

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D05101 – Биология»

Шоқан Ақшолпан Қанатызы

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена изучению токсико-фармакологических свойств биологически активного комплекса на основе *Rumex tianschanicus* Losinsk.

Актуальность темы исследования.

В настоящее время в клинической практике представлено большое количество противоязвенных средств разных фармакологических групп, действие которых направлено на стимуляцию защитных механизмов, либо на ограничение повреждающих факторов. Наиболее часто используемыми средствами, назначаемыми практически при любой патологии желудка, являются антисекреторные агенты, снижающие продукцию соляной кислоты париетальными клетками желез желудка, и антацидные препараты, нейтрализующие кислоту. Эти средства, несомненно, обладают высокой эффективностью как при терапевтическом, так и при профилактическом применении. Однако механизм их действия подразумевает угнетение пищеварительной функции желудка в целом, поскольку кислая среда необходима для активации и функционирования желудочных ферментов, а также для денатурации пищевых белков и повышения доступности химуса для ферментов. Следовательно, главным побочным эффектом этих препаратов являются диспепсические расстройства. Кроме того, отмечено, что вследствие подавления антисептической активности желудочного сока при длительном применении указанных средств у пациентов повышается риск развития инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также аспирационной пневмонии, возникающей при занесении болезнетворных бактерий из желудка в дыхательные пути. Лекарственные препараты, обеспечивающие защиту СОЖ и/или стимулирующие регенерацию эрозивно-язвенных дефектов без ингибирования желудочной секреции, мало представлены в аптечной сети. В то же время, результаты медицинских статистических исследований указывают на необходимость разработки таких средств для профилактики язвообразования при применении гастротоксичных лекарств (НПВП) и для восстановления СОЖ при атрофическом гастрите, обострений язвенной болезни. Назначение и применение гастропротекторных средств (мизопростол, карбеноксолон др.), обладающих выраженными протективными и регенеративными свойствами, в значительной мере ограничено часто возникающими побочными эффектами, такими как боли в животе, диарея, нарушение водно-солевого обмена, менструального цикла.

Таким образом, актуальной исследовательской задачей является поиск и разработка противоязвенных агентов нового структурного типа, обладающих гастропротекторными свойствами, безопасных и не

ослабляющих пищеварительную функцию желудка. Перспективным направлением является изучение активности соединений растительного происхождения, обладающих, как правило, широким спектром фармакологического действия, низкой токсичностью и высокой доступностью в природном сырье. Использование природных соединений позволяет получить субстанции, обладающие более выраженной активностью и направленностью действия по сравнению с оригинальными молекулами. Одним из потенциальных источников природных веществ, обладающих широким спектром лечебного действия являются казахстанские растения рода *Rumex* L., однанадцать из которых, имеют промышленные запасы на территории Республики Казахстан являясь перспективным растительным сырьем для отечественных предприятий фармацевтической промышленности. Таким образом, данная работа посвящена изучению токсико-фармакологических свойств биологически активного комплекса на основе *Rumex tianschanicus* Losinsk.

Цель работы: Изучить токсико-фармакологические свойства биологически активного комплекса на основе *Rumex tianschanicus* Losinsk.

Задачи исследования:

1. Изучить химический состав и содержание основных групп биологических активных веществ (БАВ) корней *R. tianschanicus* L.;
2. Провести анализ острой и хронической токсичности биологически активного комплекса (далее комплекс), полученного из корней растения *R. tianschanicus* L.;
3. Исследовать противоязвенную активность комплекса, на модели язвы желудка, индуцированной индометацином;
4. Изучить противовоспалительную активность комплекса, *R. tianschanicus* L. на моделях воспаления, индуцированного гистамином и формалином;
5. Изучить антиоксидантную активность комплекса на основе *Rumex tianschanicus* L., методами β -каротин-линолевой кислоты, DPPH, ABTS⁺, CUPRAC, и методом хелатирования металлов;

Объект исследования – комплекс полученный из корней *Rumex tianschanicus* Losinsk.

Методы исследования. Во время проведения исследовательской работы по теме диссертаций были использованы следующие методы: гематологические, биохимические, цитологические, гистологические, физиологические, фитохимические, фармакологические.

Научная новизна и значимость диссертационной работы.

Новизна исследований заключается в том, что влиянием биологического активного комплекса из корней казахстанского вида растения *R. tianschanicus*, для лечения воспалительных заболеваний органов пищеварительной системы, ранее никто не занимался.

Впервые доказана безопасность и изучено влияние комплекса из корней *R. tianschanicus* на индометацин-индуцированные язвы желудка у крыс и гистамин -индуцированное воспаление лапы

Впервые получены новые экспериментальные данные по биологическому действию комплекса из корней *R. tianschanicus* на экспериментальное лечение острого, хронического, эрозивного гастрита и язвы желудка.

Впервые получены новые экспериментальные данные по биологическому действию комплекса из корней на основе изучаемого растения *R. tianschanicus* на лечение язвы желудка.

Теоретическая значимость научно-исследовательской работы заключается в том, что полученные в данной работе результаты предклинических испытаний служат обоснованием для разработки препарата из корней *R. tianschanicus* L. с целью эффективной терапии воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Кроме того, экспериментальное обоснование и доказательства безопасности и эффективности биологически активного комплекса корней *R. tianschanicus* L. позволят рекомендовать разработку новых способов селективного извлечения промышленно важных классов растительных биологически активных веществ и, тем самым, повысить конкурентоспособность отечественных фармпредприятий РК на зарубежных рынках.

Практическая значимость полученных результатов.

Результаты исследований, представленные в диссертации, позволяют в перспективе расширить спектр ассортимента фармакологически активных природных флавоноидов и антрахинонов, производимых в Республике Казахстан. Это создаст возможность введения на отечественный фармацевтический рынок нового экспортоориентированного и импортозамещающего препарата широкого спектра действия, предназначенного для лечения воспалительных процессов и поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сравнительный фитохимический анализ демонстрирует наиболее высокое содержание БАВ в корнях *R. tianschanicus* Losinsk в фазе покоя;
2. Комплекс полученный из корней *R. tianschanicus* является безопасным по данным оценки острой и хронической фармакотоксичности в условиях *in vivo* обладает гепато-, нефро- и гемотоксическими свойствами;
3. Пероральное введение комплекса на основе *R. tianschanicus* лабораторным крысам в течение 10 суток вызывает регенерацию язв слизистой оболочки желудка в условиях экспериментальной модели;
4. По данным экспериментального исследования на лабораторных крысах комплекс из корней *R. tianschanicus* является профилактическим средством язвы желудка;
5. Комплекс на основе *R. tianschanicus* обладает противовоспалительными свойствами в условиях экспериментального моделирования гистаминового отека лапы мышей;
6. Комплекс на основе *R. tianschanicus* обладает антиоксидантной активностью по результатам тестов DPPH, ABTS, CUPRAC.

Личный вклад докторанта в подготовке каждой публикации заключался в сборе данных о предмете исследований, сборе растений, выполнении лабораторных исследований на растениях и животных объектах, включая анализ, интерпретацию и оформление полученных результатов, подготовке рукописей публикаций.

Связь с планом основных научных работ. Диссертационная работа выполнена в рамках двух ПЦФ №ОР11465435 «Разработка и использование новых геномных технологий для защиты организмов от мутагенного воздействия, повышения продуктивности природных ресурсов и улучшения качества жизни населения» 2021-2022 гг. КН МНВО РК на 2020-2022 годы. Научный руководитель проекта к.б.н., профессор Джансугурова Л.Б.

Рассмотрение и утверждение результатов работы. Основные результаты диссертации ежегодно заслушивались в научном совете факультета «Биология и биотехнология», на заседаниях кафедры «Биоразнообразие и биоресурсов» КазНУ им. аль-Фараби и Ученом Совете РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии». Результаты диссертационной работы включены в Отчет о научно-исследовательской работе по проекту №ОР11465435.

Результаты исследования.

1. Выявлено фитохимическими исследованиями, что в экстракте корней *R. tianschanicus* L., произрастающего на территории Казахстана высокое содержание флавоноидов, антрахинонов и фенольных соединений;

2. Токсико-фармакологические исследования показали, что комплекс на основе корней растения *R. tianschanicus* L. вызывает статистически достоверное ($p \leq 0,05$) снижение общей массы тела и массовых коэффициентов органов лабораторных животных;

3. Статистически достоверные ($p < 0,05$) изменения количества форменных элементов периферической крови, в то время как, гемопоэз на фоне перорального комплекса на основе корней *R. tianschanicus* L. вызывает введения комплекса не изменен;

4. Впервые показано, что комплекс на основе корней *R. tianschanicus* L. проявляет выраженную противоязвенную активность, достоверно уменьшая количество очагов язвенного поражения слизистой оболочки желудка, а индекс противоязвенной активности комплекса при длительном применении составляет- 2,1 и 2,3- при профилактическом применении.

5. Показано, что комплекс на основе корней *R. tianschanicus* L. на модели гистаминового отека лапы мышей проявляет противовоспалительную активность аналогичную референс препарату - диклофенаку, что подтверждается статистически достоверным ($p \leq 0,05$) снижением массы лапы до $17,94 \pm 1,75\%$, референс- препарата - $16,03 \pm 1,56\%$;

6. Установлено, что комплекс на основе корней *R. tianschanicus* L. на основании показателей DPPH -теста, ABTS, CUPRAC и метода хелатирования металлов, обладает антиоксидантными свойствами, что подтверждается статистически достоверным снижением ($p \leq 0,05$) показателей в тестах DPPH ($IC_{50} = 8,45 \pm 0,33 \mu\text{g/mL}$), ABTS ($IC_{50} = 5,68 \pm 0,21$

µg/mL), CUPRAC ($IC_{50} = 7,01 \pm 0,40$ µg/mL).

Апробация работы.

Основные положения диссертации изложены в 10 печатных работах, из них:

1 статья в международном научном издании, входящем в базу данных Scopus:

4 статьи в журналах из списка, рекомендованного Комитетом по контролю в сфере образования и науки КН МНВО РК:

Публикация результатов исследования. Основное содержание диссертации опубликовано в 10 печатных работах, в том числе 1 статья в международных рецензируемых журналах с импакт-фактором, входящих в базы данных Scopus (Q1) и Web of Science; 4 статьи в журналах из перечня изданий, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки (КОКСОН) Министерства высшего образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности, 5 тезиса в материалах международных и республиканских конференций, из которых 2 зарубежные.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из 90 страниц текста и введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения, 215 библиографии, 3 приложений, 21 таблиц, 23 рисунка.