Изаз Ахмадтың
«8D05301 – Химия» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Стероидты препараттардың биотрансформациясын және *Tussilago farfara* L фитохимиялық компоненттерін зерттеу үшін озық спектроскопиялық және хроматографиялық әдістерді қолдану» тақырыбындағы диссертациясына
АҢДАТПА

Зерттеу жұмысының жалпы сипаттамасы. Диссертациялық жұмыс *Tussilago farfara* L. өсімдігінің фитохимиялық құрамын заманауи спектроскопиялық және хроматографиялық әдістерді қолдана отырып зерттеуге, сондай-ақ таңдалған стероидты қосылыстардың саңырауқұлақ жүйелері арқылы микробтық биотрансформациясын қарастыруға және бөлініп алынған фитохимиялық қосылыстар мен олардың биотрансформация өнімдерінің биологиялық белсенділігін бағалауға бағытталған.

Зерттеу жұмысының өзектілігі. *Tussilago farfara* (Өгейшөп) – дәрілік өсімдік болып табылады және фармацевтикалық зерттеулер үшін тұрақты әрі экологиялық қауіпсіз табиғи ресурс болып саналады. *T. farfara* құрамында 180-нен астам химиялық қосылыстар анықталған, олардың ішінде фенол қышқылдары, алкалоидтар, флавоноидтар, терпеноидтар, хромондар және ұшқыш майлар бар. Бұл қосылыстардың көпшілігі қабынуға қарсы, антиоксиданттық, вирусқа қарсы және нейропротекторлық белсенділік көрсетеді. Осыған байланысты *T. farfara* өсімдігін зерттеу биологиялық белсенді қосылыстардың табиғи және жаңартылатын көзі ретінде пайдалануға мүмкіндік береді, ал таңдалған стероидты субстраттардың микробиологиялық биотрансформациясы қосымша (комплементарлы) стратегия болып табылады. Бұл екі тәсіл де экологиялық қауіпсіз фармацевтикалық өндірісті, тұрақты дәрі-дәрмек іздеу процестерін және «жасыл химия» қағидаларын дамытуға ықпал етеді. Өсімдік текті зерттеулермен қатар микробтық биотрансформация биоактивті қосылыстардың құрылымын өзгерту мен белсенділігін арттырудың тиімді әрі тұрақты әдісі болып табылады. Қазіргі биотехнология мен дәрілік заттарды әзірлеуде бұл тәсілдің маңызы артып келеді. Бұл әдіс саңырауқұлақтар, бактериялар және өсімдік жасушалық культуралары сияқты тірі организмдерді пайдалана отырып, күрделі органикалық қосылыстардың құрылымдық модификациясын жүзеге асырады. Процесс көбінесе су ортасында жүргізілетіндіктен экономикалық тұрғыдан тиімді және өндірістік масштабта қолдануға қолайлы болып табылады. Сонымен қатар, бұл әдіс энантио-, хемо-, стерео- және региоселективтіліктің жоғары деңгейін қамтамасыз етеді, яғни молекулаларды дәл модификациялауға мүмкіндік береді. Ол жасыл химия қағидаларына сәйкес келеді, өйткені реакция барысында улы қалдықтардың мөлшері өте аз немесе мүлдем түзілмейді. Сондықтан микробтық биотрансформация фармацевтика, ауыл шаруашылығы, тамақ өнеркәсібі және

экологиялық басқару салаларында кеңінен қолданылатын маңызды әдіс болып табылады.

Экологиялық таза және тұрақты дәрілік заттарды әзірлеуге деген сұраныстың артуына байланысты микробтық трансформация жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алудың маңызды технологиясына айналуда.

Диссертациялық жұмыстың негізгі мақсаты – *Tussilago farfara* L. өсімдігінің фитохимиялық құрамын зерттеу үшін заманауи спектроскопиялық және хроматографиялық әдістерді қолдану, таңдалған стероидты қосылыстардың микробтық биотрансформациясын саңырауқұлақ жүйелері арқылы экономикалық тиімді және экологиялық тұрғыдан тұрақты әдіспен зерттеу, сондай-ақ бөлініп алынған фитохимиялық қосылыстар мен алынған биотрансформация өнімдерінің биологиялық белсенділігін бағалау.

Осы мақсатқа жету үшін келесі **міндеттер қойылды**:

1. тұрақты дәрілік заттарды әзірлеу үшін маңызды *Tussilago farfara* L. дәрілік өсімдігін және *Fusarium oxysporum* мен *Penicillium chrysogenum* саңырауқұлақ штамдарын зерттеп, таңдау;

2. *Tussilago farfara* L. өсімдігінен екінші реттік метаболиттерді жүйелі түрде экстракциялау, фракциялау, бөліп алу және тазарту, сондай-ақ саңырауқұлақтар арқылы биотрансформацияланған стероидты метаболиттерді хроматографиялық әдістермен алу және тазарту;

3. *Tussilago farfara* L. өсімдігінен бөлінген қосылыстардың және биотрансформацияланған стероидты туындылардың химиялық құрылымын заманауи спектроскопиялық және спектрометриялық әдістер арқылы анықтау;

4. өсімдік текті қосылыстардың *in vitro* антилейшманиоздық белсенділігін (PTR-1 тежелуі) және биотрансформацияланған метаболиттердің ароматазаға қарсы белсенділігін бағалау;

5. өсімдік қосылыстары мен биотрансформацияланған стероидтар бойынша алынған эксперименттік биологиялық нәтижелерді *in silico* әдістер арқылы (молекулалық докинг, молекулалық динамика және байланысу энергиясын есептеу) растау және негіздеу.

Зерттеу нысандары: Дәрілік өсімдік *Tussilago farfara* L.-дің жер үсті бөліктерінен екінші реттік метаболиттерді бөліп алу және сипаттау, сондай-ақ *Fusarium oxysporum* және *Penicillium chrysogenum* микроорганизмдерін пайдалану арқылы метилпреднизолон ацетатын микробтық биотрансформациялау.

Зерттеу әдістері. Кешенді әдістемелік тәсіл аясында *T. farfara* өсімдігінен биологиялық белсенді қосылыстарды және биотрансформация өнімдерін бөліп алу және тазарту мақсатында жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ) және ультражоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (УЖТСХ) сияқты заманауи хроматографиялық әдістер қолданылды. Бөлініп алынған қосылыстардың құрылымын анықтау заманауи спектроскопиялық әдістер кешені арқылы жүргізілді. Атап айтқанда, бірөлшемді 1D (^{1}H және ^{13}C) ЯМР-спектроскопиясы, екіөлшемді 2D-ЯМР-спектроскопиясы, масс-спектрометрия

(EI-MS, ESI-MS және FAB-MS), Фурье түрлендіруімен инфрақызыл спектроскопия (FT-IR) және ультракүлгін-көрінетін спектроскопия (UV-Vis) әдістері қолданылды. Сонымен қатар, *T. farfara* өсімдігінен бөлініп алынған биологиялық белсенді қосылыстардың лейшманиозға қарсы белсенділігін және олардың биотрансформация өнімдерінің ароматазаға қарсы белсенділігін тиісінше бағалау мақсатында *in vitro* және *in silico* зерттеулер жүргізілді.

Зерттеу гипотезалары

1. *Tussilago farfara L.* құрылымы әртүрлі, биологиялық белсенділігі бар екіншілік метаболиттердің кең спектрімен сипатталады.

2. Таңдалған стероидты субстраттың саңырауқұлақтардың қатысында жүретін биотрансформациясы ароматаза ферментіне қатысты жоғары тежегіш белсенділікке ие жаңа құрылымдық модификацияланған туындылардың түзілуіне мүмкіндік береді.

Қорғауға ұсынылған диссертацияның негізгі тұжырымдары:

1. *Tussilago farfara* L. өсімдік шикізаты құрамында құрылымы әртүрлі қосылыстар (1–20), соның ішінде қарапайым фенолдық қышқылдар, флавоноидтар және кофеоилхин қышқылының туындылары, атап айтқанда ваниль қышқылы (1), (1S,3R,4R,5R)-3,5-ди-*O*-кофеоилхин қышқылы (14) және 3,4,5-три-*O*-кофеоилхин қышқылының метил эфирі (20) бар.

2. Таңдалған стероидты субстраттың *Fusarium oxysporum* және *Penicillium chrysogenum* саңырауқұлақ штамдарын пайдалана отырып жүргізілген микробтық биотрансформациясы региоселективті және стереоселективті құрылымдық түрленулердің жүруіне әкеліп, нәтижесінде бір жаңа метаболит - 20-(4′,5′-диметил-1′,3′-диоксолан-2-ил)-11β-гидроксипрегн-4-ен-3,20-дион - және бұрын белгілі жеті метаболит түзілді.

Ғылыми нәтижелер. *Tussilago farfara* L. фитохимиялық талдауына және метилпреднизолон ацетатының биотрансформациясына негізделген зерттеудің негізгі нәтижелері төмендегідей:

1. *Tussilago farfara* L. өсімдігі мен *Fusarium oxysporum* және *Penicillium chrysogenum* саңырауқұлақ штамдарын қолдану жоғары тиімділікті көрсетіп, әртүрлі фитохимиялық қосылыстарды табысты түрде бөліп алуға және метилпреднизолон ацетатының құрылымдық модификацияланған метаболиттерге тиімді биотрансформациясына мүмкіндік берді.

2. Жұқа қабатты хроматографияны (ЖҚХ), колонкалық хроматографияны, Sephadex LH-20 көмегімен хроматографияны, жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясын (ЖТСХ) және ульражоғары тиімді сұйықтық хроматографиясын (УЖТСХ) қоса алғанда, заманауи хроматографиялық әдістер *Tussilago farfara* L. өсімдігінен жиырма екіншілік метаболитті (1–20) тиімді экстракциялауға, фракциялауға және бөліп алуға мүмкіндік берді. Сонымен қатар, метилпреднизолон ацетатының микробтық трансформациясы нәтижесінде сегіз метаболит алынды, оның ішінде бір жаңа метаболит (2) және бұрын белгілі жеті метаболит (3–9) бар.

3. Барлық бөлініп алынған қосылыстар мен метаболиттердің құрылымы заманауи спектроскопиялық және спектрометриялық әдістер (^{1}H ЯМР, ^{13}C ЯМР, 2D ЯМР, HRMS, EI-MS, FAB-MS, ИҚ және УФ/Vis) көмегімен анықталды. 1, 14 және 20 қосылыстары осы өсімдік түрінен алғаш рет сипатталды. Биотрансформация барысында гидроксилдену, күрделі эфирлердің ыдырауы және кетотоптардың тотықсызданuы сияқты маңызды құрылымдық өзгерістер байқалды.

4. Биологиялық бағалау нәтижелері 15–18 қосылыстарының *Lm*PTR-1 ферментіне қатысты орташа тежегіш белсенділік көрсеткенін анықтады. Олардың ішінде 18-қосылыс ең жоғары белсенділік танытып, IC_{50} мәні 81,9 ± 1,12 мкМ болды. Сонымен қатар, биотрансформация зерттеуінде бастапқы 1-субстрат және оның метаболиттері перспективалы ароматазаға қарсы белсенділік көрсетті. Солардың ішінде 4-метаболит ең жоғары тежегіш белсенділікке ие болып (IC_{50} = 69,32 ± 0,17 нМ), жүргізілген эксперимент жағдайында бастапқы 1-субстраттың да, стандартты препарат экземестанның да белсенділігінен жоғары нәтиже көрсетті.

5. Молекулалық докинг, молекулалық динамика модельдеуі және MM-GBSA талдауын қоса алғанда, компьютерлік модельдеу нәтижелері зерттелген қосылыстардың нысана-ферменттермен күшті әрі тұрақты өзара әрекеттесулерін растады. Кофеоилхин қышқылының туындылары (15–18) PTR-1 ферментімен тұрақты өзара әрекеттесулер көрсетсе, стероидты метаболиттер (2–9), әсіресе 2 және 4-метаболиттер, ароматазамен жоғары байланысу аффинділігін көрсетті. Бұл олардың жоғары әлеуетті тежегіш әсерін растайды.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы. Бұл зерттеу өсімдіктің фитохимиялық профилін кеңейте отырып, алғаш рет *Tussilago farfara* L. өсімдігінен үш қайталау арқылы 1, 14 және 20 қосылыстарды бөліп алу өсімдіктің фитохимиялық құрамын кеңейтеді. Зерттеуде сонымен қатар метилпреднизолон ацетатының *Fusarium oxysporum* және *Penicillium chrysogenum* саңырауқұлақ штамдары арқылы алғаш рет микробтық трансформациялануы, нәтижесінде жаңа қосылыс (2) алынуы жасалды. Тазартылған қосылыстардың анти-лейшманиоздық және ароматазаға қарсы белсенділігінің алғаш рет *in vitro* және *in silico* әдістерімен дәлелденуі зерттелген.

Теориялық және практикалық маңызы. Бұл зерттеу химияның екі маңызды бағытын біріктіреді: дәрілік өсімдіктердің фитохимиясы және таңдалған стероидты субстраттардың биотрансформациясы, олар заманауи спектроскопиялық, хроматографиялық және есептеу әдістерін қолдану арқылы зерттелді. Сонымен қатар, осы зерттеу барысында *Lm*PTR-1-ге қатысты өлшенетін лейшманиозға қарсы белсенділік көрсететін табиғи қосылыстар анықталды, бұл болашақта перспективалы қосылыстардың құрылымын және фармакологиялық белсенділігін оңтайландыру бойынша зерттеулер жүргізуге негіз болады. Сонымен бірге стероидты дәрілік препараттардың микробтық биотрансформациясын зерттеу микроорганизмдердің метилпреднизолон ацетаты

сияқты белгілі дәрілік қосылыстар негізінде құрылымы түрлендірілген және биологиялық белсенділігі жоғары туындыларды түзу қабілетін көрсетті.

Жалпы алғанда, бұл өзара толықтыратын тәсілдер екі маңызды бағытта жаңа дәрілік заттарды әзірлеуге негіз қалыптастырады: PTR-1 ферментін тежеу арқылы елеусіз қалған тропикалық ауруларды емдеуге арналған препараттар және ароматаза ферментін тежеу арқылы гормонға тәуелді онкологиялық ауруларды емдеуге арналған препараттар.

Автордың жеке үлесі. Осы диссертациялық зерттеу барысында төрт ғылыми мақала жарияланды**,** олардың ішінде үш түпнұсқа ғылыми зерттеу мақаласы және бір шолу мақаласы бар. Бірінші шолу мақаласы Natural Product Research журналында (Q2, percentile 78, CiteScore 5.2) жарияланды. Екінші ғылыми мақала Natural Product Research журналында (Q2, percentile 78, CiteScore 5.2) жарық көрді. Үшінші мақала Eurasian Chemico-Technological Journal журналында (Q3, percentile 33, CiteScore 1.7) жарияланды. Төртінші мақала Journal of Molecular Structure журналында (Q2, percentile 84, CiteScore 8.0) басылып шықты.

1. I. Ahmad, B. Kudaibergenova, M. Ahmad, M. Sadia, M.I. Choudhary, S. Hafez-Ghoran. *Coltsfoot (Tussilago farfara* L.*; Asteraceae): modern methods of extraction, phytochemistry, nanoparticles synthesis, ethnopharmacology, and biological activities.* Natural Product Research, (2025) 1–20. DOI:https://10.1080/14786419.2025.2548616. Ahmad Izaz мақаланың бірінші авторы болып табылады. Ол мақаланың бастапқы нұсқасын жазуға (writing – original draft), зерттеу әдістемесін әзірлеуге (methodology), зерттеу жұмыстарын жүргізуге (investigation), деректерді формальды талдауға (formal analysis) және зерттеудің ғылыми тұжырымдамасын қалыптастыруға (conceptualization) жауапты болды.

2. I. Ahmad, S. Hafez-Ghoran, M. Yousuf, H. Zafar, Atia-tul. W, S. Yousuf, M. Ahmad, I. Gul, B. Kudaibergenova, M.I. Choudhary. *Caffeoylquinic acid derivatives isolated from Tussilago farfara* L. *as potential anti-leishmanial agents: in vitro and in silico studies.* Natural Product Research, (2026) 1–9. DOI:https://10.1080/14786419.2026.2613766. Ahmad Izaz мақаланың бірінші авторы болып табылады және мақаланың бастапқы мәтінін жазу, әдістемені әзірлеу, зерттеу жүргізу, деректерді формальды талдау және ғылыми тұжырымдаманы қалыптастыру жұмыстарын орындады.

3. I. Ahmad, M. Atif, G. Aldibekova, D. Balpanova, H. Zafar, M. Sadia, M. Ahmad, Atia-tul. W, B. Kudaibergenova, M.I. Choudhary. *Aromatase (CYP19A1) Inhibitory Activity of Coltsfoot (Tussilago farfara* L.*) Phytochemicals: In Vitro and In Silico Evaluation.* Eurasian Chemico-Technological Journal, 27 (2025) 315–321. DOI: https://10.18321/ectj1678. Ahmad Izaz мақаланың бірінші авторы болып табылады. Оның негізгі үлесі мақаланың бастапқы нұсқасын жазу, әдістемелік жұмыстарды орындау, зерттеу жүргізу, алынған деректерді талдау және ғылыми тұжырымдаманы әзірлеу болды.

4. I. Ahmad, M. Atif, B. Kudaibergenova, H. Zafar, S. Hafez-Ghoran, Atia-tul. W, M. Ahmad, M. Sadia, S. Ali, M.I. Choudhary. *Fungal-Mediated Transformation of*

Methylprednisolone Acetate into Potent Aromatase Inhibitors: In vitro and in silico Studies. Journal of Molecular Structure, (2026) 145890. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2026.145890. Ahmad Izaz мақаланың бірінші авторы болып табылады және мақаланың бастапқы мәтінін жазу, зерттеу жұмыстарын жүргізу, әдістемені әзірлеу, деректерді формальды талдау және зерттеудің ғылыми тұжырымдамасын қалыптастыру жұмыстарын жүзеге асырды.