АННОТАЦИЯ

Общая характеристика работы

Данная работа посвящена изучению процесса биотрансформации химического состава субстанции, полученной из надземной части растения *Tamarix hispida* семейства *Tamaricaceae,* с целью усиления биологической активности исходной субстанции.

Оценка современного состояния решаемой задачи.

Биокатализ (биологическая трансформация) в настоящее время становится ключевым компонентом в химическом процессе для получения новых фармацевтических препаратов, промежуточных продуктов и аналитических реагентов. Большинство биокаталитических реакций можно проводить при определенных условиях безопасности для здоровья, окружающей среды и экономики. Способность биокатализа полностью раскрыть потенциал в фармацевтическом синтезе потребует снижения затратности методов и полной интеграции с химией. К тому же, методом скрининга был значительно расширен арсенал перспективных микроорганизмов и ферментов, и теперь они широко используются в промышленности. Скрининг ферментов в сочетании с современными биотехнологиями, такими как биохимия, клеточная инженерия и генная инженерия, проложит путь к широкомасштабному промышленному использованию микробных ферментов. В этом контексте синтез отдельных энантиомеров лекарственных промежуточных продуктов и человеческих метаболитов приобретают все большее значение в фармацевтической промышленности. Биокатализ открывает обширные перспективы для высокоселективного синтеза сложных биологически активных веществ, используемых в фармации, при этом отвечая полностью принципам зелёной химии. Преимуществом биокатализа является то, что катализируемые ферментом реакции являются стереоселективными и региоселективными и могут проводиться при температуре окружающей среды и атмосферном давлении. Различные классы ферментов могут катализировать многие типы химических реакций и широкий спектр хиральных соединений. В течение последних десятилетий прогресс в биохимии, белковой химии, молекулярного клонирования, случайном и направленном мутагенезе, направленной эволюции биокатализаторов и технологии ферментации открыли неограниченный доступ к разнообразным ферментам и микробным культурам, которые могут быть использованы как инструменты в органическом синтезе. Следовательно, интеграция биокатализа и органического синтеза будет способствовать созданию новых синтетических стратегий и откроет новые технологические границы, как в фундаментальном, так и практическом плане.

Выбор в диисертационной работе *Tamarix hispida* семейства тамариксовые (*Tamaricaceae*) вызван тем, что вытяжки из данного растения обладают мочегонным, потогонным, вяжущим, обезболивающим и

кровоостанавливающим эффектами. Настой цветков полезен при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отвар ветвей эффективен при болезнях суставов, настой из листьев и коры назначают для лечения диареи, кровотечения и заболевания селезенки. Веточки тамарикса заваривают и употребляют в качестве общеукрепляющего и тонизирующего средства.

Актуальность исследования

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.

Для решения настоящей проблемы была создана Государственная программа о лекарственной политике страны, которая предусматривает внедрение высокоэффективных и доступных лекарственных средств, получаемых на основе отечественных сырьевых ресурсов. Несмотря на то, что в клинической практике используется целый ряд лекарственных препаратов в качестве иммуностимулирующих и противовоспалительных средств, однако поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств не прекращается.

Особое внимание в этой Программе обращено на препараты, имеющие природное происхождение, например, полученные на основе лекарственных растений. Как правило, в отличие от синтетических, они более дешевые, не обладают кумулятивными свойствами.

При этом методы биокатализа позволяют модифицировать препараты, повышая их активность и биодоступность. Необходимо отметить, что модификация с использованием клеточных культур значительно дешевле чисто химических методов ферментативного катализа, так как не требует получения нативных ферментов, а использует ферменты, выделяемые клеточной культурой.

Степень разработанности проблемы

На кафедре химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров Казахского национального университета имени аль-Фараби под руководством профессора Абилова Ж.А. были проведены научные исследования по определению химического состава полифенольных веществ и исследованию химического состава произрастающих в Казахстане растений рода *Tamarix – T. Ramosissima* (гребеньщик многоцветный) и *T. Hispida* (гребенщик щетинистоволосый).

Султановой Н.А. определено количественное содержание биологически активных веществ, разработана схема их выделения и разделения. Выделены 26 соединений. Идентифицировано 4 фенолокислоты. Выявлены вещества с антимикробной, фунгицидной, антиоксидантной, противоопухолевой активностью. Разработаны оптимальные условия

выделения из солеустойчивых растений биологически активных метаболитов и технологические блок-схемы их разделения. Выделены и идентифицированы аминокислоты, насыщенные и ненасыщенные карбоновые кислоты, углеводы. Хемотаксономическими маркерами растений являются пентациклические тритерпеноиды амиринового ряда, стероиды, флавоноиды и фенолокислоты. Комплексы биологически активных веществ и индивидуальные соединения из исследованных видов обладают антибактериальной, противогрибковой, антиоксидантной, антидиабетической, иммуномодулирующей, цитотоксической, фитотоксической, инсектицидной, росторегулирующей активностью. Индивидуальные тритерпеноиды олеанового ряда обладают антибактериальным действием. Рамназин проявляет высокую антиоксидантную активность. Тамариксин и изотамариксен обладают высоким ингибирующим эффектом на фермент альфа а-глюкозидазу. Феноксихроманы и кверцетин проявляют выраженную иммуномодулирующую активность.

Умбетовой А.К. проведено химическое изучение эугалофитов семейств Chenopodiaceae рода Comphorosma (C. *monsepeliacum*) и *Tamaricaceae* рода Tamarix (T. laxa и T. elongata). Установлено, что C. monsepeliacum содержит хромоны, тритерпеноиды олеанового ряда, гидролизуемые дубильные вещества, сульфаты флавоноидов. Идентифицированы жирные и аминокислоты. Определён минеральный состав зольных остатков. Разработана схема выделения и разделения биологически активных веществ. Выявлены антибактериальная, фунгицидная, антиоксидантная, антиамнезийная, антидиабетическая, рострегулирующая активность.

Вопросы биотрансформации рассмотрены в работах ученых Пакистана, США, Казахстана и др. При этом лидиирующее положение в этом научном направлении занимает Центром химических и биологических наук Университета Карачи.

Так, проф. Чоудхари М.И. проведены обширные исследования по биотрансформации глюкопиранозидов, гормонов, терпенов и стероидов штаммами грибков *Rhizopus stolonifer, Fuscasium lini, Microphomina phaseoline, Glomerella fusarioides, Curvularia lunata, Cephalosporium aphidicola*, изучен химизм протекания биокаталитических процессов и установлена биологическая активность полученных продуктов. Установлено усиление антибактериальной, ингибирующей активности.

Научная новизна

Новизна исследования заключается в изучении процессов биотрансформации комплекса БАВ спиртового экстракта, полученного из надземной части растений вида *Tamarix hispida* под действием *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 и несколько

специфических питательных сред, а также установление и сравнение его биологической активности с активностью исходного растительного экстракта.

Новизна исследования также заключается в изучении качественного и количественного химического состава и биологической активности продуктов биотрансформации.

Объекты исследования

Объектами исследования являлись микроорганизмы: *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, посредством которых была проведена биотрансформация субстанции, полученной из надземной части растения *Tamarix hispida,* субстаниция, полученная из растения *Tamarix hispida,* и само растительное сырьё, надземная часть растения *Tamarix hispida* семейства *Tamaricaceae.*

Целью исследования является изучение процессов биотрансформации экстракта, получаемого из надземной части растений вида *Tamarix hispida,* и его комплексное исследование.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи.

1. Разработка и оптимизация технологической схемы выделения комплекса БАВ этанольного экстракта из растений вида *Tamarix hispida* и составление блок-схемы его получения.
2. Отработка технологии получения модифицированного методом биокатализа комплекса БАВ этанольного экстракта и разработка блок-схемы его биотрансформации.
3. Исследование качественного и количественного компонентного состава растительного сырья, а также полученной биокатализом субстанции, а также изучение биологической активности фракций, выделенных из субстанции.

Сведения о метрологическом обеспечении и методологическая база

Хромато-масс спектры летучих фракции веществ снимались на приборе Agilent Technologies 7000 GS/MS (США)

Хромато-масс спектры нелетучих фракций на приборе Agilent Technologies 6400 Series Triple Quadrupole LC / MS

Приборы, задействованные в работе, связанных с референсными базами спектров NIST и Wiley на базе центра химических и биологических наук Университета Карачи (Карачи, Пакистан)

Биологическая активность определялась на базе Центра молекулярных медицинских исследований лекарств имени доктора Паджаби (Dr. Panjwani Center for Molecular Medicine and Drug Research) - Карачи, Пакистан.

УФ спектры для определения количественного состава групп БАВ снимались на приборе Agilent Cary 60.

Положения, выносимые на защиту

-Разработанная технологическая схема позволяет эффективно выделять комплекс БАВ в виде этанольного экстракта из растений вида *Tamarix hispida* и составление блок-схемы его получения.

-Отработанная технология получения биомодифицрованного комплекса БАВ из исходной субстанции умеет большую биологическую активность, чем исходный

-Полученные продукты реакции биокаталитической трансформации имеют отличный от исходной субстанции химический состав и проявляют большую биологическую активность

Апробация работы

По результатам проведённых исследований опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, 3 статьи в журналах, индексируемых в базах Scopus и Thomson Reuters (Clarivate Analytics), четыре тезиса.

Результаты работы были представлены на Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных аль-Фараби алемы (2017); Международной конференции «Научный форум: медицина, биология и химия» (Москва 2018); Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных аль-Фараби алемы 2017; на III Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Химические проблемы современности” (Донецк, 14-17 мая 2018г.).

Статьи в журналах, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан:

1.“Chemical composition and growth regulating activity of tamarix hispida substance” Химический журнал Казахстана 1 (61) 2018 г.;

2. “Analysis of some primary and secondary metabolites of the aerial part of tamarix hispida” Химический журнал Казахстана 1 (61) 2018 г

3. “Analysis of cytotoxic activity and quantity of biologically active metals of the aerial mass of tamarix hispida” Химический журнал Казахстана 1 (61) 2018 г

Статьи в журналах, индексируемых в базах Scopus и Thomson Reuters (Clarivate Analytics):

1.“Исследование компонентов гексанового экстракта из растения гребенщик методом газовой хроматографии” Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2018. Т. 61. Вып. 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” Вестник Карагандинского университета. Серия «Химия» № 1(89)/2018.

Тезисы:

1.“Жер үсті бөлігіндегі *tamarix hispida* фитопрепарат негізіндегі трансдермальды дәрілік формалар” /Тезисы международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных аль-Фараби Алемы 2017;

2. “Новые полимерные материалы на основе карбопола для использования в фармацевтике” /Тезисы международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных аль-Фараби Алемы 2017;

3. “Биотрансформация растительного экстракта с помощью glomerella fusarioides” /Материалы международной конференции «Научный форум: медицина, биология и химия»;

4. “Повышение биологической активности растительного фитокомплекса посредством биотрансформации”/ III Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых “Химические проблемы современности” г. Донецк, 14-17 мая 2018 г.

Теоретическая значимость исследования заключается в изучении закономерностей влияния различных биокаталитических процессов на химический состав и биологическую активность суммарных этанольных экстрактов растительного происхождения. Разработана блок-схема биомодификации комплекса БАВ растительного экстракта в суспензионных средах микроорганизмов с применением селективных питательных сред.

Практическая значимость

Этанольный экстракт, полученный из надземной части *Tamarix hispida*, содержит основные группы биологически активных веществ и отличается высокой биологической активностью. Однако при биологической модификации указанного экстракта удалось добиться повышения его противоспалительной и иммуностимулирующей активностей относительно доступными, малозатратными и экологичными методами, что в дальнейшем целесообразно использовать для получения новых эффективных лекарственных средств растительного происхождения на базе растительного сырья Казахстана.

Технические данные диссертации

Диссертация состоит из 124 страниц, включает 37 таблиц, 4 рисунка, 30 химических формул и 8 приложений, в процессе написания диссертационной работы было использовано 319 источников