

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему «**Разработка технологии парафармацевтического средства противомикробного действия с эфирным маслом *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin**», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07201 – «Технология фармацевтического производства»

**Лакомкиной Екатерины Викторовны**

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время воспалительные заболевания ЛОР-органов остаются одной из наиболее распространённых патологий, значительно снижающих качество жизни населения и требующих длительной терапии. Рост антибиотикорезистентности микроорганизмов и ограниченные возможности существующих лекарственных средств обуславливают необходимость поиска новых, более безопасных и эффективных препаратов природного происхождения. В этом контексте особый интерес представляет использование эфирных масел лекарственных растений с выраженной антимикробной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью.

Растения рода *Hyssopus* L. (иссоп) заслуживают внимания благодаря высокому содержанию биологически активных соединений — цис- и транс-пинокамфена, изопинокамфона,  $\beta$ -пинена, 1,8-цинеола, элемола,  $\gamma$ -аморфена, лимонена, бициклогермакрена, гермакрена D, мирцена, пинокамфеола и сабинена, проявляющих широкий спектр фармакологического действия. Однако вид *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin, произрастающий на территории Казахстана, остаётся малоизученным и не используется в фармацевтической практике. На сегодняшний день в Государственном реестре Республики Казахстан отсутствуют препараты на его основе, что подчёркивает научную и практическую новизну данного направления.

Учитывая высокое содержание эфирного масла в *Hyssopus ambiguus*, перспективной лекарственной формой для реализации его фармакологического потенциала является спрей для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Проведение исследований по изучению антимикробных свойств эфирного масла *Hyssopus ambiguus* и его сочетаний с маслами других лекарственных растений местной флоры (семейства *Lamiaceae*, *Cupressaceae* и *Pinaceae*) имеет важное значение для создания отечественного парафармацевтического средства с многофакторным терапевтическим действием.

**Цель диссертационного исследования:** разработка состава, технологии получения и стандартизации парафармацевтического средства противомикробного действия для лечения инфекций верхних дыхательных путей, содержащего эфирное масло *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Iljin.

### **Задачи исследования:**

1. Провести фармакогностическое исследование травы *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin, выделить эфирное масло, определить его компонентный состав методом ГХ–МС;

2. Разработать состав и технологию получения эфирномасличной композиции с эфирным маслом *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin и исследовать её компонентный состав;

3. Разработать и экспериментально обосновать технологию получения парафармацевтического спрея противомикробного действия на основе эфирномасличной композиции;

4. Оценить безопасность разработанной эфирномасличной композиции в эксперименте на животных. Провести скрининг антимикробной активности эфирного масла *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin, эфирномасличной композиции и разработанного парафармацевтического спрея;

5. Провести стандартизацию эфирного масла, эфирномасличной композиции и парафармацевтического спрея, оценить стабильность готового продукта, разработать проект нормативной документации и спецификацию качества;

6. Провести технико-экономическую оценку целесообразности промышленного получения парафармацевтического спрея противомикробного действия на основе эфирного масла *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin.

**Методы исследования.** Морфолого-анатомическое исследование травы *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin проводилось в соответствии с общепринятыми методиками ГФ РК 1 издания.

Изучение макроскопических признаков растительного сырья *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin осуществляли согласно требованиям ГФ РК с использованием стереоскопического микроскопа «Левенгук».

Исследование морфометрических и микроскопических признаков, а также гистохимический анализ растительного сырья проводили в соответствии с методиками Государственной фармакопеи РК с применением микроскопа «Биомед-4» и ультрафиолетовой лампы.

Для выделения и идентификации компонентов биологически активных веществ применяли метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС).

Для оценки фармакологической активности и острой токсичности проводили неклинические исследования с использованием методов *in vivo* и *in vitro*.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с применением программного пакета STATISTICA 12.6.

**Объекты исследования:** надземная часть *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin; эфирное масло *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin; композиции эфирных

масел с включением эфирного масла *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin; парафармацевтическое средство в форме спрея для горла на основе эфирномасличной композиции.

**Предмет исследования:** эфирное масло *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin, эфирномасличные композиции на его основе и парафармацевтическое средство в форме спрея для профилактики воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

**Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:**

1. Фармакогностическая характеристика травы *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin, включающая морфолого-анатомические, микроскопические и диагностические признаки, подтверждающие её идентификационные особенности и пригодность в качестве лекарственного растительного сырья.

2. Разработан состав и технология получения эфирномасличной композиции, содержащей эфирное масло *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin; установлен её компонентный профиль методом газовой хроматографии–масс-спектрометрии (ГХ–МС), обеспечивающий воспроизводимость качества.

3. Экспериментально подтверждена антимикробная активность и безопасность эфирного масла и эфирномасличной композиции *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin в отношении ряда клинически значимых штаммов микроорганизмов.

4. Научно обоснован и разработан состав парафармацевтического средства в форме спрея для горла, содержащего эфирномасличную композицию с эфирным маслом *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin, определены рациональные технологические параметры и показатели качества готового продукта.

**Научная новизна работы.**

Впервые:

1. Проведён фармакогностический анализ растительного сырья *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin, произрастающего на территории Карагандинской области, и определены его диагностические макро- и микроскопические признаки, а также показатели качества.
2. Установлен компонентный состав эфирного масла *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin методом ГХ–МС и выявлены биологически активные компоненты, определяющие антимикробную активность.
3. Экспериментально обоснована антимикробная активность эфирного масла *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Пјin и композиций на его основе.
4. На основании комплекса физико-химических, технологических и биологических исследований научно обоснованы оптимальные параметры получения эфирномасличных композиций и лекарственной формы в виде спрея.

5. Установлена связь между компонентным составом эфирномасличной композиции и её фармакологической активностью.

**Практическая значимость работы.** Полученные в работе результаты могут быть использованы в фармацевтической и парафармацевтической практике при разработке и стандартизации средств на основе эфирных масел.

Разработан проект нормативной документации и спецификация качества на растительное сырьё *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Pjlin и готовое парафармацевтическое средство в форме спрея для горла.

Разработано парафармацевтическое средство в форме спрея на основе эфирномасличной композиции с эфирным маслом *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Pjlin, разработан оптимальный состав, технология получения и лабораторный регламент.

Проведена стандартизация и изучена стабильность готового средства. Определена острая токсичность эфирномасличной композиции, установлена её безопасность (V класс токсичности).

Получены два свидетельства о внесении в Государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: № 40479 «Эфирномасличная композиция (эфирные масла тимьяна Маршалла, иссопа сомнительного, можжевельника казацкого, мяты перечной)» и № 40482 «Спрей для горла на основе эфирномасличной композиции» от 15.11.2023 г.

Результаты маркетингового анализа ассортимента спреев для лечения воспалительных заболеваний горла, реализуемых в Республике Казахстан, показали низкую долю отечественных препаратов (13,79%), что подтверждает целесообразность разработки и внедрения отечественных парафармацевтических средств.

#### **Личный вклад докторанта**

Диссертантом самостоятельно проведён анализ отечественных и зарубежных научных источников, сформулированы цель и задачи исследования. Выполнены фармакогностические, физико-химические, микробиологические и технологические эксперименты, обработаны и интерпретированы полученные результаты, подготовлены научные публикации и тезисы докладов.

#### **Выводы:**

1. Проведен сбор, заготовка и хранение лекарственного растительного сырья *Hyssopus ambiguus* (Trautv.) Pjlin в соответствии с требованиями GACP. Сырьё подвергнуто макро- и микроскопическому анализу, выявлены биологически активные вещества: фенольные соединения, полисахариды, эфирное масло, терпеноиды, флавоноиды, дубильные вещества с определением их локализации. Определены показатели качества и разработана спецификация сырья. На основании трёхлетних исследований установлены оптимальные условия хранения (температура  $25 \pm 2$  °C, относительная влажность  $60 \pm 5$  %, срок годности 24 месяца) и

фармацевтико-технологические параметры для эффективной экстракции БАВ.

2. Разработаны технологии получения эфирномасличных композиций с эфирным маслом *Hyssopus ambiguus* в составе. Проведен химический анализ методом ГХ–МС, выявлены более 40 соединений, основные из которых: 1,8-цинеол, р-цимен, о-цимен, γ-терпинен, I-ментон. Разработана технологическая схема получения композиции и спецификация качества. Длительные испытания показали стабильность показателей качества, что подтверждает пригодность композиции для дальнейшего применения.
3. Разработан парафармацевтический спрей на основе эфирномасличной композиции. Определен оптимальный состав: действующее вещество — 0,25 г эфирномасличной композиции, вспомогательные компоненты — 5,25 г облепихового масла и 4,5 г оливкового масла. Разработана технологическая схема производства и спецификация качества спрея. Испытания стабильности при температуре  $25 \pm 2$  °С и относительной влажности  $60 \pm 5$  % подтвердили отсутствие существенных изменений показателей качества.
4. Испытания острой токсичности на модельных животных подтвердили безопасность эфирномасличной композиции и спрея. По классификации Hodge, Sterner и К.К. Сидорова они относятся к практически нетоксичным соединениям (класс 5,  $LD_{50} > 5000$  мг/кг), что позволяет рекомендовать их для дальнейших клинических исследований и практического применения. Скрининг антимикробной активности. Проведен скрининг антимикробной активности эфирномасличной композиции и спрея. Установлено выраженное действие против музейных и клинически значимых штаммов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Streptococcus pneumoniae* K3 54678 и *Streptococcus pneumoniae* K3 77729, *Pseudomonas aeruginosa* K3 47303. Эти данные свидетельствуют о перспективности разработанных композиций как антимикробных средств.
5. Разработаны методики стандартизации эфирномасличной композиции и спрея, определены показатели качества и стабильности готового продукта. Валидация аналитических и технологических методик подтвердила их точность, воспроизводимость и пригодность для контроля качества на всех этапах разработки, что обеспечивает достоверность полученных экспериментальных данных и возможность серийного производства.

- б. Проведена технико-экономическая оценка промышленного производства эфирномасличной композиции и парафармацевтического спрея. Установлено, что разработка является целесообразной для внедрения в производство, определены производственные затраты и потенциальная рентабельность, что подтверждает практическую значимость работы.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные результаты и положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих конференциях:

- XV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии» (Караганда, 20–21 января 2023 г.);
- Студенческой научно-практической конференции с международным участием в рамках VI Центрально-Азиатской международной конференции по медицинскому образованию «Образование будущего: ветер перемен» (Караганда, 13–14 апреля 2023 г.);
- Республиканской научно-практической конференции студентов, магистрантов, докторантов и молодых учёных (с международным участием) (Караганда, 27–28 февраля 2025 г.);
- International Biomedicine Forum: Research and Innovation (Караганда, 17–18 апреля 2025 г.).

**Публикации по теме диссертации:** По результатам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе: 3 статьи в международных рецензируемых научных журналах, входящих в базу Scopus, 1 статья в журнале, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, 4 тезиса в материалах международных научно-практических конференций (Казахстан), 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 204 страницах машинописного текста и содержит 57 таблиц, 53 рисунка, 192 источников отечественной и зарубежной литературы, а также 9 приложений. Структура включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, пять разделов экспериментальной части, выводы по разделам и заключение.