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 – заманауи спектроскопиялық және хроматографиялық әдістерді қолдану арқылы *Tussilago farfara* L. өсімдігінің фитохимиялық құрамын зерттеу, таңдалған стероидты субстраттың микробтық биотрансформациясын саңырауқұлақ жүйелерін пайдалана отырып, экономикалық тұрғыдан тиімді әрі экологиялық тұрақты жолмен жүзеге асыру, сондай-ақ бөлініп алынған фитохимиялық қосылыстар мен алынған биотрансформация өнімдерінің биологиялық белсенділігін бағалау.

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

1. дәрілік өсімдік *Tussilago farfara* L. және тұрақты дәрілік заттарды іздестіруге маңызды *Fusarium oxysporum* және *Penicillium chrysogenum* саңырауқұлақ штаммдарын зерттеу және таңдау;

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

3. *Tussilago farfara* L. өсімдігінен бөлініп алынған қосылыстардың және биотрансформацияланған стероидты туындылардың химиялық құрылымын заманауи спектроскопиялық және спектрометриялық әдістермен анықтау;

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

5. өсімдік қосылыстары мен биотрансформацияланған стероидтардың эксперименттік биологиялық нәтижелерін *in silico* әдістер арқылы (молекулалық докинг, молекулалық динамика және байланыс 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. *T. farfara* L өсімдігінен және биотрансформацияланған метаболиттерден биологиялық белсенді қосылыстарды бөліп алу және тазарту үшін жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография (HPLC) және ультра жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография (UPLC) әдістері пайдаланылды. Қосылыстардың құрылымы спектроскопиялық әдістер арқылы анықталды, оның ішінде 1D (^{1}H және ^{13}C) және 2D ЯМР, масс-спектрометрия (EI-MS, ESI-MS, FAB-MS), Фурье түрлендіру инфрақызыл спектроскопиясы (FT-IR) және УК-көрінетін спектроскопия (UV-Vis). Сонымен қатар, *T. farfara* өсімдігінің

биологиялық белсенді қосылыстары мен биотрансформацияланған туындылардың антилейшманиоздық және ароматазаға қарсы белсенділігін бағалау үшін *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. түріне жататын өсімдік үлгілерінің құрамында құрылымы әртүрлілігімен сипатталатын (1–20) қосылыстар кешені анықталды, олардың құрамына қарапайым фенолды қышқылдар, флавоноидтар, кофеоилхин қышқылының туындылары, соның ішінде ванилин қышқылы (1), (1S,3R,4R,5R)-3,5-ди-*O*-кофеоилхин қышқылы (14), сондай-ақ 3,4,5-три-*O*-кофеоилхин қышқылының метил эфирі (20) кіреді.

2. Таңдалған стероидты препараттың *Fusarium oxysporum* және *Penicillium chrysogenum* саңырауқұлақ түрлерін қолдану арқылы микробиологиялық биотрансформациясы региоселективті және стереоселективті құрылымдық өзгерістерге әкеліп, белгілі метаболиттердің, соның ішінде бір жаңа қосылыстың —20-(4′,5′-диметил-1′,3′-диоксолан-2-ил)-11β-гидроксипрегн-4-ен-3,20-дионның түзілуіне алып келді.

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. Заманауи хроматографиялық әдістерді (ЖТСХ, колонкалық хроматография, және УЖЖХ) қолдану арқылы *Tussilago farfara* L. өсімдігінен жиырма екінші реттік метаболит (1–20) бөлініп алынды. Сонымен қатар, метилпреднизолон ацетатының микробтық трансформациясы нәтижесінде сегіз метаболит (2–9), оның ішінде бір жаңа (2) және жеті белгілі қосылыстар (3–9) алынды.

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 тотықсыздануы сияқты маңызды құрылымдық өзгерістер байқалды.

4. Биологиялық зерттеулер нәтижесінде 15–18 қосылыстары *Lm*PTR-1 ферментін орташа деңгейде тежейтіні анықталды, олардың ішінде 18-қосылыс ең жоғары белсенділік көрсетті (IC_{50} = 81,90 ± 1,12 мкМ). Сонымен қатар, бастапқы зат және оның биотрансформацияланған метаболиттері айқын антиароматазалық белсенділік көрсетті, мұнда 4-қосылыс ең жоғары ингибирлеуші әсер көрсетті (IC_{50} = 69,32 ± 0,17 нМ), бұл көрсеткіш бастапқы қосылыс пен экземестаннан жоғары.

5. Молекулалық докинг, молекулалық динамика және MM-GBSA талдауларын қамтитын компьютерлік зерттеулер қосылыстардың мақсатты ферменттермен берік және тұрақты байланыс түзетінін растады. Кофеоилхин қышқылы туындылары (15–18) PTR-1 ферментімен тұрақты өзара әрекеттесу көрсетсе, стероидты метаболиттер (2–9), әсіресе 2 және 4 қосылыстары ароматазаға жоғары аффинділік танытып, олардың жоғары ингибирлеуші әлеуетін дәлелдеді.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы. Бұл зерттеу өсімдіктің фитохимиялық профилін кеңейте отырып, алғаш рет *Tussilago farfara* L. өсімдігінен үш екіншілік метаболиттің (1, 4 және 20) бөлініп алынып, бұл дәрілік өсімдіктің фитохимиялық профилін едәуір кеңейтті. Сонымен қатар, жұмыста алғаш рет метилпреднизолон ацетатының микробтық биотрансформациясы *Fusarium oxysporum* және *Penicillium chrysogenum* саңырауқұлақ штаммдарын пайдалану арқылы зерттеліп, нәтижесінде жаңа қосылыс алынды. Бөлініп алынған және тазартылған қосылыстардың биологиялық белсенділігі антилейшманиоздық және ароматазаға қарсы әсері тұрғысынан бағаланып, алынған нәтижелер алғаш рет *in vitro* және *in silico* әдістерімен қосымша дәлелденді.

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, зерттеу барысында стандартты препарат триметоприммен салыстырғанда белсенділігі төмен жаңа антилейшманиоздық ингибиторлар анықталды. Сонымен қатар, бұл зерттеу стандартты триметоприм препаратына қарағанда тиімдірек лейшманиозға қарсы жаңа ингибиторларды тапты. Бұдан бөлек, стероидты препараттардың микробтық биотрансформациясы микроорганизмдердің қолданыстағы exemestane препаратының құрылымдық түрлендірілген және биологиялық күшейтілген туындыларын жасау қабілетін көрсетеді. Бұл қосымша тәсілдер бірге екі маңызды салада жаңа препараттардың дамуын ынталандырады: PTR-1 тежелуіне байланысты ескерілмеген тропикалық аурулар және ароматазаның тежелуіне байланысты гормондармен байланысты қатерлі ісіктер.

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.