

АҢДАТПА

«6D072100 – Органикалық заттардың химиялық технологиясы» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (Ph.D.) дәрежесіне үміткер

ТОҚТАРБЕК МЕРУЕРТҚОЖА

«*Petrosimonia* өсімдігінің кейбір түрлерінен биологиялық белсенді кешен алу жолын ұсыну»

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Дисертациялық жұмыс Алабұталар (*Chenopodiaceae*) тұқымдасына жататын *Petrosimonia triandra*, *Petrosimonia glaucescens*, *Petrosimonia brachiata* және *Petrosimonia sibirica* өсімдіктерінен биологиялық белсенді кешендердің химиялық құрамын сараптауға, кешендерді алуға және қосылыстарды бөлуде оңтайлы жолды қарастыруға, жеке заттардың құрылымын дәлелдеуге, кешендер мен жеке қосылыстардың биологиялық белсенділігін зерттеу жұмыстарына бағытталған.

Зерттеу жұмысының өзектілігі. Адамзат тарихында әлем халықтары тамақтану және ауруларын емдеу үшін өсімдік тектес шикізаттарды пайдаланған. Көне заманда адамдар өсімдіктердің алуан түрлі қасиеттерін біле отырып, өздерінің денсаулығы үшін дәстүрлі медицинада қолданған. Еліміздің аумағында өсетін 6000-ға жуық өсімдік түрі бар, солардың аздаған мөлшері халықтың пайдасына жұмсалады. Сондықтан елімізде тамақ өнеркәсібінде және фармацевтика саласында отандық жоғары эффективті биологиялық белсенді кешендер дайындау негізгі мәселелердің бірі болып отыр.

Бүгінгі күнде Қазақстанда фармацевтика өндірісі толық дамымаған, халық денсаулығы үшін пайдаланылатын дәрі-дәрмектер өзімізде жеткіліксіз болғандықтан әлі күнге дейін импортқа тәуелдіміз. Кейбір препараттардың адам ағзасына әсер ету белсенділігі кейде шамалы және көбі синтездеп жасалатындықтан, олар ағзадан толық шығарылмайды, бауыр және бүйрек сияқты маңызды ағзаларда жиналады, нәтижесінде адамдардың денсаулығына зиян келеді.

Өсімдік шикізаты фитопрепарат алудың негізгі көзі болғандықтан, өсімдіктің өсетін ортасы, жинау мезгілі және кептіру жағдайы алынатын фитопрепараттың сапасына айтарлықтай әсер етеді. Қазақстан флорасы дәрілік өсімдіктерге өте бай және оралдың көбісі зерттеуді қажет етеді. Зерттеу нысаны болып отырған Алабұта тұқымдасына (*Chenopodiaceae*) жататын *Petrosimonia* өсімдігінің 11 түрі әлемнің көптеген елдерінде кездеседі, ал Қазақстанда 10 түрі өседі. *Petrosimonia* өсімдіктері Қазақстанда ғана емес шет мемлекеттерде де толық зерттелмеген.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының зерттеуі бойынша, әлем халқының шамамен 65% медициналық көмекке дәстүрлі медицинаны қолданады. Бұрыннан ата-бабаларымыз пайдаланып келген дәрілік шөптердің құрамын зерттеп, белсенділігін анықтап, оларды халық денсаулығы үшін

пайдалану және халықтық медицинаны жаңғыртып, фармацевтикалық өндірістің мұқтаждығын қамтамасыз ету *өзекті мәселе* болып табылады.

Мәселенің зерттелу дәрежесі. Қытайдың солтүстік-батысындағы Шинжаң районында өсетін *Petrosimonia sibirica* түрінің химиялық құрамы мен биологиялық белсенділігі Wen Sun 2015-жылы және Ying Wang 2016-жылы еңбектерінде көрсетілген. Қытай ғалымдарының зерттеулері бойынша бұл өсімдік құрамында стероидтар, алкалоидар, хинондар, флавоноидтар және фенол қышқылдарының бары анықталып, өсімдіктің бактерияға қарсы белсенділік көрсететіні жазылған. Алайда *Petrosimonia* өсімдігінің басқа түрлерінің зерттелгені туралы ақпараттың жоқтығы үлкен қызығушылық тудырды, сондықтан 2017-жылдан бастап *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктерден биологиялық белсенді заттарды анықтау және оқшаулау, солардың негізінде фитопрепарат алу бойынша зерттеулер жүргізілуде.

Зерттеу жұмысының мақсаты. *Petrosimonia* өсімдігінің кейбір түрлерінен биологиялық белсенді кешен алу жолын ұсыну.

Жұмыстың мақсатына жету үшін алға қойылған міндеттер:

- Алабұта (*Chenopodiaceae*) тұқымдасына жататын *Petrosimonia* өсімдігінің *triandra*, *glaucescens*, *brachiata* және *sibirica* түрлерінің негізгі биологиялық белсенді заттарына салыстырмалы сапалық және сандық талдау жүргізу.

- Зерттеліп отырған өсімдіктер құрамындағы биологиялық белсенді кешен (ББК) және қосылыстарды бөліп алудың ғылыми негізі мен технологиялық блок-жүйесін жасауды ұсыну.

- Жеке күйіндегі қосылыстардың құрылымын заманауи физико-химиялық әдістер көмегімен дәлелдеу.

- Алынған экстрактілер, биологиялық белсенді кешендер және жеке қосылыстарды скринингке тапсыру.

Ғылыми зерттеу жұмысының метрологиялық қамтамасыз етілуі.

Petrosimonia өсімдігінің кейбір түрлерінен бөлінген заттардың құрылымын дәлелдеу заманауи әдістер көмегімен жүзеге асырылды: Бір өлшемді: ^1H -ЯМР – AVANCE NEO-400, AVANCE NEO-500 де 400, 500 MHz және ^{13}C -ЯМР, BB, DEPT - AVANCE NEO-400, AVANCE NEO-500 де 100, 125 және 150 MHz; Екі өлшемді: ЯМР ^1H - ^{13}C -HSQC, HMBSC, ^1H - ^1H – COSY-45 °C, NOESY, сондай-ақ оптикалық айналуы P-2000 маркалы поляриметрде, УК- (Shimadzu UV-240, Жапония), ИҚ- (Bruker Vector 22, Жапония) спектроскопия мен EI-MS (JEOL 600H-1, Inlet: Direct Probe), FAB-MS (JEOL 600H-2, Inlet: Direct Probe), ESI-MS (Burker Compass Data Analysis 4.2), HR-EI-MS (JEOL 600H-2, Inlet: Direct Probe), балқу температурасы (Melting point Buchi M-560) көмегімен H.E.J. Research Institute of Chemistry, International Center for Chemical and Biological Sciences, University of Karachi, Pakistan және әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, органикалық заттар, табиғи қосылыстар және полимерлер химиясы мен технология кафедрасының зертханаларында жүргізілді.

Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы

1. Биологиялық белсенді қосылыстар мен композидтердің жаңа көздерін анықтау мақсатында алғаш рет *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктердің кейбір түрлеріне іргелі зерттеу жүргізілді. Қазақстан республикасы Алматы обылысынан жиналған Алабұта (*Chenopodiaceae*) тұқымдасына жататын *Petrosimonia* өсімдігінің *triandra*, *glaucescens*, *brachiata* және *sibirica* түрлеріне салыстырмалы сараптау жасалынып, биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарының сапалық және сандық құрамын анықтау нәтижелері келтірілген.

2. Жеке заттарды бөлудің ғылыми негізі жасалынып, технологиялық блок-жүйесі ұсынылып, құрғақ экстракт алудың материалдық баланысы есептелді. Зерттеу нысандарынан 58 зат табылып, оның 14 газ-сұйықтық хроматографиясы арқылы, 20 қосылыс амин қышқылды анализатор көмегімен анықталды.

3. Биологиялық белсенді заттардың негізі топтарын анықтаудың ғылыми негізі ұсынылды. Класикалық мацерация және заманауи жоғары критикалық флюиді CO₂ – экстракция әдістерін қолдану арқылы 16 экстракт алынды. *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктерден биологиялық белсенді заттарды бөлу үшін *силикагель*, *сефадекс* бағаналы хроматографиясы, *препараттық жұқа қабатты* хроматография және *препараттық жоғары эффективті сұйық* хроматография әдістері қолданылды, алкалоидтарды бөлу C18 ODS-N80 сорбентінде жүргізілді. Ғылыми зерттеу жұмысының нәтижесінде **24** зат бөлінді: 5 алкалоиды қосылыс: N-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2-енамид, N-*цис*-ферулоилоктопамин, N-*транс*-ферулоилоктопамин, N-[(2S)-(3,4-дигидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)проп-2-енамид және аллантаин, оның ішінде біреуі әдебиеттерде келтірілмеген қосылыс (N-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2-енамид), 1 алканол (н-Гексадеканола), 1 эфир (4-гидроксифенетил тетрадекан қышқылы), 5 стероидты қосылыс және 12 полифенолды қосылыс. Оқшауланған қосылыстардың құрылысын дәлелдеу үшін заманауи физико-химиялық спектрлік талдау әдістері (УК, ИҚ, FAB-MS, EI-MS, ESI-MS, HR-EI-MASS, ECD, ЯМР ¹³C және ¹H, HMBC, HSQC, COSY- 45⁰, NOESY) қолданылды.

4. *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктерден мацерация әдісі арқылы алынған екі экстракт (гексан және этилацетат) қабынуға және бактерияға қарсы өте жоғары белсенділікке ие болды.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы

Алғаш рет *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктердің кейбір түрлерінің ауқымды ғылыми-зерттеулері ұсынылып, еліміздің тұзды және сортаң жерлерінде өсетін келесі перспективалы өсімдік түрлері: *Petrosimonia triandra*, *Petrosimonia glaucescens*, *Petrosimonia brachiata* және *Petrosimonia sibirica* анықталды. Зерттелетін түрлердегі биологиялық белсенді заттардың сапалық және сандық құрамының салыстырмалы талдаулары жүргізілді.

Алғаш рет аталған өсімдік түрлерінен биологиялық белсенді кешендерді алу мен бөлудің тиімді технологиясын әзірлеу үшін жоғары критикалық флюидті CO₂ – экстракция және мацерация әдістері қолданылды.

Алғаш рет *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктен 24 зат бөлініп алынды, олардың ішінде N-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2-енамид әдебиетте келтірілмеген жаңа қосылыс.

Алғаш рет алкалоидтар: N-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2 енамид, N-*цис*-ферулоилоктопамин, N-*транс*-ферулоилоктопамин және N-[2-(3,4-дигидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-проп-2-енамид *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктерден C-18 ODS-H80 адсорбентін қолдану арқылы бөлінді.

Алғаш рет *Petrosimonia* тұқымдас өсімдіктерден мацерация әдісі арқылы алынған стероидтар, май қышқылдар, полифенолдар және алкалоидтар негізіндегі екі экстракт (гексан және этилацетат) қабынуға және бактерияға қарсы өте жоғары белсенділік көрсетті.

Алынған нәтижелердің жаңалығы. Қазақстандық және шетелдік басылымдарда мақалалар жарық көріп, «Бактерияға қарсы әсер көрсететін дәрілік зат алудың тәсілі» №7680 (23.12.2022, бюл. №51) ҚР-ның пайдалы моделімен қорғалған.

Қорғуға ұсынылатын негізгі мәселелер:

11. Алабұтала (*Chenopodiaceae*) тұқымдасына жататын *Petrosimonia* өсімдігінің кейбір түрлерінің құрамына салыстырмалы сапалық және сандық жасалғаны жайлы;

2. *Petrosimonia* өсімдігінің кейбір түрлерінен биологиялық белсенді кешендер мен жеке заттарды алу үшін экстракция және хроматографияның әр түрлі әдістерімен жоғары критикалық флюидті CO₂- экстрактор сияқты заманауи құрылғыларды қолданып, биологиялық белсенді кешендер мен заттарды бөлудің тиімді жолын оңтайландыруды ұсыну;

3. Оқшауланған заттардың құрылысын заманауи әдістер көмегімен дәлелдеуді;

4. Алынған экстрактілер мен заттардың биоскрининг нәтижесімен таныстыру.

Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы. Алабұта (*Chenopodiaceae*) тұқымдасына жататын *Petrosimonia* өсімдігінің кейбір түрлері биологиялық белсенді заттарды алудың жаңа нысаны болып, зерттеу нәтижесінде алынған препараттар қабынуға және бактерияға қарсы белсенділік көрсетті. Бұл нәтижелер халықтық медицина мен фармацевтикалық өндірістің мұқтаждығын қамтамасыз ететін *өзекті мәселе* ретінде тиімді және қол жетімді отандық препараттардың үлесін арттыруға мүмкіндік береді.

Жұмыстың мемлекеттік ғылыми бағдарламалармен байланысы.

Диссертациялық жұмыс келесі ғылыми жобалар шеңберінде орындалды:

- AP08052551-OT-22 «Химическое исследование и активность природных соединений из некоторых видов растений Казахстана» (2020-2022 жж).
- AP05131716-OT-20 «Разработка научных основ выделения новых отечественных препаратов из растительного сырья для медицины и сельского хозяйства» (2018-2020 жж).

Жариялымдар. Диссертациялық жұмыс нәтижелері бойынша 9 ғылыми мақала жарық көрді, оның ішінде 3 мақала импакт-факторы бар халықаралық басылымдарда, 2 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда, 3 баяндама тезисі халықаралық конференция жинақтарында және «Бактерияға қарсы әсер көрсететін дәрілік зат алудың тәсілі» №7680 (23.12.2022, бюл. №51) ҚР-ның пайдалы моделімен қорғалған.

Әр мақаланы дайындауға докторанттың жеке үлесі

Тоқтарбек Меруертқожа «Sterols and flavonoids from the *pelitohalophytes Petrosimonia glaucescens* and *Climacoptera brachiata*» (Chemistry of Natural Compounds – 2019. - Vol. 55. - №. 3. – P. 547-548, Q3) және « Phenolic compounds from the plant *Petrosimonia triandra* » (Chemistry of Natural Compounds – 2021. - Vol. 57. - №. 3. – P. 536-538, Q4) мақалаларында бірінші автор болып табылады. Ізденуші барлық эксперименттерді жасауға, алынған нәтижелерді өңдеуге және мақалаларды құрастыруға тікелей қатысты.

Сонымен қатар, Тоқтарбек Меруертқожа журнал талаптарына сәйкес мақалаларды рәсімдеуге және рецензияның әрбір кезеңінен кейін мақаланы жетілдіру жұмысымен айналысты.

«Phytochemical analysis of *Petrosimonia sibirica* grown in Kazakhstan» (International Journal of Biology and Chemistry – 2018. - Vol. 11. - №. 2. – P. 314-318, IRSTI 31.23.99) және «Фитохимический анализ некоторых казахстанских видов растения рода *Petrosimonia*, семейства маревых (*Chenopodiaceae*)» (Химия растительного сырья – 2022. - №. 4, 241-248 Б.) мақалаларында Тоқтарбек М. екінші автор болып, мақалаларды құрастыру үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және әдебиеттерді жинаумен шұғылданды.

Диссертациялық жұмыс нормативті сілтемелер, белгілеулер мен қысқартулар, кіріспе, әдебиеттерге шолу, тәжірибелік бөлім, зерттеу нәтижелері және оларды талқылау, *Petrosimonia triandra* өсімдігінен алынған фитопрепараттардың биологиялық белсенділіктері, қолданылған әдебиеттер тізімінен тұрады.