Ихсанов Ербол Сагиновичтің философия (PhD) бойынша доктор дәрежесін алу үшін жазған диссертациялық жұмысына

АҢДАТПА

“Жасушалар өсіріндісінен алынған заттардың физика-химиялық қасиеттері мен биологиялық белсенділігін зерттеу”
Мамандық - 6D060600 - Химия
Ғылыми кеңесшілер:
Абилов Ж. А. , химия ғылымдарының докторы, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ профессоры
Чоудхари М.И., химия ғылымдарының докторы, Карачи Университетінің профессоры

Жұмыстың жалпы сипаттамасы

Бұл еңбек бастапқы заттың биологиялық белсенділігін арттыру мақсатында *Tamaricaceae* тұқымдасына жататын *Tamarix hispida* өсімдігінің үстіңгі бөлігінен алынған заттың химиялық құрамын биотүрлендіру процесін зерттеуге арналған.

Зерттеліп отырған жұмыстың ағымдағы жағдайын бағалау

Биокатализ (биологиялық трансформация) қазіргі кезде жаңа фармацевтикалық өнімдерді, аралық және талдамалық реагенттерді алу үшін химиялық процестің негізгі компоненті болып табылады. Биокаталитикалық реакциялардың көпшілігін денсаулыққа, қоршаған ортаға және экономикаға қауіпсіздіктің белгілі бір шарттарын сақтай отырып жүргізуге болады. Биокатализдің фармацевтикалық синтездегі толық әлеуетін ашуға қабілеттілігі шығындарды азайту әдістерін және химиямен толыққанды интеграцияны талап етеді. Сонымен қатар, скрининг әдісі перспективті микроорганизмдер мен ферменттердің арсеналын едәуір кеңейтіп, қазір олар өнеркәсіпте кеңінен қолданылады. Ферменттерді биохимия, клеткалық инженерия және гендік инженерия секілді заманауи биотехнологиялармен үйлестіру микробтық ферменттерді ауқымды өнеркәсіптік пайдалануға жол ашады. Бұл тұрғыда фармацевтика өнеркәсібінде дәрілік препараттар мен адам метаболиттерінің жеке энантиомерлерінің синтезінің маңызы барған сайын артып келеді. Биокатализ жасыл химия принциптеріне толығымен жауап беретін фармацияда қолданылатын комплексті биологиялық белсенді заттардың жоғары іріктелген синтезі үшін жарқын болашаққа бастайды. Биокатализдің артықшылығы - ферментпен катализделген реакциялар стереоцелективтік және риосселелективті болып табылады әрі қоршаған орта температурасында және атмосфералық қысым кезінде жүзеге асыруға болады.

Ферменттердің әртүрлі кластары химиялық реакциялардың көптеген түрлерін және хиральді қосылыстардың кең спектрін катализдей алады. Соңғы онжылдықта биохимия, протеиндік химия, молекулалық клондау, кездейсоқ және бағытталған мутагенездегі прогресс биокатализаторлардың

эволюциясы және ферменттеу технологиясы органикалық синтездегі құралдар ретінде қолдануға болатын түрлі ферменттер мен микробтық мәдениеттерге шектеусіз қолжетімділікке жол ашты. Демек, биокатализ және органикалық синтез интеграциясы жаңа синтетикалық стратегияларды жасауға және іргелі және практикалық тұрғыда жаңа технологиялық шекараларды ашуға мүмкіндік береді.

Диссертациялық жұмысқа тамарикалық (Tamaricaceae) тұқымдасына жататын Tamarix hispida-ны таңдау осы өсімдік сығындыларының несеп айдайтын, тер шығаратын, ұстастыратын, ауырсынуды басатын және қан тоқтататын әсерлерге ие екендігімен байланысты. Гүлінің тұңбасы асқазан-ішек жолдары (АІЖ) ауруларына пайдалы, бұтақтарының қайнатпасы буын аурулары кезінде жақсы әсер етеді, жапырақтары мен қабығының тұңбасы диареяны, қан кету және көкбауыр ауруларын емдеуге тағайындалады. Тамарикс бұтақтары жалпы әлдендіретін және сергітетін құрал ретінде қайнатылып қоданылады.

Зерттеудің өзектілігі

Создание собственной фармацевтической промышленности и скорейшее повышение доли отечественных декарственных препаратов до 40-50 % обозначены в Постановлении Правительства Республики Казахстан № 302 от 14.04.2010 года как первоочередные приоритеты экономического развития страны. Өз фармацевтикалық өнеркәсібімізді құру және отандық препараттар үлесінің 40-50%-ға дейін тезірек артуы Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2010 жылғы 14 сәуірдегі №302 қаулысында елдің экономикалық дамуының басты басымдықтары ретінде көрсетілген.

Осы мәселені шешу үшін отандық шикізат негізінде алынған жоғары тиімді және қолжетімді дәрілерді енгізуді көздейтін елдегі дәрі-дәрмек саясаты жөнінде Мемлекеттік бағдарлама құрылды. Клиникалық практикада иммуностимуляция және қабынуға қарсы препараттар ретінде бірқатар препараттар қолданылуына қарамастан жаңа тиімді препараттарды іздестіру және дамыту тоқтатылмайды.

Аталмыш Бағдарламада табиғи заттарға, мысалы, дәрілік өсімдіктердің негізінде алынған препараттарға ерекше көңіл бөлінеді. Әдетте, синтетикалық түрлеріне қарағанда олар арзан әрі үдемелі қасиеттері жоқ.

Сонымен бірге, биокатализ әдісі дәрілік заттардың өзгеруіне жол ашады, олардың белсенділігін жоғарылатады және биожетімділігі жоғарылайды. Жасушалық дақылды қолдана отырып, модификациялау ферментативті катализдің таза химиялық әдістеріне қарағанда әлдеқайда арзан екендігін ескеру қажет, себебі, ол жергілікті ферменттерді өндіруді талап етпейді, тек жасуша дақылының ферменттерін пайдаланады.

Мәселені шешуді дамыту деңгейі

Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Органикалық заттар, табиғи қосылыстар және полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасында профессор Ж.А. Абиловтың басшылығымен полифенолды заттардың химиялық құрамын анықтау және Қазақстанда өсетін *Tamarix – T. Ramosissima* (қызыл жыңғыл) и *T. Hispida* (тікентүкті жыңғыл) өсімдіктерінің

химиялық құрамын зерттеу бойынша ғылыми зерттеулер жүргізілді. Н.А.Сұлтанова биологиялық белсенді заттардың сандық құрамын анықтады, оларды оқшаулау және бөлу үшін схема әзірледі. 26 қосылыс таңдалды. 4 фенол қышқылы анықталды. Микробқа қарсы, фунгицидтік, антиоксидантты, антитуморлық белсенділігі бар заттар анықталды. Тұзға төзімді өсімдіктерден биологиялық белсенді метаболиттерді оқшаулаудың оңтайлы шарттары және олардың бөлінуіне арналған технологиялық ағын схемалары әзірленді. Амин қышқылдары, қаныққан және қанықпаған карбон қышқылдары және көмірсулар анықталды. Өсімдіктердің хемотаксономиялық маркерлері амирин тобындағы пентакциклик тритерпеноидтер, стероидтер, флавоноидтар және фенолдық қышқылдар болып табылады. Биологиялық белсенді заттар кешені және зерттелген түрлердің жеке қосылыстары антибактериалды, антигенді, антиоксидантты, антидиабетикалық, иммуномодуляторлық, цитотоксикалық, фитотоксикалық, инсектицидтік, өсуді реттейтін белсенділікке ие. Олеан қатарындағы жеке тритерпеноидтер бактерияға қарсы әсерге ие. Рамназин жоғары антиоксидантты белсенділікке ие. Тамариксин және изотамариксен альфа-глюкозидаз ферменттерін жоғары деңгейде тежеуші әсерге ие болып келеді. Феноксихромандар мен кверцетин иммуномодулярлық белсенділік танытады.

А.К. Умбетова Chenopodiaceae тұқымдастарына жататын Comphorosma (C. monsepeliacum) және Tamarix-тің (T. laxa и T. elongata) Tamaricaceae тұқымдарының эугалофиттеріне химиялық зерттеу жүргізді. C. monsepeliacum құрамында хромондар, олеан тобының тритерпеноидтері, гидролизденетін таниндер, флавоноидты сульфаттар бар екендігі анықталды. Май және аминқышқылдары бар екені белгілі болды. Күл қалдықтарының минералды құрамы анықталды. Биологиялық белсенді заттардың оқшаулану және бөліну схемасы жасалды. Антибактериалды, фунгицидті, антиоксидантты, антиамнезиялық, антидиабетикалық, өсуді реттейтін белсенділігі анықталды. Биотрансформация мәселелері Пәкістан, АҚШ, Қазақстан және басқа да ел ғалымдарының еңбектерінде қарастырылған. Осы орайда, ғылыми бағыттағы жетекші орынды Карачи университетінің Химиялық және биологиялық ғылымдар орталығы алып отыр.

Сондай-ақ, проф. Чоудхари М.И. *Rhizopus stolonifer*, *Fuscasium lini*, *Microphomina phaseoline*, *Glomerella fusarioides*, *Curvularia lunata*, *Cephalosporium aphidicola* саңырауқұлақтары бактерияларының штамдарының және глюкопиранозидтердің, гормондардың, терпендердің биотрансформациясына арналған ауқымды зерттеулер жүргізіп, биокаталитикалық процестердің химиясын зерттеп, алынған өнімдердің биологиялық белсенділігін анықтады. Бактерияға қарсы тежеуші белсенділігінің артуы анықталды.

Ғылыми жаңалығы

Зерттеудің жаңалығы Cunninghamella blakesleeana ATCC8688A, Microphomina phaseoline KUCC 730, Fuscasium lini NRRL 2204, Glomerella fusarioides ATCC 9552, Curvularia lunata ATCC 12017, Cephalosporium

aphidicola ATCC 28300, Rhizopus stolonifer TSY 047, Guoclodium viride ATCC 10097 және бірнеше ерекше қоректік орталардың әрекеті, сондай-ақ биологиялық белсенділікті бастапқы өсімдік сығындысының белсенділігімен салыстырудың әсерімен *Tamarix hispida* түрінің супернатант бөлігінен алынған алкоголь сығындысының биологиялық белсенді заттар кешенінің биотрансформациялық процестерін анықтауда болып отыр. Зерттеудің жаңалығы биотрансформация өнімдерінің сапалық және сандық құрамын және биологиялық белсенділігін зерттеуде жатыр.

Зерттеу нысандары

Зерттеу нысандары *Tamarix hispida* өсімдігінің үстіңгі бөлігінен алынған және өсімдік шикізатының өзі, Tamaricaceae тұқымдасындағы *Tamarix hispida* өсімдігінің үстіңгі бөлігінен алынған зат арқылы биотүрлендіру жүзеге асырылған мынадай микроорганизмдер болып табылады: *Cunninghamella blakesleeana* ATCC8688A, *Microphomina phaseoline* KUCC 730, *Fuscasium lini* NRRL 2204, *Glomerella fusarioides* ATCC 9552, *Curvularia lunata* ATCC 12017, *Cephalosporium aphidicola* ATCC 28300, *Rhizopus stolonifer* TSY 047, *Guoclodium viride* ATCC 10097.

Зерттеудің мақсаты - Tamarix hispida өсімдік түрінің үстіңгі бөлігінен алынатын сығындылардың биотрансформация процестерін кешенді зерттеу.

Көздеген мақсатқа жету үшін келесі міндеттер белгіленді:

1. *Tamarix hispida* түрінен этанол сығындысының биологиялық белсенді заттар кешенін оқшаулау және оны алу блогын жасау үшін технологиялық схеманы әзірлеу және оңтайландыру.

2. Биокатализ әдісімен модифицирленген этанол сығындысының биологиялық белсенді заттар кешенін алу технологиясын және оның биотрансформациясының блок-тізбегін дамыту.

3. Өсімдік материалдарының сапалық және сандық құрамын, сондай-ақ биокатализден алынған затты, сондай-ақ субстанциядан оқшауланған фракциялардың биологиялық белсенділігін зерттеу.

Метрологиялық қамтамасыз ету және әдістемелік база туралы ақпарат:

Заттардың ұшпа фракцияларының хромато-масс спектрлері Agilent Technologies 7000 GS / MS (АҚШ) құралы арқылы алынды.

Ұшпа емес фракциялардың хромато-масс спектрі Agilent Technologies 6400 Series Triple Quadrupole LC / MS құралы арқылы алынды.

Карачи университетінің (Карачи, Пакистан) Химиялық және биологиялық ғылымдар орталығының базасында NIST және Wiley спектрлерінің анықтамалық негіздеріне қатысты жұмысқа құрылғылар тартылды.

Биологиялық белсенділік доктор Паджаби атындағы (Dr. Panjwani Center for Molecular Medicine and Drug Research) - Карачи, Пакистан, молекулярлық медициналық зерттеулер орталығының негізінде анықталды.

Биологиялық белсенді заттар топтарының сандық құрамын анықтау үшін УК спектрі Agilent Saga 60 құралы қолданылды.

Қорғау ережелері

- Өндірілген технологиялық схема Tamarix hispida түрлерінің өсімдіктерінен этанол сығындысы түрінде биологиялық белсенді заттар кешенін тиімді оқшаулауға және оны дайындау блогын құруға мүмкіндік береді.

- Биологиялық белсенді заттардың биомодификацияланған кешенін алудың әзірленген технологиясы түпнұсқа затпен салыстырғанда биологиялық белсенділікті жоғарылатуға мүмкіндік береді.

- Биокаталитикалық трансформацияның реакциялық өнімдері бастапқы заттың басқа химиялық құрамына ие және биологиялық белсенділікті арттырады.

Жұмысты апробациялау

Зерттеу нәтижелері бойынша Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 3 мақала, мәліметтер базасында индекстелген Scopus и Thomson Reuters (Clarivate Analytics) журналдарында 3 мақала, төрт тезис жарияланды.

Жұмыстың нәтижелері «Әл-Фараби әлемі» (2017) атты студенттер мен жас ғалымдардың Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында ұсынылды; «Ғылыми форум: медицина, биология және химия» халықаралық конференциясы (Мәскеу 2018); «Әл-Фараби әлемі» 2017 Студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы; Студенттер, магистранттар мен жас ғалымдардың «Қазіргі заманның химиялық мәселелері» III Халықаралық ғылыми конференциясы (Донецк, 201-17 мамыр 14-17).

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар:

1.“Chemical composition and growth regulating activity of tamarix hispida substance” Қазақстанның химия журналы 1 (61) 2018ж.;

2. “Analysis of some primary and secondary metabolites of the aerial part of tamarix hispida” Қазақстанның химия журналы 1 (61) 2018 ж.

3. “Analysis of cytotoxic activity and quantity of biologically active metals of the aerial mass of tamarix hispida” Қазақстанның химия журналы 1 (61) 2018 ж.

Scopus и Thomson Reuters (Clarivate Analytics) деректер базасында индекстелген журналдардағы мақалалар:

1.“Гексана сығындысының компоненттерін өсімдіктің газ хроматографиясы арқылы зерттеу» Химия және химия технологиясы, 2018. Т. 61. Шығ. 6, с. 83-87

2. “Chemical compositional analysis of the tamarix hispida aerial part extract obtained in ethanol solutions of different concentration” Journal of Applied Engineering Science, 16 (2018) 233 - 241

3. “Study of the chemical composition of dichloromethane extract Tamarix hispida” Қарағанды университетінің хабаршысы. Химия сериясы № 1(89)/2018.

Тезистер:

1.“Жер үсті бөлігіндегі *tamarix hispida* фитопрепарат негізіндегі трансдермальды дәрілік формалар” /«Әл-Фараби әлемі» 2017 Студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясындағы баяндамалар;

2. «Фармацевтикада қолдануға арналған карбополға негізделген жаңа полимерлік материалдар” /«Әл-Фараби әлемі» 2017 Студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясындағы баяндамалар;

3. “Glomerella fusarioides қолдану арқылы өсімдік сығындысын биотүрлендіру» / «Ғылыми форум: медицина, биология және химия» халықаралық конференциясының материалдары;

4. “Биотүрлендіру арқылы өсімдіктердің фитокомплексінің биологиялық белсенділігін арттыру» / Студенттер, магистранттар мен жас ғалымдардың «Қазіргі заманның химиялық мәселелері» III Халықаралық ғылыми конференциясы Донецк, 201-17 мамыр, 2018

Зерттеудің теориялық маңыздылығы әртүрлі биокаталитикалық процестердің өсімдік шыққан этанолдың жалпы сығындыларының химиялық құрамы мен биологиялық белсенділігіне әсер ету моделін зерттеу болып табылады. Селективті қоректік ортаны пайдаланатын микроорганизмдердің суспендінің медиа құралдарында өсімдік сіріндісінің биологиялық белсенді заттар кешенінің биомодификациясының блок-схемасы жасалды.

Практикалық маңыздылығы

Tamarix hispida үстіңгі бөлігінен алынған этанол сығындысы биологиялық белсенді заттардың негізгі топтарын қамтиды және биологиялық белсенділігімен ерекшеленеді. Дегенмен, осы сығындының биологиялық модификациясымен салыстырғанда, Қазақстандағы өсімдік материалдарына негізделген жаңа тиімді дәрілік препараттарды алу үшін пайдалы болатын салыстырмалы түрде қол жетімді, арзан және экологиялық таза әдістерді пайдалана отырып, оның қабынуға қарсы және иммуностимуляциялау әрекеттерінің өсуіне қол жеткізуге болады.

Диссертацияның техникалық деректері

Диссертациялық жұмыста 124 парақ, оның ішінде 37 кесте, 4 фигура, 30 химиялық формула және 8 қосымша бар, диссертацияны жазу барысында 319 дерек көзі пайдаланылды.