

6D060600 – «Химия» мамандығы бойынша философия докторы PhD дәрежесін алу үшін дайындалған диссертациясына

АНДАТПА

МУКАЖАНОВА ЖАЗИРА БИГАЛИЕВНА

Сабынкөкгүлділер (*Scrophulariaceae*) тұқымдасына жататын кейбір өсімдіктердің химиялық құрамын және биологиялық белсенділіктерін зерттеу

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Диссертациялық жұмыс Шығыс Қазақстанда өсетін *Scrophulariaceae* (Сабынкөкгүлділер) тұқымдасына жататын *Verbascum orientale L.*, *Verbascum densiflorum L.* және *Verbascum phoeniceum L.* текті өсімдік түрлерінен жеке таза заттарды алу және олардың биологиялық белсенділіктерін зерттеуге, биологиялық белсенді заттарды бөлудің тиімді блок-сызбанұсқасын оңтайландыруға, олардың химиялық құрамын талдап, құрылыстарын дәлелдеуге арналған.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Соңғы онжылдықтарда фитотерапияға деген қызығушылық тұрақты түрде артуда. Себебі дәрілік өсімдіктердің басты артықшылықтары адам ағзасына жанама әсерлерінің аздығы және шөптік препараттарды ұзақ уақыт қолдану мүмкіндігінде болып табылады. Қазіргі таңда Қазақстанда ассортименті жүйелі түрде жаңартылып отыратын емдік мақсатта 3000-ға жуық препараттар мен субстанциялар қолданылады және барлық дәрілік заттардың 1/3 бөлігі дәрілік өсімдіктер мен емдік шөптерден өндіріледі. Бұл таза түрде бөлінген жаңа препараттардың санын көбейтуге және фитохимиялық зерттеулерді дамытудың келешегін арттыруға мүмкіндік береді.

Қазақстанның флорасында отандық фармацевтикалық өндірісте қолданылатын қолданылатын биологиялық белсенді заттарға бай 6000-нан астам өсімдік түрлері бар. Қазақстан Республикасы Үкіметінің дәрілік заттармен қамтамасыз ету бойынша алға қойған негізгі міндеттерінің бірі елімізде отандық өсімдік шикізаты негізіндегі дәрілік препараттарды өндіретін дәрілік фармацевтикалық өнеркәсіпті дамыту болып табылады. Отандық фармацевтикалық кәсіпорындар дәрілік препараттардың 15%-ын өндіреді, оның ішіндегі дәрілік заттардың 40%-ы өсімдік текті дәрілерді құрайды. Сондықтан өнімділігі жоғары препараттарды жасау мен биологиялық белсенді кешендерді бөліп алудың жаңа тәсілдерін ұсыну өзекті мәселе болып саналады.

Шығыс Қазақстан аймағы өсімдіктердің алуан түрлілігімен ерекшеленеді. *Scrophulariaceae* тұқымдасы әлем бойынша 4,6% түр және 9,5% тектік құрамынан тұратын 20 тегі және 137 түрі бар кең тараған өсімдік. Дегенмен, *Verbascum* (аюқұлақ) текті өсімдіктердің барлық түрлері жүйелі зерттелмегендіктен, олардың химиялық құрамын талдау, фитопрепараттар мен биологиялық қосылыстарды бөлу әдістерін жасау, биологиялық белсенділікті зерттеу өте өзекті, себебі олар Қазақстан Республикасының медициналық

препараттарының түрлерін кеңейтуге мүмкіндік беретін жоғары тиімді отандық фитопрепараттарды жасауға ықпал етеді.

Зерттеу жұмысының мақсаты мен міндеттері. Зерттеу жұмысының негізгі мақсаты – Шығыс Қазақстанда өсетін *Scrophulariaceae* тұқымдасына жататын *Verbascum orientale* L., *Verbascum densiflorum* L. және *Verbascum phoeniceum* L. текті өсімдіктерден биологиялық белсенді заттардың жаңа көздерін алу тәсілін жасау және олардың химиялық құрамын анықтау.

Жұмыстың мақсатына жету үшін алға қойылған міндеттер:

1. Зерттелетін өсімдік түрлеріндегі (*Verbascum orientale* L., *Verbascum densiflorum* L. және *Verbascum phoeniceum* L.) биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) негізгі топтарының сапалық және сандық құрамын зерттеу, салыстырмалы талдау жасау;

2. Биологиялық белсенді заттарды (флавоноидтар, фенилпропаноидтар, иридоидтар) алу және бөлудің оңтайлы технологиялық параметрлерін дайындау;

3. Химиялық және физика-химиялық зерттеу әдістерін қолдана отырып, заттарды жеке күйінде бөліп алу және олардың құрылысын дәлелдеу;

4. Бөлінген шартты фитопрепараттар мен жеке заттардың биологиялық белсенділіктерін анықтау.

Зерттеу нысандары: Шығыс Қазақстанда өсетін *Scrophulariaceae* (Сабынкөкгүлділер) тұқымдасына жататын *Verbascum orientale* L., *Verbascum densiflorum* L., *Verbascum phoeniceum* L. өсімдік түрлерінің жер үсті бөліктері шикізаттары. Өсімдіктер Шығыс Қазақстан аймағынан 2018-2019 жылдары үш вегетациялық кезеңде (бүршіктенуі – маусымда, гүлденуі – шілдеде және жеміс беруі – тамыз-қыркүйек айларында) жиналған.

Қорғауға ұсынылған диссертацияның негізгі қағидалары:

- Биологиялық белсенді заттардың ең көп мөлшері *Verbascum orientale* L. өсімдік түрінің құрамында болады.

- *Verbascum orientale* L. өсімдігінің жер үсті бөлігінен ББЗ бөлудің оңтайлы параметрі шикізат пен еріткіштің сәйкесінше 1:9 қатынасы болып табылады.

- *Verbascum orientale* L. өсімдік түрінде бұрын әдебиетте сипатталмаған зат лютеолиннің 7-О-β-D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси)циннаматы бар.

- *Verbascum orientale* L. өсімдігінен алынған этилацетатты, бутанолды сығындылар мен жеке зат лютеолиннің 7-О-β-D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси)циннаматы ибупрофен деңгейінде иммунтүрлендіргіш белсенділік көрсетеді.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы

1. Іргелі ғылыми-зерттеу бағдарламасы аясында Шығыс Қазақстанда өсетін *Verbascum orientale* L., *Verbascum densiflorum* L. және *Verbascum phoeniceum* L. өсімдік түрлерінің химиялық құрамы бойынша зерттеулер жүргізілді. Зерттелетін өсімдік үлгілеріне салыстырмалы фитохимиялық талдау жасалды.

2. Алғаш рет биологиялық белсенді заттарды (полифенолды қосылыстарды) бөлу және алудың оңтайлы блок-сызбанұсқасы ұсынылды. Өсімдіктерден биологиялық белсенді заттарды алу және бөлу технологиясын оңтайландыру үшін классикалық мацерация және Сокслет аппаратындағы циркуляциялық экстракциялау әдістері қолданылды. *Verbascum* текті өсімдіктерден иммунтүрлендіргіш белсенділігі бар фенилпропаноидты кешенді алу үшін тиімді сорбент ретінде МСІ СНР-20Р гелі ұсынылды және жеке қосылыстар препаративті жоғарыэффективті сұйық хроматографиясы көмегімен алынды.

3. *Verbascum* текті өсімдіктердің зерттеу үлгілерінен 13 биологиялық белсенді қосылыстар бөлінді, оның біреуі бұрын әдебиетте келтірілмеген жаңа зат: лютеолиннің 7-О-β-D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси)-циннаматы. Сонымен қатар, өсімдіктердің гександы экстрактысынан 87 липофилді заттар идентификацияланды. Қосылыстардың құрылысы химиялық (қышқылдық, сілтілік гидролиз) және спектрлік - ЯМР (¹H, ¹³C), 2D ЯМР (HMBC, HSQC, COSY, NOESY) УК, ИҚ-спектроскопия және (EI-MS, ESI-MS, FAB-MS) масс спектрометрия заманауи әдістерімен расталды.

4. Шығыс Қазақстанда өсетін *Verbascum* текті өсімдіктерден 12 шартты фитопрепараттар және 1 жаңа жеке қосылыстың үлгілері әзірленіп, олардың биологиялық белсенділіктері зерттелді. Алынған фитопрепараттардың цитотоксикалық, иммунтүрлендіргіш, тотығуға және бактерияға қарсы белсенділіктері анықталды.

Жұмыстың тәжірибелік маңызы. *Verbascum* текті өсімдіктер биологиялық белсенді заттарды алудың жаңа көзі болып табылады.

Verbascum (аюқұлақ) текті өсімдіктерден алынған шартты экстрактілер мен биологиялық белсенді заттардың биологиялық скрининг нәтижелері цитотоксикалық, иммунтүрлендіргіш, тотығуға және бактерияға қарсы белсенділіктер көрсетіп, жеке күйде бөлінген лютеолиннің 7-О-β-D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси)-циннаматы айқын қабынуға (иммунтүрлендіруші) қарсы белсенділік танытты, ал *Verbascum phoeniceum* L. өсімдігінен алынған экстрактілер тотығу үрдісіне және бактерияға қарсы белсенділіктер көрсетті. Осыған орай, алынған нәтижелер агроөндірісте және фармацевтикалық нарықта арнайы белсенділігі бар жоғары эффективті отандық дәрі-дәрмектер жасау тәжірибесінде қолданысқа ие болады. Зерттеу жұмыстың нәтижелері «Табиғи қосылыстар химиясы», «Табиғи қосылыстардың химиясы және технологиясы» пәндері бойынша оқу үдерісіне енгізілді.

Алынған нәтижелер мен бастапқы мәліметтерді нақты қолданылуы жөнінде ұсыныстар

Шығыс Қазақстанда өсетін *Scrophulariaceae* тұқымдасының *Verbascum orientale* L., *Verbascum densiflorum* L. және *Verbascum phoeniceum* L. текті өсімдіктерінен алынған фитопрепараттар биологиялық скрининг нәтижесінде цитотоксикалық, иммунтүрлендіргіш, тотығуға және бактерияға қарсы белсенділіктер көрсетті. Зерттеу нәтижелерін отандық фармациямен ауыл шаруашылығында, биоорганикалық химияда пайдалануға ұсынуға болады. Флавоноидты және фенилпропаноидты қосылыстарды бөлу және алу әдістері

оқу үрдісі тәжірибесіне енгізуге ұсынылды. Диссертациялық жұмыстың нәтижелері «Табиғи қосылыстардың химиясы», «Табиғи қосылыстардың химиясы және технологиясы» пәндерінің дәрістерінде қолданылады. Зерттеу жұмысының нәтижелері Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің «Қабынуға қарсы әсері бар кешен алу әдісі» (№6334, бюлл. №33 20.08.2021) пайдалы модельге патентімен қорғалды. 6B01504 – Химия және 6B01507-Химия-Биология және 7M05302 – Химия білім беру бағдарламасына «Табиғи қосылыстар химиясы», «Табиғи қосылыстардың химиясы және технологиясы» пәндері бойынша оқу үрдісіне енгізу актісі (№1, 26.10.2021) құрастырылды.

Зерттеу нәтижелерін енгізуді техника-экономикалық тұрғыдан бағалау

- Диссертациялық жұмыста Сабынкөкгүлділер тұқымдасының *Verbascum* текті өсімдіктерінен жаңа биологиялық белсенді заттарды алу және бөлудің оңтайлы блок-сызбанұсқасы ұсынылды. Зерттеу нәтижесінде бөлінген жеке қосылыстардың құрылысы талдаудың: ИҚ, УҚ, ЯМР (^1H , ^{13}C) және 2D ЯМР (HMBC, HMQC, COSY, NOESY, EI-MS, ESI-MS, FAB-MS) заманауи спектрлік әдістерін қолдану арқылы дәлелденді.

- Бұрын әдебиетте келтірілмеген 1 жаңа зат – лютеолиннің 7-О- β -D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси) циннаматы айқын иммунтүрлендіргіш белсенділік көрсетті.

- Ғылыми - зерттеу жұмыстары барысында алынған биологиялық белсенді кешендер мен жеке заттардың биологиялық скрининг нәтижелері көрсеткен: цитотоксикалық, иммунтүрлендіргіш, тотығуға және бактерияға қарсы белсенділік көрсеткіштері медицинада отандық жоғары тиімді жаңа препараттар түрлерін арттырып, сонымен бірге оқу үрдісі мен ауыл шаруашылық саласына қолдануға өз үлесін қосады.

Автордың жеке үлесі зерттеу бағытын таңдау, жұмыстың мақсаты мен міндеттерін анықтау, диссертация тақырыбы бойынша әдеби деректерді іздеу мен талдау, өсімдік шикізаттарын жинау, диссертациялық жұмыстың теориялық және тәжірибелік бөлігін орындау, материалдарды өңдеу, келтірілген зерттеу нәтижелерін талдау және рәсімдеуді, сондай-ақ ғылыми мақалаларды республикалық және халықаралық басылымдарда жариялауды автор өзі іске асырды.

Жұмыстың мемлекеттік ғылыми бағдарламаларының жоспарымен байланыстылығы. Диссертациялық жұмыс С.Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті химия кафедрасының ғылыми-зерттеу жоспары бойынша және Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылыми техникалық бағдарламасы АР05131716 «Медицина және ауыл шаруашылығына арналған өсімдік шикізатынан жаңа отандық препараттарды бөліп алудың ғылыми негіздерін жасау» (мемлекеттік тіркеу нөмірі 0118RK00459, 2018-2020 ж.ж.) жоспарына сәйкес орындалды.

Сенімділік деңгейі мен жұмыстың сыннан өтуі. Диссертацияның негізгі нәтижелері мен тұжырымдамалары келесі республикалық және халықаралық конференцияларда баяндалды және талқыланды:

1. «Қазіргі замандағы ғылым және білімнің дамуындағы тенденциялар» атты Уәлиев оқулары – 2018 (қараша 2018 ж., Өскемен қ-сы, Қазақстан);

2. XLII Международная научно-практическая конференция: Results of research activities 2018: inventions, methods, innovations (желтоқсан 2018 ж., Мәскеу қ-сы, Ресей);

3. Materials of the V International Scientific – Practical Conference «Integration of the Scientific Community To the Global Challenges of Our Time»(12-14 ақпан 2020 ж., Токио қ-сы, Жапония);

4. Materials of the VI International Scientific – Practical «Integration of the Scientific Community to the Global Challenges of Our Time» Conference (10-12 ақпан 2021 ж., Иокохама қ-сы, Жапония);

5. Ғылым мен білімді дамытудың өзекті мәселелері» атты Уәлиев оқулары – 2020 халықаралық ғылыми–тәжірибелік онлайн - конференциясы (қазан 2020ж., Өскемен қ-сы, Қазақстан);

6. VII Международная научно – практическая конференция «Европа и тюркский мир: наука, техника и технологии» (4-6 мамыр, 2022 ж., Мерсин қ-сы, Түркия).

Жариялымдар. Диссертациялық жұмыстың нәтижелері мен қорытындылары бойынша 11 ғылыми еңбектер жарияланды, оның ішінде 1 мақала импакт-факторы нөлдік емес халықаралық рецензияланған Scopus және Wef of Science (Q4) басылымда, 3 мақала ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған басылымдарда, «ҚР БҒМ «Сәрсен Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті» КЕ АҚ», РМК «Ұлттық зияткерлік меншік институтында» «Қабынуға қарсы әсері бар кешен алу әдісі» атты 1 пайдалы модельге патент және 6 мақала баяндамалары халықаралық және республикалық конференциялар жинақтарында жарияланды.