. Максимальный выход экстрактивных веществ был получен при использовании 70% этилового спирта.

Фитохимический анализ показал, что оба растения богаты биологически активными соединениями. Качественными и количественными методами доказано наличие флавоноидов, фенольных соединений, полисахаридов, аминокислот, эфирных масел и аскорбиновой кислоты. По данным УФ-спектрофотометрии, ТСХ и ВЭЖХ основными флавоноидами являются рутин, кверцетин и нарингин, а фенольные соединения представлены преимущественно галловой кислотой. При этом в соссюреи альпийской содержится больше кверцетина, тогда как в соссюреи грязноцветковой преобладают рутин и нарингин.

Согласно гравиметрическому анализу, количество полисахаридов составило 3,02% у соссюреи грязноцветковой и 2,462% у соссюреи альпийской. Содержание эфирных масел соответственно составило 1,9% и 1,6%.

Газохроматографический и масс-спектрометрический анализ выявил широкий спектр биологически активных соединений, среди которых преобладают моно- и сесквитерпены, а также фенольные и жирнокислотные производные.

В результате исследования элементного состава сосюреи грязноцветковой и сосюреи альпийской установлено, что данные растения богаты макро- и микроэлементами, а содержание тяжёлых металлов не превышает предельно допустимых уровней. Результаты измерений, полученные в радиологической лаборатории, находились в пределах естественного фона. Эти растения являются экологически безопасным и биологически ценным лекарственным сырьём.

Токсикологические исследования показали отсутствие острой и хронической токсичности экстрактов обеих растений. Гистологический анализ не выявил патологических изменений в органах подопытных животных, что свидетельствует о биологической безопасности исследованных образцов.

Результаты *in vitro* испытаний антиоксидантной активности показали, что экстракт сосюреи грязноцветковой проявляет более высокую активность по сравнению с экстрактом сосюреи альпийской. Исследование противовоспалительной активности показало слабое действие обоих растений, однако отсутствие токсичности позволяет рассматривать их в качестве вспомогательных компонентов фитопрепаратов.

В целом, проведённые исследования впервые дали комплексную научную характеристику морфологических, анатомических и фитохимических особенностей сосюреи грязноцветковой и сосюреи альпийской, обосновали их химический состав, безопасность и антиоксидантную активность. Полученные данные позволяют рассматривать данные виды как перспективное сырьё для производства фармацевтических препаратов и биологически активных добавок.

Сравнительное заключение и перспективная оценка.

В результате морфологических, анатомических, фитохимических и фармакологических исследований выявлены как сходства, так и различия между травами сосюреи грязноцветковой (*S. sordida*) и сосюреи альпийской (*S. alpina*). Морфологически и анатомически оба растения обладают характерными диагностическими признаками: для сосюреи альпийской типичны выраженные железистые волоски, тогда как для сосюреи грязноцветковой — хорошо развитые эпидермальные клетки и проводящие элементы. По числовым показателям оба вида полностью соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Республики Казахстан.

Фитохимический анализ подтвердил наличие в обеих травах полисахаридов, флавоноидов, фенольных соединений, алкалоидов, сесквитерпеновых лактонов, эфирных масел и аскорбиновой кислоты.

Результаты оценки антиоксидантной активности показали преимущество сосюреи грязноцветковой: содержание антиоксидантов, пересчитанное на кверцетин и галловую кислоту, значительно выше, чем у сосюреи альпийской.

Это свидетельствует о более выраженных противовоспалительных и биологически активных свойствах данного вида.

Токсикологические исследования подтвердили отсутствие острого и хронического токсического действия у обоих растений, что подтверждает их безопасность. В то же время противовоспалительная активность у обоих видов выражена слабо.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что соссурея грязноцветковая превосходит соссурею альпийскую по содержанию флавоноидов и фенольных соединений, по антиоксидантной активности, хроматографическим и спектроскопическим характеристикам, а также по отсутствию токсичности.

Следовательно, соссурея грязноцветковая является более перспективным видом по концентрации биологически активных веществ, выраженности антиоксидантного действия и биологической безопасности. На основе её экстрактов возможно создание новых фитопрепаратов с повышенной фармакологической эффективностью.