

Аннотация диссертации на соискание степени доктора философии (Ph.D.) по специальности «6D072100 – Химическая технология органических веществ»

ТОҚТАРБЕК МЕРУЕРТҚОЖА

«Разработка способа получения биологически активного комплекса из некоторых видов растений рода *Petrosimonia*»

Общее описание работы. Диссертационная работа посвящена анализу химического состава биологически активных комплексов растений рода *Petrosimonia* (петросимония): *Petrosimonia triandra*, *Petrosimonia glaucescens*, *Petrosimonia brachiata* и *Petrosimonia sibirica* семейства маревых (*Chenopodiaceae*), рассмотрению оптимальных условий выделения комплексов и отдельных соединений, обоснованию строения индивидуальных веществ, изучению биологической активности комплексов и отдельных веществ.

Актуальность исследовательской работы. На протяжении всей истории человечества народами мира использованы растительные объекты для питания и лечения болезней. В древние времена люди знали различные свойства растений и они были использованы в традиционной медицине. На территории нашей страны произрастает около 6000 видов растений, небольшое количество из которых используется на благо народа.

На сегодняшний день фармацевтическое производство в Казахстане не полностью развито, лекарства, используемые для здоровья населения у нас недостаточно, и мы все еще зависим от импорта. Поэтому одним из главных задач пищевой и фармацевтической промышленности является выявление отечественных высокоэффективных биологически активных комплексов и веществ.

Поскольку основным источником получения фитопрепаратов является растительное сырье, существенное влияние на качество получаемых фитопрепаратов оказывают условия произрастания растения, сезон сбора и условия сушки. Флора Казахстана очень богата лекарственными растениями и многие из них требуют детального изучения.

Объектом исследования предложены растения рода *Petrosimonia* (петросимония), которые встречаются во многих странах мира, относится к семейству Маревых (*Chenopodiaceae*) и в мировой флоре известны 11 видов, из них 10 видов произрастают в Казахстане. Растения рода *Petrosimonia* петросимония не изучены до конца не только в Казахстане, но и в зарубежных странах.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно 65% населения мира используют традиционную медицину в лечебной практике. Активность действия лекарственных растений будет зависеть от их состава.

Актуальным вопросом является изучение состава лекарственных трав, определение их активности, использование для здоровья населения и

модернизация народной медицины для нужд фармацевтического производства.

Степень изученности проблемы. В работах Wen Sun (2015 г.) и Ying Wang (2016 г.) представлены химические составы и биологическая активность растения вида *Petrosimonia sibirica*, которая произрастает в Синьцзяне на северо-западе Китая. Согласно исследованиям китайских ученых, в виде *Petrosimonia sibirica*, обнаружены стероиды, алкалоиды, хиноны, флавоноиды и фенольные кислоты, а также установлено, что растение проявляет антибактериальную активность. Однако отсутствие информации о степени изученности других видов растений рода *Petrosimonia* (петросимония), вызвал большой интерес, поэтому нами с 2017 года ведутся исследования по выявлению и выделению биологически активных веществ из растений рода *Petrosimonia*.

Цель исследовательской работы. Разработка способа получения биологически активного комплекса из некоторых видов растений рода *Petrosimonia*

Задачи, поставленные для достижения цели:

- Проведение сравнительного качественного и количественного анализа основных групп биологически активных веществ растений рода *Petrosimonia* видов: *triandra*, *glucescens*, *brachiata* и *sibirica*, которые относятся к семейству маревых (*Chenopodiaceae*).

- Разработка научной основы и предложение технологической блок - схемы выделения и разделения биологически активного комплекса (БАК), а также соединений, содержащихся в исследуемых объектах.

- Установление структур индивидуальных соединений, современными физико-химическими методами.

- Скрининг полученных экстрактов, биологически активных комплексов и индивидуальных соединений.

Метрولوجическое обеспечение научно-исследовательской работы.

Строение веществ, выделенных из некоторых растений рода *Petrosimonia*, идентифицированы с использованием современных методов: Одномерных: ЯМР ^1H - AVANCE NEO-400, AVANCE NEO-500 при 400, 500 МГц и ЯМР ^{13}C , ВВ, DEPT - AVANCE NEO-400, AVANCE NEO. -500 на 100, 125 и 150 МГц; двумерный: ЯМР ^1H - ^{13}C -HSQC, HMBC, ^1H - ^1H – COSY-45 $^\circ\text{C}$, NOESY, а также установлено: оптическое вращение на поляриметре P-2000, УФ- (Shimadzu UV-240, Япония), ИК-спектроскопия (Bruker Vector 22, Япония) и EI-MS (JEOL 600H-1, Inlet: Direct Probe), FAB-MS (JEOL 600H-2, Inlet: Direct Probe), ESI-MS (Burker Compass Data Analysis 4.2), с использованием HR-EI-MS (JEOL 600H-2, Inlet: Direct Probe); температура плавления (Melting point Buchi M-560), Н.Е.И. Научно-исследовательского института химии, Международного центра химико-биологических наук, Университета Карачи, Пакистан и Казахского национального университета

имени аль-Фараби, проведенного в лабораториях кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров.

Описание основных результатов исследования.

1. Впервые проведено фундаментальное исследование некоторых видов растений рода *Petrosimonia* с целью выявления новых источников биологически активных соединений и композитов. Приведены результаты сравнительного анализа растений рода *Petrosimonia* виды: *triandra*, *glaucescens*, *brachiata* и *sibirica*, относящихся к семейству маревых (*Chenopodiaceae*), собранных в Алматинской области РК, определен качественный состав и количественное содержание основных групп биологически активных веществ.

2. Разработана научная основа разделения индивидуальных веществ, предложена технологическая блок-схема, рассчитан материальный баланс получения сухого экстракта. В исследуемых объектах обнаружено 58 вещества, 14 из которых идентифицированы методом газо-жидкостной хроматографии, 20 соединений на аминокислотном анализаторе.

3. Предложены научные основы выделения основных групп биологически активных веществ. Используя метод классической мацерации и современный метод сверхкритической жидкостной CO₂-экстракции получены 16 экстрактов. Для выделения биологически активных веществ из растений рода *Petrosimonia* использован силикагель, колоночная хроматография с сефадексом, препаративная тонкослойная хроматография и препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография, выделения алкалоидов проведен на сорбенте C18 ODS-H80. В результате научно-исследовательской работы выделены 24 веществ: 5 алкалоидов: N-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил] – 3 - (3,4 - диметоксифенил) -(2E)-проп-2-енамид, N - *цис* - ферулоиллоктопамин, N – *транс* - ферулоиллоктопамин, N-[2-(3,4-дигидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)проп-2-енамид и аллантоин, включая одно не опубликованное соединение (N-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил] - 3 - (3, 4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2-енамид), 1 алканол (н-гексадеканол), 1 сложный эфир (4-гидроксифенетил тетрадекановой кислоты), 5 стероидных соединений и 12 полифенольных соединений. Для установления структур выделенных соединений использованы современные физико-химические методы (УФ, ИК, FAB-MS, EI-MS, ESI-MS, HR-EI-MASS, ECD, ЯМР ¹³C и ¹H, HMBC, HSQC, COSY-45 °C, NOESY).

4. Два суммарных (гексановый и этилацетатный) экстрактов полученные методом мацерацией из растения рода *Petrosimonia*, обладают высокими противовоспалительным и антибактериальным действиями.

Научная новизна работы.

Впервые представлены углубленные научные исследования некоторых видов растений рода *Petrosimonia*, выявлены следующие перспективные виды растений *Petrosimonia triandra*, *Petrosimonia glucescens*, *Petrosimonia brachiata* и *Petrosimonia sibirica*, произрастающие в засоленных и солоноватых зонах страны, проведены сравнительные анализы качественного состава и количественного содержания биологически активных веществ в исследуемых видах.

Впервые разработана научная основа выделения и разделения биологически активных комплексов из указанных видов растений, где использованы методы сверхкритической флюидной CO₂-экстракции и мацерации.

Впервые из растения рода *Petrosimonia* выделены 24 веществ, среди них алкалоид *N*-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2-енамид в литературе не описанное новое соединение.

Впервые из растения рода *Petrosimonia* с помощью адсорбента С-18 ODS-H80 разделены алкалоиды *N*-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2-енамид, *N*-цис-ферулоиллоктопамин, *N*-транс-ферулоиллоктопамин и *N*-[(2S)-2-(3,4-дигидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-проп-2-енамидного ряда.

Впервые два суммарных (гексановый и этилацетатный) экстрактов на основе стероидов, жирных кислот, полифенолов и алкалоидов полученные методом мацерацией из растения рода *Petrosimonia* обладают очень высоким противовоспалительным и антибактериальным действиями.

Новизна полученных результатов.

Статьи опубликованы в казахстанских и зарубежных изданиях. Результаты биологического скрининга защищены полезной моделью Республики Казахстан «Способ получения средства с антибактериальным действием» №7680 (23.12.2022, Бюл. №51).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Приведены результаты сравнительного качественного анализа видов рода *Petrosimonia* семейства (Chenopodiaceae) в составе которых выявлено: 20 amino- и 8 жирных кислот, 9 микро- и макроэлементов, 2 моносахарида, 2 фенолокислоты, 10 флавоноидов и 5 алкалоидных соединений. Количественное содержание основных групп БАВ выполнены согласно требованиям ГФ РК.

2. В индивидуальном состоянии выделено 24 вещества, разработана и оптимизирована эффективная схема разделения биологически активных комплексов и соединений. Для выделения биологически активных комплексов и индивидуальных веществ из некоторых видов растений *Petrosimonia* применялись классические методы экстракции, мацерация, современная высокочастотная флюидная CO₂ - экстракция, различные виды хроматографии.

3. Структуры выделенных соединений доказаны с применением современных методов анализа. Выделено новое, ранее неопубликованное соединение и идентифицировано как структура N-[(2S)-2-(4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3,4-диметоксифенил)-(2E)-проп-2-енамида. Впервые, применен адсорбент C-18 ODS-H80 в ВЭЖХ для разделения соединений ряда алкалоидов.

4. В результате биоскринга выделенных экстрактов и индивидуальных соединений из видов растений рода *Petrosimonia*, было установлено, что гексановый экстракт проявляет противовоспалительную активность на 96.7%, этилацетатный экстракт на 89.3%, а также на 74.24% проявляет антибактериальную активность.

Практическая значимость работы. Выявлены новые растительные источники биологически активных веществ - растения рода *Petrosimonia*, относящиеся к семейству маревых (*Chenopodiaceae*). Исследованием на биологическую активность установлена, что полученные условные экстракты оказывают противовоспалительный и антибактериальный эффекты. Полученные результаты могут способствовать увеличению доли перспективных и доступных отечественных препаратов и обеспечить потребности фармацевтического производства.

Связь работы с государственными научными программами.

Диссертационная работа выполнена в рамках следующих научно-исследовательских проектов:

- АП08052551-ОТ-22 «Химические исследования и активность природных соединений некоторых видов растений Казахстана» (2020-2022 гг.)
- АП05131716-ОТ-20 «Разработка научных основ выделения новых отечественных лекарственных средств из растительного сырья». материалы для медицины и сельского хозяйства» (2018-2020 годы).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликованы 9 научных статей, в том числе 3 статьи в международных изданиях с импакт - фактором, 2 статьи в изданиях, представленных Комитет по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, тезисы 3 докладов в сборниках международных конференций и полезной моделью Республики Казахстан №7680 (23.12.2022, Бюл. №51) «Способ получения средства с антибактериальным действием».

Индивидуальный вклад докторанта в подготовку каждой статьи.

Тоқтарбек Меруертқожа - первый автор «Sterols and flavonoids from the pelitohalophytes *Petrosimonia glaucescens* and *Climacoptera brachiata*» (Chemistry of Natural Compounds – 2019. - Vol. 55. - №. 3. – P. 547-548, Q3) и «Phenolic compounds from the plant *Petrosimonia triandra*» (Chemistry of Natural Compounds – 2021. - Vol. 57. - №. 3. – P. 536-538, Q4). Исследователь принимал непосредственное участие в планировании всех экспериментов, обработке полученных результатов и оформлении статей.

Кроме того, Токтарбек Меруерткожа занимался подготовкой статей согласно требованиям журнала и улучшением статьи после каждого этапа рецензирования.

В статьях «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) и «Фитохимический анализ некоторых казахстанских видов растения рода *Petrosimonia*, семейства маревых (Chenopodiaceae)» (Химия растительного сырья – 2022. - №. 4, С. 241-248) .

Токтарбек М стал вторым автором, занимался получением экспериментальных данных, обработкой результатов экспериментов, сбором литературы для составления статей.

Докторант принимал непосредственное участие в международных научных конференциях с целью обобщения материалов и тезисы 3 докладов, получения экспериментальных данных, обработки и интерпретации результатов экспериментов.