

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 – «Химия»

МУКАЖАНОВА ЖАЗИРА БИГАЛИЕВНА

Исследование химического состава и биологической активности некоторых видов растений семейства Норичниковых (*Scrophulariaceae*)

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена исследованию химического состава растений рода *Verbascum orientale* L., *Verbascum densiflorum* L. и *Verbascum phoeniceum* L. семейства *Scrophulariaceae*, произрастающих в Восточном Казахстане; получению индивидуальных веществ и изучению их биологической активности; разработке оптимальной блок-схемы выделения биологически активных веществ и установлению их структуры.

Актуальность темы исследования. В последние десятилетия интерес к фитотерапии неизменно растет. Минимум побочных эффектов и возможность длительного приема растительных препаратов является их основным преимуществом. В настоящее время в Казахстане для лечения используется около 3000 веществ, препаратов и субстанций, ассортимент которых систематически обновляется, причем 1/3 лекарственных препаратов вырабатывается из лекарственных растений. Это свидетельствует о перспективности развития фитохимических исследований и позволяет увеличивать число новых лекарственных средств, выделяемых в чистом виде.

Природная флора Казахстана насчитывает более 6000 видов растений, среди них - значительное количество сырьевых источников биологически активных веществ, которые используются в отечественном фармацевтическом производстве. Одной из первоочередных задач, поставленных правительством Республики Казахстана в области лекарственного обеспечения, является развитие фармацевтической промышленности для удовлетворения потребности республики в лекарственных средствах, в том числе производства фитопрепаратов на основе отечественного растительного сырья. Казахстанские фармацевтические предприятия выпускают 15% собственных лекарственных средств, из них препараты растительного происхождения составляют приблизительно 40%. Поэтому создание высокоэффективных лекарственных средств отечественного производства, предложение новых методов выделения биологически активных комплексов считают актуальной задачей.

Восточный Казахстан характеризуется большим разнообразием растительного сырья. Семейство *Scrophulariaceae* представлено 137 видами и включает в себя 20 родов, что составляет примерно 4,6% видового и 9,5% родового составов в мировом объеме. Однако, не все виды растений рода *Verbascum* (коровяк) были подвергнуты систематическому исследованию, в связи с этим изучение химического состава, разработка методов выделения

фитопрепаратов и биологически активных веществ, исследование биологической активности является особо актуальным, поскольку они будут способствовать созданию высокоэффективных отечественных фитопрепаратов, что дает возможность расширить ассортимент медицинских препаратов Республики Казахстан.

Цель и задачи исследования. Основной целью исследовательской работы является разработка способа получения новых источников биологически активных веществ и установление химического состава растений рода *Verbascum orientale L.*, *Verbascum densiflorum L.* и *Verbascum phoeniceum L.* семейства *Scrophulariaceae*, произрастающих в Восточном Казахстане.

Для достижения поставленной цели в ходе выполнения работы были рассмотрены следующие **задачи**:

1. Исследование качественного состава и количественного содержания основных групп биологически активных веществ (БАВ) в исследуемых видах растений (*Verbascum orientale L.*, *Verbascum densiflorum L.* и *Verbascum phoeniceum L.*) и проведение сравнительного анализа;

2. Разработка и установление оптимальных технологических параметров получения и разделения биологически активных веществ (флавоноиды, фенилпропаноиды, иридоиды);

3. Выделение веществ и установление их структуры с использованием химических и физико-химических методов анализа;

4. Изучение биологической активности выделенных условных фитопрепаратов и индивидуальных веществ.

Объекты исследования – надземные массы растений *Verbascum orientale L.*, *Verbascum densiflorum L.* и *Verbascum phoeniceum L.* семейства *Scrophulariaceae*, произрастающих в Восточном Казахстане. Данные растения заготовлены в трех вегетационных фазах (бутонизация - в июне, цветение - в июле и плодоношение - в августе-сентябре) в 2018-2019 годах в Восточно-Казахстанской области.

На защиту выносятся следующие результаты научной деятельности:

- Наибольшее количество биологически активных веществ содержится в растениях рода *Verbascum orientale L.*

- Оптимальным параметром выделения БАВ из надземной части растения *Verbascum orientale L.* является соотношение сырья и растворителя 1:9 соответственно.

- В растении рода *Verbascum orientale L.* содержится вещество 7-О-β-D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси) циннамат лютеолина, ранее не описанное в литературе.

- Этилацетатный, бутанольный экстракты и вещество 7-О-β-D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси) циннамат лютеолина, выделенные из растений *Verbascum orientale L.* обладают иммуномодулирующей активностью на уровне ибупрофена.

Научная новизна

1. В рамках прикладной программы проведены исследования химического состава трех видов растений: *Verbascum orientale L.*, *Verbascum*

densiflorum L. и *Verbascum phoeniceum* L., произрастающих в Восточном Казахстане. Определен сравнительный фитохимический анализ исследуемых образцов растений.

2. Впервые в работе с целью выделения и разделения биологически активных веществ предложена оптимизированная блок-схема и технология получения полифенольных соединений. Для получения биологически активных веществ из растений и оптимизации технологии использованы методы классической мацерации и циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета. Для выделения фенилпропаноидного комплекса из растений рода *Verbascum*, обладающих иммуномодулирующим действием, предложен эффективный сорбент МСI гель СНР-20Р и индивидуальные соединения получены с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

3. Из исследуемых образцов растений рода *Verbascum* выделены 13 биологически активных соединений, из которых один: 7-О-β-D-глюкопиранозил-3-О-(3-гидрокси-4-метокси) - циннамат лютеолина является ранее не описанным в литературе, а также идентифицированы 87 липофильных веществ из гексанового экстракта растений. Структуры соединений подтверждены химическими (кислотный, щелочной гидролиз) и физико-химическими методами анализа: ¹H и ¹³C ЯМР, НМВС, HSQC, COSY, NOESY, УФ-, ИК – спектроскопии и масс – спектрометрия (EI-MS, ESI-MS, FAB-MS).

4. Изучена биологическая активность разработанных 12 условных фитопрепаратов и 1 индивидуального соединения, выделенных из растений рода *Verbascum*, произрастающих в Восточном Казахстане. Выявлена цитотоксичная, иммуномодулирующая, антиоксидантная и антибактериальная активность полученных условных фитопрепаратов.

Практическая значимость работы. Выявлены и предложены новые источники биологически активных веществ из растений рода *Verbascum*.

Результаты биологического скрининга свидетельствуют о том, что биологически активные вещества, а также условные экстракты, полученные из *Verbascum* (коровяка), обладают цитотоксичным, иммуномодулирующим, антиоксидантным и антибактериальным действиями. Индивидуальное соединение (7-О – β - D-глюкопиранозил - 3-О - (3 - гидрокси - 4 - метокси) – циннамат лютеолина) проявляет высокую иммуномодулирующую активность, а условные экстракты из *Verbascum phoeniceum* L. обладают антиоксидантной и антибактериальной активностью. Таким образом, полученные данные могут быть использованы в агропромышленности и при разработке эффективных отечественных лекарственных препаратов с определенной фармацевтической активностью. Результаты исследований внедрены в учебный процесс по дисциплине: «Химия природных соединений», «Химия и технология природных соединений».

Рекомендации по конкретному использованию полученных результатов и исходных данных

В результате биологического скрининга условные фитопрепараты, полученные из растений рода *Verbascum orientale* L., *Verbascum densiflorum* L. и *Verbascum phoeniceum* L. семейства *Scrophulariaceae*, произрастающих в

Восточном Казахстане, обладают цитотоксичной, иммуномодулирующей, антиоксидантной и антибактериальной активностью. Результаты могут быть рекомендованы к использованию в биоорганической химии, фармации и сельском хозяйстве. Для внедрения в практику учебного процесса предложены способы разделения и выделения флавоноидных и фенилпропаноидных соединений. Кроме того, результаты данной диссертационной работы использованы в лекциях следующих дисциплин: «Химия природных соединений», «Химия и технология природных соединений». Результаты научно-исследовательской работы защищены патентом МЮ РК на полезную модель «Способ получения комплекса, обладающего иммуномодулирующим действием» (№ 6334, бюлл. №33, от 20.08.2021). Составлен акт внедрения в учебный процесс по дисциплине «Химия природных соединений» ОП 6B01504 – Химия и 6B01507-Химия-Биология и «Химия и технология природных соединений» для ОП 7M05302 – Химия (№1, 26.10.2021).

Технико-экономическая эффективность и научный уровень в сравнении с лучшими достижениями в данной области

В данной диссертационной работе разработана оптимальная блок-схема разделения и выделения новых биологически активных веществ из растений рода *Verbascum* семейства Норичниковых. Структура выделенных индивидуальных соединений подтвержден современными спектральными методами анализа (ИК, УФ, ЯМР: ^1H , ^{13}C , 2D ЯМР, НМВС, НМРС, COSY, NOESY, ESI-MS, EI-MS, FAB-MS).

– Из соединений, ранее не описанное в литературе (7-О-β-D-глюкопиранозил – 3 - О - (3 - гидроксигруппа – 4 - метокси) циннамат лютеолина), выявлена иммуномодулирующая активность.

– Результаты исследования биологического скрининга позволяют предложить индивидуальные соединения и биологически активные комплексы в качестве цитотоксичных, иммуномодулирующих, антиоксидантных и антибактериальных средств, которые в перспективе могут расширить ассортимент новых высокоэффективных отечественных препаратов, а также внести вклад в развитие сельского хозяйства и использоваться в учебном процессе.

Личный вклад автора заключается в выборе направления исследования, постановке целей и задач, проведении поиска и анализа литературных данных по теме диссертации, заготовке растительного сырья, в выполнении теоретической и экспериментальной части диссертационной работы, обработке материалов, интерпретации и оформлении полученных результатов исследований и их обсуждении, а также в подготовке научных статей для публикации в республиканских и международных изданиях.

Связь темы с планом научно-исследовательских работ и различными государственными программами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры химии Восточно - Казахстанского университета им. С.Аманжолова, а также в рамках Научно-технической программы МОН РК AP05131716 «Разработка научных основ выделения новых

отечественных препаратов из растительного сырья для медицины и сельского хозяйства» (№ госрегистрации 0118РК00459), сроки выполнения 2018-2020 гг.

Степень достоверности и апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы прошли апробацию в следующих международных и республиканских конференциях:

1. Международная научно - практическая конференция: «Увалиевские чтения - 2018. Тенденции развития Современной науки и образования» (ноябрь 2018 г., г. Усть-Каменогорск, Казахстан);

2. XLII Международная научно-практическая конференция: Results of research activities 2018: inventions, methods, innovations (декабрь 2018г., г. Москва, Россия);

3. Materials of the V International Scientific-Practical Conference "Integration of the Scientific Community to the Global Challenges of Our Time" (February 12-14 2020, Tokyo, Japan);

4. Materials of the VI International Scientific-Practical Conference "Integration of the Scientific Community to the Global Challenges of Our Time" (February 10-12, 2021, Yokohama, Japan);

5. Международная научно-практическая онлайн - конференция «Увалиевские чтения - 2020» на тему «Актуальные вопросы развития науки и образования» (ноябрь 2020г., г.Усть-Каменогорск, Казахстан);

6. VII международная научно – практическая конференция «Европа и тюркский мир: наука, техника и технологии» (4-6 май, 2022г., Мерсин, Турция).

Публикации. Основные результаты исследований по теме диссертации представлены в 11 опубликованных работах, из которых: 1 статья в международном рецензируемом журнале с ненулевым импакт - фактором, который включен в базы данных Scopus и Web of science (Q4), 3 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК; 1 патент на полезную модель «Способ получения комплекса, обладающего иммуномодулирующим действием»: НАО «Восточно-Казахстанский университет имени Сарсена Аманжолова» Министерства образования и науки Республики Казахстан (KZ), РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» МЮ РК; 6 статей в международных и республиканских конференциях.