

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему: «Разработка технологии нового лекарственного средства на основе дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.), произрастающего на территории Казахстана и его стандартизация», на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07201 – «Технология фармацевтического производства»

Реметовой Назигуль Сериковны

Актуальность темы исследования

Актуальность исследуемой проблемы в диссертационной работе заключается в ее направленности на обеспечение населения Республики Казахстан качественными, эффективными и доступными отечественными лекарственными средствами, что является важным приоритетом в фармацевтической отрасли.

В соответствии с Посланием Главы государства народу Казахстана «Казахстан в новых условиях: время действий», Национальным планом развития страны до 2025 года, распоряжением Премьер-Министра Республики Казахстан «О комплексном плане развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020–2025 годы», а также постановлениями Правительства Республики Казахстан «О Концепции развития обрабатывающей промышленности на 2023–2029 годы», возрастает значение разработки отечественных лекарственных средств с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан, а также развития фармацевтического кластера за счёт повышения конкурентоспособности отечественной продукции и её выхода на внешние рынки.

В связи с этим, поиск подходов для более полного использования собственных ресурсов дикорастущего и культивируемого растительного сырья и создание на его основе оригинальных фитопрепаратов является актуальным.

Большой научный интерес представляют растения из семейства сложноцветных – Asteraceae Dumort., которые за счет биологически активных соединений в химическом составе обладают широким спектром фармакологической активности. К таким растениям можно отнести дурнишник обыкновенный (*Xanthium strumarium* L.) и в настоящее время известно около 25 его видов, он широко используется в народной медицине многих стран в качестве лекарственного сырья.

Дурнишник обыкновенный растет как сорное растение по всему миру, за исключением районов Крайнего Севера. Родина растения – Европа, Азия и Северная Америка, отсюда дурнишник распространился в Африку, Австралию, Южную Америку, Индию, Китай, Индонезию и Малайзию. На территории Казахстана встречается 2 вида дурнишника. Наиболее распространенными считаются (особенно в южных районах) дурнишник обыкновенный или

дурнишник зобовидный (*Xanthium strumarium*) и дурнишник колючий (*Xanthium spinosum*).

В химическом составе *Xanthium strumarium* L. содержится множество классов соединений, таких как моно- и сесквитерпеноиды, ди- и тритерпеноиды, стероиды, фенилпропаноиды, кумарины, флавоноиды, высшие жирные кислоты, витамины, азотсодержащие соединения, дубильные вещества. Наиболее характерными веществами с антиоксидантной и противовоспалительной активностью являются алкалоиды, полифенолы, терпеноиды и флавоноиды.

Исследуемые виды растений благодаря высокому содержанию витамина С, йода используется в народной медицине для остановки кровотечений, лечения простуды и заболеваний щитовидной железы. Наличие в достаточном количестве фенилпропаноида урсоловой кислоты, сесквитерпеноида кариофиллена оказывает подавляющее воздействие на рост и распространение различных видов рака.

Лечение заболеваний пародонта проводится с помощью аппликационных препаратов, таких как тампоны, мази и смоченные раствором лекарственные средства. Из-за неравномерного контакта тампонов и мазей со слизистыми оболочками и быстрого снижения концентрации лекарства на месте введения, указанные препараты неэффективны. Учитывая эти недостатки, перспективна разработка стоматологической пленки для улучшения контакта на месте заболевания.

В связи с этим, разработка новых лекарственных средств из сырья *Xanthium strumarium* L., произрастающего на территории Казахстана для расширения ассортимента стоматологических средств, является перспективной и научно обоснованной для фармацевтической индустрии Республики Казахстан.

Цель диссертационного исследования: Разработка технологии получения субстанции и стоматологической пленки на основе сырья *Xanthium strumarium* L. и их стандартизация.

Задачи исследования:

1. Провести фармакогностическое исследование травы *Xanthium strumarium* L.
2. Установить оптимальные параметры процесса экстракции для получения экстракта густого из дурнишника обыкновенного в условиях ультразвуковой активации
3. Провести скрининг на фармакологическую активность и отбор образцов густого экстракта *Xanthium strumarium* L., перспективных для разработки нового лекарственного средства.
4. Разработать состав и технологию готовой лекарственной формы на основе густого экстракта *Xanthium strumarium* L.

Методы исследования: фармакопейные, фармакологические, биологические.

Объекты исследования :

- 1) Образец сырья дурнишника обыкновенного собран в фазе плодоношения в окрестностях поселка Баскунчи, Панфиловского района Алматинской области. Время сбора: август-сентябрь 2022 г., координаты: 44°20'26" с.ш. 80°22'56" в.д.
- 2) Образец сырья дурнишника обыкновенного, собранного в поселке Агадырь, Шетского района, Карагандинской области. Время сбора: август-сентябрь 2022 г., координаты: 48°24'49" N. 72°83'75" в.д.

Предмет исследования: Ресурсные данные, биоморфологические особенности, диагностические признаки и количественные показатели сырья травы *Xanthium strumarium* L.; густой экстракт *Xanthium strumarium* L., полученный с применением ультразвукового воздействия; химический состав и биологическая активность густого экстракта; изучение биологической активности стоматологической плёнки, приготовленной на основе *Xanthium strumarium* L.; разработка нормативной документации; сбор итоговых материалов, определяющих теоретическую и практическую ценность диссертации.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- результаты фармакогностического анализа растительного сырья *Xanthium strumarium* L., произрастающего на территории Казахстана, а также проекты нормативной документации;
- метод получения густого экстракта из сырья *Xanthium strumarium* L. с использованием ультразвукового воздействия и результаты анализа его компонентного состава;
- результаты выбора эффективного образца густого экстракта на основе скрининга фармакологической активности (противомикробной, противовоспалительной и антиоксидантной);
- разработка состава лекарственного средства в форме стоматологических плёнок на основе растительного экстракта с лечебным эффектом;
- результаты исследования фармакологической активности разработанной стоматологической плёнки.

Научная новизна исследования:

- впервые проведены фармакогностический анализ и оценка показателей качества лекарственного растительного сырья *Xanthium strumarium* L., произрастающего на территории Казахстана, разработаны проекты НД;
- впервые проведена оценка сырьевых запасов травы *Xanthium strumarium* L. на территории Казахстана;
- впервые разработан способ получения методом ультразвука экстрактов из *Xanthium strumarium* L.;
- впервые изучено антимикробное, противовоспалительное и антиоксидантное действие опытных образцов густых экстрактов дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.), полученных методом ультразвука;

- впервые разработан состав нового лекарственного средства на основе густого экстракта дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.) в виде стоматологической пленки;

- впервые разработаны методы контроля качества разработанного лекарственного средства на основе дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.), определен срок годности и условия его хранения.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждена патентом РК на полезную модель №9875 от 15.08.2025 г. «Применение *Xanthium strumarium* L. (дурнишника обыкновенного) в качестве антимикробного средства».

Практическая значимость работы: В результате проведённых исследований определены сырьевые запасы травы *Xanthium strumarium* L. на территории Республики Казахстан.

Разработаны технология заготовки растительного сырья *Xanthium strumarium* L., спецификация качества, а также проекты нормативной документации. С использованием ультразвукового воздействия получен экстракт на основе *Xanthium strumarium* L., определён и стандартизирован его химический состав. На основе густого экстракта дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.) разработана стоматологическая плёнка. По результатам исследований острой токсичности установлено отсутствие токсических свойств густого экстракта; также он был изучен на противовоспалительную, антиоксидантную и антимикробную активность. На основании результатов исследования разработаны лабораторные регламенты и проекты нормативной документации на траву *Xanthium strumarium* L., на субстанции густого экстракта, полученного ультразвуковым методом из дурнишника обыкновенного, а также на плёнки, изготовленные на основе экстракта дурнишника обыкновенного. Технологический процесс получения экстрактов дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.) ультразвуковым методом внедрён в учебный процесс Школы фармации НАО «Карагандинский медицинский университет», биолого-географического факультета НАО «Карагандинский национальный исследовательский университет им. академика Е.А. Букетова», а также кафедры фармакогнозии и ботаники Башкирского государственного медицинского университета.

Личный вклад докторанта

Все приведенные экспериментальные результаты диссертационного исследования получены самим автором, что свидетельствует о личном вкладе соискателя в направление технология фармацевтического производства. Автором выполнены исследования по изучению анатомо-морфологических признаков *Xanthium strumarium* L., выделены и наработаны образцы экстрактов, полученных при ультразвуковой кавитации с этиловым спиртом и водой, идентифицированы с помощью анализа ВЭЖХ-МС их составы, разработаны способы получения ультразвуковых экстрактов. Проведен скрининг образцов на антимикробную, противовоспалительную, антиоксидантную, противомикробную активность. Разработаны лабораторные

регламенты на субстанцию и лекарственную форму. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

Выводы

Диссертационная работа посвящена разработке технологии нового лекарственного средства антимикробного, противовоспалительного и антиоксидантного действия на основе *Xanthium strumarium* L.

1. При изучении распространения сырьевых запасов и оценке перспективности использования выявлено, что трава *Xanthium strumarium* L. является возобновляемым источником растительного сырья для получения лекарственных средств. В виду полиморфности вида проведено фармакогностическое исследование травы *Xanthium strumarium* L., собранной на территории Казахстана; установлены диагностические анатомические и морфологические признаки. Диагностическими признаками сырья дурнишника обыкновенного являются форма и строение клеток эпидермиса листа и плодов, черешков, корней и семян, расположение эфирно-масличных железок и волосков, строение листа, стебли черешков и корней на поперечном срезе, форма проводящих пучков. Установленные числовые показатели качества растительного сырья *Xanthium strumarium* L. включены в проект нормативной документации.

2. Впервые разработана технология получения густого экстракта *Xanthium strumarium* L. и изучены параметры качества: сравнительно максимальный выход экстракта обеспечивается двухкратной экстракцией воздушно-сухого сырья 70% этанолом при частоте ультразвукового излучения 40 кГц в течение 30 минут; основным компонентом экстракта являются монотерпены (камфора 5,66 %, борнеол 3,39%, 1.8-цинеол 2,27%, α -терпинеол 1,95%, нерол 1,40%), сесквитерпеновый лактон- кариофиллен, ксантонин, флавоноиды (гиперозид 6,5 мг/г, кверцетин 2,98 мг/г), фенольные соединения (галловая 7,23 мг/г, кофейная 1,4 мг/г, хлоргеновая кислота 4,21мг/г, р-кумаровая кислота 6,38 мг/г, розмариновая кислота 1,21 мг/г). Разработан лабораторный регламент на производство густого экстракта сырья *Xanthium strumarium* L. Определен срок хранения густого экстракта дурнишника обыкновенного равный 24 месяцам. Скрининг на биологическую активность экстрактов *Xanthium strumarium* L., полученных различными методами, выявил, что густой экстракт, полученный при экстракции 70% этиловым спиртом в условиях ультразвуковой кавитации сырья *Xanthium strumarium* L. обладает выраженным антимикробным, противовоспалительным и антиоксидантным действием.

3. Впервые разработан оптимальный состав стоматологических фитоленок:

- подобраны компонентный состав лекарственных и вспомогательных веществ для получения стоматологических плёнок;
- экспериментальным способом обоснован рациональный состав, технология изготовления стоматологических плёнок, установлено, что рецептура №7 представляет собой однородную, гладкую, желтого цвета пленку со специфическим запахом. Значение рН водного

раствора пленки находилась в пределах 5.5–6.8, которая соответствует физическим и технологическим показателям;

- определены физико-химические и биофармацевтические свойства полученных плёнок. Оценка качества стоматологических фитопленок проводилась по следующим критериям: органолептические показатели, значение pH, количественное содержание аскорбиновой кислоты, время растворения и удерживания, эластичность, адгезия и влагопоглощение;
- разработана методика количественного определения активных веществ в стоматологических плёнках методом ВЭЖХ, которое позволяет контролировать качество при производстве фитопленок и обеспечить безопасность готовой лекарственной формы;
- разработаны лабораторный регламент и спецификация качества на стоматологические плёнки.

4. Разработано технико-экономическое обоснование получения антимикробного, противовоспалительного и антиоксидантного средства из густого экстракта *Xanthium strumarium* L.

Апробация результатов диссертации

Результаты и основные положения научной работы представлены на:

- 1) IX международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Казахстан, Караганда 2022 года);
- 2) XV Международная научно-практической конференция «Актуальные проблемы экологии» (Казахстан, г. Караганда, 2023г);
- 3) International scientific conference «Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds» Tashkent, 2023);
- 4) XX научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке: инновационные подходы» (Таджикистан, 2025г);
- 5) Международный биомедицинский форум: исследования и инновации (Казахстан, г. Караганда, 17-18 апреля 2025 г.) За участие в данной конференции получен сертификат.

Публикации

Основные положения диссертации отражены в 10 опубликованных работах, из них – 1 патент РК на полезную модель, 2 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования; 2 статьи в международных научных изданиях, входящих в базу данных Scopus (Q2 , 50 %), тезисы докладов на международных конференциях -5.

Объем и структура диссертации

Печатный текст диссертационной работы полностью набран на компьютере и составляет 149 страниц, в том числе включает 45 таблиц, 38 рисунков, список литературы из 159 источников, а также 18 приложений. В

целом работа состоит из семи разделов: введения, обзора литературы, раздела, посвящённого объектам и методам исследования, разделов по отдельным исследованиям и заключения.