

6D060600 – Химия мамандығы бойынша философия докторы ( PhD )  
дәрежесін алу үшін диссертацияның

## **АНДАТПАСЫ**

**Темиргазиев Бахтияр Серикович**

**Фитоэкдистероидтар. Жаңа биологиялық белсенді қосылыстардың бөліп алынуы, сәйкестендірілуі, синтезі**

**Жұмыстың жалпы сипаттамасы.** Диссертациялық жұмыс фитоэкдистероидтарды - биологиялық белсенділігі кең өсімдік тектес табиғи полиоксистероидты қосылыстарды кешенді зерттеуге арналған. Жұмыста өсімдік материалдарынан фитоэкдистероидтарды бөліп алу және сәйкестендіру, нысаналы қосылыстарды алу әдістерін оңтайландыру, бағытталған химиялық модификацияны теориялық және эксперименттік негіздеу, сондай-ақ супрамолекулалық суда еритін және биологиялық белсенді жаңа туындыларды синтездеу мен зерттеу мәселелері қарастырылады. Зерттеу фитохимия , органикалық және супрамолекулалық синтез, кванттық химия, виртуалды биоскрининг және эксперименттік биология әдістерін біріктіретін пәнаралық тәсілді қолдану арқылы жүргізілді. Ерекше назар фитоэкдистероидтардың циклодекстриндермен және басқа да ішкі капсула түзетін агенттермен супрамолекулалық кешендеу арқылы олардың ерігіштігін, тұрақтылығын және биожетімділігін арттырудың ғылыми негізделген тәсілдерін әзірлеуге аударылды.

**Зерттеудің өзектілігі.** Стероидты қосылыстар өсімдіктердің, жануарлардың және адамдардың өмірінде шешуші рөл атқарады. Сондықтан, соңғы онжылдықта олар биоорганикалық химия, фармацевтикалық химия және супрамолекулалық химия салаларында ізденетін зерттеушілердің назарын аударады. Биологиялық белсенділіктің кең спектрімен, құрылымдық ерекшеліктерімен және алыну көздерінің қолжетімділігімен сипатталатын бұл молекулалардың бірегей қасиеттері оларға жаңа, жоғары тиімді шөптік дәрі-дәрмектер мен оларға негізделген дәрілік заттарды әзірлеу үшін құнды қайталанымды материалдар көзіне айналуға мүмкіндік берді.

Сонымен қатар, фитоэкдистероидтардың жоғары биологиялық белсенділігіне қарамастан, оларды практикалық қолдану суда ерігіштігінің төмендігімен , тұрақсыздығымен және биожетімділігінің жеткіліксіздігімен шектеледі , бұл оларды химиялық модификациялауға және супрамолекулярлық капсуляциялауға жаңа тәсілдерді әзірлеудің жаңа көзқарастарын қалыптастыруды қажет етеді.

**Зерттеу мақсаттары мен міндеттері.** Бұл диссертацияның мақсаты - өсімдік материалдарынан фитоэкдистероидтарды бөліп алу әдісін оңтайландыру , олардың негізінде бағытталған синтез жүргізу және жоғары биологиялық белсенділігі бар жаңа супрамолекулярлық капсулаланған және гидрофильді туындыларды зерттеу болып табылады.

Бұл мақсатқа жету келесі міндеттерді шешуді қамтиды:

1. Қазақстан флорасының жабайы және «Фитохимия» ғылыми-өндірістік орталығы» АҚ коллекциялық учаскесінде жерсіндірілген өсімдіктерден фитоэкдистероидтарды бөліп алу және анықтау үшін фитохимиялық зерттеулер жүргізу .

2. Нысаналы негізгі фитоэкдизон 20-гидроксиэкдизонды перспективті өсімдік-асқын продуценттен бөліп алу процесін оңтайландыру;

3. Виртуалды биоскринингті және кванттық химиялық есептеулердің заманауи

әдістерін қолдана отырып, химиялық модификациялауға арналған негізгі синтондар – оқшауланған фитозкдизондардың биологиялық белсенділігін, кеңістіктік құрылымын және реактивтілігін болжау.

4. Фитозкдистероидтардың бағытталған химиялық модификациясы және олардың нәзік құрылысын анықтау.

5. Фитозкдизондардың алынған жаңа супрамолекулалық капсулаланған және гидрофильді туындыларының биологиялық скринингін *in vivo* жүргізу.

**Зерттеудің әдіснамалық негізі және метрологиялық қамтамасыз етуі.** Жабайы және жерсіндірілген өсімдік түрлерін далалық және маусымдық жинау, кептірілген және ұсақталған өсімдік материалдарын қатты-сұйықтықпен экстракциялау, бағаналық хроматография, жұқа қабатты хроматография, супрамолекулалық гидрофильді кешендерді синтездеу, суда ерігіштігін есептеу және болжау (Кеңейтілген бағдарламалық жасақтама) Advanced Chemistry Development (ACD/ Percepta 14.2.0 Build 2977, Торонто), биологиялық белсенділікті болжау (PASS Онлайн), кванттық химиялық есептеулер (GAUSSIAN 09 бағдарламалық жасақтамасын пайдалана отырып, DFT/B3LYP әдісі), эксперименттік деректерді статистикалық өңдеу (Стюдент әдісі). Өсімдік түрлері Ресей Ғылым академиясының Сібір бөлімшесінің (Кемерово) Адам экологиясы институтының Кузбасс ботаникалық бағының директоры А.Н. Куприяновпен бірлесіп, Фитохимия ғылыми-өндірістік орталығының ботаника және биотехнология зертханасымен шығармашылық ынтымақтастықта анықталды. Гербарий үлгілері Фитохимия ғылыми-практикалық орталығының Гербарий коллекциясында сақталады.

Өсімдіктерден бөлініп алынған заттардың құрылысы және олардың модификацияланған түрлері заманауи әдістерді қолдану арқылы анықталды: JNM-ECA Jeol 400 құралында (Жапония) 400 МГц жиіліктегі ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$ , ECZ 500R құралында (JEOL, Жапония) 27°C температурада 500 МГц жиіліктегі 2D COSY, HSQC, HMBC және ROESY екі өлшемді спектрлері жазылды, Atago Polax 2L (Жапония) поляриметрінде молекулалардың оптикалық айналуы анықталды, ИҚ спектроскопиясы (Avatar 360 ESP, АҚШ), балқу температурасы (OptiMelt MPA 100, АҚШ), мақсатты компоненттердің сандық құрамы мен тазалығы HPLC (Hewlett Packard) Agilent 1100 (АҚШ) арқылы анықталды, үнемі қолданылатын еріткіштердің тазалығы газ хроматографында (Agilent 7890 B, АҚШ) анықталды, рентгендік құрылымдық талдау дифрактометрде (Bruker Карра APEX2 CCD, АҚШ) жүргізілді. Негізгі аналитикалық және метрологиялық жұмыстар «Фитохимия» ғылыми-өндірістік орталығының бақылау-аналитикалық жұмыстар және физикалық сынау әдістері зертханасында, сонымен қатар Химия және технология университетінде (Прага) жүргізілді. Жұмыстың жеке кезеңдері Ресей Ғылым академиясының Сібір бөлімшесінің Қатты денелер химиясы және механохимия институтында (Новосибирск), Ш.Уәлиханов атындағы Көкшетау университетінің ЯМР спектроскопия зертханасында және академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінің «Физика-химиялық зерттеу әдістері» инженерлік бейінді зертханасында жүргізілді.

#### **Қорғауға ұсынылған негізгі ережелер:**

1. Қазақстанның табиғи флора және «Фитохимия» ҒӨО» АҚ коллекциялық учаскесінде жерсіндірілген өсімдіктерден (*Serratula coronata* L.) төрт фитозкдистероид және бір циклдік полиол D-пинитол. *Serratula coronata* L.-ден 20-гидроксиэкдизон (экдистерон), *Silene cretaceae* Fisch.- тен 2-дезоксизэкдизон, *Silene*

*fruticulosa* (Pall) Schischk.-тен 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон, *Acanthophyllum gypsophiloides* Regel.-ден 3-эпи-2-дезоксидэксдизон және *Silene brahuica* Boiss-тен D-пинитол бөлініп алынып, анықталды. Кейбір технологиялық және дайындық қиындықтарына (өсімдіктердегі экдистероидтардың төмен өнімділігі) қарамастан, нәтижелердің сенімділігі мен қайталануын қамтамасыз ету үшін оларды алу, хроматографиялық оқшаулау және оларға негізделген синтездеу бойынша барлық тәжірибелер үш рет жүргізілді және статистикалық өңделді.

2. *Serratula coronata* L. негізгі фитозэкдистероиды экдистеронды бөліп алу өсімдіктің вегетациялық кезеңінде, 80 °C температурада және 3 сағаттық экстракция уақытында алудың оңтайлы жағдайлары 2,9% құрайды, бұл осы өсімдік шикізатын жоғарыда аталған заттың негізгі өнеркәсіптік маңызды көзі ретінде пайдаланудың жоғары тиімділігін дәлелдейді.

3. Бөлініп алынған негізгі фитозэкдистероидтардың 20-гидроксиэксдизон (20E), 2-дезоксидэксдизон (2-DE) және 2-дезоксид-20-гидроксиэксдизонның (2-DE-20E) биологиялық белсенділігін, кеңістіктік құрылысын және реакцияға белсенділігін алдын ала болжау мақсатында және оларды әрі қарай технологиялық қолжетімді синтондар ретінде пайдалану үшін виртуалды биологиялық скрининг әдістері (PASS Online) және кванттық химиялық есептеулер (GAUSSIAN 09 бағдарламасының шеңберіндегі 6-31 G бөліну валенттілігі негізіндегі DFT/B3LYP тығыздық функционалдық теориясы) ең жуық әдіс ретінде қолданылды.

4. Фитозэкдистероидтар 20E, 2-DE, 2DE-20E, алдын ала модификацияланған туынды 20E – 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9 (H) – холест – 7 – ен – 6 – он және сирек эпимер 3-эпи-2- дезоксидэксдизон (3E-2DE) және полигидрокси – құрылымдық жағынан ұқсас циклдік полиол D - пинитолды  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, 2-гидроксипропил –  $\beta$  - циклодекстриндермен (2-ГП- $\beta$ -ЦД) және динатрий глицирризатымен (Na<sub>2</sub>GA) мақсатты түрде модификациялау стратегиясы нәтижесінде 20 жаңа супрамолекулалық кешендердің синтезі жүргізілді. Алынған барлық енгізу кешендердің (ЕК) әртүрлі стехиометриялық қатынастардағы нәзік құрылымдары:  $\alpha$ -,  $\gamma$ - және 2-ГП- $\beta$ -ЦД бар 3 ЕК 20E, сонымен қатар 1:1 (20E- $\beta$ -ЦД) және 1:2 (20E- $\beta$ -ЦД) қатынасындағы  $\beta$ -ЦД бар 2 ЕК; 1:1 қатынасындағы  $\alpha$ -,  $\beta$ - және  $\gamma$ -ЦД бар 3 ішкі қуыстағы ЕК 2-DE; 1:1 және 1:2 қатынасындағы  $\beta$ -ЦД бар 2 ЕК 2DE-20E; 3E-2-DE бүйірлік алифатты соңын  $\beta$ -ЦД қамтыған ішкі қуысты кешендік құрам 1 кешенмен және сыртқы әрекеттесудегі 1 кешен бүйірлік алифатикалық соңды және 3-E-2-DE молекуласының стерандық көміртек қанқасының фрагменттерін қамтитын  $\gamma$ -ЦД 1:2 құрамдағы 1 қуысшілік кешен және 1:2 құрамдағы сыртқы құрылымдық ерекшеліктерімен 2-ГП- $\beta$ -ЦД 1 кешен, 1:1 құрамдағы 20E-нің  $\beta$ -ЦД 3-ацетокси туындысының 1 кешені; 1:1 қатынасындағы D-пинитолдың  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  – және 2-ГП- $\beta$ -ЦД 4 ЕК және 1:10 құрамдағы 20 E 2-ГП- $\beta$ -ЦД мен Na<sub>2</sub>GA 2 механокомпозиті алынып, ЯМР <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C TOCSY, <sup>1</sup>H – <sup>1</sup>H ROESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC және <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC спектрлерінің екі өлшемді корреляцияларымен расталды.

5. PASS бағдарламасына сәйкес виртуалды биоскрининг жүргізу және *in vivo* биоскрининг нәтижелері 25 мг/кг дозада  $\beta$ - циклодекстринмен 3-эпи-2-дезоксидэксдизонның супрамолекулярлық кешенінің айқын қабынуға қарсы белсенділігі бар екенін және салыстырмалы « Диклофенак натрий» препаратынан 1,6 есе асып түсетінін, ал осы дозада  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - циклодекстриндері бар 2-дезоксидэксдизонның кешендері салыстырмалы препараттың әсеріне ұқсас белсенділікке ие екенін анықтауға мүмкіндік береді.

### Негізгі нәтижелердің сипаттамасы:

1. Қазақстан флорасы өсімдіктеріне жүйелі фитохимиялық зерттеу жүргізілді. Қатты-сұйық экстракция, бағаналық және жұқа қабатты хроматография әдістері арқылы 4 фитоэкдистероид (20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксиэкдизон, 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон, 3-эпи-2-дезоксиэкдизон) және D-пинитол бөлініп алынып, сәйкестендірілді. Құрылымдары  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  ЯМР (400–500 МГц), 2D COSY, HSQC, HMBC, ROESY, ИҚ-спектроскопия және рентгенқұрылымдық талдау әдістерімен дәлелденді. Барлық тәжірибелер үш мәрте қайталанып, нәтижелер Стьюдент критерийі бойынша статистикалық өңделді.

2. *Serratula coronata* L. өсімдігінен 20-гидроксиэкдизон алу үдерісі оңтайландырылды. Экстракцияның тиімді параметрлері (80°C, 3 сағат, өсімдіктің вегетациялық кезеңі) анықталып, мақсатты қосылыстың шығымы 2,9% құрады. Сандық талдау және тазалық бақылауы ЖЭСХ (Agilent 1100) әдісімен жүргізіліп, әдістеменің қайта өндірілуі мен технологиялық тиімділігі дәлелденді.

3. Фитоэкдистероидтарды бағытталған химиялық модификациялаудың ғылыми негізделген стратегиясы жасалды. PASS Online виртуалды биоскринингі және DFT/B3LYP әдісімен (6-31G базисі, GAUSSIAN 09 бағдарламасы) жүргізілген кванттық-химиялық есептеулер негізінде молекулалардың электрондық құрылысы мен реакциялық орталықтарының ерекшеліктері анықталып, синтетикалық түрлендіру бағыттары негізделді.

4. 20 жаңа супрамолекулалық қосылу кешендері синтезделді.  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - және 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстриндермен, сондай-ақ глицирризин қышқылының натрий тұзымен кешендер алынды. Кешендердің стехиометриясы (1:1 және 1:2) 2D ЯМР (TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC) әдістерімен анықталды. Суда ерігіштіктің айтарлықтай артуы көрсетілді: 20E- $\beta$ -ЦД кешені үшін 100 еседен астам, ал 2-ГП- $\beta$ -ЦД кешені үшін 3 есе.

5. Синтезделген қосылыстардың жоғары биологиялық белсенділігі эксперименттік түрде дәлелденді. *In vivo* зерттеулер нәтижесінде 3-эпи-2-дезоксиэкдизонның  $\beta$ -циклодекстринмен кешені (25 мг/кг) «Диклофенак натрийі» препаратымен салыстырғанда қабынуға қарсы белсенділігі 1,6 есе жоғары екені анықталды. 2-дезоксиэкдизонның  $\alpha$ -,  $\beta$ - және  $\gamma$ -циклодекстриндермен кешендері салыстырмалы белсенділік көрсетті. Сонымен қатар  $\gamma$ -циклодекстринмен кешеннің антирадикалдық белсенділігі бутилгидроксианизол әсерімен деңгейлес екені анықталды.

### Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

- Алғаш рет *Caryophyllacea* Juss. тұқымдасына жататын *Silene brahuica* Boiss кешенді зерттеу нәтижесінде одан негізгі компоненті экдистероннан басқа, гипогликемиялық және диабетке қарсы белсенділігі бар және құрылымдық ұқсас полигидроксилденген қосылыс – D –пинитол бөліп алынды және сәйкестендірілді;

- Алғаш рет биологиялық белсенділікті PASS Online бағдарламасы және кванттық химияның заманауи әдістері арқылы математикалық болжамдарды үйлестіре отырып, фитоэкдистероидтарды мақсатты бағытталған түрде химиялық модификациялаудың жаңа стратегиясы жасалды;

- Алғаш рет экдистеронның  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - және 2-ГП- $\beta$ -циклодекстриндермен әрекеттесуі нәтижесінде жаңа суда еритін композиттер синтезделінді және құрылыстары анықталды. ЯМР- спектроскопия әдісі арқылы, экдистерон циклодекстриндермен әрекеттесу арқылы 1:1 және 1:2 қатынасындағы стехиометриялық құрамдағы молекула үстілік енгізу кешенінің түзілуі анықталды.

Экдистеронның β-циклодекстринмен енгізу кешенінің полиоксистероидтың өзіне карағанда салыстырмалы түрдегі суда ерігіштігі 100 еседен артық жоғары екені анықталды.

– алғаш рет фитоэкдистероидтар 2-дезоксидизон, 2-дезоксидизон және сирек кездесетін эпимер 3-эпи-2-дезоксидизон мен модификацияланған синтон 2, 3, 22 – ацетокси –14,20,25–тригидрокси-5,9(H) – холест – 7 – ен – 6 – он негізінде 20 жаңа супрамолекулалық енгізу кешендері синтезделді және олардың нәзік құрылысы ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H TOCSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМҚС және <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС спектрлерінің екі өлшемдік корреляциялары арқылы анықталды;

- алғаш рет экдистерон негізінде 2-гидроксипропил-β- циклодекстрин және глицирризин қышқылы натрий тұзы бар композиттер алынды , ал синтезделген кешендердің құрылымы дейтериленген судағы ЯМР спектроскопия әдісі арқылы анықталды. 2-гидроксипропил – β - циклодекстриннің экдистеронмен супрамолекулалық кешені бастапқы қосылысқа карағанда суда ерігіштігін 3 есе арттыратыны анықталды ;

– алғаш рет D - пинитолдың циклодекстриндермен супрамолекулалық әрекеттесуі арқылы 1:1 құрамдағы суда еритін аралас кешендер синтезделді , олардың құрылысы ЯМР спектроскопиясы арқылы зерттелді;

– Синтезделген үлгілерді биологиялық скрининг нәтижелері бойынша , 25 мг/кг дозада β-циклодекстринмен 3-эпи-2-дезоксидизонның супрамолекулалық кешені жедел экссудативті реакциялар моделінде айқын қабынуға қарсы белсенділікке ие екені және «Диклофенак натрий» салыстырмалы препаратының әсерінен 1,6 есе асып түсетіні , ал осы дозада α-, β- және γ-циклодекстриндермен 2 - дезоксидизонның енгізу кешендері салыстырмалы препараттың әсеріне ұқсас қабынуға қарсы белсенділікке ие екені анықталды;

– Алғаш рет γ- циклодекстринмен экдистерон кешенінің антирадикалды қасиеті зерттелінді және оның бутилгидроксианизолдың (ВНА) әсеріне сәйкес екені анықталды.

**Алынған зерттеу нәтижелерінің маңыздылығы.** Нәтижелердің ғылыми маңыздылығы өсімдік тектес фитоэкдистероидтардың химиялық құрамы мен реакциялық белсенділігін іргелі ғылыми түсінуді кеңейтуде жатыр. Жүргізілген фитохимиялық зерттеулер бізге Қазақстан Республикасына тән өсімдіктердегі фитоэкдистероидтардың таралуы мен әртүрлілігін тереңірек түсінуге мүмкіндік берді және зерттелген өсімдік түрлерінің биологиялық белсенді қосылыстардың көздері ретіндегі әлеуетін растады.

Алынған деректер табиғи стероидтар туралы білімді толықтырады және табиғи қосылыстар химиясы бойынша одан әрі іргелі зерттеулер үшін негіз бола алады .

Маңызды ғылыми нәтиже ретінде *Serratula coronata* L. өсімдігінен 20-гидроксиэксидизонды алу үшін оңтайлы жағдайларды анықтау бұл тек мақсатты қосылысты практикалық өндіру үшін ғана емес, сонымен қатар экдистероидтарды фитохимиялық зерттеу әдіснамасын әзірлеу үшін де маңызды . Ұсынылған тәсілдер өсімдік шикізаттарын пайдалану тиімділігін арттырады және нәтижелердің қайталануын қамтамасыз етеді.

Фитоэкдистероидтардың реакцияға белсенділігі мен биологиялық белсенділігін болжау үшін кванттық-химиялық есептеулер мен виртуалды биоскрининг әдістерін қолдануға қатысты нәтижелер маңызды ғылыми маңызға ие. Молекулалардың электрондық құрылымы, олардың кеңістіктік ұйымдастырылуы және олар

көрсететін биологиялық белсенділік арасындағы алынған корреляциялар табиғи қосылыстардың биологиялық белсенді туындыларын рационалды жобалаудың теориялық негіздерін әзірлеуге ықпал етеді. Молекулалардың электрондық құрылысы мен олардың кеңістіктік орналасуы және көрсететін биологиялық белсенділіктері бойынша алынған мәліметтер табиғи қосылыстар туындыларының биологиялық белсенділігі бойынша супрамолекулярлық әдістерді қолдана отырып, фитоэкдистероидтарды мақсатты химиялық модификациялау стратегиясын әзірлеу арқылы және тәжірибелік түрде енгізу ерекше маңызды.

Циклодекстриндермен және глицирризин қышқылының динатрий тұзымен жаңа қосылу кешендерін синтездеу және жан-жақты зерттеу «фитоэкдистероид – қожайын» жүйелеріндегі молекулааралық өзара әрекеттесулердің сипаты туралы түбегейлі жаңа деректер алуға мүмкіндік берді, бұл табиғи қосылыстардың супрамолекулалық химиясын дамыту үшін маңызды болып табылады. Алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы супрамолекулалық кешен түзу фитоэкдистероидтардың физика-химиялық қасиеттерін, ең алдымен олардың суда ерігіштігі мен биожетімділігін едәуір жақсартуға мүмкіндік бергенімен анықталады, бұл олардың фармакологиялық қолдану мүмкіндіктерін кеңейтудің негізгі факторлары болып табылады. Айқын қабынуға қарсы белсенділікке ие және салыстырмалы препараттардан артықшылық көрсететін анықталған супрамолекулалық кешендер жаңа дәрілік заттар мен фитопрепараттарды жасау үшін перспективалы негіз ретінде қызығушылық тудырады.

Диссертациялық жұмыста алынған нәтижелер табиғи өсімдік шикізатын ұтымды пайдалану және оның негізінде тиімді әрі қауіпсіз биологиялық белсенді қосылыстарды жасау бойынша ғылыми тәсілдерді қалыптастыруға үлес қосады, сондай-ақ оларды әрі қарайғы іргелі және қолданбалы зерттеулерде, технологиялық регламенттерді әзірлеуде және химиялық әрі фармацевтикалық бейіндегі мамандарды даярлау кезіндегі білім беру үдерісінде пайдалануға болады. Зерттеудің гранттық жобалар аясында орындалуы жүргізілген жұмыстың өзектілігін, практикалық бағыттылығын және оның химия мен фармацевтика ғылымының басым даму бағыттарына сәйкестігін растайды. Жұмыс №1716-ГФ4 «Стероидты препараттардың субстанциясын алу тәсілін әзірлеу және жаңа табиғи көздерін іздеу» гранттық жобасы (2015–2017 жж., мемлекеттік тіркеу № 0115 РК 00185) және АР05133718 «Полиоксистероидтардың жаңа суда еритін туындыларының синтезі, құрылысы және биологиялық белсенділігі» гранттық жобасы (2018–2020 жж., мемлекеттік тіркеу № 0118 РК 00011) аясында орындалды.

**Автордың диссертациялық жұмысқа жеке үлесі** кешенді ғылыми қызметпен көрінеді: әдеби және патенттік дереккөздерді талдау, эксперименттік және есептік зерттеулер жүргізу, сондай-ақ алынған деректерді интерпретациялау және жалпылау. Осы материалдарға сүйене отырып, автор ғылыми мақалалар мен баяндамалардың тезистерін дайындады. Әрбір жарияланымды дайындауда докторант белсенді қатысты: әдебиеттер мен патенттерді іздеу, сәйкес ғылыми журналды таңдау, мақалаларды дайындау, нәтижелерді интерпретациялау және журнал редакциясы мен рецензенттерімен өзара іс-қимыл жасау.

Диссертацияның негізгі тұжырымдары, қорытындылары және ғылыми нәтижелері халықаралық және ресейлік конференцияларда талқыланды, соның ішінде IX Бүкілресейлік ғылыми конференция «Өсімдік заттарының химиясы және технологиясы» (Мәскеу, 2015), 23rd Conference on Isoprenoids (Минск, 2016), «Органикалық химияның қазіргі проблемалары» атты халықаралық қатысумен

Бүкілресейлік конференция (Новосибирск, 2017), 12th және 13th International Symposiums on the Chemistry of Natural Compounds (Ташкент, 2017; Шанхай, 2019), сондай-ақ «Табиғи қосылыстар негізіндегі дәрілік препараттар» атты халықаралық конференция (Ташкент, 2018), және 11 жарияланымда көрсетілген: МОН РК Білім және ғылым сапасын қамтамасыз ету комитетімен бекітілген 5 мақала; импакт-факторы бар шетелдік журналдарда 4 мақала (Q2, Q3 және Q4); РИНЦ базасына кіретін 1 арнайы журналдағы мақала.

1. «Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins» <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.11.007> - 20 - гидроксизонды *Silene wolgensis* Hornem Bess. ex. Spreng өсімдігінен бөліп алу,  $\beta$ -циклодекстрин және 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстриннің супрамолекулалық енгізу кешенін әртүрлі стехиометриялық қатынастарындағы синтезі мен сәйкестендірілуі, алынған жүйенің  $^1\text{H}$  пен  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия арқылы нәзік құрылымын анықтау.

2. «Supramolecular complexes of 3-epi-2-deoxyecdysone with cyclodextrins and their anti-inflammatory activity» <https://doi.org/10.1134/S1070363219030095> - *Acanthophyllum gypsophiloides* Regel алынған экидистероидтар сомасын хроматографиялық зерттеу, 3-эпи-2-дезоксизонды бөліп алу, молекуланың  $\beta$ -, 2-гидроксипропил циклодекстриндермен супрамолекулалық әрекеттесуі, ЯМР-спектроскопия арқылы алынған мәліметтерді түсіндіру, қонақ – қожайын молекуласы рецепторларының әрекеттесуін 2D ЯМР әдісі арқылы анықтау.

3. «Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate with  $\beta$ -Cyclodextrin and Its Biological Activity» <https://doi.org/10.1134/S1070363220120075> - 20-гидроксизон үшәцетатының синтезі, реакциялық қоспаның хроматографиялық жекелендірілуі, алынған үлгіні қайта кристаллдау, кристаллдарды рентген-құрылымдық талдауға дайындау,  $\beta$ -циклодекстринмен супрамолекулалық кешен алу синтезі, кешен түзілу процессін зерттеу және ЯМР-спектроскопия әдісі арқылы алынған протондық және көміртектік сигналдарды айқындау.

4. «Synthesis, NMR Spectroscopic Study of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -Cyclodextrin Inclusion Complexes of 2-Deoxyecdysone and Their Anti-inflammatory Activity» DOI:10.6060/mhc200602t – *Silene wolgensis* Hornem Bess. ex. Spreng. спирттік экстрактының бағаналық хроматографиясы, 2-дезоксизонды бөліп алу,  $\alpha$ -,  $\beta$ - және  $\gamma$ -циклодекстриндермен енгізу кешендерінің синтезі, ЯМР-спектроскопия мәліметтерін түсіндіру, мақаланы журналда жариялау үшін материалдар жинау.

5. «Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of the supramolecular complex of 3-EPI-2-deoxyecdysone and prospects for its medical application» <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.106952> - 3-эпи-2-дезоксизонның енгізу кешенін синтездеу, қабынуға қарсы және анальгетикалық белсенділіктерді зерттеу үшін фармакология зертханасына супрамолекулалық жүйелер үлгілерін препаративті жинақтау. Мақала жарияланым үшін материалдар жинау, редакциямен хат-алмасу, қолжазба бойынша рецензенттердің ұсыныстары мен ескертпелеріне жауаптар дайындау.

6. «Optimization of the technology for obtaining ecdysterone from *Serratula coronata* L. by varying the extraction methods and growth phases» <https://doi.org/10.31489/2018CH2/45-50> – Қарағанды қ. Ботаникалық бағы территориясында тәжді түймебас өсімдігін культивациялау, өсімдіктің әртүрлі гүлдену фазаларында өсімдік биомассасын жинау, тәжді түймебасты әртүрлі технологиялық әдістер арқылы экстракциялау, алынған экстрактыларды 20-

гидроксиэкдизонның барлығына хроматографиялық талдау жүргізу, алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу, мақала дайындау.

7. «Preparation and Physicochemical Properties of Supramolecular Complexes of Ecdysterone» DOI: 10.14258/jcprgm.20230412999 – 20-гидроксиэкдизонның 2-гидроксипропил-β-циклодекстринмен және глицирризин қышқылының динатрий тұзымен енгізу кешені, механокешендік жүйесін синтездеу, кешен түзу процессін екі өлшемдік ЯМР-спектроскопия әдісі арқылы зерттеу, субстрат пен клатрат молекулалары арасындағы спин-спиндік әрекеттесулер мен сигналдарды зерттеу. Алынған үлгілердің суда фазааралық ерігіштігін ЖЭСХ әдісі арқылы зерттеу.

Диссертацияның негізгі жағдайлары, тұжырымдары және ғылыми нәтижелері келесі халықаралық конференцияларда баяндалды және талданды:

1. Complexes of 20-Hydroecdysone with α-, β- and γ-Cyclodextrins - 23<sup>rd</sup> Conference on Isoprenoids (Minsk, Belarus) – Алғаш рет 20-гидроксиэкдизонның циклодекстриндермен енгізу кешендерінің синтезі жүргізілді, кешен құрылымы ЯМР-спектроскопия әдісі арқылы сәйкестендірілді.

2. The study of antioxidant activity of ecdysterone inclusion complexes with α-, β- and γ-cyclodextrins –Tashkent, 2017. – Алынған кешендердің антиоксиданттық және антирадикалдық белсенділіктерінің зерттеуі жүргізілді.

3. Исследование пространственного строения 2,3,22-ацетокси-14,20,25-гидрокси-5,9(Н)-холест-7-ен-6-она. - Ташкент, -2018. – 20-гидроксиэкдизонның ұшацетатының кеңістіктік құрылысы РҚА әдісі арқылы зерттелді.

4. Квантово-химический DFT-подход к изучению фитоэкдистероидов-синтонов для региоселективных модификаций. - Ташкент, -2018. – Стероидтық негіздің торсиондық және валенттік бұрыштары мен реакциялық орталықтары заманауи кванттық-химиялық есептеулер қолдану арқылы зерттелді.

5. Synthesis, structure and bioactivity of a new water-soluble 20-hydroxyecdysone derivative. Shanghai, - 2019. – Алынған кешендердің суда ерігіштігі мен биоқолжетімділігі дайын инкапсулденген дәрілік түрлер ретінде зерттелді.

Автор фитоэкдистероидтарды оқшаулау, модификациялау және супрамолекулалық кешен түзу эксперименталдық сызбанұсқаларын өзі бетінше әзірледі, алынған қосылыстардың спектралдық мәліметтері түсіндірілді және биологиялық белсенділігіне бағалау жүргізілді.