

«Астана медицина университеті» КеАҚ

ӘОЖ: 615.322:547

ХПК: G01N27/416, A61P39/06

Берікбай Танназ

**2 - ДЕЗОКСИЭКДИЗОННЫҢ ЖАҢА АЦИЛДЕНГЕН
ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ АНТИОКСИДАНТТЫ ЖӘНЕ
АНТИРАДИКАЛДЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ**

7M10104 – «Фармация»

Магистр академиялық дәрежесін алу үшін
жоспарланған диссертациялық жұмыс

Ғылыми жетекші: Х.Ғ.К., жалпы және биологиялық химия кафедрасының
меңгерушісі Сапиева Ардак Оналбековна

Ғылыми кеңесші: Х.Ғ.Д., профессор, академик ҚР ҰҒА Тулеуов Бораш
Игликович

Астана 2026

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	3
АНЫҚТАМАЛАР	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	5
КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР	6
КІРІСПЕ	8
ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ	11
1.1 Экдистероидтардың химиялық құрамы және құрылысы	11
1.2 Фитоэкдистероидтар, олардың таралуы және жүйелі шолу	13
1.3 Экдистероидтардың биологиялық белсенділігі және фармакологиялық маңызы	24
1.3.1 Экдистероидтардың жалпы биологиялық белсенділігі	24
1.3.2 Фитоэкдистероидтардың фармацевтикалық маңызы және олардың негізіндегі дәрілік заттар	29
1.4 Тотығу стрессі және антиоксидантты қорғаныс жүйесі	30
1.5 Экдистероидтарды алу, анықтау және биологиялық белсенділігін бағалау әдістері	31
1.5.1 Экдистероидтарды өсімдік шикізатынан алу әдістері	31
1.5.2 Экдистероидтарды анықтау және талдау әдістері	32
1.5.3 Экдистероидтардың биологиялық белсенділігін бағалау әдістері....	33
1.6 2-дезоксизекдизонның құрылымы мен ерекшеліктері	35
ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ	39
2.1 Зерттеу материалдары	39
2.2 Зерттеу әдістері	41
2.3 Экдистероид туындыларын синтездеу және бөліп алу тәсілдері	41
2.4 FRAP әдісі арқылы антиоксидантты белсенділікті бағалау	42
2.5 DPPH тесті бойынша антирадикалды белсенділікті анықтау.....	42
ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ	46
3.1 2-дезоксизекдизонның жаңа ацилденген туындыларын зерттеуге дайындау	46
3.1.1 Ерітінді дайындау	46
3.1.2 Бастапқы заттарды алдын ала өңдеу	46
3.1.3 Ерітінділерді дайындау тәртібі	46
3.2 Синтезделген туындылардың антиоксидантты белсенділігін зерттеу ...	46
3.3 Синтезделген қосылыстардың антирадикалды белсенділігін бағалау	51
ҚОРЫТЫНДЫ	58
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	59
ҚОСЫМШАЛАР	72

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Зерттеу жұмысы барысында фармацевтикалық және зертханалық тәжірибеде қолданылатын нормативтік-техникалық құжаттар негізге алынды. Олардың қатарында:

Қазақстан Республикасының тиісті фармацевтикалық практикаларына қатысты нормативтік құжаттар;

МЕМСТ 25336-82 зертханалық шыны ыдыстар мен құралдардың техникалық сипаттамаларын анықтайтын стандарт.

МЕМСТ 7933-89Е - тұтынушылық қаптамаға арналған картон өнімдерінің жалпы техникалық сипаттамалары;

МЕМСТ 1770-74 - зертханалық өлшеуіш шыны ыдыстарға арналған стандарттар, соның ішінде цилиндрлер, мензуркалар, колбалар мен пробиркалар және оларды сынау әдістері;

МЕМСТ 6709-72 - тазартылған суға қойылатын талаптар;

МЕМСТ 7.32 2017 - ғылыми-зерттеу жұмыстары бойынша есепті рәсімдеудің құрылымы мен жалпы ережелері.

АНЫҚТАМАЛАР

Биологиялық белсенді заттар (ББЗ) – тірі ағзалардағы биологиялық процестерге әсер ететін химиялық қосылыстар. Олар аз мөлшерде қолданылғанның өзінде ағзада физиологиялық және биохимиялық өзгерістер туындата алады.

Дәрілік заттар (ДЗ) – аурулардың алдын алу, диагностикалау және емдеу мақсатында қолданылатын табиғи немесе синтетикалық текті химиялық және биологиялық қосылыстар.

Экдистероидтар – буынаяқтылар организміндегі түлеу мен метаморфоз процестерін реттейтін табиғи стероидты қосылыстар. Бұл заттар кейбір өсімдік түрлерінде де кездеседі.

Фитоэкдистероидтар – өсімдіктерде түзілетін табиғи стероидтар. Құрылысы мен биологиялық әсері жағынан буынаяқтылардың түлеу гормондарына ұқсас келеді.

Антиоксидантты белсенділік – заттың бос радикалдарды бейтараптандыру және тотығу процестерін баяулату қабілеті. Мұндай әсер жасушаларды тотығу зақымдануынан қорғауға мүмкіндік береді.

Бос радикалдар – ағзада метаболизм нәтижесінде немесе сыртқы орта факторларының әсерінен түзілетін тұрақсыз әрі жоғары реакциялық қабілетке ие бөлшектер.

Антирадикалды белсенділік – қосылыстың еркін радикалдармен әрекеттесіп, олардың белсенділігін төмендету қасиеті.

Ацилденген туындылар – органикалық молекула құрамындағы белгілі бір топтардың ацил топтарымен алмасуы нәтижесінде түзілетін өзгерген қосылыстар.

Тотығу стрессі – бос радикалдардың шамадан тыс түзілуі мен антиоксидантты қорғаныс жүйесі арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуынан пайда болатын жағдай.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

MEMST	- Мемлекеттік стандарт
ББЗ	- Биологиялық белсенді зат
ЭД	- Экдистероидтар
ДЗ	- Дәрілік зат
Е	- Экдизон
ФЭ	- Фитоэкдистероидтар
ЗЭ	- Зооэкдистероидтар
МЭ	- Микоэкдистероидтар
20Е	- 20-гидроксиэкдизон
2-ДЕ	- 2-дезоксiekдизон
ROS	- Реактивті оттект түрлері
SOD	- Супероксиддисмутаза
CAT	- Каталаза
GPx	- Глутатионпероксидаза
2-деокси-20Е	- 2-деокси-20-гидроксиэкдизон
ЯМР	- Ядролық магниттік резонанс
МС	- Масс-спектрометрия
ЖТСХ	- Жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы
ЖҚХ	- Жұқа қабатты хроматография
ABCB1	- Р-гликопротеин
УК	- Ультракүлгін
LC-MS	- Сұйықтық хроматографиясы-масс-спектрометрия
UHPLC	- Ультра жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы
DPPH	- 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
FRAP	- Темір иондарын тотықсыздандырудың антиоксидантты қабілетін анықтау әдісі
IC50	- Жартылай тежегіш концентрация
мг	- Миллиграм
г	- Грамм
кг	- Килограмм
мл	- Миллилитр
мм	- Миллиметр
мкм	- Микрометр
нм	- Нанометр

КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР

Кесте 1	<i>Microsorium</i> туысына жататын кейбір түрлер жапырақтарындағы фитоэкдистероидтардың мөлшері (мг/г құрғақ масса)
Кесте 2	Әртүрлі өсімдік тұқымдастарындағы ФЭ-дың кездесуі
Кесте 3	FRAP әдісі бойынша 2-ДЕ үлгілерінің оптикалық тығыздық көрсеткіштері (AAE/мл, n=3)
Кесте 4	Глицирризин қышқылы динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозиттің FRAP әдісімен анықталған оптикалық тығыздық мәндері
Кесте 5	Поливинилпирролидон және ацетат туындысы негізіндегі кешеннің FRAP әдісі бойынша оптикалық тығыздық мәндері
Кесте 6	Концентрацияға байланысты оптикалық тығыздықтың өзгерістері (AAE/мл, n=3)
Кесте 7	DPPH әдісі арқылы анықталған 2-ДЕ үлгілерінің оптикалық тығыздық мәндері
Кесте 8	DPPH әдісі бойынша глицирризин қышқылы негізіндегі механокомпозиттің оптикалық тығыздығы
Кесте 9	Поливинилпирролидон негізіндегі механикалық кешеннің DPPH әдісімен алынған нәтижелері
Кесте 10	Жалпы зерттелген үлгілердің антирадикалды белсенділік көрсеткіштері (%)
Сурет 1	ЭД-дың холестериннен 20-гидроксизксидизонға дейінгі биосинтез жолы
Сурет 2	20Е-ның химиялық құрылымы
Сурет 3	<i>Podocarpus nakaii</i> өсімдігінің жемісінің сыртқы көрінісі
Сурет 4	<i>Silene frivaldeszkyana</i> тамырларынан бөлініп алынған кейбір ЭД-дың химиялық құрылымдары
Сурет 5	<i>Silene brachyica</i> өсімдігінің жалпы көрінісі
Сурет 6	<i>Serratula coronata</i> өсімдігінің морфологиялық сипаты
Сурет 7	<i>Microsorium</i> туысына жататын өсімдіктердің сыртқы көрінісі
Сурет 8	<i>Silene tomentella</i> өсімдігінің табиғи көрінісі
Сурет 9	<i>Silene wolgensis</i> (Hornem.) Bess. ex Spreng. өсімдігінің сыртқы көрінісі
Сурет 10	ФЭ-дың негізгі биологиялық белсенділіктері
Сурет 11	Фитоэкдистероидтардың антиоксидантты және қабынуға қарсы әсерінің сызбасы
Сурет 12	ABCB1/P-gr транспортері арқылы дәрілік заттардың ісік жасушасынан шығарылу механизмі
Сурет 13	Тотығу стрессі мен антиоксидантты қорғаныс жүйесінің өзара байланысы

Сурет 14	Өсімдік шикізатынан фитоэкдистероидтарды бөліп алу және тазарту схемасы
Сурет 15	<i>Silene</i> туысы өсімдіктері экстрактілерінің антиоксидантты белсенділігін салыстыру (IC50)
Сурет 16	2-ДЕ молекуласының химиялық құрылымы
Сурет 17	Зерттелген қосылыстардың құрылымдық формулалары: А және Ә
Сурет 18	<i>Silene wolgensis</i> өсімдігінің сыртқы белгілері
Сурет 19	DPPH радикалының тотықсыздану механизмі
Сурет 20	Agilent Cary 60 спектрофотометрінің жалпы көрінісі
Сурет 21	Shimadzu AY120 аналитикалық таразысы
Сурет 22	WB-4MS су моншасы-термостаты
Сурет 23	Зертханалық центрифуга
Сурет 24	Зерттелетін үлгілерді дайындау
Сурет 25	FRAP талдауының негізгі кезеңдері
Сурет 26	2-ДЕ және оның туындыларының FRAP әдісі бойынша антиоксидантты белсенділігін салыстыру
Сурет 27	2-ДЕ және оның туындыларының әртүрлі концентрациялардағы антиоксидантты белсенділігін салыстыру
Сурет 28	DPPH ерітіндісін дайындау
Сурет 29	DPPH радикалымен реакция барысында ерітінді түсінің өзгеруі
Сурет 30	2-ДЕ және оның туындыларының DPPH радикалымен әрекеттесуінен кейінгі түс өзгерісі
Сурет 31	2-ДЕ және оның туындыларының концентрацияға байланысты антирадикалды белсенділігі
Сурет 32	2-ДЕ және оның туындыларының әртүрлі концентрациялардағы антирадикалды белсенділігін салыстыру

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі:

Қазіргі уақытта фармацевтикалық химия саласында табиғи текті биологиялық белсенді қосылыстар негізінде жаңа дәрілік субстанциялар әзірлеу өзекті ғылыми бағыттардың бірі болып табылады. Фитоэксдистероидтар құрылымдық әртүрлілігімен және фармакологиялық әсерінің кең спектрімен ерекшеленеді. Осы қосылыстардың ішінде 2-дезоксизидон региоселективті химиялық модификациялар жүргізуге қолайлы полифункционалды молекула ретінде ерекше ғылыми қызығушылық тудырады. Аталған молекула құрамында төрт гидроксил тобының болуы, соның ішінде β -конфигурациядағы үшінші позициядағы реакциялық белсенді ОН тобы, оның ацилдену реакцияларына жоғары бейімділігін анықтайды. Бұл өз кезегінде жаңа туындыларды мақсатты түрде синтездеуге және олардың биологиялық белсенділігін бағытталған түрде түрлендіруге мүмкіндік береді.

2-дезоксизидон табиғи көздерде шектеулі мөлшерде кездесетіндіктен және оның биологиялық белсенділігі жеткілікті деңгейде зерттелмегендіктен, оның фармакологиялық потенциалы толық ашылмаған. Қазіргі зерттеулер негізінен оның гормондық қасиеттеріне бағытталған, ал антиоксидантты және антирадикалды белсенділігі жүйелі түрде қарастырылмаған. Тотығу стрессі көптеген патологиялық процестердің дамуында маңызды рөл атқарады. Осыған байланысты еркін радикалдарды бейтараптандыратын жаңа, тиімді және қауіпсіз қосылыстарды іздестіру қазіргі фармакологияның маңызды міндеттерінің бірі болып саналады. Осы тұрғыда 2-дезоксизидонның жаңа ацилденген туындыларын синтездеу және олардың антиоксидантты әрі антирадикалды белсенділігін зерттеу ғылыми және практикалық маңызға ие.

Зерттеудің мақсаты: Жаңа ацилденген 2-дезоксизидонның глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізінде алынған және поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізінде алынған механикалық кешендерінің антиоксидантты және антирадикалды белсенділігін анықтау, сондай-ақ олардың биологиялық белсенділік потенциалын бағалау.

Зерттеудің міндеттері:

1. Глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізінде алынған механокомпозиттің, сондай-ақ поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізінде алынған 2-дезоксизидонның механикалық кешенінің антиоксидантты белсенділігін зерттеу;
2. Зерттелетін қосылыстардың антирадикалды қасиеттерін анықтау;
3. Алынған мәліметтерді стандартты антиоксиданттармен салыстыра отырып бағалау.

Зерттеу объектісі: Жаңа ацилденген 2-дезоксизидон негізінде глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысынан, поливинилпирролидон мен ацетат туындысынан алынған механикалық кешендер.

Зерттеу пәні: 2-дезоксизидонның ацилденген туындыларының биологиялық белсенділігі.

Зерттеу әдістері:

1. 2-дезоксизекдизон және оның туындылары, экдистероидтар мен фитоэкдистероидтар туралы ғылыми әдебиеттерге шолу жүргізіліп, олардың химиялық құрылымы мен биологиялық белсенділігі жөніндегі мәліметтер талданды;

2. Синтезделген ацилденген туындылардың антиоксидантты белсенділігін анықтау үшін FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) әдісі қолданылды, яғни Fe^{3+} иондарының Fe^{2+} иондарына дейін қалпына келу қабілеті *in vitro* жағдайда бағаланды;

3. Антирадикалды белсенділікті зерттеу мақсатында DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) радикалын тежеу әдісі пайдаланылды, оптикалық тығыздықтың өзгерісі спектрофотометриялық тәсілмен анықталды;

4. Алынған деректерді талдау болашақта антиоксидант ретінде қолдануға болатын қосылыстарды анықтауға мүмкіндік берді.

Ғылыми жаңалығы:

Зерттеу жұмысының ғылыми жаңалығы глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізінде алынған механокомпозиттің, сондай-ақ поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізінде алынған 2-дезоксизекдизонның механикалық кешенінің антиоксидантты және антирадикалды белсенділігінің алғаш рет кешенді түрде зерттелуімен сипатталады. *In vitro* зерттеулер нәтижесінде кейбір қосылыстардың белсенділігі стандартты антиоксиданттармен салыстырғанда жоғары немесе соған жуық екені анықталды. Алынған нәтижелер перспективті туындыларды айқындауға және олардың әрі қарайғы фармакологиялық қасиеттерін зерттеуге негіз болды.

Практикалық маңыздылығы:

Жұмыстың практикалық маңыздылығы алынған нәтижелерді фармацевтикалық тәжірибеде қолдану мүмкіндігімен сипатталады. Зерттеу барысында анықталған белсенді туындылар антиоксидантты және антирадикалды әсері бар перспективті субстанциялар ретінде болашақ дәрілік заттарды әзірлеуде пайдаланылуы мүмкін. Сонымен қатар алынған нәтижелер тиімді қосылыстарды іріктеу мен жаңа дәрілік формалар жобалауға негіз болады.

Зерттеу жүргізу базасы:

1. «Астана Медицина Университеті» КеАҚ, жалпы және биологиялық химия кафедрасы;

2. «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі (Қарағанды қаласы).

Қорғауға шығарылатын ережелер:

1. FRAP әдісі бойынша 2-дезоксизекдизонның жаңа ацилденген туындыларының - глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозиттің және поливинилпирролидон негізіндегі механикалық кешеннің антиоксиданттық белсенділігі анықталды.

2. DPPH әдісі арқылы 2-дезоксизекдизонның жаңа ацилденген туындыларының антирадикалды белсенділігі зерттелді.

3. Зерттелген қосылыстардың белсенділігі стандартты антиоксиданттармен салыстырылды.

Диссертацияның көлемі және құрылымы:

Диссертациялық жұмыс 77 беттен тұрады. Жұмыста 10 кесте және 32 сурет берілген. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 164 дереккөзден құралған.

Кіріспе бөлімде зерттеу тақырыбының өзектілігі негізделіп, жұмыстың мақсаты мен міндеттері көрсетілген. Сонымен бірге зерттеу әдістері, ғылыми жаңалығы және практикалық маңыздылығы сипатталған.

Әдебиеттік шолу бөлімінде экидистероидтардың табиғи қосылыстар ретіндегі ерекшеліктері, 2-дезоксизкидизонның химиялық модификациясы және оның биологиялық қасиеттері қарастырылған. Сондай-ақ антиоксидантты белсенділікті анықтауда қолданылатын қазіргі әдістер бойынша ғылыми мәліметтерге шолу жасалған.

Зерттеу жұмысының екінші бөлімінде қолданылған материалдар мен зерттеу әдістері берілген. Пайдаланылған реагенттер, зерттеу нысандары және тәжірибе жүргізу ерекшеліктері сипатталған.

Тәжірибелік бөлімде 2-дезоксизкидизонның жаңа ацилденген туындыларын зертханалық зерттеуге дайындау әдістемесі келтірілген. Қосылыстардың антиоксидантты белсенділігі FRAP әдісімен, ал антирадикалды белсенділігі DPPH әдісімен анықталды. Алынған нәтижелер аскорбин қышқылы және бутилгидроксианизол стандарттарымен салыстырылды.

Қорытынды бөлімде зерттеу нәтижелері жинақталып, негізгі тұжырымдар берілді.

Диссертацияның апробациясы:

Жұмыстың апробациясы «Астана медицина университеті» КеАҚ-ның фармацевтикалық пәндер кафедрасында жүргізілді.

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері халықаралық ғылыми-практикалық конференцияларда баяндалып, ғылыми тезистер түрінде жарияланды:

- Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінде өткен “Silk Road Chemistry: Modern Chemical Technologies and Science” I Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында “Study of the Antiradical Activity of 20-Hydroxyecdysone, 2-Deoxyecdysone, and Their Water-Soluble Derivatives” тақырыбындағы тезис жарияланды;

- Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінің базасында ұйымдастырылған “Silk Road Chemistry: Modern Chemical Technologies and Science” I Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында “Study of the Antioxidant Activity of 20-Hydroxyecdysone, 2-Deoxyecdysone, and Their Water-Soluble Derivatives” тақырыбындағы тезис ұсынылды;

- «Астана медицина университетінде» өткен «Медицинадағы тұрақты даму жөніндегі жастар форумы: идеялар, шешімдер және перспективалар» атты халықаралық студенттік ғылыми форумда «2-дезоксизкидизон және 20-гидроксиэкидизон негізіндегі жаңа туындылардың антиоксидантты және антирадикалды белсенділігін зерттеу» тақырыбында баяндама жасалды.

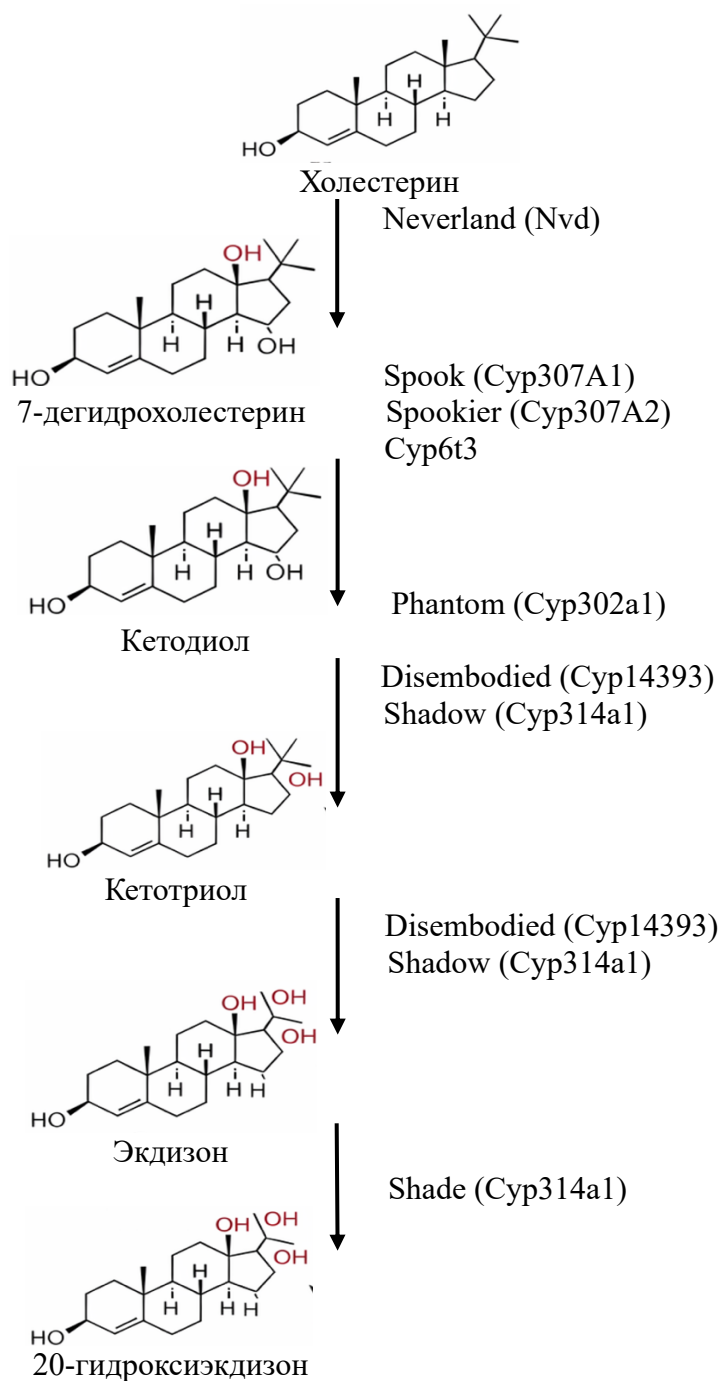
ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

1.1 Экистероидтардың химиялық құрамы және құрылысы

Экистероидтар (ЭД) – буынаяқтылар организмінде түлеу, даму және көбею процестерін реттейтін негізгі стероидты гормондар болып табылады [1]. Бұл қосылыстар жәндіктердің постэмбрионалдық дамуына, түлеу және метаморфоз процестеріне, сондай-ақ бірқатар физиологиялық қызметтеріне қатысады. Стероидты табиғатына қарамастан, экистероидтардың химиялық құрылымы омыртқалылардың классикалық стероидты гормондарынан белгілі бір ерекшеліктерімен ажыратылады [2]. Құрылымдық ерекшеліктеріне байланысты ЭД полигидроксилденген стероидтар қатарына жатады. Олардың молекуласында бірнеше гидроксил топтары кездеседі, толық сақталған C8 бүйірлік тізбегі болады және В сақинасында 14 α -гидрокси-7-ен-6-он хромофорлық фрагменті орналасады. Сонымен қатар А және В сақиналарының цис-конфигурацияда орналасуы экистероидтарға тән құрылымдық белгілердің бірі болып саналады [3]. Бұл құрылымдық ерекшеліктер ЭД-дың физика-химиялық қасиеттерін және биологиялық белсенділігін анықтайтын маңызды факторлар болып табылады.

ЭД 5 β -Н конфигурациясына ие C27-C29 стероидтар қатарына жатады. Мұндай кеңістіктік құрылым экистероидтардың рецепторлармен өзара әрекеттесуіне және олардың гормондық белсенділігінің жүзеге асуына әсер етеді. Сонымен қатар молекулада көптеген гидроксил топтарының болуы қосылыстардың салыстырмалы түрде жоғары полярлығын қамтамасыз етіп, олардың су-спиртті еріткіштерде жақсы еруіне мүмкіндік береді [4]. ЭД молекуласының негізін барлық стероидтарға тән төрт сақиналы циклопентанпергидрофенантрен ядросы құрайды. Алайда омыртқалылардың стероидты гормондарымен салыстырғанда экистероидтардың құрылымында өзіндік ерекшеліктер байқалады. Бұл ерекшеліктер олардың спектроскопиялық қасиеттері мен биологиялық белсенділігіне әсер етеді [5].

ЭД табиғатта кең таралған биологиялық белсенді қосылыстар қатарына жатады. Олар негізінен буынаяқтылар организмінде гормондық қызмет атқарып, даму және жыныстық жетілу процестерін реттеуге қатысады [6]. Сонымен қатар экистероидтар әртүрлі биологиялық жүйелерде кездеседі. ЭД холестериннен көпсатылы биосинтездік реакциялар арқылы түзіледі (1-сурет). Бұл процесте дегидрогенизация, тотығу, изомеризация және гидроксилдену реакциялары жүзеге асады. Нәтижесінде ЭД-дың негізгі прекурсоры болып саналатын экизон (Е) түзіледі [7]. Экизон жәндіктердің проторакальды бездерінде синтезделіп, проторакотроптық гормонның (РТТН) әсерінен гемолимфаға бөлінеді. РТТН жәндіктер миындағы нейросекреторлық жасушаларда түзіліп, экизон секрециясын реттеуге қатысады [8].

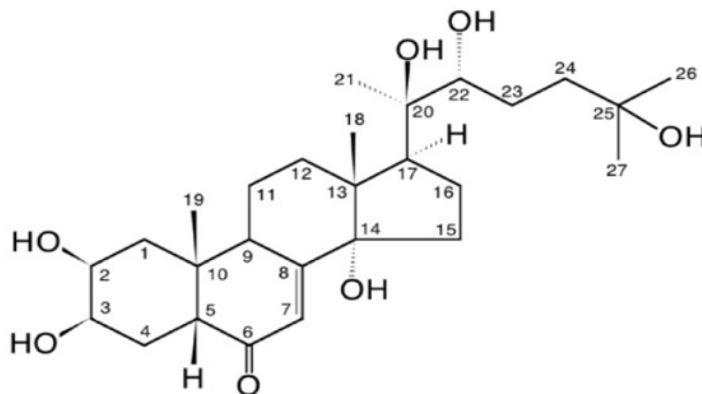


Сурет 1 - ЭД-дың холестериннен 20-гидроксиэкдизонға дейінгі биосинтез жолы

ЭД табиғи шығу тегіне байланысты үш негізгі топқа жіктеледі: фитоэкдистероидтар (ФЭ), зооэкдистероидтар (ЗЭ) және микоэкдистероидтар (МЭ) [9]. Бунақденелілерде кездесетін ЭД ЗЭ деп аталады және олар буынаяқтылар мен басқа да омыртқасыздардың өсуін, дамуын, метаморфозын, жыныстық жетілуін, сондай-ақ көптеген физиологиялық функцияларын реттейді [10]. ЭД алғаш рет 1954 жылы анықталған. Бұл кезде А. Бутенандт және П. Карлсон *Bombyx mori* (тұт жібек құрты) қуыршақтарынан түлеу процесін бастайтын ББЗ-ты көпсатылы биосынама әдісі арқылы бөліп алған [11]. ЗЭ

ядролық рецепторлармен байланысып, ген экспрессиясын реттеу арқылы жасушалық цикл, апоптоз және пролиферация процестеріне әсер етеді [2].

Жәндіктерде негізгі биологиялық белсенді қосылыс - 20-гидроксиэкдизон (20E) (2-сурет). Басқа экдистероидтар биосинтездің аралық өнімдері (мысалы, 2-дезоксизэкдизон (2-ДЕ)), прогормондар (экдизон, 3-дегидроэкдизон) немесе метаболиттер (20,26-дигидроксиэкдизон) түрінде кездеседі. Сонымен қатар олар фосфатты сақтаушы формалар ретінде де болуы мүмкін [12]. Экдизонның белсенді гормон – 20-гидроксиэкдизонға (20E) айналуы цитохром CYP450 ферменттерінің қатысуымен жүретін 20-гидроксилдену реакциясымен байланысты. Бұл процесс жәндіктердің түлеу циклі мен метаморфозын реттеудегі маңызды биохимиялық кезеңдердің бірі болып саналады [13]. Қазіргі уақытта табиғи көздерден 300-ден астам экдистероид анықталған. Олардың құрылымдық әртүрлілігі гидроксил топтарының саны мен орналасуына, қос байланыстардың конфигурациясына және бүйірлік тізбектің модификацияларына байланысты [14].



Сурет 2 - 20E-ның химиялық құрылымы

ЭД-дың химиялық құрылымын зерттеу олардың биологиялық қызметін түсінуде маңызды рөл атқарады. Қазіргі кезде құрылым мен биологиялық белсенділік арасындағы байланысқа ерекше назар аударылуда. Себебі молекуладағы функционалдық топтардың өзгеруі гормондық белсенділік деңгейіне елеулі әсер етуі мүмкін [15].

1.2 Фитоэкдистероидтар, олардың таралуы және жүйелі шолу

Экдистероидтар омыртқасыз жануарларда кездесетін негізгі гормондық қосылыстардың қатарына жатады. Дегенмен осы топқа кіретін стероидты заттардың аналогтары жоғары сатыдағы өсімдіктер құрамында да кең таралған. Өсімдіктерде кездесетін мұндай қосылыстар фитоэкдистероидтар (ФЭ) деп аталады. ФЭ фитофаг жәндіктердің дамуын тежеуге және өсімдіктердің қорғаныш механизмдерін күшейтуге қатысатын табиғи биологиялық белсенді заттар ретінде қарастырылады. Әдеби мәліметтер бойынша, ФЭ зерттелген

өсімдік түрлерінің шамамен 5–6% тұқымдарында анықталған. Сонымен қатар олар көптеген өсімдіктердің жапырақ құрамында да кездеседі [16].

ФЭ-дың қорғаныштық әсері олардың жәндіктердің табиғи түлеу гормондары – 20E және E құрылымына ұқсастығымен түсіндіріледі. Осындай ұқсастық жәндіктердің эндокриндік жүйесінің қалыпты қызметіне әсер етіп, олардың даму циклінің бұзылуына әкелуі мүмкін. Осыған байланысты фитоэксдистероидтар өсімдіктердің екінші реттік метаболиттері ретінде маңызды экологиялық қызмет атқарады және табиғи қорғаныш жүйесінің құрамдас бөліктерінің бірі болып есептеледі [17].

ФЭ-дың өсімдік ағзасындағы тағы бір маңызды қызметі - оксидативті стресс жағдайында жасушаларды қорғау. Реактивті оттегі түрлерінің (Reactive Oxygen Species, ROS) шамадан тыс жиналуы кезінде бұл қосылыстар антиоксидантты жүйенің белсенділігіне әсер етеді. Атап айтқанда, супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) және глутатионпероксидаза (GPx) сияқты ферменттердің белсенділігін арттыруы мүмкін. Соның нәтижесінде липидтердің пероксидтік тотығу деңгейі төмендеп, жасушалық мембраналардың тұтастығы сақталады [18].

Сонымен қатар фитоэксдистероидтардың өсімдіктердің қорғаныш реакцияларына қатысатыны және абиотикалық стресс жағдайында қорғаныш механизмдерін күшейтетіні анықталған [19]. Әртүрлі зерттеулер олардың құрғақшылық, топырақтың тұздануы, ультракүлгін сәулелену мен ауыр металдардың әсері кезінде өсімдіктердің төзімділігін арттыра алатынын көрсетеді [20]. ФЭ-ды жүйелі зерттеу XX ғасырдың 60-жылдарында басталды. 1966 жылы К. Наканиси *Podocarpus nakaii* өсімдігінен (3-сурет) алғашқы ФЭ – понастерон А қосылысын бөліп алған. Бұл жаңалық өсімдіктердегі стероидты метаболиттерді зерттеудің жаңа бағытының қалыптасуына ықпал етті [21].



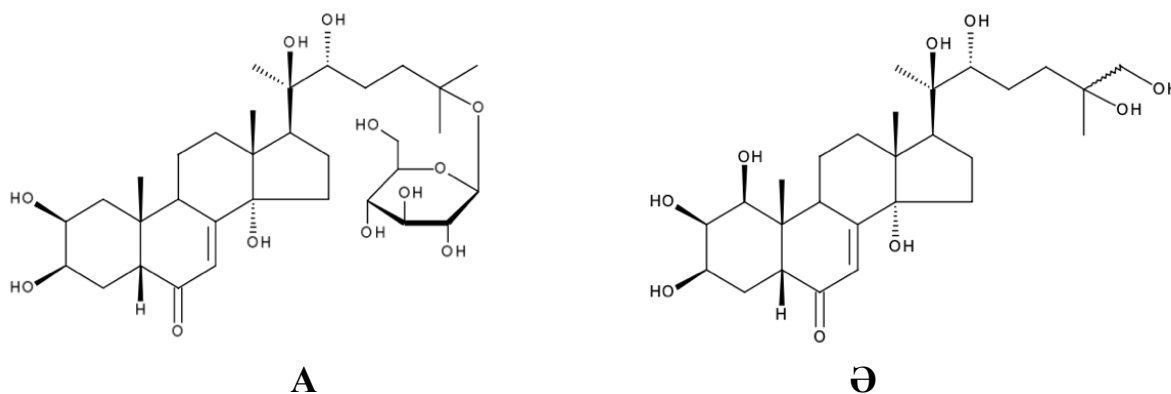
Сурет 3 - *Podocarpus nakaii* өсімдігінің жемісінің сыртқы көрінісі

Бүгінгі таңда өсімдіктерден 200-ден астам ФЭ анықталған. Алайда олардың өсімдік тұқымдастары арасында таралуы біркелкі емес. Бұл құбылыс ФЭ биосинтезінің эволюциялық ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін. Осыған орай соңғы жылдары әртүрлі флора өкілдерін қамтитын фитохимиялық зерттеулер кеңінен жүргізілуде [22].

Қазақстанда фитоэкдистероидтарды зерттеу бағыты 2000-жылдардан бастап белсенді дамыды. Б.И. Тулеуов және әріптестері *Rhaponticum carthamoides* (Wild) Iljin. (марал тамыры) мен *R. serratuloides* (Georgi) Bobr. (сарықалуен) өсімдіктерінің жерүсті бөліктерін зерттеп, олардың құрамында 20Е және басқа экдистероидтардың бар екенін анықтаған [23]. Сонымен қатар *R. serratuloides* өсімдігінен алғаш рет С-29 экдистероиды – расерстерон бөлініп алынған. Бұл қосылыс көміртек тізбегінің С-29 позициясында аллилді гидроксил тобының болуымен ерекшеленеді [24].

ФЭ-дың таралуын анықтау үшін әртүрлі географиялық аймақтардың флорасы да зерттелуде. Мысалы, Моңғолия мен Сібір флорасында жүргізілген фитохимиялық скрининг барысында 298 үлгі зерттеліп, олардың 17-сінен экдистероидтар анықталған. Сонымен бірге 7 жаңа продуцент табылған. Олардың қатарына *Silene ichebogda*, *S. mongolica*, *S. aprica*, *S. turgida*, *Serratula marginata*, *Chenopodium frutescens* және *Axyris prostrata* жатады [25].

Батыс Сібірде өсірілген *Silene frivaldeszkyana* өсімдігінің (*Caryophyllaceae* тұқымдасы) тамырларынан экдистероидтардың кең спектрі анықталған (4-сурет). Олардың қатарына 20Е, полиподин В, интегристерон А, 2-дезоксидизон, 2-дезоксидизон, 20,26-дигидроксиэксдизон, 26-гидроксиполиподин В және 20-гидроксиэксдизон-25-β-D-глюкозид жатады. Бұл қосылыстардың құрылымы ядролық магниттік резонанс (ЯМР), масс-спектрометрия (МС) және жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ) әдістерімен анықталған [26].



Сурет 4 - *Silene frivaldeszkyana* тамырларынан бөлініп алынған кейбір ЭД-дың химиялық құрылымдары

А- 20-гидроксиэксдизон-25-β-D-глюкозид;

Ә- 26-гидроксиинтегристерон А

Қырғызстан флорасындағы *Silene brachiuca* (қысқасабақты шайыршөп) өсімдігінен (5-сурет) 20Е, полиподин В, интегристерон А, витикостерон Е, силенеозидтер А–D және α-эксдизон-22-сульфат анықталған. Ал Өзбекстан аумағынан жиналған үлгілерде бұл қатарға 2-дезоксидизон туындылары, 20,22-моноацетонид және 2-дезоксидизон-22-ацетат қосылған [27].



Сурет 5 - *Silene brachiuca* өсімдігінің жалпы көрінісі

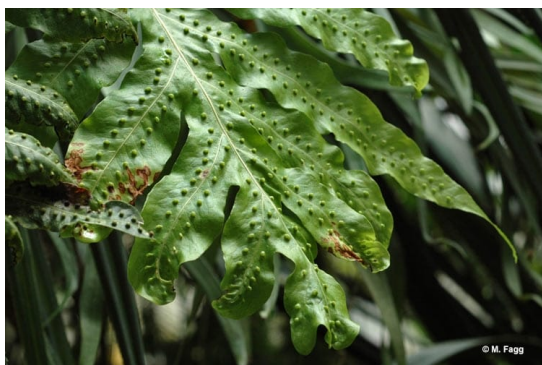
Зерттеулер *Serratula coronata* L. (тәж тәрізді серратула) (6-сурет) өсімдігінің химиялық құрамының аймақтық ерекшеліктерге ие екенін көрсетеді. Өзбекстанда өсірілген үлгілерде 20Е, витикостерон Е және экдизон басым болғаны анықталған [28,29]. Ал Коми Республикасында өсірілген үлгілерден 25-синокостерон, макистерон А және С, аюгастерон С мен дакрихайнанстерон сияқты қосылыстар табылған [30]. Башкирия флорасында 22-О-ацетил-20Е, 22-дезоксид-20Е және коронастерон сияқты ерекше экдистероидтар анықталған [31].



Сурет 6 - *Serratula coronata* өсімдігінің морфологиялық сипаты

Ресей Ғылым академиясының Сібір бөлімшесінде *Silene sibirica* L. Pers. (сібірлік шайыршөп) өсімдігінің химиялық құрамы зерттеліп, тоғыз экдистероид анықталған. Олардың қатарына подэкдизон С, интегристерон А, туркестерон, полиподин В, 20Е және оның 2-О-циннамат туындысы, 2-дезоксид-20Е мен 2-дезоксидэкдизон жатады. Бұл заттардың ең жоғары мөлшері өсімдіктің гүлдерінде 7,14-14,92 мг/г деңгейінде жиналатыны анықталған [32].

Француз Полинезиясында өсетін *Microsorium* туысына жататын бірнеше қырықжапырақ түрлері зерттелген (7-сурет). Олардың экдистероидтық өнімділігіне қарай түрлер шартты түрде үш топқа бөлінген: жоғары (*M. membranifolium*, *M. scolopendria*), орташа (*M. × maximum*, *M. punctatum*, *M. commutatum*) және төмен (*M. rubidum*) [33]. Зерттелген түрлер жапырақтарындағы фитоэкдистероидтардың мөлшері 1-кестеде берілген.



Microsorium membranifolium



Microsorium scolopendria

Сурет 7 - *Microsorium* туысына жататын өсімдіктердің сыртқы көрінісі

Кесте 1 - *Microsorium* туысына жататын кейбір түрлер жапырақтарындағы фитоэкидистероидтардың мөлшері (мг/г құрғақ масса)

Түрі	<i>M. membranifolium</i>				<i>M. scolopendria</i>				<i>M. maximum</i>			<i>M. punctatum</i>			<i>M. commutatum</i>					
	орта	мин	макс	s.d	орта	мин	макс	s.d	орта	мин	макс	s.d	орта	мин	макс	s.d	орта	мин	макс	s.d
1. 20Е	2.13	1.9	2.35	0.15	2.23	1.13	3.33	0.7	0.71	0.61	0.82	0.07	0.19	0.01	0.24	0.07	n.d	n.d	n.d	n.d
2. Инкостерон	0.2	n.d	0.6	0.21	0.36	0.29	0.43	0.05	0.04	0.02	0.08	0.02	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
3. Макистерон А	0.12	n.d	0.14	0.07	0.12	0.08	0.16	0.03	0.11	n.d	0.03	0.04	0.03	n.d	0.1	0.04	n.d	n.d	n.d	n.d
4. Е	4.91	4.77	5	0.08	1.45	1.37	1.52	0.05	0.02	n.d	0.07	0.02	0.02 5	n.d	0.1	0.04	0.24	0.18	0.34	0.06
5. 2-deoxy-20Е	7.07	6.9	7.25	0.12	0.5	0.35	0.65	0.1	0.03	n.d	0.03	0.04	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
6. Макистерон С	0.48	0.35	0.6	0.08	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
7. 2-ДЕ	1.72	1.54	1.92	0.12	0.03	0.01	0.05	0.01		n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
Жалпы ЭД мөлшері	16.63				4.69				0.91			0.245			0.24					
Ескерту: n.d. - анықталмады; s.d. - стандартты ауытқу																				

ФЭ-ға бай өсімдік тұқымдастарының бірі – *Caryophyllaceae* (қалампырлар) тұқымдасы. Талдауға алынған 323 өсімдік түрінің 125-інен фитоэкидистероидтар анықталған. Бұл топта *Silene* L. (шайыршөп) және *Lychnis* L. (лихнис) туыстары негізгі продуценттер қатарына жатады. Аталған тұқымдасқа белгілі фитоэкидистероидтардың 10%-дан астамы тиесілі [34].

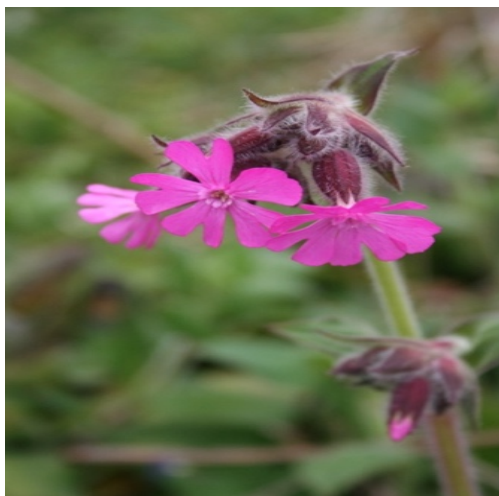
Еуропа флорасы бойынша *Caryophyllaceae* тұқымдасы үш негізгі топқа бөлінеді: *Alsinoideae* (Альсиноидтар), *Paronychioideae* (Паронихиоидтар) және *Silenoideae* (Силеноидтар). Зерттеулер нәтижесінде *Alsinoideae* тобына жататын өсімдіктердің көпшілігінде экидистероидтар анықталмаған. Тек *Sagina* (мшанка) туысында зерттелген төрт түрдің құрамында ЭД бар екені көрсетілген [35].

Silene L. (шайыршөп) туысы Еуразия, Африка және Америка аумақтарында кең таралған және 700-ден астам түрді қамтиды. Оның 170-тен астам түрі зерттеліп, 140 түрінен экидистероидтар анықталған. Жалпы 93 түрлі фитоэкидистероид табылған, бұл қазіргі белгілі экидистероидтардың шамамен 25%-ына сәйкес келеді [36].

Silene viridiflora L. (жасылгүлді шайыршөп) Түркия, Оңтүстік, Батыс және Орталық Еуропа, Қырым-Сібір және Шығыс Азия аймақтарында таралған [37]. Сонымен қатар *Silene* туысының басқа түрлері де кең географиялық ареалмен сипатталады: Грекияда шамамен 119 түр, Түркияда – 122, Иранда – 141, Солтүстік Африкада – 92 және Еуропада жалпы 203 түр тіркелген [38,39]. ТМД аумағында 206 түр өседі, олардың 9 түрі Ресейдің Қиыр Шығысында, 40 түрі Сібірде, ал 4 түрі Томск облысында кездеседі [40,41]. Бұдан бөлек, *Silene fruticulosa* (Pall.) Schischk. (бұташықты шайыршөп) өсімдігінің жерүсті бөлігінен жоғары мөлшерде 20Е, 2-дезоксизекдизон және 2-дезоксизекдистерон бөлініп алынған [42,43].

Қазіргі уақытта фитоэкдистероидтардың жаңа көздерін анықтау мақсатында әртүрлі аймақ флораларына фитохимиялық зерттеулер жүргізілуде. Мысалы, Вьетнамдағы Кук Фыонг ұлттық паркінің флорасында экдистероидтарды жинақтайтын бірнеше өсімдік түрі анықталған [44].

Өзбекстан флорасына жүргізілген зерттеулер *Silene tomentella* (түкті шайыршөп) өсімдігінің жерүсті бөлігінде фенолдар, алкалоидтар, флавоноидтар, терпеноидтар және фитоэкдистероидтардың едәуір мөлшерде жиналатынын көрсетті (8-сурет) [45]. Әдеби деректерде бұл өсімдіктің фармакологиялық әлеуеті жоғары екені көрсетілген [46,47].



Сурет 8 - *Silene tomentella* өсімдігінің табиғи көрінісі

Әдеби мәліметтерге сәйкес *Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex Spreng. (волждық шайыршөп) экдистероидтарға бай өсімдік түрлерінің қатарына жатады (9-сурет). Оның құрамындағы 20Е мөлшері құрғақ массаға шаққанда 1,76%-ға дейін жетеді [48]. Жаңа фитоэкдистероидтарды іздеу барысында бұл өсімдіктен 2-дезоксизекдизон және 2-дезоксизекдизон-20-гидроксизекдизон бөлініп алынған. Зерттеуде қолданылған өсімдік шикізаты 2021 жылы Қарағанды облысының Бұқар-Жырау ауданындағы Қызылқайың елді мекені маңынан гүлдеу кезеңінде жиналған.



Сурет 9 - *Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex Spreng. өсімдігінің сыртқы көрінісі

Silene graefferi Guss. (Греффер шайыршөбі) де фитоэкдистероидтар мен флавоноидтардың маңызды көздерінің бірі ретінде қарастырылады. Бұл өсімдік Батыс Сібір жағдайына жақсы бейімделген және 2015 жылдан бері ТМУ ботаникалық бағында өсіріліп келеді. Зерттеулер барысында вегетацияның бастапқы кезеңінде экдистероидтардың ең жоғары мөлшерде жиналатыны байқалған [49]. Сонымен қатар *Serratula centauroides* L. (васильк тәрізді серратула) және *Rhaponticum uniflorum* L. DC. (біргүлді рапонтикум) өсімдіктері де экдистероидтарға бай түрлер қатарына жатады. Олар жүйке жүйесі ауруларын емдеуге арналған перспективті табиғи шикізат ретінде зерттелуде. Бұл өсімдіктер құрамында экдистероидтармен қатар фенолдық қосылыстар, терпеноидтар, полисахаридтер, амин және май қышқылдары кездеседі [50].

Фитоэкдистероидтардың мәдени өсімдіктер арасындағы маңызды көздерінің бірі – *Spinacia oleracea* L. (шпинат). Бұл өсімдік фитоэкдистероидтардың биосинтезі мен тасымалдануын зерттеуде модельдік жүйе ретінде пайдаланылады. Зерттеулер өсімдіктің даму фазасына байланысты фитоэкдистероидтар мөлшерінің айтарлықтай өзгеретінін көрсетеді [51].

Қазіргі уақытта әртүрлі өсімдік тұқымдастарынан 200-ден астам жаңа фитоэкдистероид анықталған. Олар *Amaranthaceae*, *Blechnaceae*, *Caryophyllaceae*, *Clavicipitaceae*, *Commelinaceae*, *Gleicheniaceae*, *Lamiaceae*, *Limnanthaceae*, *Lygodiaceae*, *Malvaceae*, *Menispermaceae*, *Polypodiaceae*, *Polyporaceae*, және *Rhodomelaceae* тұқымдастарына жататын өсімдіктерден табылған. Бұл қосылыстардың таралуы 2-кестеде берілген.

Кесте 2 - Өртүрлі өсімдік тұқымдастарындағы ФЭ-дың кездесуі

Тұқымдас	Түр	Фитоэкдистероидтар	Әдеби дереккөз
<i>Amaranthaceae</i>	<i>Froelichia floridana</i>	2,22-дидезокси-5 β -гидроксиэкдизон 25-О- β -D-глюкопиранозил-(1/2)- β -D-глюкопиранозид, 2,22-дидезокси-20-гидроксиэкдизон 25-О- β -D-глюкопиранозид, 2,22-дидезоксиэкдизон 25-О- β -D-глюкопиранозид, (5 α)-2,22-дидезоксиэкдизон 25-О- β -D-глюкопиранозил-(1/2)- β -D-глюкопиранозид және т.б.	[52]
	<i>Chenopodium quinoa</i>	20,26-дигидрокси 24(28)-дегидроэкдизон, 20,26-дигидрокси 28-метилэкдизон, канколлостерон, 20-гидроксиэкдизон 22-гликолят.	[53,54]
	<i>Chenopodium album Willd</i>	24,25-дегидро-нокостерон, 3 β ,14 α -дигидрокси-5 β -прегн-7-ен-2,6,20-трион, 5 β гидрокси-24(28)-дегидромакистерон А, 25,27-дегидронокостерон.	[55,56]
	<i>Achyranthes bidentata</i>	20,22-О-(R-3-метоксикарбонил) пропилиден 20-гидроксиэкдизон, ниуксиксинстерон А, ниуксиксинстерон В, ниуксиксинстерон С, ниуксиксинстерон D, (20R,22R) 2 β ,3 β ,20,22,26-пентагидрокси-холестан-7,12-диен-6-он, ахирантестерон А.	[57–61]
	<i>Aerva javanica</i>	Аэрвекдистероид А, аэрвекдистероид В, аэрвекдистероид С,	[62]

		аэрвекдистероид D.	
	<i>Cyathula officinalis</i>	24-гидроксициастерон, 2,3-изопропилиден циастерон, 2,3-изопропилиден изоциастерон.	[63]
	<i>Pfaffia glomerata</i>	Пфаффиагликозиды C, Пфаффиагликозиды D, Пфаффиагликозиды E.	[64]
	<i>Rhagodia baccata</i>	(20R)-22-дезокси-20,21- дигидроксиэкдизон.	[65]
	<i>Atriplex portulacoides</i>	Септанозкдизон.	[66]
<i>Asteraceae</i>	<i>Leuzea carthamoides</i>	15-гидроксигонастерон A, Инокостерон 20,22-ацетонид, интегрестерон A-20,22-ацетонид, 14-эпигонастерон A 22- O-β-D- глюкопиранозид, картамолеустерон, 1β- гидроксимакистерон C, 22- дезокси-28-гидроксимакистерон C, 26-гидроксимакистерон C.	[67]
	<i>L. carthamoides</i>	Лейзеастерон, лестерон [5β-холест- 7-ен- 2α,3α,11β,14α,20R,22R,25- гептагидрокси-6-он], рапистерон D 20-ацетат, (24Z)-29-гидрокси- 24(28)-дегидромакистерон C.	[68–70]
	<i>Serratula coronate</i>	3-эпи-20-гидроксиэкдизон, коронатастерон (2-дезокси-3-эпи- 4b,20-дигидроксиэкдизон), аюгастерон 11-ацетат, 20,22-O-(R- этилиден)-аюгастерон C, экдизон 22-ацетат (65), (25S)-инокостерон 26-ацетат (66), 20,22-O-(R- этилиден)-20-гидроксиэкдизон.	[71–74]

<i>Serratula chinensis</i>		3-О-ацетил-20-гидроксиэкдизон-2-О-β-D-глюкопираноид, 20-гидроксиэкдизон-2-О-β-D-галактопиранозид, 3-О-ацетил-20-гидроксиэкдизон -2-О-β-D-галактопираозид және т.б.	[75,76]
<i>Rhaponticum uniflorum</i>		туркестерон-2-О-циннамейт, унифлорстерон. макистерон С 20,22- ацетонид, аюгастерон С-2,3,20,22-диацетонид, 5-дезоксикаладастерон-20,22-моноацетонид, Рапонтистерон R1,	[77–81]
<i>Serratula cichoracea</i>		22-эпи-аюгастерон С.	[82]
<i>Klaseopsis chinensis</i>		25,26-дидегидропонастерон А, стахистерон С.	[83]
<i>Serratula wolffii</i>		11α-гидроксипостстерон, геркестерон, 25-гидроксидакрихаинанстерон, 14-эпи-20-гидроксиэкдизон, 2β,3β,20R,22R,25-пентагидрокси-5β-холест-6,8(14)-диен, 24-метилен-шидастерон, 14α,15α-эпокси-14,15-дигидростахистерон В, 20,22-дидегидротаксистерон, 1 -гидрокси-20,22-дидегидротаксистерон, 1β,2β,3β,14α,25-пентагидрокси-5β-холеста-7,20(22)-диен-6-он және т.б.	[84–88]
<i>Serratula strangulate</i>		(24R)-24-(2-гидроксиэтил)-20-гидроксиэкдизон.	[89]
<i>Blechnaceae</i>	<i>Brainea insignis</i>	Брейнстерозид А, брейнстерозид В, брейнстерозид С, брейнстерозид D, брейнстерозид Е.	[90]

<i>Caryophyllaceae</i>	<i>Silene brahamica</i>	Интегристерон А 25-ацетат.	[91]
<i>Sagina japonica</i>		Японикон (22,25-эпокси-24-метилен-2,3,14,20-тетрагидроксихолест-7-ен-6-он)	[92]
<i>Silene wallichiana</i>		2-дезоксизекдистерон-25-ацетат, 2-дегидроксизекдистерон-3-О-бензоат.	[93,94]
<i>Silene frivaldszkiana</i>		26-гидроксиинтегристерон А.	[95]
<i>Silene italica</i> ssp. <i>nemoralis</i>		9 α ,20-дигидроксизекдизон, 9 β ,20-дигидроксизекдизон.	[96]
<i>Clavicipitaceae</i>	<i>Nomuraea rileyi</i>	22-дегидроэксдизон.	[97]
<i>Commelinaceae</i>	<i>Cyanotisarachnoidea</i>	11 α -гидроксирубростерон, дакрихананстерон, калонстерон, цианостерон А, цианостерон В, 22-оксо-аюгастерон С, 22-оксо-20-гидроксизекдизон, аюгастерон С 2-ацетат, шидастерон 3-ацетат.	[98–100]
<i>Cyanotislongifolia</i>		5 β -гидроксипостстерон, 14,15-дегидропостстерон 2-ацетат, постстерон 2-ацетат, 24-эпиатротостерон А, аюгастерон С 3-ацетат	[101]
<i>Gleicheniaceae</i>	<i>Diplopterygium rufopilosum</i>	(22R,24R,25S,26S)-2 β ,3 β ,14 α ,20R-тетрагидрокси-26 α -метокси-6-оксо-стигмаст-7-ен-22,26-лактон, (22R,24R,25S)-2 β ,3 β ,14 α ,20R,26S-пентагидрокси-6-оксо-стигмаст-7-ен-22,26-лактон, (22R,25S)-2 β ,3 β ,14 α ,20R,24S-пентагидрокси-6,26-диоксо-стигмаст-7-ен-22,26-лактон.	[102]

1.3 Экдистероидтардың биологиялық белсенділігі және фармакологиялық маңызы

1.3.1 Экдистероидтардың жалпы биологиялық белсенділігі

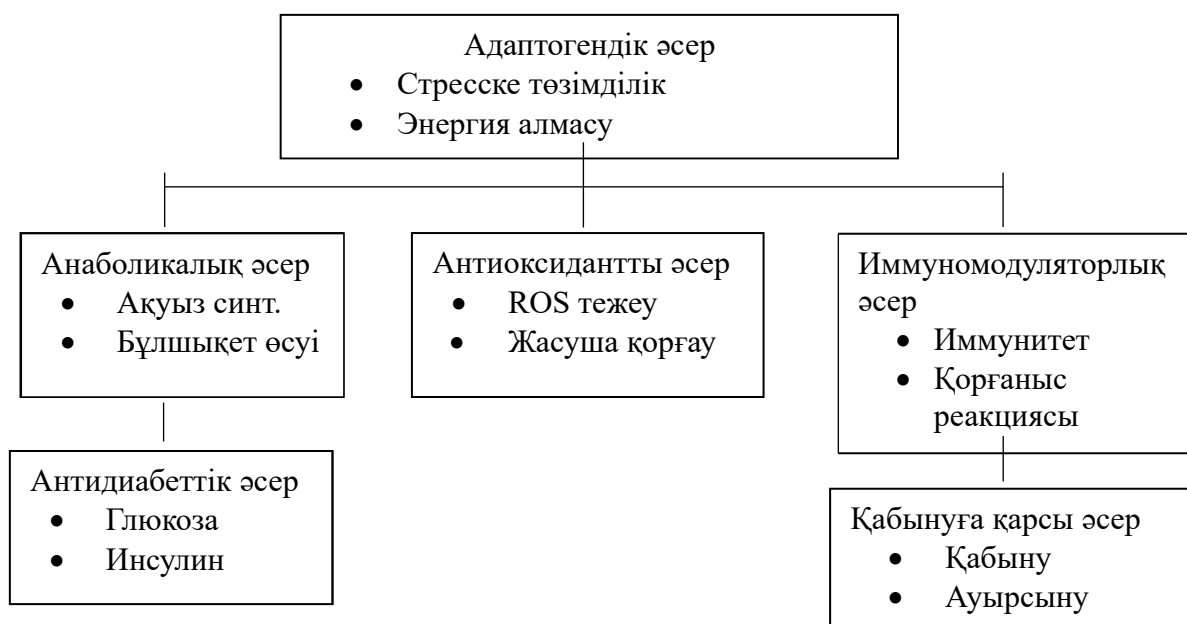
Экдистероидтар (ЭД) – полигидроксилденген стероидты құрылымға ие табиғи қосылыстар тобы. Алғашында бұл қосылыстар буынаяқтылар организміндегі түлеу, өсу және даму процестерін реттейтін гормондар ретінде сипатталған. Кейінгі зерттеулер олардың жоғары сатыдағы өсімдіктер құрамында да кең таралғанын көрсетті. Өсімдік текті мұндай аналогтар фитоэкдистероидтар (ФЭ) деп аталады. Фитоэкдистероидтар өсімдіктердің екіншілік метаболиттері қатарына жатады және әртүрлі физиологиялық процестерге әсер ететін биологиялық белсенді қосылыстар ретінде белгілі. Әдеби мәліметтерде олардың адаптогендік, анаболикалық, антиоксидантты, нейропротекторлық және метаболизмді реттеуші қасиеттері көрсетілген [103].

ФЭ көмірсу, липид және ақуыз алмасуына әсер етіп, жасушалық энергетикалық процестердің тұрақтануына ықпал етеді. Сонымен қатар олар организмнің әртүрлі стресс факторларына төзімділігін арттыру қабілетімен ерекшеленеді. Соңғы жылдары жүргізілген зерттеулер экдистероидтардың вирустық инфекциялар кезінде де қорғаныш әсер көрсетуі мүмкін екенін көрсетеді. Атап айтқанда, COVID-19 (SARS-CoV-2) инфекциясы кезінде өкпе тінін зақымдануын төмендету мүмкіндігін бағалауға бағытталған зерттеулер жүргізілді [104].

ФЭ-дың маңызды ерекшеліктерінің бірі - олардың төмен уыттылығы және кең терапиялық диапазоны. Мысалы, *R. carthamoides* (марал тамыры) өсімдігінің тамырынан алынған су-этанол экстрактының өте жоғары дозалары (40 000 мг/кг-ға дейін) зертханалық жануарларда айқын уытты әсерлер туғызбағаны анықталған [105]. Осы қасиеттері ФЭ-ды биологиялық белсенді қоспалар мен фармакологиялық препараттарды әзірлеу үшін перспективалы табиғи агенттер қатарына жатқызуға мүмкіндік береді [106]. Сонымен қатар фитоэкдистероидтардың негізгі фармакологиялық артықшылықтарына төмен уыттылығы, кең терапиялық диапазоны және көпбағытты биологиялық белсенділігі жатады [44,107].

Фитоэкдистероидтарға қатысты зерттеулердің дамуында белгілі бір ғылыми бағыттар қалыптасқан. Батыс елдерінің зерттеушілері көбіне олардың буынаяқтылар физиологиясындағы қызметіне назар аударса, Шығыс Еуропа мен Орталық Азия ғалымдары экдистероидтардың фармакологиялық қасиеттерін зерттеуге көбірек көңіл бөлуде [108].

Әдеби мәліметтер бойынша фитоэкдистероидтар анаболикалық, адаптогендік, антидиабеттік, қабынуға қарсы, антиоксидантты, ісікке қарсы және антимикробтық белсенділік көрсете алады. Сонымен қатар бұл қосылыстарға гепатопротекторлық, иммуномодуляторлық және артритке қарсы қасиеттер тән (10-сурет) [109].



Сурет 10 - ФЭ-дың негізгі биологиялық белсенділіктері

Антидиабеттік әсері

ФЭ көмірсу алмасуын реттеу қабілетіне байланысты антидиабеттік әсер көрсетуі мүмкін. Бұл қосылыстар ұйқыбездің β -жасушаларын ынталандыру арқылы инсулин секрециясын арттырып, қандағы глюкоза деңгейінің төмендеуіне ықпал етеді [110]. *Ajuga* (жантакшөп) туысына жататын өсімдіктерден алынған фитоэктистероидтар аллоксанмен индуцирленген қант диабеті моделінде емдік әсер көрсеткен [111]. Егеуқұйрықтарда жүргізілген тәжірибелер олардың қандағы глюкоза деңгейін төмендететінін, сондай-ақ мочевина азотының, холестериннің, триглицеридтердің және липидтердің пероксидтік тотығу өнімдерінің мөлшерін азайтатынын көрсетті. Сонымен қатар бұл қосылыстар CAT, GPx және SOD сияқты антиоксидантты ферменттердің белсенділігін арттыруы мүмкін.

Анаболикалық және метаболизмді реттеуші әсері

Фитоэктистероидтар анаболикалық және метаболизмді реттеуші белсенділікке ие табиғи қосылыстар қатарына жатады. Олар ақуыз биосинтезін күшейтіп, жасушалардың өсуі мен регенерация процестеріне әсер етеді. Жәндіктер организмінде эктистероидтар ақуыз синтезін белсендіреді. Соның нәтижесінде өсу және даму процестері, гонадалардың қалыптасуы, жұмыртқалардың жетілуі және ақуыз секрециясының артуы байқалады. Сонымен қатар эктистероидтар мен олардың аналогтары инсулиндік сигнал беру жүйесімен өзара әрекеттесіп, ақуыз синтезінің күшеюіне ықпал етеді [112].

Фитоэктистероидтардың жәндіктер физиологиясына әсері тек осы процестермен шектелмейді. Зерттеулер олардың бұлшықет тінінің өсуіне, қанаттардың дамуына және гонадалар мөлшерінің ұлғаюына әсер ететінін көрсетеді [113]. Жануарлар үлгілерінде жүргізілген тәжірибелер фитоэктистероидтардың метаболизмді реттеуші қасиеттерін де растаған. Атап

айтқанда, олар липидтердің жиналуын реттеп, май тінінің азаюына ықпал етуі мүмкін [114].

Иммуномодуляторлық әсері

Экдистероидтардың иммуномодуляторлық белсенділігі қазіргі кезде белсенді зерттелуде. *S. viridiflora* (жасылгүлді шайыршөп) түрінен алынған экдистероидтардың жиынтық экстракты радиация әсерінен туындаған екіншілік иммунодефицит және токсикалық гепатит модельдерінде иммундық жауаптың қалпына келуіне ықпал ететіні анықталған [115]. Аталған өсімдіктен бөлінген негізгі қосылыстар – 20E, 2-дезоксид-20E және 2-дезоксидэкдизон – бірқатар ферменттерге қатысты ингибируші белсенділік көрсеткен. Атап айтқанда, олардың ацетилхолинэстераза (AChE), бутирилхолинэстераза (BChE), тирозиназа, α -амилаза және α -глюкозидаза ферменттерінің белсенділігін тежеуге қабілетті екені анықталған [116].

Сонымен қатар ФЭ-дың иммундық жүйеге әсері олардың қабынуға қарсы және иммуностимуляциялық қасиеттерімен де байланысты. Мысалы, 3 α ,14 α ,22R,25-тетрагидроксид-5 β (H)-холест-7-ен-6-он типті фитоэкдистероидтардың қабынуға қарсы және ауырсынуды басатын әсері байқалған. Ал α -экдизон иммуномодулятор ретінде сипатталып, инфламмасомалық реакцияларды тежеуге қабілетті екені анықталған [117]. Бұдан бөлек, ФЭ айқын иммуностимуляциялық әсер көрсетіп, лизосомалық ферменттердің белсенділігін арттыруға және жасушалық мембраналардың сұйықтық қасиеттерін жақсартуға ықпал етеді [118].

Антиоксидантты және антимикробтық әсері

Фитоэкдистероидтар антиоксидантты белсенділік көрсететін биологиялық белсенді қосылыстар болып саналады. Зерттеулер олардың тотығу стрессінің деңгейін төмендетуге ықпал ететінін көрсетеді, ал тотығу стрессі көптеген созылмалы аурулардың патогенезімен байланысты. *Ajuga* (жантақшөп) туысына жататын өсімдіктерден алынған *ajugacetalsterone E* қосылысы адам нейтрофилдерінде N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин/цитохалазин В арқылы индукцияланған жағдайда супероксид-анион генерациясын және эластаза бөлінуін модуляциялай отырып биологиялық белсенділік көрсетеді [119]. Сонымен қатар ФЭ коллагеназаға тәуелді деструктивті процестерді тежеу арқылы тіндердегі тотығу стрессінің деңгейін төмендетеді [118]. Бұл қосылыстардың туындылары қабыну және прооксиданттық медиаторлардың түзілуін тежейді. Атап айтқанда, олар тромбоксан A2, малонды диальдегид (MDA), эндотелин және циклооксигеназа-2 белсенділігіне әсер етеді. Осы әсерлердің нәтижесінде фитоэкдистероидтар антиоксидантты қорғаныс жүйесінің ферменттік белсенділігін күшейтіп, жасушалық гомеостаздың тұрақтануына ықпал етеді [120]. Бұл механизмдер 11-суретте сызбалық түрде берілген.

Қазіргі клиникалық медицинада антиоксидантты қасиетке ие дәрілік препараттарды әзірлеу маңызды бағыттардың бірі болып саналады. Осыған

байланысты құрамында экистероидтар мен полифенолдар бар фитосубстанциялар үлкен қызығушылық тудырады, себебі олар табиғи экзогенді антиоксиданттар қатарына жатады [121].



Сурет 11 - Фитоэкистероидтардың антиоксидантты және қабынуға қарсы әсерінің сызбасы

Фитоэкистероидтардың антиоксидантты белсенділігі DPPH тесті арқылы зерттелген. Зерттеу нәтижелері бойынша 22-эпи-аджугастерон С бос радикалдарды бейтараптандыру қабілетін көрсеткен. Сонымен қатар бұл әсердің антимикробтық белсенділікпен байланысты болуы мүмкін екені анықталған [82].

Аталған қосылыстар *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* және *Klebsiella pneumoniae* микроорганизмдеріне қатысты антимикробтық әсер көрсеткен. Фитоэкистероидтардың антимикробтық белсенділігі жөніндегі мәліметтер шолулық әдебиеттерде де сипатталған [119].

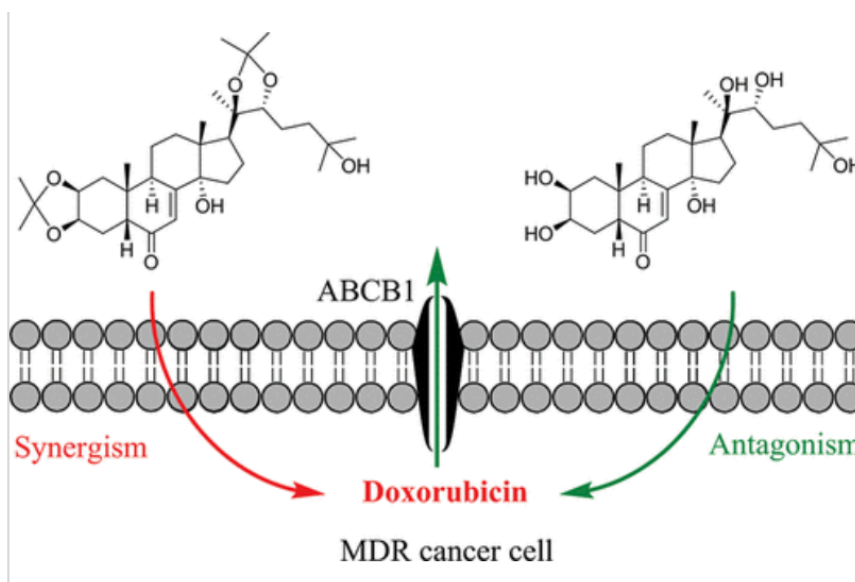
Қабынуға қарсы және гепатопротекторлық әсері

ФЭ-дың антиоксидантты және антимикробтық қасиеттері олардың қабынуға қарсы әсерімен тығыз байланысты. Бұл кешенді биологиялық әсер ЭД-дың түрлі организмдерде кең спектрлі физиологиялық реттеуші рөл атқаратынын дәлелдейді. Мысалы, ниуксиксинстерон D туындысы липополисахаридпен индуцирленген макрофагтарда азот тотығының синтезін тежеп, нейроқабынуға қарсы әсер көрсеткен [57].

20-гидроксиэкидизон (20E) бауырдың химиялық уыттанудан кейінгі функцияларының қалпына келуіне ықпал етеді. Оның гепатопротекторлық әсері бауыр жасушаларының уытты факторларға төзімділігінің артуымен және өт секрециясының күшеюімен түсіндіріледі [103].

Қазіргі кезде фитоэкдистероидтардың ісікке қарсы қасиеттері белсенді зерттелуде. *Ajuga forrestii* (Форрест жантақшөбі) өсімдігінен бөлінген фитоэкдистероидтардың адам өкпе обыры, гепатома, сүт безі қатерлі ісігі және карцинома жасушаларына қатысты цитоуытты әсер көрсететіні анықталған [122].

Ісіктердің химиорезистенттілігінің негізгі молекулалық механизмдерінің бірі – ABCB1/P-gp (ATP-binding cassette sub-family B member 1, P-гликопротеин) эффлюкс тасымалдағыштарының шамадан тыс экспрессиясы. Бұл транспортер көптеген ісік жасушаларында және қатерлі ісікке тән бағаналық жасушаларда дәрілік төзімділіктің қалыптасуына ықпал етеді. Фитоэкдистероидтардың тышқанның Т-жасушалық лимфома жасушаларына және ABCB1/P-gp эффлюкс насосын артық экспрессиялайтын субклондарға қатысты уыттылық көрсететіні анықталған. Олар жасуша пролиферациясын тежеп, ABCB1/P-gp тасымалдағышымен байланысты родаминнің жасушадан шығарылуын төмендетеді. ABCB1/P-gp транспортерінің әсер ету механизмі 12-суретте берілген [123].



Сурет 12 - ABCB1/P-gp транспортері арқылы дәрілік заттардың ісік жасушасынан шығарылу механизмі

Сонымен қатар фитоэкдистероидтар ісікке қарсы химиотерапияның тиімділігін арттыруы мүмкін. 20-гидроксиэкдизонның (20E) ісікке қарсы және антиметастатикалық әсерді күшейтетіні туралы мәліметтер бар [124].

Төмен дозада фитоэкдистероидтар мен цисплатинді бірге қолдану ісік бар тышқандардың тимус, бауыр, ұйқы безі, көкбауыр және бүйрек үсті бездеріндегі ДНҚ мен ақуыз биосинтезінің динамикасына әсер ететіні анықталған. Ал жоғары дозаларда бұл комбинация метастатикалық белсенділіктің төмендеуіне ықпал етеді.

1.3.2 Фитоэкдистероидтардың фармацевтикалық маңызы және олардың негізіндегі дәрілік заттар

ЭД-ды химиялық синтез арқылы алу экономикалық тұрғыдан тиімсіз болғандықтан, олар көбіне өсімдік шикізатынан бөлініп алынады. Осыған байланысты өсімдік жасушаларының *in vitro* мәдениеттерін пайдалану биологиялық белсенді экдистероидтардың тұрақты және стандартталған көзін алудың перспективті бағыттарының бірі ретінде қарастырылуда [125]. Қазіргі уақытта экдистеронға бай фитопрепараттар негізінен экдистероидтар жапырақтары мен апикалды бөліктерінде жоғары мөлшерде жиналатын *Rhaponticum carthamoides* (марал тамыры) және *Serratula coronata* (тәж тәрізді серратула) өсімдіктерінен алынады [126].

Осы бағыттағы зерттеулердің нәтижесінде Қазақстан Республикасында фитоэкдистероидтар мен флавоноидтарға бай *Serratula coronata* өсімдігінің құрғақ экстракты негізінде «Экдифит» таблеткалық препараты (0,24 г) өндіріледі («Қарағанды фармацевтикалық зауыты» ЖШС, ҚР-ДЗ №016544). Эксперименттік зерттеулер препараттың 60 мг/кг дозада адаптогендік әсер көрсетіп, организмнің стресс факторларына төзімділігін арттыратынын көрсетті [127].

Фитоэкдистероидтардың фармацевтикалық технологияда қолданылу мүмкіндігі Пермь мемлекеттік фармацевтикалық академиясында жүргізілген зерттеулерде де қарастырылған. «Серпистен» субстанциясы негізінде 0,02 г концентрациялы жұмсақ дәрілік түр – жақпа май әзірленіп, оның құрамы мен технологиясы оңтайландырылған. Ұсынылған дифильді жақпа май жоғары термиялық тұрақтылығымен, терінің физиологиялық рН көрсеткішіне жақын қасиеттерімен және дерматологиялық препараттарға қойылатын реологиялық талаптарға сәйкестігімен ерекшеленеді [128].

Фитоэкдистероидтарға негізделген препараттарды әзірлеу жұмыстары Өзбекстан Республикасы Ғылым академиясының Юнусов атындағы Өсімдік заттары химиясы институтында да жүргізілген. Бұл мекемеде *Ajuga turkestanica* өсімдігінің тазартылған экстракты негізінде пероральды қолдануға арналған «Аюстан 0,1» таблеткалық препараты мен «Эксумид» биологиялық белсенді қоспасы әзірленіп, тіркеуден өткізілген. Зерттеу нәтижелері «Аюстан» препаратының гемокоррекция және иммунтапшылық жағдайларын модельдеу кезінде «Иммунал» препаратына қарағанда тиімдірек әсер көрсететінін көрсетті [129].

Сонымен қатар фитоэкдистероидтарға негізделген «Экдистен» препараты спорттық медицинада кеңінен қолданылады. Ол ақыл-ой және физикалық жүктеме жоғары жағдайларда пайдалануға ұсынылады. Күштік спорт түрлерімен айналысатын жоғары білікті спортшылардың қатысуымен жүргізілген зерттеулер препаратты қолдану физикалық жұмыс қабілетінің шамамен 12%-ға артуына, бұлшықет массасының ұлғаюына және қалпына келу кезеңінің жеделдеуіне ықпал ететінін көрсеткен [130].

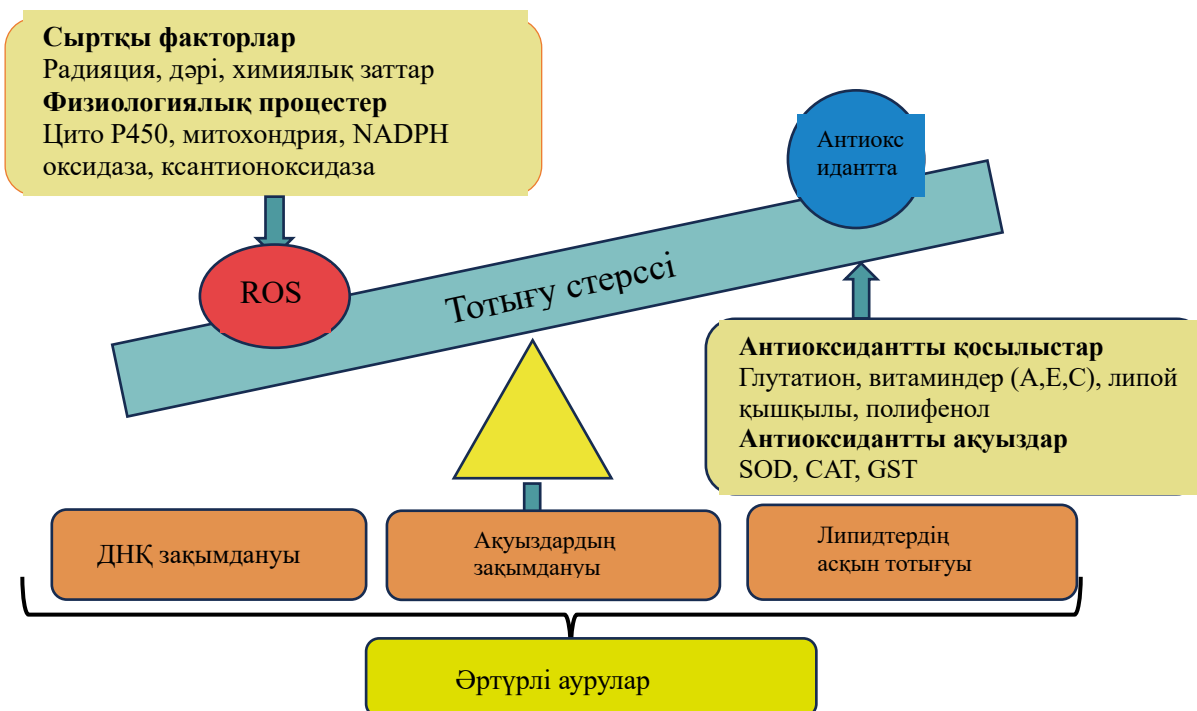
Экдистероидтарға деген сұраныстың артуына қарамастан, олардың сапалық құрамын реттейтін бірыңғай техникалық регламенттің болмауы халықаралық нарықта өнімдердің фальсификациялануына себеп болуда. Зерттеу

деректері бойынша Еуропа, АҚШ, Қытай және Ресей нарықтарындағы өнімдердің шамамен 98%-ы сапасыз немесе жалған болып шыққан [131,132]. Олардың бір бөлігінде белсенді компоненттер мүлде анықталмаған, ал кейбір өнімдерде тыйым салынған допингтік немесе токсикалық заттардың болуы тіркелген. Сонымен қатар бірқатар препараттардағы экистерон мөлшері заттаңбада көрсетілген деңгейден әлдеқайда төмен болған.

1.4 Тотығу стрессі және антиоксидантты қорғаныс жүйесі

Тотығу стрессі – ағзадағы прооксиданттар мен антиоксидантты жүйе арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуы нәтижесінде реактивті оттегі түрлерінің (ROS) шамадан тыс түзілуімен сипатталатын процесс. ROS қатарына супероксид анион-радикалы ($O_2^{\bullet-}$), гидроксил радикалы ($\bullet OH$), сутек асқын тотығы (H_2O_2) және синглетті оттегі (1O_2) жатады [133]. Реактивті оттегі түрлері негізінен митохондриялық тыныс алу тізбегінде түзіледі. Сонымен қатар олардың пайда болуына NADPH-оксидаза және ксантинооксидаза сияқты ферменттік жүйелер де қатысады. Ультракүлгін сәулелену, иондаушы радиация және кейбір химиялық заттар ROS түзілуін күшейтуі мүмкін [134].

Тотығу стрессі жасушалық құрылымдардың зақымдануына әкеледі. Липидтердің асқын тотығуы жасуша мембраналарының тұтастығын бұзып, олардың өткізгіштігін арттырады. Ақуыздардың тотығуы ферменттік белсенділіктің төмендеуіне әсер етсе, ДНҚ зақымдануы мутациялық өзгерістердің пайда болуына себеп болуы мүмкін. Аталған процестер қартаюмен, жүрек-қан тамыр, онкологиялық және нейродегенеративті аурулардың дамуымен байланысты [135]. Тотығу стрессінің даму механизмі мен антиоксидантты қорғаныс жүйесінің өзара байланысы 13-суретте берілген.



Сурет 13 - Тотығу стрессі мен антиоксидантты қорғаныс жүйесінің өзара байланысы

Ағзада тотығу стрессінің зиянды әсеріне қарсы көпдеңгейлі антиоксидантты қорғаныс жүйесі қалыптасқан. Бұл жүйе ферменттік және ферменттік емес компоненттерден тұрады. Ферменттік антиоксиданттарға SOD, CAT және GPx жатады. Олар реактивті оттегі түрлерін бейтараптандыру арқылы жасушаларды зақымданудан қорғайды. Ал ферменттік емес антиоксиданттарға аскорбин қышқылы, токоферолдар, глутатион, каротиноидтар және полифенолдар кіреді. Бұл қосылыстар бос радикалдарды тікелей байланыстырып, тотығу процестерін тежейді [136].

Қазақстандық және шетелдік зерттеулерде табиғи қосылыстардың антиоксидантты қасиеттеріне үлкен көңіл бөлінуде. Әсіресе өсімдік текті биологиялық белсенді заттардың, соның ішінде фитоэкдистероидтардың, антиоксидантты потенциалы кеңінен зерттелген. Олардың бос радикалдарды бейтараптандыруға, липидтердің асқын тотығуын тежеуге және жасушаларды тотығу зақымдануынан қорғауға қабілетті екені көрсетілген [118]. Сонымен қатар табиғи қосылыстар химиясы мен олардың биологиялық белсенділігін зерттеу бағыттары қазіргі кезде белсенді дамып келеді. Бұл жұмыстар табиғи өнімдердің фармакологиялық маңызын арттыруға және тиімді антиоксидантты қосылыстарды іздеуге мүмкіндік береді [137].

Осыған байланысты экдистероидтар мен олардың туындыларының антиоксидантты белсенділігін зерттеу фармацевтикалық химиядағы маңызды бағыттардың бірі болып саналады. Әсіресе 2-дезоксизекдистероидның ацилденген туындыларын зерттеу олардың құрылым мен белсенділік арасындағы байланысын анықтауға мүмкіндік береді. Антиоксидантты белсенділікті бағалауда кең қолданылатын әдістердің қатарына темір иондарын тотықсыздандыруға негізделген FRAP әдісі және тұрақты DPPH радикалын тежеуге арналған спектрофотометриялық әдіс жатады [118,138].

1.5 Экдистероидтарды алу, анықтау және биологиялық белсенділігін бағалау әдістері

1.5.1 Экдистероидтарды өсімдік шикізатынан алу әдістері

Экдистероидтар – стероидты табиғаттағы полигидроксилденген биологиялық белсенді қосылыстар. Олардың молекулалық құрылымында көптеген гидроксил топтарының болуы полярлығын арттырып, биологиялық жүйелерде жақсы еруіне әсер етеді. Осы ерекшеліктеріне байланысты экдистероидтар әртүрлі биохимиялық және физиологиялық процестерге қатысып, жасушалық сигналдық механизмдерге ықпал етеді [15]. Өсімдік құрамындағы экдистероидтарды бөліп алу көбіне экстракциялық әдістер арқылы жүзеге асырылады. Зерттеу барысында пайдаланылатын өсімдік материалы алдын ала кептіріліп, кейін механикалық жолмен ұсақталады. Бұл шикізаттың беттік ауданын ұлғайтып, мақсатты қосылыстардың еріткішке өтуін жеңілдетеді. Экстракциялау кезінде негізінен метанол, этанол және су-спирт қоспалары сияқты полярлы органикалық еріткіштер қолданылады, себебі олар экдистероидтардың химиялық табиғатына сәйкес келеді. Кейбір зерттеулерде экстракция тиімділігін арттыру үшін Сокслет аппаратындағы үздіксіз экстракция

немесе ультрадыбыстық өңдеу әдістері пайдаланылады. Ультрадыбыстық өңдеу өсімдік жасушалары қабырғаларының бұзылуына және жасушаішілік метаболиттердің еріткішке жылдам өтуіне ықпал етеді. Нәтижесінде биологиялық белсенді қосылыстардың шығымы артады [139].

Экстракция нәтижесінде алынған шикі экстрактілердің құрамында әртүрлі метаболиттер болатындықтан, оларды қосымша тазарту және фракциялау қажет. Бұл мақсатта колонкалық хроматография, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) және жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ) кең қолданылады. Мұндай әдістер күрделі өсімдік экстрактілерінен жеке экдистероидтарды бөліп алуға және жоғары тазалықтағы үлгілер алуға мүмкіндік береді [140]. Өсімдік шикізатынан экдистероидтарды бөліп алу және оларды хроматографиялық әдістермен тазарту кезеңдері 14-суретте берілген.



Сурет 14 - Өсімдік шикізатынан фитоэкдистероидтарды бөліп алу және тазарту схемасы

1.5.2 Экдистероидтарды анықтау және талдау әдістері

Қазіргі уақытта экдистероидтарды сапалық және сандық анықтауда ең жиі қолданылатын аналитикалық әдістердің бірі – жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ). Бұл әдіс күрделі биологиялық қоспалар құрамындағы қосылыстарды ажыратып, олардың концентрациясын дәл анықтауға мүмкіндік береді. Зерттеу барысында хроматографиялық талдау диодты матрицалық

детектором жабдықталған Shimadzu LC-20AD жүйесінде жүргізілді. Бөліну процесі Perfect Sil Target ODS-3 (4,6 × 250 мм, 5 мкм) колонкасында жүзеге асырылды. Хроматографиялық компоненттерді сәйкестендіру ұсталу уақыты мен УК-спектр максимумдарын стандартты үлгілердің көрсеткіштерімен салыстыру арқылы жүргізілді [141].

Аналитикалық зерттеулерде тазалығы $\geq 95\%$ болатын Sigma-Aldrich және Lachema компанияларының стандартты үлгілері пайдаланылады. Бұл стандарттар анықталатын қосылыстарды сенімді идентификациялауға мүмкіндік береді. Экдистероидтардың құрылымдық ерекшеліктерін нақтылау үшін масс-спектрометрия (МС) және ядролық магниттік резонанс (ЯМР) спектроскопиясы сияқты заманауи әдістер қолданылады. Аталған тәсілдер молекулалардың массасын, фрагментациялық үлгілерін және кеңістіктік құрылымын анықтауға мүмкіндік береді [49].

Өсімдік шикізатынан алынған экстрактілерді ЖТСХ жүйесінде талдау барысында бірнеше экдистероидтық компоненттер анықталған. Мысалы, *Microsorium membranifolium* (жарғақ жапырақты қырыққұлақ) жапырақтарының экстрактісінде келесі қосылыстар табылған:

- 20E – 1%
- экдизон (E) – 0,9%
- 2-дезоксид-20E – 3%
- 2-дезоксидэкдизон – 1,6%

Бұл өсімдік үлгісінде ЭД-дың жалпы мөлшері құрғақ массаға шаққанда шамамен 0,65%-ды құрайды, бұл көрсеткіш көптеген өсімдік түрлерінен салыстырмалы түрде жоғары болып есептеледі [17].

Қазіргі уақытта ЭД-ды талдауда сұйықтық хроматографиясы-масс-спектрометрия (LC-MS) және ультра жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (UHPLC) сияқты жетілдірілген аналитикалық технологиялар да қолданылады. Бұл әдістер күрделі өсімдік экстрактілеріндегі биологиялық белсенді қосылыстарды жоғары сезімталдықпен және дәлдікпен анықтауға мүмкіндік береді [142]. Сонымен қатар ЭД-дың өсімдіктерде таралуын алдын ала болжау мақсатында хемосистематикалық скрининг әдістері қолданылады. Володин және әріптестері ұсынған тәсілде *Drosophila melanogaster* (жеміс шыбыны) жасуша мәдениеттерінде гормон тәрізді әсерді анықтауға арналған биотест, радиоиммундық талдау және ЖТСХ әдістері бірге қолданылған [143]. Бұл тәсіл *Rhaponticum*, *Serratula*, *Silene* және *Chenopodium* туыстарына жататын өсімдіктерде экдистероидтардың болуы мүмкін екенін алдын ала бағалауға мүмкіндік береді.

1.5.3 Экдистероидтардың биологиялық белсенділігін бағалау әдістері

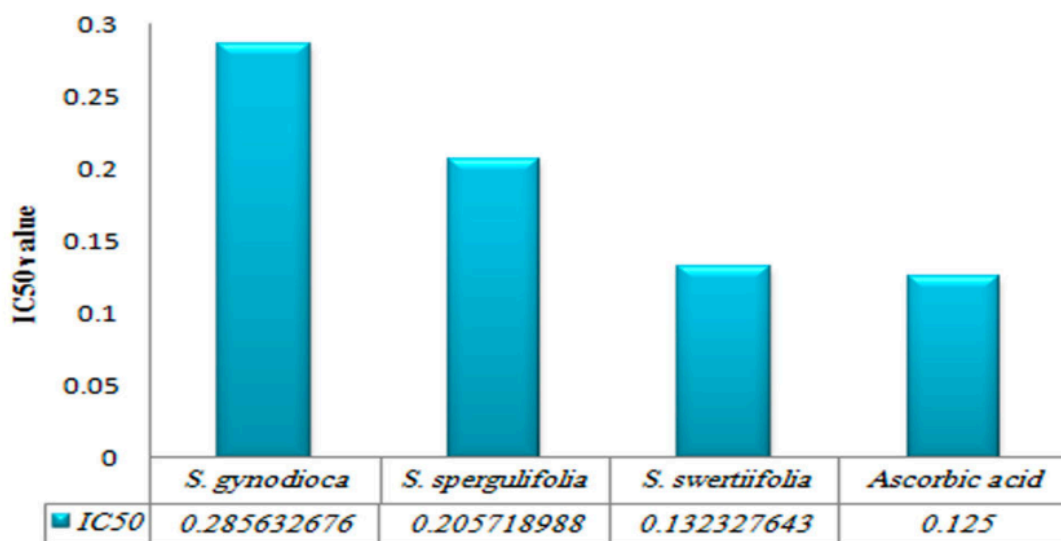
Фитоэкдистероидтардың биологиялық белсенділігін зерттеуде әртүрлі *in vitro* және *in vivo* тест-жүйелер қолданылады. Бұл әдістер зерттелетін қосылыстардың фармакологиялық потенциалын, антиоксидантты қасиеттерін және жасушалық деңгейдегі әсерін бағалауға мүмкіндік береді. Антиоксидантты белсенділікті анықтауда кең таралған әдістердің бірі – DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) тесті. Әдіс еркін радикалдарды бейтараптандыру принципіне

негізделген және антирадикалды белсенділікті спектрофотометриялық жолмен жылдам бағалауға мүмкіндік береді. Реакция барысында DPPH радикалы антиоксидант молекулаларымен әрекеттесіп, ерітіндінің түсі өзгереді және жұтылу максимумы төмендейді. Өлшеу нәтижелері көбіне 515 нм толқын ұзындығында тіркеледі [144].

DPPH тестінен бөлек антиоксидантты қасиеттерді бағалауда ABTS [2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфон)] радикалдарын бейтараптандыру әдісі, металл иондарын хелаттау сынағы және β -каротин/линол қышқылы жүйесі де қолданылады. Бұл тест-жүйелер биологиялық белсенді қосылыстардың тотығу стрессіне қарсы әсерін кешенді бағалауға мүмкіндік береді [145].

Silene (шайыршөп) туысына жататын өсімдіктердің антиоксидантты белсенділігі бірқатар зерттеулерде қарастырылған. Мысалы, *S. gynodioca* (гинодиекалық шайыршөп), *S. spergulifolia* (таранжапырақты шайыршөп) және *S. swertiifolia* (сверцевидті шайыршөп) түрлерінің метанолды экстрактілері бірнеше антиоксидантты тест-жүйелер арқылы зерттелген. Зерттеу нәтижелері бойынша *S. swertiifolia* экстрактісінде фенолдық қосылыстар мен флавоноидтардың мөлшері жоғары болған және антиоксидантты белсенділігі де айқынырақ байқалған [146]. DPPH радикалдарын бейтараптандыру қабілеті бойынша *S. swertiifolia* және *S. spergulifolia* экстрактілері аскорбин қышқылына жақын белсенділік көрсеткен. Жартылай тежегіш концентрация (IC50) мәндері бойынша антирадикалды белсенділік келесі қатарда төмендейді:

аскорбин қышқылы (IC50 = 0,125 мг/мл) > *S. swertiifolia* (IC50 = 0,132 мг/мл) > *S. spergulifolia* (IC50 = 0,205 мг/мл) > *S. gynodioca* (IC50 = 0,285 мг/мл) (15-сурет).



Сурет 15 - *Silene* туысы өсімдіктері экстрактілерінің антиоксидантты белсенділігін салыстыру (IC50)

Басқа зерттеулерде *S. vulgaris* (кәдімгі шайыршөп) өсімдігінің су-спиртті экстракты *in vitro* жағдайда зерттелген. Нәтижесінде антиоксидантты белсенділік пен полифенолдардың жалпы мөлшері арасында айқын корреляция байқалған (67,5 мг/г) [147]. Сонымен қатар *S. alba subsp. divaricata* (ақ шайыршөп,

жайылмалы түрше) жапырақтарының темір иондарын хелаттау, сондай-ақ DPPH және ABTS радикалдарын бейтараптандыру қабілетінің жоғары екені көрсетілген [148].

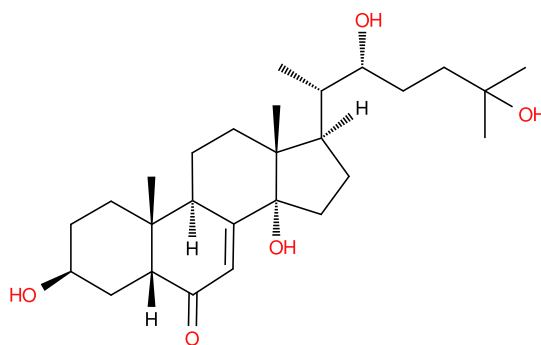
Экдистероидтардың құрылымдық модификациясы олардың биологиялық белсенділігін арттыру мақсатында зерттелуде. Мысалы, 2-дезоксизекдизонның гексаэтилтриамидофосфитпен (ГЭТАФ) региоселективті реакциясы абсолютті бензолда 60°C температурада 48 сағат жүргізілген. Сонымен қатар гидроксилламин гидрохлоридімен әрекеттесу нәтижесінде 72 сағат ішінде кетоксим туындылары алынған. Нәтижесінде фосфор және азот құрамды туындылар сәйкесінше 92% және 74% шығыммен синтезделген [43].

Қазіргі уақытта экдистерон, 2-дезоксизекдизон және 2-дезоксизекдистерон *Silene fruticulosa* (бұташықты шайыршөп) өсімдігінен жоғары шығыммен бөлініп алынған. Бұл қосылыстардың молекулалық параметрлері тығыздық функционалы теориясы аясында B3LYP гибриді функционалын пайдалану арқылы (DFT/B3LYP) есептеліп, кванттық-химиялық сипаттамалары салыстырылған [43].

Стероидты қосылыстардың ықтимал фармакологиялық белсенділігін болжауда PASS online (Prediction of Activity Spectra for Substances) компьютерлік бағдарламасы қолданылады [149]. Бұл жүйе химиялық құрылымдардың кең дерекқорларын талдау арқылы қосылыстардың ықтимал биологиялық белсенділік спектрін болжауға мүмкіндік береді. Бағдарламаның болжам дәлдігі шамамен 94% деп бағаланады [150,151].

1.6 2-дезоксизекдизонның құрылымы мен ерекшеліктері

2-дезоксизекдизон - ЭД қатарына жататын табиғи стероидты қосылыс болып табылады және оның басты құрылымдық өзгешелігі молекуланың C-2 позициясында гидроксил тобының болмауымен сипатталады. Мұндай құрылымдық ерекшелік қосылыстың физика-химиялық қасиеттеріне әсер етеді: молекуланың полярлылығы төмендейді, сутектік байланыстар түзу қабілеті әлсірейді және электрондық тығыздықтың қайта бөлінуі жүреді. Соның нәтижесінде 2-дезоксизекдизон классикалық экдистероидтардан, соның ішінде экдизон мен 20-гидроксизекдизоннан, конформациялық ұйымдасу ерекшеліктері бойынша айырмашылық көрсетеді [95]. 2-дезоксизекдизон молекуласының химиялық құрылымы 16-суретте берілген.



Сурет 16 - 2-ДЕ молекуласының химиялық құрылымы

2-ДЕ-ның молекулалық формуласы $C_{27}H_{44}O_6$, ал молекулалық массасы шамамен 464,6 Да құрайды. Құрылымында полярлы гидроксил топтарының санының азаюына байланысты оның липофильділік көрсеткіші ($\log P$) классикалық ЭД-ға қарағанда жоғары болады. Бұл қасиет оның биологиялық мембраналар арқылы өту қабілетіне және фармакокинетикалық ерекшеліктеріне ықпал етеді [4,5].

Бұл қосылыстың стереохимиялық конфигурациясы (3 β ,5 β ,22R) қатаң және кеңістікте тұрақты стероидты қаңқаның қалыптасуына ықпал етеді. Құрылымындағы Δ^7 -қос байланыс пен 6-кето функционалдық топ молекула ішіндегі электрондық таралу заңдылықтарын анықтайтын негізгі элементтер болып табылады және оның химиялық реакциялық қабілетіне тікелей әсер етеді. Кванттық-химиялық модельдеу (DFT/B3LYP деңгейінде) нәтижелері 2-дезоксизекдизонның орбитальдық құрылымы мен электрондық сипаттамалары дәстүрлі экдистероидтардан айырмашылық көрсететінін анықтаған [43,118]. Бұл оның реакциялық қасиеттерінің өзгеше болуын түсіндіреді.

20-гидроксизекдизонмен салыстырғанда 2-дезоксизекдизонның полярлығы төмен және экдизон рецепторына (EcR) аффинділігі әлсіздеу. Соның нәтижесінде оның гормондық белсенділігі салыстырмалы түрде төмен болады. Сонымен қатар C-2 позициясындағы гидроксил тобының болмауы молекулааралық өзара әрекеттесу сипатын өзгертіп, биологиялық әсерінің ерекшеліктеріне ықпал етеді [152].

Silene (шайыршөп) туысына жататын өсімдіктерге жүргізілген фитохимиялық зерттеулер барысында 2-дезоксизекдизон мен оған құрылымы ұқсас қосылыстар анықталған. LC-MS/MS (сұйықтық хроматографиясы–тандемді масс-спектрометрия) және ЯМР спектроскопиясы нәтижелері бұл метаболиттердің *Silene wallichiana* (Валлич шайыршөбі), *S. cretacea* (борлы шайыршөп) және басқа түрлер құрамында кездесетінін көрсеткен [94].

2-ДЕ-ның құрылымы спектроскопиялық әдістер арқылы жан-жақты сипатталған. МС талдауда $[M+H]^+$ ионына сәйкес негізгі сигнал байқалады, ал ЯМР спектрлерінде C-2 позициясында гидроксил тобының болмауы белгілі бір химиялық ығысу ерекшеліктерімен көрінеді. 1H және ^{13}C ЯМР деректері стероидты қаңқаның сақталғанын және функционалдық топтардың кеңістікте орналасуын растайды [153,154].

Жәндіктердегі экдистероидтардың биосинтезі көпсатылы ферментативтік процестерден тұрады. Бұл жүйеде 2-дезоксизекдизон аралық метаболиттердің бірі болып саналады. Биосинтездің ерте кезеңдерінде жүретін тотығу мен гидроксилдену реакциялары нәтижесінде оның түзілуі осы қосылыстың метаболизмдік каскадтағы орнын көрсетеді [155,156]. Сонымен қатар *Zophobas atratus* (алып ұн құрты) дернәсілдерінің гемолимфасында 2-дезоксизекдизонның анықталуы оның экдистероидтық сигналдық жүйеге қатысатынын дәлелдейді [157]. Бұл қосылыстың экдизон рецепторы (EcR) мен ультраспиракл ақуызынан (USP) тұратын рецепторлық кешенмен өзара әрекеттесу қабілеті 20-гидроксизекдизонға қарағанда төмен болғанымен, оның биологиялық прекурсор ретіндегі маңызы сақталады [158].

Өсімдіктер арасында 2-дезоксизекдизон сирек кездесетін фитоэкистероидтардың бірі болып табылады. Оның *Silene cretacea* (борлы шайыршөп) және *Silene praemixta* (аралас шайыршөп) өсімдіктерінен бөлініп алынуы ЯМР және МС әдістері арқылы дәлелденген [159]. Салыстырмалы фитохимиялық зерттеулер бұл қосылыстың көбіне *Silene* туысының кейбір өкілдерінде кездесетінін, ал басқа тұқымдастарда сирек анықталатынын көрсеткен. Мұндай ерекшелік экистероидтардың биосинтез жолдарының филогенетикалық айырмашылықтарымен байланысты болуы мүмкін [119].

Қазіргі зерттеулерде фитоэкистероидтардың экологиялық қызметіне де назар аударылуда. Осы тұрғыдан 2-дезоксизекдизон өсімдіктердің жәндіктерге қарсы химиялық қорғаныс жүйесінде маңызды рөл атқарады деп есептеледі. Мұндай қосылыстар фитофаг жәндіктердің өсуі мен дамуын тежеп, олардың гормондық реттелу жүйесіне әсер етеді [160]. Сонымен қатар 2-дезоксизекдизонды тек биосинтездік аралық қосылыс ретінде ғана емес, өсімдік пен жәндік арасындағы өзара әрекеттесуге қатысатын маңызды фактор ретінде де қарастыруға болады. Бұл оның экистероидтық жүйелерді зерттеуде модельдік қосылыс ретінде қолданылуын түсіндіреді [161].

Осылайша, 2-дезоксизекдизон құрылымының ерекшеліктері оның физика-химиялық қасиеттеріне, биологиялық белсенділігіне және рецепторлармен өзара әрекеттесуіне әсер етеді. Осы қасиеттеріне байланысты ол экистероидтардың құрылым-қызмет байланысын зерттеуде маңызды модельдік қосылыс ретінде қарастырылады.

Әдебиеттік шолу бөлімінің тұжырымдамасы

Жүргізілген әдебиеттік талдау экистероидтардың табиғаты, химиялық құрылымы, таралуы және биологиялық белсенділігі кең көлемде зерттелгенін көрсетті. Экистероидтар полигидроксилденген стероидты қосылыстарға жатады және буынаяқтылар организмінде гормондық реттеуші қызмет атқарады. Олар өсу, даму және метаморфоз процестеріне қатысады. Сонымен қатар бұл қосылыстардың өсімдіктер әлемінде кездесетін аналогтары фитоэкистероидтар деп аталады және өсімдіктердің қорғаныш жүйесінде маңызды қызмет атқарады.

Әдеби мәліметтер фитоэкистероидтардың биологиялық белсенділігінің кең спектрін көрсетеді. Оларға адаптогендік, анаболикалық, антиоксидантты, антидиабеттік, қабынуға қарсы, иммуномодуляторлық және ісікке қарсы әсерлер тән. Төмен уыттылығы мен кең терапиялық диапазоны бұл қосылыстардың фармакологиялық тұрғыдан перспективті екенін көрсетеді.

Фитоэкистероидтардың өсімдіктерде таралуы әртүрлі таксономиялық топтарда біркелкі емес. Әсіресе Caryophyllaceae тұқымдасына жататын *Silene* туысы экистероидтардың маңызды табиғи көздерінің бірі болып саналады. Бұл өсімдіктерден көптеген жаңа экистероидтар бөлініп алынып, олардың құрылымы ЖТСХ, ЯМР және МС сияқты заманауи аналитикалық әдістер арқылы дәлелденген. Экистероидтарды бөліп алу мен тазартуда экстракциялық және хроматографиялық әдістер кең қолданылады. Ал биологиялық белсенділікті бағалауда DPPH, ABTS және басқа тест-жүйелер пайдаланылады.

Тотығу стрессі мен антиоксидантты қорғаныс жүйесіне қатысты мәліметтер фитоэкистероидтардың антиоксидантты қасиеттерінің маңызды екенін көрсетеді. Бұл қосылыстар реактивті оттегі түрлерін бейтараптандырып, жасушаларды тотығу зақымдануынан қорғай алады.

Экистероидтардың құрылым-қызмет байланысын зерттеу олардың биологиялық белсенділігін түсіну үшін маңызды бағыттардың бірі болып табылады. Осы тұрғыдан 2-дезоксидизон ерекше қызығушылық тудырады. Оның құрылымындағы С-2 позициясында гидроксил тобының болмауы молекуланың физика-химиялық қасиеттеріне, рецепторлармен өзара әрекеттесуіне және биологиялық белсенділігіне әсер етеді. Бұл оны модельдік қосылыс ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Осылайша, әдебиеттік деректерді талдау экистероидтар мен олардың туындыларының биологиялық белсенділігін, құрылымдық ерекшеліктерін және фармакологиялық потенциалын зерттеу қазіргі фармацевтикалық химиядағы маңызды бағыттардың бірі екенін көрсетеді. Бұл жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеуге және оларды медициналық практикада қолдану мүмкіндіктерін кеңейтуге негіз болады.

2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

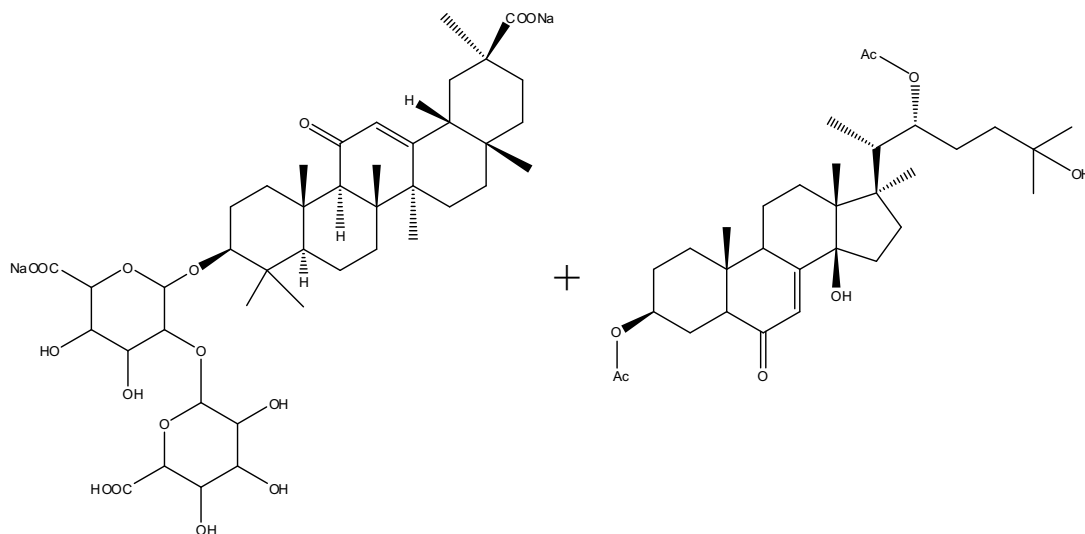
Магистрлік диссертациялық зерттеу барысында қолданылған материалдар мен әдістер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы мен Еуразиялық экономикалық одақ фармакопеясының талаптарына сәйкес пайдаланылды.

2.1 Зерттеу материалдары

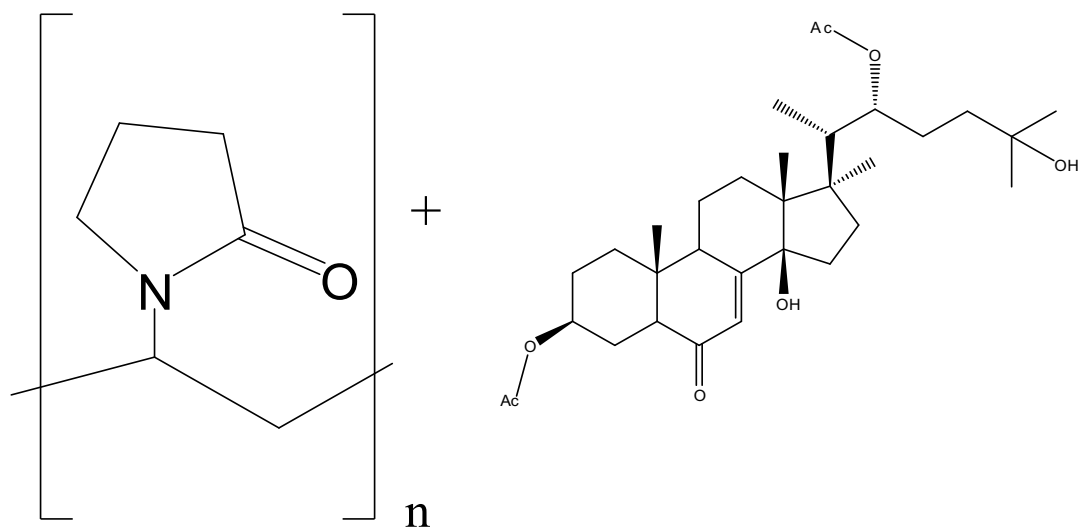
Зерттеу жұмысы Қарағанды қаласындағы «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі базасында жүргізілді. Жұмыс ғылыми консультант, х.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі Б.И. Тулеуовтың жетекшілігімен жүзеге асырылған ғылыми ынтымақтастық туралы меморандум шеңберінде орындалды. Зерттеу нысаны ретінде *Silene* L. туысына жататын *Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex Spreng. (волждық шайыршөп) өсімдігінің жерүсті бөлігі алынды. Өсімдік шикізаты 2025 жылы Қарағанды облысының Қызылқайың ауылы маңында гүлдеу кезеңінде жиналды. Өсімдіктің түрлік сәйкестігін анықтау б.ғ.д., профессор, Кузбасс ботаникалық бағының (ИЭЧ СО РАН, Кемерово) директоры А.Н. Куприяновтың және «Фитохимия» АҚ ботаника мен биотехнология зертханасы қызметкерлерінің қатысуымен жүргізілді. Гербарий үлгілері «Фитохимия» АҚ гербарий қорында сақталады.

Аталған өсімдіктен бөлініп алынған 2-дезоксизекдизон және оның екі туындысы *in vitro* зерттеулерде пайдаланылды. Зерттеуге келесі қосылыстар енгізілді (17-сурет):

- глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізінде алынған механокомпозит (А);
- поливинилпирролидон және ацетат туындысы негізінде алынған 2-дезоксизекдизонның механикалық кешені (Ә).



А



Ә

Сурет 17 - Зерттелген қосылыстардың құрылымдық формулалары: А және Ә

Silene wolgensis (Hornem.) Bess. ex Spreng. (волждық шайыршөп) – екіжылдық шөптесін өсімдік. Сабағы тік, көбіне дара, кейде бірнешеу болып өседі. Өсімдіктің биіктігі жапырақтарымен бірге шамамен 50–90 см-ге жетеді. Төменгі жапырақтары түкті, ал жоғарғы бөлігіндегі жапырақтары жалаңаш немесе сәл жабысқақ болады. Төменгі жапырақтарының пішіні жалпақ найза тәрізді, ұзындығы 10 см-ге дейін, ені 0,5–8 мм аралығында. Сабақ жапырақтары жіңішке найза тәрізді келеді. Гүлдері жіңішке гүлсағақтарда орналасып, кең сыпыртқы тәрізді гүлшоғына жиналады. Тостағаншасы қоңырау пішінді (2,5–3,5 мм), ал күлтелері ақ түсті және тостағаншадан шамамен 1,5 есе ұзын болады. Жемісі – жалпақ жұмыртқа тәрізді қауашақ (4–6 мм). Өсімдік мамыр мен тамыз айлары аралығында гүлдейді (18-сурет) [162].



Сурет 18 - *Silene wolgensis* өсімдігінің сыртқы белгілері

2.2 Зерттеу әдістері

Диссертациялық жұмыс барысында зерттелетін қосылыстардың антиоксидантты және антирадикалды белсенділігі бірнеше аналитикалық әдіс арқылы бағаланды. Зерттеуде темір (III) иондарын тотықсыздандыру қабілетіне негізделген FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) әдісі және 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) тұрақты радикалын бейтараптандыруға арналған спектрофотометриялық әдіс қолданылды.

2.3 Экдистероид туындыларын синтездеу және бөліп алу тәсілдері

Экдистероидтарды бөліп алу үшін *Silene wolgensis* өсімдігінің ұнтақталған ауа-құрғақ жерүсті бөлігі (2 кг) пайдаланылды. Шикізат 96,2% этил спиртімен төрт мәрте мацерация әдісі арқылы экстракцияланды. Әр мацерация циклі үш рет қайталанып жүргізілді. Алынған экстракттардың орташа массасы шамамен 115 г болды. Хлороформ қалдықтарын жою мақсатында экстракттар ыстық этанолмен өңделіп, кейін петролей эфирімен тазартылды. Одан әрі үлгілер изобутанол арқылы қайта экстракциядан өткізілді.

Зерттеу нәтижесінде шамамен 55 г сироп тәрізді масса алынды. Кейін ол жұқа қабатты хроматография әдісімен фракцияларға бөлінді [элюент жүйелері: хлороформ–спирт (30:1) — 1–22 фракциялар; хлороформ–спирт (5:1) — 23–50 фракциялар]. Алғашқы фракциялардан 2-дезоксiekдизон бөлініп алынып, этилацетатта қайта кристалдандырылды. 23–50 фракцияларды талдау барысында 3,0 г мөлшерінде экдистерон (минорлы компонент) және тазалығы 98,2% болатын 1,5 г 2-дезоксiekдизон алынды. Қосылыстардың шығымы сәйкесінше 0,15% және 0,075% құрады.

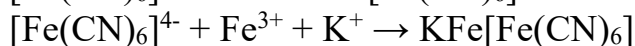
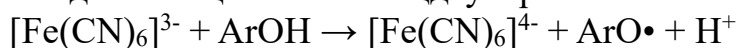
Бөлініп алынған заттардың физика-химиялық көрсеткіштері анықталды. Балқу температурасы 207–209°C аралығында болды (этилацетат–метанол жүйесі). Меншікті айналу бұрышы $[\alpha]_{D20} = 66,0$ ($c = 1,0$; MeOH). ИҚ-спектрінде 3320 см^{-1} аймағында гидроксил тобының (OH), 2950 см^{-1} кезінде метилен топтарының ($-\text{CH}_2-$), ал 1650 см^{-1} маңында карбонил тобының ($\text{C}=\text{O}$) сіңіру жолақтары байқалды. Сонымен қатар 1450, 1200, 1080 және 880 см^{-1} аймақтарында қосымша сигналдар тіркелді. УК-спектрінде этанол ерітіндісінде λ_{max} 244 нм ($\lg \epsilon = 4,10$) мәні анықталды.

2-дезоксiekдизонның ацилденген туындыларын алу үшін бастапқы қосылыс сірке ангидридімен (реагенттердің қатынасы 1:100) сусыз пиридин ортасында 40°C температурада 3 сағат өңделді. Реакция нәтижесінде түзілген өнімдер алюминий оксидінде жүргізілген флеш-хроматография әдісімен бөлінді. Қозғалмалы фаза ретінде 8,5:1,5 қатынастағы еріткіштер қоспасы пайдаланылды [163]. Сонымен қатар ацилденген туындыларды синтездеу мақсатында 2-дезоксiekдизон абсолютті этанолдағы гидроксиламин гидрохлоридімен стехиометриялық қатынаста әрекеттестірілді. Түзілген кристалдық өнімдер Шотт воронкасы арқылы сүзгіден өткізіліп, хлороформмен жуылды және вакуумда кептірілді [164].

2.4 FRAP әдісі арқылы антиоксидантты белсенділікті бағалау

Зерттелетін қосылыстардың темір иондарын тотықсыздандыру қабілеті FRAP әдісімен бағаланды. Әдіс Fe^{3+} иондарының Fe^{2+} иондарына дейін тотықсыздану реакциясына негізделген. Тотықсыздандырғыш қасиетке ие заттардың қатысуымен калий гексацианоферраты (III) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ қалпына келіп, $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ қосылысына айналады. Кейін бұл қосылыс Fe^{3+} иондарымен әрекеттесіп, көк түсті кешен – $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ түзеді.

FRAP әдісінде индикаторлық жүйе ретінде $\text{Fe}^{3+}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ жұбы қолданылды. Реакция келесі теңдеулермен сипатталады:



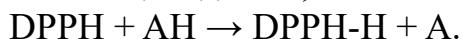
Түзілген кешеннің оптикалық тығыздығы $\lambda = 700$ нм толқын ұзындығында АҚШ-та өндірілген *Agilent Cary 60* спектрофотометрі арқылы өлшенді.

Зерттелетін үлгілер 0–1 мг/мл концентрациялық диапазонда дайындалды. Әрбір 1 мл сынамаға 2,5 мл фосфатты буфер ерітіндісі (0,2 М, рН 6,6) және 2,5 мл 1% калий гексацианоферраты (III) қосылды. Қоспа 50°C температурада 25 минут инкубацияланды. Реакцияны тоқтату үшін 2,5 мл 10% трихлорсірке қышқылы енгізілді. Кейін қоспа 3000 айн/мин жылдамдықта 3 минут центрифугаланды. Алынған үстіңгі қабаттың 2,5 мл бөлігі 2,5 мл этанолмен және 0,5 мл 0,1% FeCl_3 ерітіндісімен араластырылды.

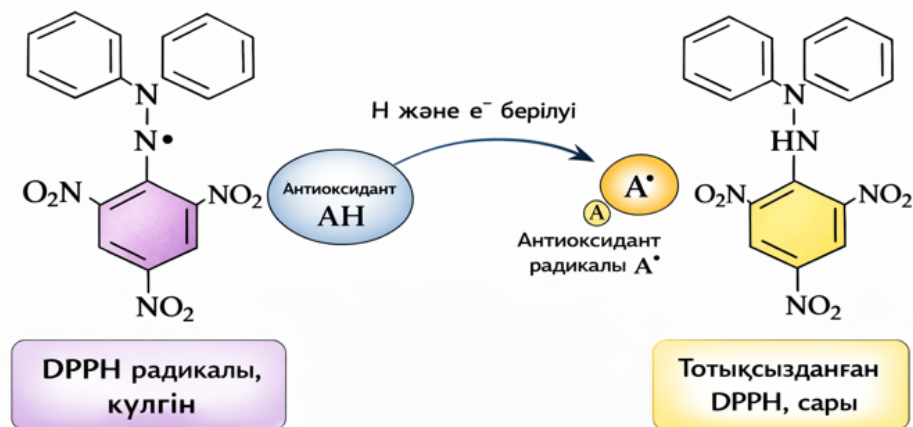
Түзілген кешеннің оптикалық тығыздығы $\lambda = 700$ нм толқын ұзындығында анықталды. Антиоксидантты белсенділікті бағалау кезінде салыстырмалы стандарт ретінде аскорбин қышқылы қолданылды, себебі ол жоғары тотықсыздандырғыш қасиетке ие табиғи қосылыс болып табылады.

2.5 DPPH тесті бойынша антирадикалды белсенділікті анықтау

Антирадикалды белсенділік *in vitro* жағдайда DPPH тұрақты радикалын бейтараптандыру әдісі арқылы бағаланды. Әдіс этанолда ерітілген DPPH радикалының антиоксидантпен әрекеттесуіне негізделген. Реакция нәтижесінде радикал тотықсызданып, келесі өзгеріс жүреді:



Радикалдың тотықсыздануы ерітіндінің күлгін-көк түсінің қарқындылығының төмендеуімен қатар жүреді. Реакция барысы $\lambda = 517$ нм толқын ұзындығында спектрофотометриялық әдіспен бақыланды (19-сурет).



Сурет 19 - DPPH радикалының тотықсыздану механизмі

Зерттелетін үлгінің 0,1 мл аликвотасы (0–1 мг/мл концентрациялық диапазонда) 3 мл көлемдегі 6×10^{-5} М концентрациялы DPPH ерітіндісіне қосылды. Қоспа мұқият араластырылып, жарық түспейтін жерде 30 минут ұсталды. Кейін оптикалық тығыздықтың өзгерісі $\lambda = 517$ нм толқын ұзындығында анықталды.

Стандартты антиоксидант ретінде бутилгидроксианизол (ВНА) пайдаланылды. Антирадикалды белсенділік (АРА, %) төмендегі формула бойынша есептелді:

$$\text{АРА (\%)} = (A_0 - A_t) / A_0 \times 100$$

мұндағы:

A_0 - бақылау үлгісінің оптикалық тығыздығы;

A_t - зерттелетін үлгінің оптикалық тығыздығы

Қолданылған реактивтер мен құрылғылар:

Agilent Cary 60 спектрофотометрі. Зерттеу барысында ерітінділердің оптикалық тығыздығын анықтау үшін ультракүлгін және көрінетін аймақта жұмыс істейтін Agilent Cary 60 спектрофотометрі пайдаланылды. Бұл құрал сұйық үлгілердің жарықты сіңіру қабілетін өлшеуге арналған және химиялық, биохимиялық әрі фармацевтикалық зерттеулерде кең қолданылады.

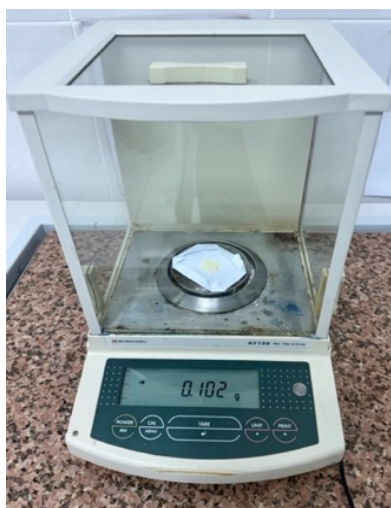
Спектрофотометр бір монохроматорлы оптикалық жүйемен жабдықталған. Дифракциялық тор қажетті толқын ұзындығын дәл таңдауға мүмкіндік береді. Құралда жоғары қарқындылықтағы импульсті жарық көзі қолданылғандықтан, өлшеу кезінде үлгінің немесе кюветаның қызып кетуі байқалмайды. Бұл термолабильді қосылыстарды зерттеуде маңызды артықшылық болып табылады. Өлшеулер кварц және шыны кюветаларда жүргізілді. Үлгі арқылы өткен жарық фотодиодты детектор арқылы тіркеліп, оптикалық тығыздықтың сандық мәндері анықталды. Agilent Cary 60 жоғары сезімталдығымен, тұрақты жұмысымен және нәтижелердің жақсы қайталанғыштығымен сипатталады (20-сурет)



Сурет 20 - Agilent Cary 60 спектрофотометрінің жалпы көрінісі

Аналитикалық таразы (Shimadzu AY120). Зерттелетін үлгілердің массасын дәл өлшеу үшін Shimadzu AY120 аналитикалық таразысы пайдаланылды. Құрылғының өлшеу шегі 120 г, ал дәлдігі $\pm 0,1$ мг (0,0001 г) болды.

Таразы ауа ағындары мен механикалық діріл сияқты сыртқы әсерлерді азайтуға арналған шыны қорғаныш камерасымен жабдықталған. Бұл өлшеу нәтижелерінің дәлдігін арттыруға мүмкіндік береді (21-сурет).



Сурет 21 - Shimadzu AY120 аналитикалық таразысы

Су моншасы-термостат (WB-4MS). Реакциялық қоспаларды қажетті температурада ұстау үшін WB-4MS су моншасы-термостаты қолданылды. Құрылғы үлгілердің біркелкі қыздырылуын қамтамасыз етіп, тәжірибе кезінде температуралық режимді тұрақты сақтауға мүмкіндік береді (22-сурет).



Сурет 22 - WB-4MS су моншасы-термостаты

Зертханалық центрифуга. Реакциялық қоспаларды бөлу және тұнбаны сұйық фазадан ажырату үшін үстелдік зертханалық центрифуга пайдаланылды. Центрифугалау кезінде пайда болатын центрден тепкіш күш қатты бөлшектердің тұнуын жылдамдатып, оларды ерітіндіден тиімді бөлуге жағдай жасайды (23-сурет).



Сурет 23 - Зертханалық центрифуга

3. ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ

3.1 2-дезоксизкдизонның жаңа ацилденген туындыларын зерттеуге дайындау

3.1.1 Ерітінді дайындау кезендері. Технологиялық үдерісті жүргізу алдында зерттеу барысында пайдаланылатын белсенді және қосымша заттар, қажетті реактивтер мен материалдар алдын ала дайындықтан өткізілді.

3.1.2 Бастапқы заттарды алдын ала өндеу. Еріткіш ретінде 96% этил спирті пайдаланылды. Әр зерттелетін заттан аналитикалық таразы арқылы 1,0 г дәл өлшеніп алынып, кейін ерітінділерді дайындауға қолданылды (24-сурет).



Сурет 24 - Зерттелетін үлгілерді дайындау

3.1.3 Ерітінді дайындау тәртібі. Зерттеу барысында әрбір бастапқы заттан 1,0 г үлгі алынып, 100 мл 96% этил спиртіне жұмсақ қыздыру арқылы ерітілді. Барлық ерітінділер бірдей әдістемелік талаптарға сәйкес дайындалды. Үлгілерде кристалдардың қалмауы үшін ерітінділер толық ерігенге дейін мұқият араластырылды. Дайын ерітінділер кейінгі тәжірибелік зерттеулерде қолданылды.

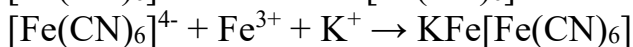
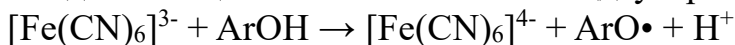
3.2 Синтезделген туындыларының антиоксидантты белсенділігін зерттеу

Зерттелетін үлгілердің темір иондарын тотықсыздандыру қабілеті FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) әдісімен бағаланды. Әдіс Fe^{3+} иондарының антиоксиданттардың әсерінен Fe^{2+} күйіне дейін тотықсыздануына негізделген.

Антиоксидантты белсенділік калий феррицианиді қатысатын тотығу-тотықсыздану жүйесінде анықталды. Зерттелетін заттардың тотықсыздандырғыш қасиеттері нәтижесінде $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ қосылысы $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ түріне өтеді. Түзілген Fe^{2+} иондары темірдің тотыққан формасымен әрекеттесіп, ерітіндіде көк түсті кешен түзеді. Түстің қарқындылығы темір иондарының

тотықсыздану дәрежесіне байланысты өзгеріп, үлгінің антиоксидантты белсенділігін сипаттайды.

FRAP әдісінде индикаторлық жүйе ретінде $\text{Fe}^{3+}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ жұбы қолданылды. Реакция механизмі келесі теңдеулермен сипатталады:



Түзілген кешеннің оптикалық тығыздығы $\lambda = 700$ нм толқын ұзындығында өлшенді.

2-дезоксизакдизон және оның туындыларының биологиялық белсенділігін зерттеу үшін ерітінділер 1:10 масса-көлемдік қатынаста дайындалды: әрбір қосылыстан 1,0 г алынып, 100 мл 96% этил спиртіне ерітілді (А).

Алынған ерітінділер *in vitro* жағдайда FRAP әдісі арқылы зерттелді.

Қажетті ерітінділерді дайындау (Ә)

1. Фосфатты буфер ерітіндісін дайындау үшін натрий гидрофосфаты (Na_2HPO_4) – 2,8 г және натрий дигидрофосфаты (NaH_2PO_4) – 2,4 г жеке-жеке 100 мл дистилденген суда ерітілді. Кейін ерітінділерден тиісінше 18,75 мл және 31,25 мл алынып араластырылды. Нәтижесінде жалпы көлемі 50 мл фосфатты буфер ерітіндісі алынды.

2. Калий гексацианоферраты (III) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ – 1,0 г 100 мл дистилденген суда ерітілді.

3. Трихлорсірке қышқылы (CCl_3COOH) – 10,0 г 100 мл дистилденген суда ерітілді.

4. Темір (III) хлориді (FeCl_3) – 0,1 г 100 мл дистилденген суда ерітілді.

FRAP әдісі бойынша талдау жүргізу тәртібі:

- Зерттелетін үлгілердің ерітінділері 0,25; 0,50; 0,75 және 1,00 мг/мл концентрацияларда дайындалды. Әрбір ерітіндінің көлемі 96% этил спиртімен 1,0 мл-ге дейін жеткізілді. Барлық тәжірибелер үш қайталаумен ($n = 3$) орындалды (Б). Кейін әр үлгіге 0,25 мл фосфатты буфер ерітіндісі қосылды.

- Одан кейін барлық колбаларға 0,25 мл $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ерітіндісі енгізілді (В).

- Реакциялық қоспалар 50°C температурада зертханалық су моншасында 20 минут инкубацияланды (Г).

- Инкубациядан кейін реакцияны тоқтату үшін 0,25 мл 10% трихлорсірке қышқылы ерітіндісі қосылды (Ғ).

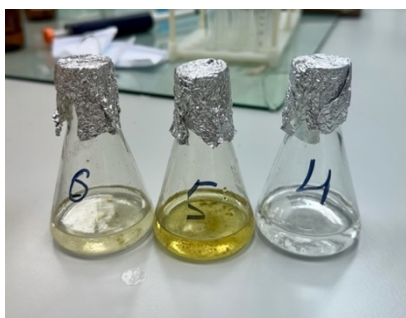
- Қоспалар тұнбаны бөлу мақсатында зертханалық центрифугада 3000 айн/мин жылдамдықта 10 минут центрифугаланды (Д).

- Центрифугалаудан кейін ерітіндінің жоғарғы мөлдір қабатынан 1,0 мл алынып, оған 1,0 мл этил спирті және 0,2 мл 0,1% FeCl_3 ерітіндісі қосылды. Қоспа мұқият араластырылды.

- FeCl_3 ерітіндісін қосқаннан кейін ерітінді қою жасыл түске боялды. Бұл «Берлин көгі» типті кешенді қосылыстың түзілгенін көрсетті (Е).

- Соңғы кезеңде ерітіндінің оптикалық тығыздығы Cary 60 ультракүлгін-көрінетін спектрофотометрінде $\lambda = 700$ нм толқын ұзындығында өлшенді (Ж).

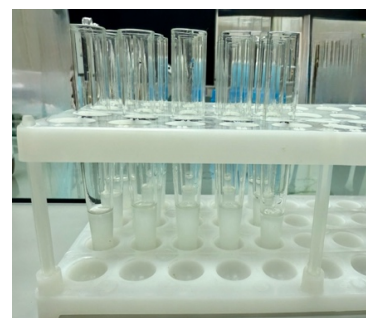
- Үлгілердің антиоксидантты белсенділігі стандартты антиоксидант ретінде алынған аскорбин қышқылымен салыстырылып бағаланды (25-сурет).



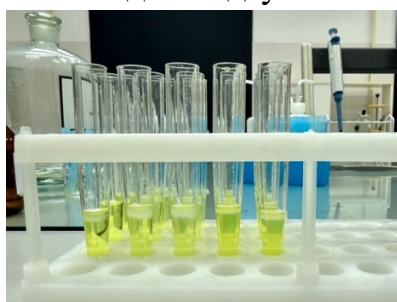
А. Ерітінділерді дайындау



Ә. Реактивтерді әзірлеу



Б. Үлгілерді колбаларға бөлу



В. Буфер ерітіндісі мен $K_3[Fe(CN)_6]$ қосу



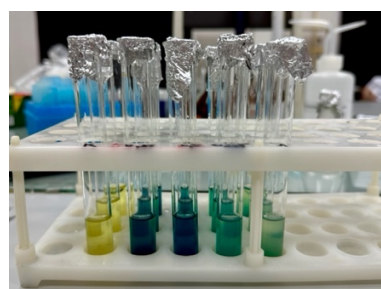
Г. Инкубация кезеңі



Ғ. Трихлорсірке қышқылын енгізу



Д. Центрифугалау кезеңі



Е. $FeCl_3$ ерітіндісін қосқаннан кейінгі көрініс



Ж. Оптикалық тығыздықты өлшеу

Сурет 25 - FRAP талдауының негізгі кезеңдері

Зерттеу нәтижелерін талдау. Тәжірибелік зерттеу нәтижесінде 2-дезоксизекдизонның, оның жаңа ацилденген туындыларының және аскорбин қышқылының антиоксидантты белсенділігі анықталып, салыстырмалы түрде бағаланды. Салыстырмалы стандарт ретінде аскорбин қышқылы қолданылды, себебі ол табиғи антиоксиданттар арасында кеңінен зерттелген қосылыстардың бірі болып есептеледі.

Кесте 3 - FRAP әдісі бойынша 2-ДЕ үлгілерінің оптикалық тығыздық көрсеткіштері (AAE/мл, n=3)

№	0,25	0,5	0,75	1
1	3,3064	3,9231	4,0469	4,1747
2	4,0839	3,5071	3,3727	3,6456
3	3,9915	3,9945	3,1274	3,7816
Орта мән	3,7939	3,8082	3,5157	3,8673

Кесте 4 - Глицирризин қышқылы динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозиттің FRAP әдісімен анықталған оптикалық тығыздық мәндері

№	0,25	0,5	0,75	1
1	3,5758	3,290	3,1702	3,4771
2	3,3057	3,0685	3,9132	3,538
3	3,142	3,3504	3,259	3,3128
Орта мән	3,3413	3,2364	3,4475	3,4429

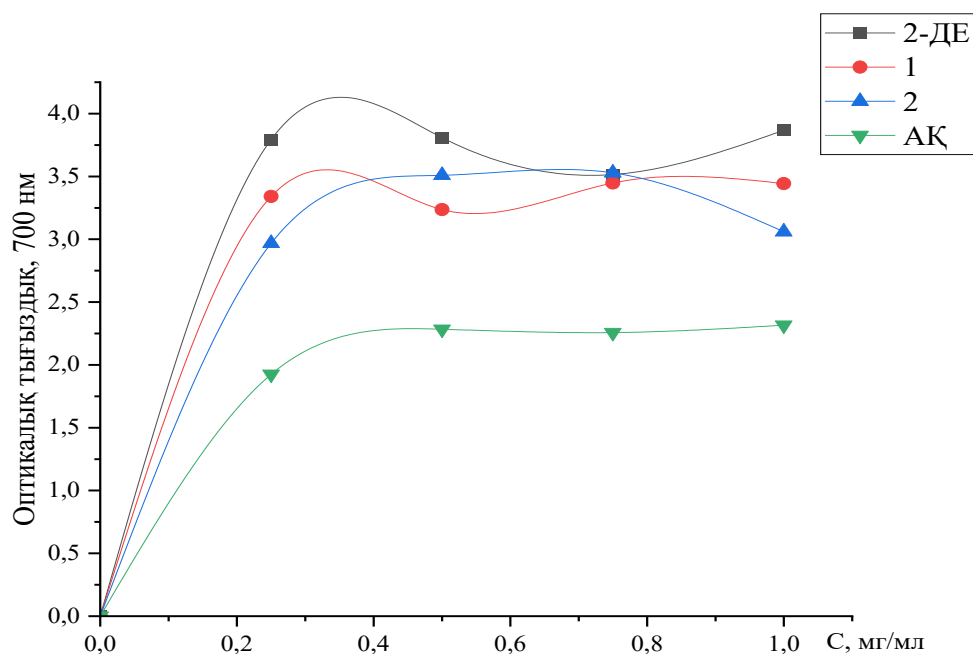
Кесте 5 - Поливинилпирролидон және ацетат туындысы негізіндегі кешеннің FRAP әдісі бойынша оптикалық тығыздық мәндері

№	0,25	0,5	0,75	1
1	2,64	3,7140	3,6238	3,5434
2	3,2956	3,627	3,005	2,731
3	2,9586	3,1872	3,957	2,9012
Орта мән	2,9680	3,5094	3,5289	3,0587

Кесте 6 - Концентрацияға байланысты оптикалық тығыздықтың өзгерістері (AAE/мл, n=3)

№	Атауы	AAE/мл (M±SD)			
		0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	2- дезоксиэкдизон	3,79±0,424	3,80±0,263	3,51±0,476	3,87±0,274
2	Глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит	3,34±0,218	3,23±0,148	3,44±0,405	3,44±0,116

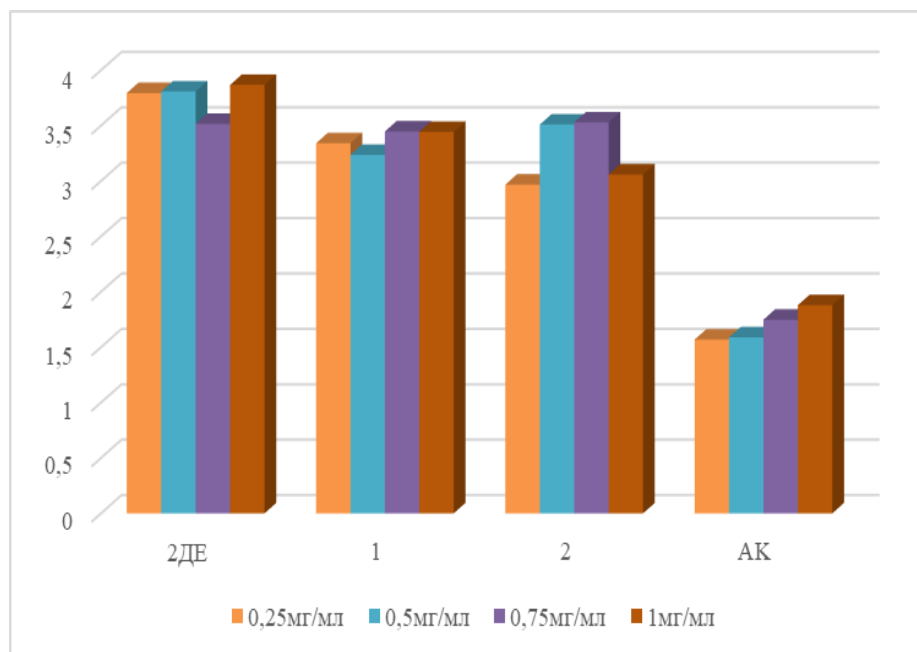
3	Поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен	$2,96 \pm 0,323$	$3,50 \pm 0,282$	$3,50 \pm 0,483$	$3,05 \pm 0,428$
4	Аскорбин қышқылы	$1,925 \pm 0,05$	$2,284 \pm 0,06$	$2,257 \pm 0,06$	$2,316 \pm 0,07$



Сурет 26 - 2-ДЕ және оның туындыларының FRAP әдісі бойынша антиоксидантты белсенділігін салыстыру

26-суреттегі белгілеулер:

- 2-ДЕ;
- 1 - глицирризин қышқылы динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит;
- 2 - поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен;
- АҚ - аскорбин қышқылы.



Сурет 27 - 2-ДЕ және оның туындыларының әртүрлі концентрациялардағы антиоксидантты белсенділігін салыстыру

27-суреттегі белгілеулер:

- 2-ДЕ;
- 1 - глицирризин қышқылы динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит;
- 2 - поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен;
- АҚ - аскорбин қышқылы.

FRAP әдісі бойынша алынған нәтижелер 2-ДЕ және оның ацилденген туындыларының антиоксидантты белсенділігі жоғары екенін көрсетті. Зерттелген концентрациялар аралығында 2-ДЕ ең жоғары ААЕ/мл мәндерімен ерекшеленді (3,51–3,87 ААЕ/мл). Глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит те жоғары белсенділік байқатты (3,23–3,44 ААЕ/мл). Поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешеннің белсенділігі салыстырмалы түрде төмендеу болды (2,96–3,50 ААЕ/мл). Стандарт ретінде алынған аскорбин қышқылының антиоксидантты белсенділігі зерттелген қосылыстарға қарағанда төмен мәндер көрсетті (1,92–2,31 ААЕ/мл). Жалпы, алынған нәтижелер 2-ДЕ мен оның ацилденген туындыларының тотықсыздандырғыш қасиеті жоғары екенін және оларды перспективалы антиоксидантты қосылыстар қатарына жатқызуға болатынын көрсетті. Алынған мәліметтер қосымша А-да ұсынылған зерттеу актісімен расталды.

3.3 Синтезделген қосылыстардың антирадикалды белсенділігін бағалау

Зерттелген қосылыстардың антирадикалды белсенділігі DPPH радикалын бейтараптандыру әдісі арқылы бағаланды. Әдіс зерттелетін заттардың DPPH бос радикалымен әрекеттесу қабілетіне негізделген. Радикал тотықсызданғаннан кейін тұрақты формаға ауысып, ерітіндінің оптикалық тығыздығы төмендейді. Бұл өзгеріс қосылыстардың антирадикалды белсенділігін сандық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік береді.

2-ДЕ және оның ацилденген туындылары 1:10 қатынаста 96% этил спиртінде ерітіліп, бастапқы ерітінділер дайындалды. Кейін DPPH радикалының этанолдық ерітіндісі әзірленді (22-сурет): 0,0055 мг DPPH 200 мл 96% этил спиртінде ерітілді.

Зерттелетін үлгілер 0,25; 0,5; 0,75 және 1 мг/мл концентрациялар диапазонында дайындалды. Әр ерітіндінің 0,1 мл көлемі 3 мл 6×10^{-5} М концентрациялы DPPH радикалының этанолдық ерітіндісімен араластырылды.

Қоспалар мұқият араластырылғаннан кейін жарықтан қорғалған жағдайда 30 минут инкубацияланды. Оптикалық тығыздықтың өзгерісі $\lambda = 517$ нм толқын ұзындығында спектрофотометриялық әдіспен анықталды. Барлық тәжірибелер үш қайталанымда жүргізілді ($n = 3$).

Салыстырмалы стандарт ретінде бутилгидроксианизол (ВНА) қолданылды, себебі ол бос радикалдарды тиімді бейтараптандыратын синтетикалық антиоксиданттардың бірі болып табылады.



Сурет 28 - DPPH ерітіндісін дайындау

Антиоксидантты қасиеттерді бағалауда кең қолданылатын модельдік жүйелердің бірі – DPPH тұрақты бос радикалы. Бұл қосылыс азотты радикалдар тобына жатады және құрылымында жұпталмаған электронның болуына байланысты жоғары реакциялық белсенділік көрсетеді. Спирттік ерітіндіде

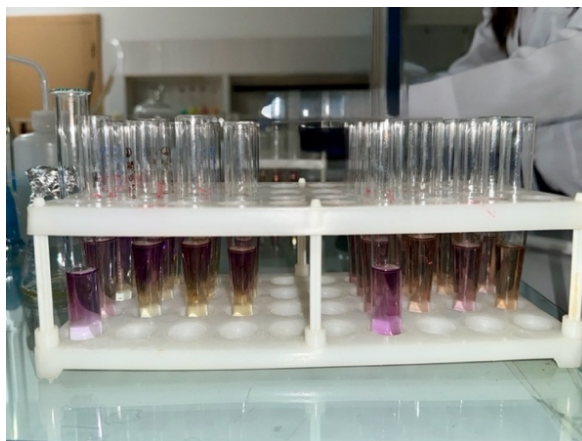
DPPH күлгін түске ие, ал оның жарық сіңіру максимумі $\lambda = 517$ нм толқын ұзындығында байқалады.

Антиоксиданттар DPPH радикалымен әрекеттескен кезде оған электрон немесе сутек атомын беріп, радикалды тұрақты күйге дейін тотықсыздандырады. Нәтижесінде ерітіндінің күлгін түсі біртіндеп әлсіреп, сарғыш реңкке өзгереді (28-сурет). Осыған байланысты зерттелетін үлгілердің антиоксидантты белсенділігі 517 нм-дегі оптикалық тығыздықтың төмендеу дәрежесі бойынша бағаланды.

Зерттеу барысында 2-ДЕ және оның туындылары DPPH радикалымен әрекеттескенде ерітінді түсінің өзгеруі байқалды, бұл олардың антиоксидантты белсенділігінің бар екенін көрсетті (29-сурет). Оптикалық тығыздықтың айқын төмендеуі зерттелетін қосылыстардың радикалдарды бейтараптандыру қабілетінің жоғары екенін көрсетеді.



Сурет 29 - DPPH радикалымен реакция барысында ерітінді түсінің өзгеруі



Сурет 30 - 2-ДЕ және оның туындыларының DPPH радикалымен әрекеттесуінен кейінгі түс өзгерісі

Зерттеу нәтижелерін талдау. Алынған эксперименттік деректер негізінде зерттелген қосылыстардың антирадикалды белсенділігі бағаланды. Белсенділік DPPH әдісі арқылы анықталып, ерітіндінің оптикалық тығыздығының өзгеруі бойынша сипатталды.

Антирадикалды белсенділіктің сандық мәндері төмендегі формула бойынша есептелді:

$$APB(\%) = (A_0 - A_t) / A_0 \times 100;$$

мұндағы:

A_0 - бақылау үлгісінің оптикалық тығыздығы;

A_t - зерттелетін ерітіндінің сәйкес концентрациядағы оптикалық тығыздығы.

Есептеу нәтижелері зерттелетін қосылыстардың бос радикалдарды бейтараптандыру қабілетін сандық тұрғыдан бағалауға және олардың салыстырмалы антирадикалды белсенділігін анықтауға мүмкіндік берді.

Кесте 7 - DPPH әдісі арқылы анықталған 2-ДЕ үлгілерінің оптикалық тығыздық мәндері

№	0,25	0,5	0,75	1
1	0,225	0,1925	0,1685	0,164
2	0,2146	0,180	0,1531	0,1371
3	0,216	0,1736	0,155	0,1467
Орта мән	0,2187	0,1823	0,1591	0,1494

Кесте 8 - DPPH әдісі бойынша глицирризин қышқылы негізіндегі механокомпозиттің оптикалық тығыздығы

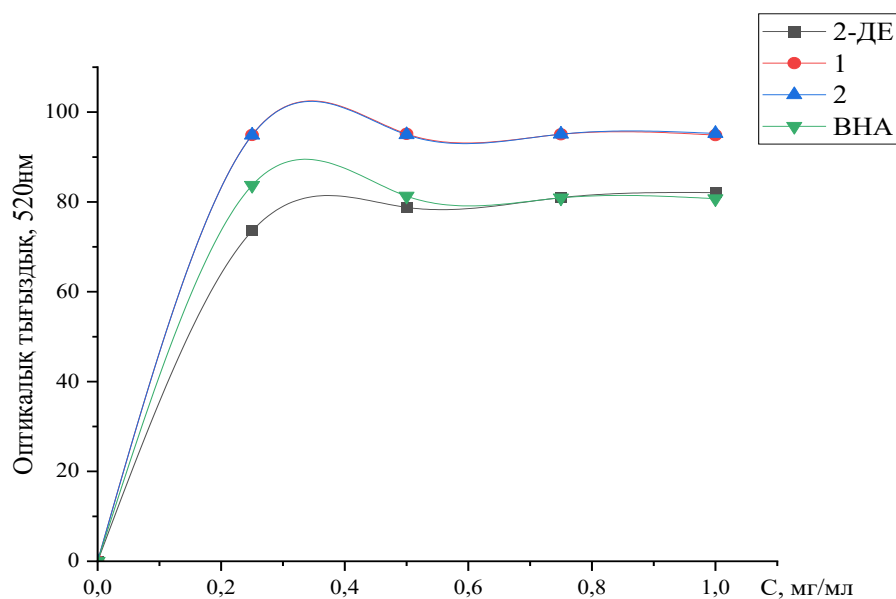
№	0,25	0,5	0,75	1
1	0,0428	0,0409	0,0407	0,0407
2	0,039	0,0397	0,04	0,045
3	0,0426	0,038	0,0401	0,0399
Орта мән	0,0416	0,039	0,0404	0,0419

Кесте 9 - Поливинилпирролидон негізіндегі механикалық кешеннің DPPH әдісімен алынған нәтижелері

№	0,25	0,5	0,75	1
1	0,0414	0,040	0,0403	0,0350
2	0,043	0,0416	0,0403	0,04
3	0,0416	0,0415	0,04	0,0411
Орта мән	0,042	0,0413	0,040	0,0388

Кесте 10 - Жалпы зерттелген үлгілердің антирадикалды белсенділік көрсеткіштері (%)

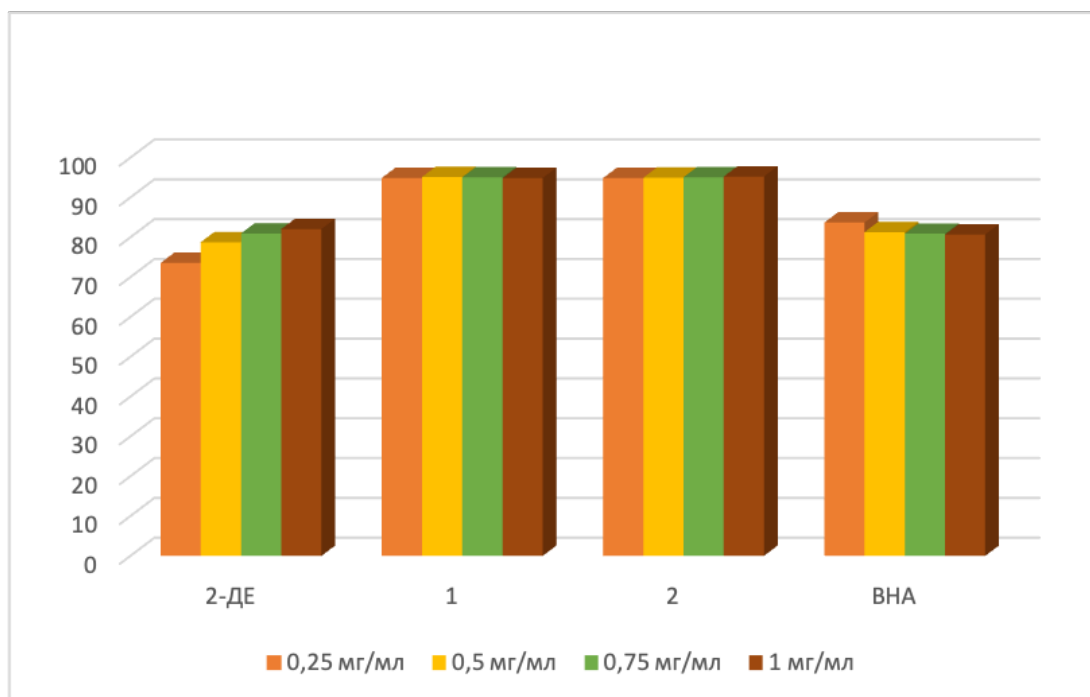
№	Зерттелетін зат	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	2- дезоксиэкдизон	73,55	78,78	80,96	82,07
2	Глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит	94,91	95,14	95,07	94,87
3	Поливинилпирро-лидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен	94,87	94,96	95,09	95,26
4	ВНА	83,7	81,3	80,9	80,7



Сурет 31 - 2-ДЕ және оның туындыларының концентрацияға байланысты антирадикалды белсенділігі

31-суреттегі белгілеулер:

- 2-ДЕ;
- 1 - глицирризин қышқылы динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит;
- 2 - поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен;
- ВНА - бутилгидроксианизол.



Сурет 32 - 2-ДЕ және оның туындыларының әртүрлі концентрациялардағы антирадикалды белсенділігін салыстыру

32-суретте:

- 2- дезоксиэкдизон;
- 1. глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит;
- 2. поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық комплекс;
- бутилгидроксианизол.

Алынған нәтижелер зерттелген қосылыстардың DPPH радикалына қатысты антирадикалды белсенділігі әртүрлі деңгейде екенін көрсетті. 2-ДЕ үшін салыстырмалы түрде төмен белсенділік мәндері анықталды. Концентрацияның жоғарылауына байланысты оның антирадикалды белсенділігі де біртіндеп артты (73,55–82,07%). Бұл 2-ДЕ-ның бос радикалдарды бейтараптандыру қабілеті бар екенін, алайда басқа зерттелген қосылыстармен салыстырғанда белсенділігі төмендеу екенін көрсетеді.

Глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит барлық зерттелген концентрациялар аралығында жоғары антирадикалды белсенділік көрсетті (94,87–95,14%). Поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен ең жоғары көрсеткіштермен сипатталды (94,87–95,26%), бұл оның бос радикалдарды тиімді бейтараптандыру қабілетінің жоғары екенін байқатады. Салыстырмалы стандарт ретінде қолданылған ВНА тұрақты антирадикалды белсенділік көрсетті (80,7–83,7%). Осыған байланысты поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешеннің белсенділігі

стандартпен салыстырғанда жоғары болғаны анықталды. Алынған мәліметтер қосымша Ә-да ұсынылған зерттеу актісімен расталды.

Тәжірибелік бөлімнің тұжырымдамасы

Жүргізілген тәжірибелік зерттеулер нәтижесінде 2-ДЕ және оның жаңа ацилденген туындыларының антиоксидантты және антирадикалды қасиеттері зерттелді. Зерттеу барысында барлық үлгілер үшін бірыңғай тәжірибелік жағдайлар сақталып, ерітінділерді дайындаудың ортақ әдістемесі қолданылды. Бұл алынған нәтижелерді өзара салыстыруға және олардың сенімділігін арттыруға мүмкіндік берді.

FRAP әдісі бойынша жүргізілген талдау 2-ДЕ мен оның туындыларының тотықсыздандырғыш қабілеті жоғары екенін көрсетті. Зерттелген концентрациялар аралығында 2-ДЕ ең жоғары антиоксидантты белсенділік байқатты (3,51–3,87 ААЕ/мл). Глицирризин қышқылының динарий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозит үшін бұл көрсеткіш 3,23–3,44 ААЕ/мл аралығында болды, ал поливинилпирролидон негізіндегі механикалық кешенде 2,96–3,50 ААЕ/мл мәндері анықталды.

Сонымен қатар, зерттелген барлық қосылыстардың антиоксидантты белсенділігі стандарт ретінде алынған аскорбин қышқылының көрсеткіштерінен жоғары болды (1,92–2,31 ААЕ/мл). Бұл олардың тотықсыздандырғыш қасиетінің айқын екенін көрсетеді.

DPPH әдісі бойынша алынған нәтижелер зерттелген қосылыстардың антирадикалды белсенділігі олардың құрылымдық ерекшеліктеріне байланысты өзгеретінін көрсетті. 2-ДЕ үшін салыстырмалы түрде төмендеу белсенділік мәндері байқалды (73,55–82,07%), алайда концентрация жоғарылаған сайын оның белсенділігі де біртіндеп артқаны анықталды.

Ацетат туындылары негізіндегі жүйелер жоғары антирадикалды белсенділік көрсетті. Глицирризин қышқылының динарий тұзы мен ацетат туындысы негізіндегі механокомпозиттің көрсеткіштері 94,87–95,14% аралығында болды. Поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен де жоғары нәтижелер көрсетті (94,87–95,26%).

Стандартты антиоксидант ретінде қолданылған ВНА көрсеткіштерімен салыстырғанда (80,7–83,7%) екі жүйенің де антирадикалды белсенділігі жоғары болғаны анықталды. Бұл олардың бос радикалдарды тиімді бейтараптандыру қабілетінің жоғары екенін көрсетеді.

Нәтижелерді салыстырмалы талдау 2-ДЕ туындыларын құрылымдық модификациялау олардың биологиялық белсенділігін арттыратынын көрсетті. Ацилдену және механохимиялық кешен түзу процестері антиоксидантты әрі антирадикалды қасиеттерді күшейтуге ықпал ететіні анықталды.

Жалпы, жүргізілген зерттеулер 2-ДЕ және оның жаңа ацилденген туындылары перспективалы биологиялық белсенді қосылыстар қатарына жататынын көрсетті. Алынған нәтижелер бұл қосылыстарды тотығу стрессімен байланысты патологиялық жағдайлардың алдын алу мен зерттеуде қолдану мүмкіндігін қарастыруға негіз болады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Диссертациялық жұмыс барысында *Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex Spreng. өсімдігінен бөлініп алынған 2-ДЕ және оның жаңа ацилденген туындыларының антиоксидантты және антирадикалды қасиеттері зерттелді. Зерттеу нәтижесінде 2-ДЕ бөлініп алынып, оның ацилденген туындылары синтезделді. Сонымен қатар, глицирризин қышқылының динатрий тұзы және поливинилпирролидон негізіндегі механикалық жүйелер алынды.

FRAP әдісі бойынша жүргізілген зерттеулер зерттелген қосылыстардың тотықсыздандырғыш қабілеті жоғары екенін көрсетті. 2-ДЕ ең жоғары антиоксидантты белсенділік байқатып, оның көрсеткіштері аскорбин қышқылымен салыстырғанда жоғары болды.

DPPH әдісі нәтижелері ацетат туындылары негізіндегі механикалық жүйелердің айқын антирадикалды белсенділікке ие екенін көрсетті. Поливинилпирролидон мен ацетат туындысы негізіндегі механикалық кешен және глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі механокомпозит бос радикалдарды тиімді бейтараптандыру қабілетін көрсетті. Олардың белсенділігі стандартты антиоксидант ретінде қолданылған ВНА көрсеткіштерінен жоғары болды.

Алынған нәтижелер 2-ДЕ құрылымын модификациялау оның биологиялық белсенділігіне әсер ететінін көрсетті. Ацилдену және механохимиялық кешен түзу зерттелген қосылыстардың антиоксидантты және антирадикалды қасиеттерін күшейтуге ықпал ететіні анықталды.

Жалпы, зерттеу нәтижелері 2-ДЕ-ның жаңа ацилденген туындылары перспективалы биологиялық белсенді қосылыстар қатарына жататынын көрсетті. Бұл қосылыстарды фармацевтикалық және биомедициналық бағытта қолдану мүмкіндігін қарастыруға негіз бар.

Диссертациялық жұмыс бойынша қойылған мақсат пен міндеттер орындалды:

1. 2-дезоксизидонның ацилденген туындыларының антиоксидантты белсенділігі анықталды;
2. Ацилденген қосылыстардың антирадикалды қасиеттері бағаланды;
3. Алынған нәтижелер стандартты антиоксиданттармен салыстырылып талданды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Todorova V, Ivanova S, Chakarov D, Kraev K, Ivanov K. Ecdysterone and Turkesterone—Compounds with Prominent Potential in Sport and Healthy Nutrition. *Nutrients*. 2024; 16(9):1382. <https://doi.org/10.3390/nu16091382>
2. Rewitz, K., Yamanaka, N., & O'Connor, M. B. (2013). Ecdysone Control of Developmental Transitions: Lessons from Drosophila Research. *Annual Review of Entomology*, 58, 497-516. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-120811-153608>
3. Lafont R, Balducci C, Dinan L. Ecdysteroids. *Encyclopedia*. 2021; 1(4):1267-1302. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia1040096>
4. Dinan L. Phytoecdysteroids: biological aspects. *Phytochemistry*. 2001;57(3):325-339. doi:10.1016/s0031-9422(01)00078-4
5. R. Lafont, L. Dinan, Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: and update, *Journal of Insect Science*, Volume 3, Issue 1, 2003, 7, <https://doi.org/10.1093/jis/3.1.7>
6. Севостьянов АЕ, Соколов ВА, Дармограй ВН. Перспективы применения фитоэкдистероидов в офтальмологии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2006;(1):71–78
7. Pan X, Connacher RP, O'Connor MB. Control of the insect metamorphic transition by ecdysteroid production and secretion. *Curr Opin Insect Sci*. 2021;43:11–20. doi:10.1016/j.cois.2020.09.004
8. Gilbert LI, Warren JT. A molecular genetic approach to the biosynthesis of the insect steroid molting hormone. *Vitam Horm*. 2005;73:31–57. doi:10.1016/S0083-6729(05)73002-8
9. Parr MK, Botrè F, Naß A, Hengevoss J, Diel P, Wolber G. Ecdysteroids: A novel class of anabolic agents?. *Biol Sport*. 2015;32(2):169-173. doi:10.5604/20831862.1144420
10. Lafont, R., Dinan, L. (2009). Innovative and Future Applications for Ecdysteroids. In: Smagghe, G. (eds) *Ecdysone: Structures and Functions*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9112-4_23
11. Karlson, P. (1974). Mode of Action of Ecdysones. In: Burdette, W.J. (eds) *Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-65769-6_4
12. Dinan L, Dìoh W, Veillet S, Lafont R. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases. *Biomedicines*. 2021; 9(5):492. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050492>
13. K.F. Rewitz, R. Rybczynski, J.T. Warren, L.I. Gilbert; The Halloween genes code for cytochrome P450 enzymes mediating synthesis of the insect moulting hormone. *Biochem Soc Trans* 1 December 2006; 34 (6): 1256–1260. doi: <https://doi.org/10.1042/BST0341256>
14. Lafont R, Dauphin-Villemant C, Warren JT, Rees H. Ecdysteroid chemistry and biochemistry. In: Gilbert LI, editor. *Insect Endocrinology*. London: Academic Press; 2012. p. 106–176. doi:10.1016/B978-0-12-384749-2.10004-4
15. Dinan L, Lafont R. Effects and applications of arthropod steroid hormones

- (ecdysteroids) in mammals. J Endocrinol. 2006;191(1):1–8. doi:10.1677/joe.1.06900
16. Dinan, L., Savchenko, T. & Whiting, P. On the distribution of phytoecdysteroids in plants. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 58, 1121–1132 (2001). <https://doi.org/10.1007/PL00000926>
17. Ho R, Girault JP, Cousteau PY, Bianchini JP, Raharivelomanana P, Lafont R. Isolation of a new class of ecdysteroid conjugates (glucosyl-ferulates) using a combination of liquid chromatographic methods. J Chromatogr Sci. 2008;46(2):102–110. doi:10.1093/chromsci/46.2.102
18. Cai YJ, Dai JQ, Fang JG, Ma LP, Hou LF, Yang L, Liu ZL. Antioxidative and free radical scavenging effects of ecdysteroids from *Serratula strangulata*. Can J Physiol Pharmacol. 2002;80(12):1187–1194. doi:10.1139/y02-152
19. Тимофеев НП. Потенциал экдистероид синтезирующих растений для фитобиотиков (обзор). International Agricultural Journal. 2021;64(6):46–112. doi:10.24412/2588-0209-2021-10384
20. Васильев АС, Абрашитова НЮ, Удут ВВ. Экдистероиды и их биологическая активность. Растительные ресурсы. 2015;51(2):229–259.
21. Уфимцев КГ, Ширшова ТИ, Володин ВВ. Фитоэкдистероиды — детерренты насекомых-фитофагов. Екатеринбург: Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН; 2009. 87 с. ISBN:978-5-7691-2047-3.
22. Zibareva L, Volodin V, Saatov Z, Savchenko T, Whiting P, Lafont R, Dinan L. Distribution of phytoecdysteroids in the Caryophyllaceae. Phytochemistry. 2003;64(2):499–517. doi:10.1016/S0031-9422(03)00376-5
23. Tuleuov, B.I., Turdybekov, K.M., Khabdolda, G. et al. Structure and stereochemistry of phytoecdysone from *Silene cretacea* fisch. Russ J Gen Chem 84, 704–707 (2014). <https://doi.org/10.1134/S1070363214040173>
24. Temirgazyev BS, Kučáková K, Baizhigit YA, Jurášek M, Džubák P, Hajdúch M, Dolenský B, Drašar PB, Tuleuov BI, Adekenov SM. Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins. Steroids. 2019;147:37–41. doi:10.1016/j.steroids.2018.11.007
25. Munkhzhargal, N., Zibareva, L.N., Lafont, R. et al. Investigation of ecdysteroid content and composition of *Silene repens* indigenous in Mongolia and introduced into western Siberia. Russ J Bioorg Chem 36, 923–928 (2010). <https://doi.org/10.1134/S1068162010070216>
26. Зибарева ЛН, Волкова ОВ, Морозов СВ, Черняк ЕИ. Фитоэкдистероиды корней *Silene frivaldszkyana* Hampe. Химия растительного сырья. 2017;(1):141–146. doi:10.14258/jcprm.2017011416
27. Зибарева ЛН. Фитоэкдистероиды растений семейства Caryophyllaceae: дис. ... д-ра хим. наук. Томск; 2003. 247 с.
28. Оленников ДН, Кащенко НИ. Фитоэкдистероиды родов *Serratula* L. и *Klasea* Cass. (Asteraceae): хемотразнообразие, методы выделения и анализа. Химия растительного сырья. 2017;(4):123–135. doi:10.14258/jcprm.2017042016
29. Kashchenko NI, Olennikov DN, Chirikova NK. Phytohormones and Elicitors Enhanced the Ecdysteroid and Glycosylflavone Content and Antioxidant Activity of *Silene repens*. Applied Sciences. 2021; 11(23):11099.

<https://doi.org/10.3390/app112311099>

30. Volodin VV, Alexeeva LI, Kolegova NA, Sarker SD, Šik V, Lafont R, Dinan L. Further ecdysteroids from *Serratula coronata* L. (Asteraceae). *Biochem Syst Ecol.* 1998;26:459–461
31. Kholodova YD. Phytoecdysteroids: biological effects, application in agriculture and complementary medicine (as presented at the 14-th Ecdysone Workshop, July, 2000, Rapperswil, Switzerland). *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2001;73(3):21–29
32. Olennikov DN, Kashchenko NI. Ecdysteroids and glycosylflavones of *Silene sibirica* (Caryophyllaceae). *Khim Rastit Syrya.* 2020;(4):321–329. doi:10.14258/jcprm.2020047432
33. Ho R, Teai T, Raharivelomanana P, et al. Phytoecdysteroids in the genus *Microsorium* (Polypodiaceae) of French Polynesia. *Am Fern J.* 2007;97(3):206–220. doi:10.1177/1934578X0700200803
34. Зибарева ЛН, Волкова ОВ, Лафон Р. Виды рода *Silene* L. — продуценты 26-гидроксиэктистероидов. *Теоретическая и прикладная экология.* 2012;(1):66-72
35. Ikekawa N, Fujimoto Y, Ishiguro M. Reminiscences of research on the chemistry and biology of natural sterols in insects, plants and humans. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2013;89(8):349-369. doi:10.2183/pjab.89.349
36. Mamadalieva NZ. Phytoecdysteroids from *Silene* plants: Distribution, diversity and biological (antitumour, antibacterial and antioxidant) activities. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat.* 2012;11(6)
37. YILDIZ, K, & ÇIRPICI, A. H (2013). Taxonomic revision of *Silene* (Caryophyllaceae) sections *Siphonomorpha*, *Lasiostemones*, *Sclerocalycinae*, *Chloranthae*, *Tataricae*, and *Otites* in Turkey. *Turkish Journal of Botany* 37 (2): 191-218. <https://doi.org/10.3906/bot-1112-25>
38. Greuter, W. (1995), *Silene* (Caryophyllaceae) in Greece: a subgeneric and sectional classification. *TAXON*, 44: 543-581. <https://doi.org/10.2307/1223499>
39. Зибарева ЛН, Филоненко ЕС, Кастерова ЕА, Анцупова ТП, Ендонова ГБ, Нестерова СВ. Эктистероиды и фенольные соединения некоторых видов *Caryophyllaceae*. *Растительные ресурсы.* 2020;56(2):165-172. doi:10.31857/S0033994620020119
40. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование; семейства *Hippuridaceae*–*Lobeliaceae*. Вып. 6. Л.: Наука; 1991
41. Mamadalieva NZ, Lafont R, Wink M. Diversity of Secondary Metabolites in the Genus *Silene* L. (Caryophyllaceae)—Structures, Distribution, and Biological Properties. *Diversity.* 2014; 6(3):415-499. <https://doi.org/10.3390/d6030415>
42. Adekenov SV, Almagambetov AM, Gulyakevich OV, Zhabinskii VN, Kozhanova AM, Tuleuov BI, et al. Composition and content of ecdysteroids in *Silene fruticulosa* (Pall.) Schischk. *Proc Natl Acad Sci Belarus Chem Ser.* 2014;(1)
43. Temirgaziev BS, Abulyaissova LK, Tuleuov UB, Minayeva V, Kozhanova A. Quantum-chemical DFT-approach to the study of synthons – 2-deoxyecdysone, 2-deoxyecdysterone and ecdysterone and their virtual bioscreening.

44. Володин В.В., Ву Тхи Лоан, Володина С.О., Кузнецов А.Н. Экдистероидсодержащие растения национального парка Кук Фьонг (Северный Вьетнам). Известия Коми научного центра УрО РАН. 2018;(3):46–53. doi:10.19110/1994-5655-2018-3-46-53
45. Yusupova UY, Khurramov A, Bobakulov K, Sasmakov S. Chemical constituents, antibacterial and antifungal activities of the aerial part of *Silene tomentella*. Azerbaijan Chemical Journal. 2023 Sep. doi:10.32737/0005-2531-2023-3-134-141
46. Shirshova T, Beshley I, Ufimtsev K. Plants of the carnation family (Caryophyllaceae) – distribution, content of biologically active substances, biological properties. Proc Komi Sci Cent Ural Div Russ Acad Sci. 2021;(5):78–87. doi:10.19110/1994-5655-2021-5-78-87
47. Yusupova, U.Y., Ramazonov, N.S., Syrov, V.N., Sagdullaev, S.S. (2022). Some Aspects of Isolation and Chemical Transformation of Phytoecdysteroids. In: Phytoecdysteroids. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-6711-4_4
48. Темиргазиев Б.С., Кожанова А.М., Тулеуов Б.И., Адекенов С.М. Фитоэкдизоны *Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. // Химия и технология растительных веществ: XIII Международная научная конференция. Сыктывкар; 2024. С. 181
49. Filonenko ES, Zibareva LN. Ecdysteroids and flavonoids of *Silene graefferi*. Chem Plant Raw Mater. 2021 Mar. doi:10.14258/jcprm.2021018294
50. Николаева И.Г., Цыбыктарова Л.П., Гармаева Л.Л., Николаева Г.Г., Оленников Д.Н., Матханов И.Э. Определение содержания экдистероидов в сырье *Fornicium unflorum* (L.) и *Serratula centauroides* (L.) методом хроматоспектрофотометрии. Журн анализ химии. 2017;72(8):733–741. doi:10.7868/S0044450217080047
51. Bakrim A, Maria A, Sayah F, Lafont R, Takvorian N. Ecdysteroids in spinach (*Spinacia oleracea* L.): Biosynthesis, transport and regulation of levels. Plant Physiol Biochem. 2008;46(10):844–854. doi:10.1016/j.plaphy.2008.06.002
52. Wang P, Li S, Ownby S, Zhang Z, Yuan W, Zhang W, Beasley RS. Ecdysteroids and a sucrose phenylpropanoid ester from *Froelichia floridana*. Phytochemistry. 2009;70(3):430–436. doi:10.1016/j.phytochem.2009.01.017
53. Nsimba, R.Y., Kikuzaki, H. and Konishi, Y. (2008), Ecdysteroids act as inhibitors of calf skin collagenase and oxidative stress. J. Biochem. Mol. Toxicol., 22: 240-250. <https://doi.org/10.1002/jbt.20234>
54. Dini I, Tenore GC, Dini A. Nutritional and antinutritional composition of *Kancolla* seeds: an interesting and underexploited andine food plant. Food Chem. 2005;92(1):125–132. doi:10.1016/j.foodchem.2004.07.008
55. DellaGreca M, D’Abrosca B, Fiorentino A, Previtera L, Zarrelli A. Structure elucidation and phytotoxicity of ecdysteroids from *Chenopodium album*. Chem Biodivers. 2005;2(4):457–462. doi:10.1002/cbdv.200590025
56. Kumpun S, Maria A, Crouzet S, Evrard-Todeschi N, Girault JP, Lafont R. Ecdysteroids from *Chenopodium quinoa* Willd., an ancient Andean crop of high

- nutritional value. Food Chem. 2011;125(4):1226–1234. doi:10.1016/j.foodchem.2010.10.039
57. Yang, L., Jiang, H., Yan, M. L., Xing, X. D., Zhang, Y. Y., Wei, N., ... Kuang, H. X. (2017). A new phytoecdysteroid from the roots of *Achyranthes bidentata* Bl. Natural Product Research, 31(9), 1073–1079. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1272114>
 58. Wang Q-H, Yang L, Jiang H, Wang Z-B, Yang B-Y, Kuang H-X. Three New Phytoecdysteroids Containing a Furan Ring from the Roots of *Achyranthes bidentata* Bl. Molecules. 2011; 16(7):5989-5997. <https://doi.org/10.3390/molecules16075989>
 59. Zhang M, Zhou Z-Y, Wang J, Cao Y, Chen X-X, Zhang W-M, Lin L-D, Tan J-W. Phytoecdysteroids from the Roots of *Achyranthes bidentata* Blume. Molecules. 2012; 17(3):3324-3332. <https://doi.org/10.3390/molecules17033324>
 60. Meng, D. L., Li, X., Wang, J. H., & Li, W. (2005). Note: A new phytosterone from *Achyranthes bidentata* Bl. Journal of Asian Natural Products Research, 7(2), 181–184. <https://doi.org/10.1080/102860203100001625094>
 61. Li X, Zhao W, Meng D, Qiao A. A new phytosterone from the roots of *Achyranthes bidentata*. Fitoterapia. 2007;78(7-8):607–608. doi:10.1016/j.fitote.2007.04.002
 62. Saleem M, Musaddiq S, Riaz N, Zubair M, Ashraf M, Nasar R, et al. Ecdysteroids from the flowers of *Aerva javanica*. Steroids. 2013;78(11):1098–1102. doi:10.1016/j.steroids.2013.07.012
 63. Zhou, R., Li, B. G., & Zhang, G. L. (2005). Chemical study on *Cyathula officinalis* Kuan. Journal of Asian Natural Products Research, 7(3), 245–252. <https://doi.org/10.1080/10286020410001721159>
 64. Nakamura S, Chen G, Nakashima S, Matsuda H, Pei Y, Yoshikawa M. Brazilian natural medicines. IV. New noroleanane-type triterpene and ecdysterone-type sterol glycosides and melanogenesis inhibitors from the roots of *Pfaffia glomerata*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2010;58(5):690-695. doi:10.1248/cpb.58.690
 65. Dinan, L., Sarker, S.D., Bourne, P., Whiting, P., Šik, V. and Rees, H.H. (1999), Phytoecdysteroids in seeds and plants of *Rhagodia baccata* (Labill.) Moq. (Chenopodiaceae). Arch. Insect Biochem. Physiol., 41: 18-23. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6327\(1999\)41:1<18::AID-ARCH4>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6327(1999)41:1<18::AID-ARCH4>3.0.CO;2-T)
 66. Ben Nejma A, Nguir A, Ben Jannet H, et al. New septanoside and 20-hydroxyecdysone septanoside derivative from *Atriplex portulacoides* roots with preliminary biological activities. Bioorg Med Chem Lett. 2015;25(8):1665-1670. doi:10.1016/j.bmcl.2015.03.028
 67. Budešínský M, Vokáč K, Harmatha J, Cvačka J. Additional minor ecdysteroid components of *Leuzea carthamoides*. Steroids. 2008;73(5):502–514. doi:10.1016/j.steroids.2007.12.021
 68. Kokoska L, Janovska D. Chemistry and pharmacology of *Rhaponticum carthamoides*: A review. Phytochemistry. 2009;70(7):842–855. doi:10.1016/j.phytochem.2009.04.008

69. Borovikova, E.B., Baltaev, U.A. Lesterone, a new phytoecdysteroid from the seeds of *Leuzea carthamoides*. *Chem Nat Compd* 35, 182–183 (1999). <https://doi.org/10.1007/BF02234930>
70. Vokáč K, Budešínský M, Harmatha J. Minor ecdysteroid components of *Leuzea carthamoides*. *Collect Czech Chem Commun.* 2002;67(1):124–139. doi:10.1135/cccc20020124
71. Odínokov VN, Kumpun S, Galyautdinov IV, Evrard-Todeschi N, Veskina NA, Khalilov LM, et al. Low-polarity phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae). *Collect Czech Chem Commun.* 2005;70(12):2038–2052. doi:10.1135/cccc20052038
72. Odínokov VN, Galyautdinov IV, Nedopekin DV, et al. Phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae). *Insect Biochem Mol Biol.* 2002;32(2):161–165. doi:10.1016/s0965-1748(01)00106-0
73. Galyautdinov IV, Sadretdinova ZR, Muslimov ZS, Gareev VF, Khalilov LM, Odínokov VN. New minor phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae). *J Med Plants Stud.* 2016;4(5):30–34
74. Оленников ДН, Кащенко НИ. Фитоэктистероиды родов *Serratula* L. и *Klasea* Cass. (Asteraceae): хеморазнообразие, методы выделения и анализа. *Химия растительного сырья.* 2017;(4):123–135. doi:10.14258/jcprm.2017042016
75. Zhang, Z. Y., Yang, W. Q., Fan, C. L., Zhao, H. N., Huang, X. J., Wang, Y., & Ye, W. C. (2017). New ecdysteroid and ecdysteroid glycosides from the roots of *Serratula chinensis*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 19(3), 208–214. <https://doi.org/10.1080/10286020.2016.1209492>
76. Ling TieJun, Ling TieJun and Ma WenZhe, Ma WenZhe and Wei XiaoYi, Wei XiaoYi, 20033145362, English, Journal article, China, 11, (2), Guangzhou, *Journal of Tropical and Subtropical Botany*, (143–147), South China Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Ecdysteroids from the roots of *Serratula chinensis*.
77. Cheng JieKai, Cheng JieKai and Huang MingHua, Huang MingHua and Zhang ZiYi, Zhang ZiYi and Cheng DongLiang, Cheng DongLiang and Zhang GuoLin, Zhang GuoLin, 20033030561, English, Journal article, China, 1000-4025, 22, (6), Beijing, *Acta Botanica Boreali-Occidentalia Sinica*, (1457–1459), Science Press, A new ecdysterone from *Rhaponticum uniflorum*., (2002)
78. Zhang YongHong, Zhang YongHong and Wang HanQing, Wang HanQing, 20013147163, English, Journal article, Germany, 0031-7144, 56, (10), Eschborn, Pharmazie, (828–829), Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH, Ecdysteroids from *Rhaponticum uniflorum*., (2001)
79. Olennikov, D.N. Makisterone C-20,22-Acetonide from *Rhaponticum uniflorum*. *Chem Nat Compd* 54, 930–933 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2515-8>
80. Olennikov, D.N., Kashchenko, N.I. New Flavonoids and Turkesterone-2-O-Cinnamate from Leaves of *Rhaponticum uniflorum*. *Chem Nat Compd* 55, 256–264 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02662-2>
81. Li, X. Q., Wang, J. H., Wang, S. X., & Li, X. (2000). A New Phytoecdysone from the Roots of *Rhaponticum uniflorum*. *Journal of Asian*

82. Aliouche L, Larguet H, Amrani A, Leon F, Brouard I, Benayache S, et al. Isolation, antioxidant and antimicrobial activities of ecdysteroids from *Serratula cichoracea*. *Curr Bioact Compd*. 2018;14(1):60–66. doi:10.2174/1573407214666171211154922
83. Ling T, Zhang Z, Xia T, Ling W, Wan X. Phytoecdysteroids and other constituents from the roots of *Klaseopsis chinensis*. *Biochem Syst Ecol*. 2009;37(1):49–51. doi:10.1016/j.bse.2008.11.017
84. Liktor-Busa E, Simon A, Bathori M. *Serratula wolffii*, as a source of new ecdysteroids. *Planta Med*. 2007;73:P_364. doi:10.1055/s-2007-987144
85. Attila Hunyadi, András Gergely, András Simon, Gábor Tóth, Gábor Veress, Mária Báthori, Preparative-Scale Chromatography of Ecdysteroids of *Serratula wolffii* Andrae, *Journal of Chromatographic Science*, Volume 45, Issue 2, February 2007, Pages 76–86, <https://doi.org/10.1093/chromsci/45.2.76>
86. Hunyadi A, Tóth G, Simon A, Mák M, Kele Z, Máthé I, et al. Two new ecdysteroids from *Serratula wolffii*. *J Nat Prod*. 2004;67(6):1070–1072. doi:10.1021/np030544p
87. Liktor-Busa E, Simon A, Tóth G, Fekete G, Kele Z, Báthori M. Ecdysteroids from *Serratula wolffii* roots. *J Nat Prod*. 2007;70(5):884–886. doi:10.1021/np070037y
88. Simon A, Tóth G, Liktor-Busa E, et al. Three new steroids from the roots of *Serratula wolffii*. *Steroids*. 2007;72(11-12):751-755. doi:10.1016/j.steroids.2007.06.004
89. Dai, J.-Q., Cai, Y.-J., Shi, Y.-P., Zhang, Y.-H., Liu, Z.-L., Yang, L. and Li, Y. (2002), Antioxidant Activity of Ecdysteroids from *Serratula strangulata*. *Chin. J. Chem.*, 20: 497-501. <https://doi.org/10.1002/cjoc.20020200516>
90. Wu P, Xie H, Tao W, Miao S, Wei X. Phytoecdysteroids from the rhizomes of *Brainea insignis*. *Phytochemistry*. 2010;71(8-9):975-981. doi:10.1016/j.phytochem.2010.03.002
91. Sadikov, Z.T., Saatov, Z. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene* XX. Integristerone A 25-acetate from *Silene brahuica*. *Chem Nat Compd* 35, 440–441 (1999). <https://doi.org/10.1007/BF02282513>
92. Jia, A., Li, Y., Zhou, J. et al. Three phytoecdysteroids from *Sagina japonica* and potential biotransforming pathways of japonicone. *Chem Nat Compd* 46, 738–741 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10600-010-9729-8>
93. Mamadalieva, N.Z., Saatov, Z., Kachala, V.V. et al. Phytoecdysteroids of Plants of the *Silene* Genus. 2-Deoxyecdysterone-25-Acetate from *Silene wallichiana*. *Chemistry of Natural Compounds* 38, 179–181 (2002). <https://doi.org/10.1023/A:1019600300879>
94. Mamadalieva, N.Z., Ramazanov, N.S., Dinan, L.N. et al. Phytoecdysteroids of Plants of the *Silene* Genus. 2-Dehydroxyecdysterone-3-O-benzoate from *Silene wallichiana*. *Chemistry of Natural Compounds* 36, 513–515 (2000). <https://doi.org/10.1023/A:1002847725472>

95. Zibareva, L., Yeriomina, V.I., Munkhjargal, N., Girault, J.-P., Dinan, L. and Lafont, R. (2009), The phytoecdysteroid profiles of 7 species of *Silene* (Caryophyllaceae). *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 72: 234-248. <https://doi.org/10.1002/arch.20331>
96. Simon A, Pongrácz Z, Tóth G, Mák M, Máthé I, Báthori M. A new ecdysteroid with unique 9 β -OH and four other ecdysteroids from *Silene italica* ssp. *nemoralis*. *Steroids*. 2004;69(6):389–394. doi:10.1016/j.steroids.2004.03.009
97. Kiuchi, M., Yasui, H., Hayasaka, S. and Kamimura, M. (2003), Entomogenous fungus *Nomuraea rileyi* inhibits host insect molting by C22-oxidizing inactivation of hemolymph ecdysteroids. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 52: 35-44. <https://doi.org/10.1002/arch.10060>
98. Hunyadi, A., Herke, I., Lengyel, K. et al. Ecdysteroid-containing food supplements from *Cyanotis arachnoidea* on the European market: evidence for spinach product counterfeiting. *Sci Rep* 6, 37322 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep37322>
99. Issaadi HM, Tsai YC, Chang FR, Hunyadi A. Centrifugal partition chromatography in the isolation of minor ecdysteroids from *Cyanotis arachnoidea*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017;1054:44-49. doi:10.1016/j.jchromb.2017.03.043
100. Tan CY, Wang JH, Li X, Du YG, Bai XF. Yao Xue Xue Bao. 2003;38(10):760-762.
101. Crouzet, S., Maria, A., Dinan, L., Lafont, R. and Girault, J.-P. (2009), Ecdysteroids from *Cyanotis longifolia* Benth. (Commelinaceae). *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 72: 194-209. <https://doi.org/10.1002/arch.20329>
102. Hu J, Shi X, Mao X, Li H, Chen J, Shi J. Ecdysteroids from the ethanol extract of *Diplopterygium rufopilosum*. *Phytochem Lett*. 2014;8:73–76. doi:10.1016/j.phytol.2014.02.003
103. Savchenko, R.G., Veskina, N.A., Odinkov, V.N. et al. Ecdysteroids: isolation, chemical transformations, and biological activity. *Phytochem Rev* 21, 1445–1486 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09792-y>
104. Dioh, W., Chabane, M., Tourette, C. et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 22, 42 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04998-5>
105. Lamuela-Raventós RM, Vallverdú-Queralt A, Jáuregui O, Martínez-Huélamó M, Quifer-Rada P. Improved characterization of polyphenols using liquid chromatography. In: *Polyphenols in Plants: Isolation, Purification and Extract Preparation*. Academic Press; 2014. p. 261–292. doi:10.1016/B978-0-12-397934-6.00014-0
106. Brown AC. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. *Food Chem Toxicol*. 2017;107(Pt A):449-471. doi:10.1016/j.fct.2016.11.001
107. Ханумиди, Е. И. Биологически активные вещества серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.), их использование и применение в медицине : (обзор) / Е. И. Ханумиди. - (Фармацевтическая химия). - Текст :

непосредственный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2017. - Т. 20, № 7. - С. 3-7. - Библиогр.: с. 5-6 (39 назв.). - ISSN 1560-9596.

108. Erst A, Zibareva L, Filonenko ES, Zheleznichenko T. Влияние метилжасмоната на биосинтез экидистероидов в культуре hairy roots *Silene linicola* C.C. Gmelin. Chemistry of Plant Raw Material. 2018. doi:10.14258/jcprm.2018043807

109. Isenmann, E., Ambrosio, G., Joseph, J.F. et al. Ecdysteroids as non-conventional anabolic agent: performance enhancement by ecdysterone supplementation in humans. Arch Toxicol 93, 1807–1816 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02490-x>

110. Islam, M.S. and Choi, H. (2007), Green tea, anti-diabetic or diabetogenic: A dose response study. BioFactors, 29: 45-53. <https://doi.org/10.1002/biof.5520290105>

111. Harmatha, J. (2000). Chemo-Ecological Role of Spirostanol Saponins in the Interaction between Plants and Insects. In: Oleszek, W., Marston, A. (eds) Saponins in Food, Feedstuffs and Medicinal Plants. Proceedings of the Phytochemical Society of Europe, vol 45. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-015-9339-7_14

112. Cai MJ, Zhao WL, Jing YP, Song Q, Zhang XQ, Wang JX, et al. 20-hydroxyecdysone activates Forkhead box O to promote proteolysis during *Helicoverpa armigera* molting. Development. 2016;143(6):1005–1015. doi:10.1242/dev.128694

113. N.N. Vellichirammal, P. Gupta, T.A. Hall, & J.A. Brisson, Ecdysone signaling underlies the pea aphid transgenerational wing polyphenism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114 (6) 1419-1423, <https://doi.org/10.1073/pnas.1617640114> (2017).

114. Lin M, Han P, Li Y, Wang W, Lai D, Zhou L. Quinoa Secondary Metabolites and Their Biological Activities or Functions. Molecules. 2019; 24(13):2512. <https://doi.org/10.3390/molecules24132512>

115. Shakhmurova, G.A., Mamadalieva, N.Z., Zhanibekov, A.A. et al. Effect of total ecdysteroid preparation from *Silene viridiflora* on the immune state of experimental animals under normal and secondary immunodeficiency conditions. Pharm Chem J 46, 222–224 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0766-4>

116. Mamadalieva NZ, Böhmendorfer S, Zengin G, Bacher M, Potthast A, Akramov DK, et al. Phytochemical and biological activities of *Silene viridiflora* extractives. Development and validation of a HPTLC method for quantification of 20-hydroxyecdysone. Ind Crops Prod. 2019;129:542-548. doi:10.1016/j.indcrop.2018.12.041

117. Bhardwaj M, Mamadalieva NZ, Chauhan AK, Kang SC. α -Ecdysone suppresses inflammatory responses via the Nrf2 pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. Int Immunopharmacol. 2019;73:405-413. doi:10.1016/j.intimp.2019.05.038

118. Das N, Mishra SK, Bishayee A, Ali ES, Bishayee A. The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: An updated review. Acta Pharm Sin B. 2021;11(7):1740-1766. doi:10.1016/j.apsb.2020.10.012

119. Arif Y, Singh P, Bajguz A, Hayat S. Phytoecdysteroids: Distribution, Structural Diversity, Biosynthesis, Activity, and Crosstalk with Phytohormones.

International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(15):8664.
<https://doi.org/10.3390/ijms23158664>

120. Todorova V, Ivanova S, Yotov V, Zaytseva E, Ardasheva R, Turiyski V, Prissadova N, Ivanov K. Phytoecdysteroids: Quantification in Selected Plant Species and Evaluation of Some Effects on Gastric Smooth Muscles. *Molecules*. 2024; 29(21):5145. <https://doi.org/10.3390/molecules29215145>

121. Atanasov, A.G., Zotchev, S.B., Dirsch, V.M. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 20, 200–216 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>

122. Chen, T., Diao, Q. Y., Yu, H. Z., Jiao, C. L., & Ruan, J. (2018). Phytochemical, cytotoxic and chemotaxonomic study on *Ajuga forrestii* Diels (Labiatae). *Natural Product Research*, 32(8), 977–981.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1371161>

123. Martins A, Tóth N, Ványolós A, Béni Z, Zupkó I, Molnár J, et al. Significant activity of ecdysteroids on the resistance to doxorubicin in mammalian cancer cells expressing the human ABCB1 transporter. *J Med Chem*. 2012;55(11):5034-5043. doi:10.1021/jm300424n

124. Konovalova, N.P., Mitrokhin, Y.I., Volkova, L.M. et al. Ecdysterone Modulates Antitumor Activity of Cytostatics and Biosynthesis of Macromolecules in Tumor-Bearing Mice. *Biology Bulletin* 29, 530–536 (2002).
<https://doi.org/10.1023/A:1021755622981>

125. Thiem, B., Kikowska, M., Maliński, M.P. et al. Ecdysteroids: production in plant in vitro cultures. *Phytochem Rev* 16, 603–622 (2017).
<https://doi.org/10.1007/s11101-016-9483-z>

126. Тимофеев Н.П. Фитохимическая характеристика и активность лекарственного сырья из листовой части фармакопейного растения левзеи сафлоровидной. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2022;23(4):480-495.
<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.4.480-495>

127. Романова МА, Даиров АК, Сейдахметова РБ, Адекенов СМ. Адаптогенная активность препарата «Экдифит, таблетки». В: Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине: сборник научных трудов Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию ВИЛАР; 23–25 июня 2016 г.; Москва. Москва: Щербинская типография; 2016. С. 611-613

128. Молохова ЕИ, Сорокина ЮВ, Липин ДЕ. Оптимизация состава мази с фитоэкдистероидами серпистена. 2021;10(4):89-95. doi:10.33380/2305-2066-2021-10-4-89-95

129. Шахмурова ГА, Батырбеков АА, Эгамова ФР, Хушбакова ЗА, Сыров ВН. Экспериментальная оценка иммуностропного действия суммарных экдистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica*. 2013

130. Safarova DD, Tursunov NB. Aspekty sportivnoy meditsiny: effekt ekdistena [Aspects of sports medicine: the effect of ecdisten]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii*. 2016;12(3):52-57. Russian.

131. Hunyadi, A., Herke, I., Lengyel, K. et al. Ecdysteroid-containing food supplements from *Cyanotis arachnoidea* on the European market: evidence for spinach product counterfeiting. *Sci Rep* 6, 37322 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep37322>
132. Kraiem S, Al-Jaber MY, Al-Mohammed H, et al. Analytical strategy for the detection of ecdysterone and its metabolites in vivo in uPA(+/+)-SCID mice with humanized liver, human urine samples, and estimation of prevalence of its use in anti-doping samples. *Drug Test Anal.* 2021;13:1341–1353. <https://doi.org/10.1002/dta.3032>
133. Pizzino, Gabriele, Irrera, Natasha, Cucinotta, Mariapaola, Pallio, Giovanni, Mannino, Federica, Arcoraci, Vincenzo, Squadrito, Francesco, Altavilla, Domenica, Bitto, Alessandra, *Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health, Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763, 13 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
134. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy CN. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96. doi:10.59566/IJBS.2008.4089
135. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
136. Kurutas, E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J* 15, 71 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>
137. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv.* 2015;33(8):1582-1614. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.08.001
138. Apak R, Özyürek M, Güçlü K, Çapanoğlu E. Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 1. Classification, Physicochemical Principles, Mechanisms, and Electron Transfer (ET)-Based Assays. *J Agric Food Chem.* 2016;64(5):997-1027. doi:10.1021/acs.jafc.5b04739
139. Ghosh D, Laddha KS. Extraction and monitoring of phytoecdysteroids through HPLC. *J Chromatogr Sci.* 2006;44(1):22-26. doi:10.1093/chromsci/44.1.22
140. Báthori, Mária and Huba Kalasz. “Separation Methods for Phytoecdysteroids.” *Lc Gc Europe* 14 (2001): 626-633.
141. Novozhilova EV, Rybin VG, Gorovoy PG, Gavrilenko IG. Plant ecdysteroids in aerial part of the Far Eastern species of Caryophyllaceae. *Turczaninowia.* 2014;17(2):42-48. doi:10.14258/turczaninowia.17.2.6
142. Ambrosio G, Joseph JF, Wuest B, et al. Detection and quantitation of ecdysterone in human serum by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Steroids.* 2020;157:108603. doi:10.1016/j.steroids.2020.108603
143. Володин ВВ. Экдистероиды в интактных растениях и клеточных культурах: дис. ... д-ра биол. наук. Москва; 1999. 207 с.
144. Kedare, S.B., Singh, R.P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J Food Sci Technol* 48, 412–422 (2011). <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0251-1>
145. Apak R, Güçlü K, Demirata B, Özyürek M, Çelik SE, Bektaşoğlu B, Berker KI, Özyurt D. Comparative Evaluation of Various Total Antioxidant Capacity

Assays Applied to Phenolic Compounds with the CUPRAC Assay. *Molecules*. 2007; 12(7):1496-1547. <https://doi.org/10.3390/12071496>

146. Karamian R, Ghasemlou F. Screening of total phenol and flavonoid content, antioxidant and antibacterial activities of the methanolic extracts of three *Silene* species from Iran. *J Biodivers Environ Sci*. 2013;3(1):224-237.

147. Conforti F, Marrelli M, Carmela C, Menichini F, Valentina P, Uzunov D, et al. Bioactive phytonutrients (omega fatty acids, tocopherols, polyphenols), in vitro inhibition of nitric oxide production and free radical scavenging activity of non-cultivated Mediterranean vegetables. *Food Chem*. 2011;129(4):1413-1419. doi:10.1016/j.foodchem.2011.05.085

148. Taskin T, Bitis L. Antioxidant activity of *Silene alba* subsp *divaricata* and *Stellaria media* subsp *media* from Caryophyllaceae. *Spatula DD*. 2013;3(1):1-7. doi:10.5455/spatula.20130218124721

149. Poroikov, V., Filimonov, D. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction. *J Comput Aided Mol Des* 16, 819–824 (2002). <https://doi.org/10.1023/A:1023836829456>

150. Filimonov DA, Druzhilovskiy DS, Lagunin AA, Glorizova TA, Rudik AV, Dmitriev AV, et al. Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations. *Biomed Chem Res Methods*. 2018;1(1):e00004. doi:10.18097/BMCRM00004

151. Khan, T., Dixit, S., Ahmad, R. et al. Molecular docking, PASS analysis, bioactivity score prediction, synthesis, characterization and biological activity evaluation of a functionalized 2-butanone thiosemicarbazone ligand and its complexes. *J Chem Biol* 10, 91–104 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12154-017-0167-y>

152. Báthori M, Tóth N, Hunyadi A, Márki A, Zádor E. Phytoecdysteroids and anabolic-androgenic steroids--structure and effects on humans. *Curr Med Chem*. 2008;15(1):75-91. doi:10.2174/092986708783330674

153. Wilson ID, Brinkman UA. Hyphenation and hypernation the practice and prospects of multiple hyphenation. *J Chromatogr A*. 2003;1000(1-2):325-356. doi:10.1016/s0021-9673(03)00504-1

154. Larive CK, Barding GA Jr, Dinges MM. NMR spectroscopy for metabolomics and metabolic profiling. *Anal Chem*. 2015;87(1):133-146. doi:10.1021/ac504075g

155. Swevers, L., Iatrou, K. (2009). Ecdysteroids and Ecdysteroid Signaling Pathways During Insect Oogenesis. In: Smagghe, G. (eds) *Ecdysone: Structures and Functions*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9112-4_5

156. Dinan, L., Harmatha, J., Volodin, V., Lafont, R. (2009). Phytoecdysteroids: Diversity, Biosynthesis and Distribution. In: Smagghe, G. (eds) *Ecdysone: Structures and Functions*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9112-4_1

157. Zibareva, L., Yeriomina, V.I., Munkhjargal, N., Girault, J.-P., Dinan, L. and Lafont, R. (2009), The phytoecdysteroid profiles of 7 species of *Silene* (Caryophyllaceae). *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 72: 234-248. <https://doi.org/10.1002/arch.20331>

158. Lapenna, S., Friz, J., Barlow, A., Palli, S.R., Dinan, L. and Hormann, R.E. (2008), Ecdysteroid ligand–receptor selectivity – exploring trends to design orthogonal gene switches. *The FEBS Journal*, 275: 5785-5809. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06687.x>
159. Agzamova, M. , Ogly Isaev, I. , Mamathanov, A. , Ogly Isaev, M. and Ibragimov, T. (2014) Phytoecdysteroids from *Silene praemixta*. *Advances in Biological Chemistry*, 4, 1-4. doi: 10.4236/abc.2014.41001.
160. Mukesh Kumar Chaubey, 2018. Role of Phytoecdysteroids in Insect Pest Management: A Review. *Journal of Agronomy*, 17: 1-10. DOI: 10.3923/ja.2018.1.10
161. Bakrim, A., Guittard, E., Maria, A., De Virville, J.D., Lafont, R. and Takvorian, N. (2009), Phytoecdysteroid C2-hydroxylase is microsomal in spinach, *Spinacia oleracea* L.. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 72: 210-219. <https://doi.org/10.1002/arch.20330>
162. Кожанова А.М., Ишмуратова М.Ю., Рахатаева А.А., Темиргазиев Б.С., Драшар П., Тулеуов Б.И. и др. Исследование микроскопического строения надземных органов смолевки волжской (*Silene wolgensis* (Hornem) Bess. ex Spreng). *Фармация Казахстана*. 2020;(1):40-44.
163. Tuleuov B, Abulyaissova L, Temirgazyev B, Kassymova M, Almagambetov K, Melsov M, et al. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of the supramolecular complex of 3-EPI-2-deoxyecdysone and prospects for its medical application. *Fitoterapia*. 2025;187:106952. doi:10.1016/j.fitote.2025.106952
164. Kozhanova, A.M., Temirgazyev, B.S., Zhanarbek, A., Tuleuov, B.I., Seilkhanov, T.M., & Adekenov, S.M. (2021). Synthesis of a hydrophilic derivative of ecdysterone and development of its water-soluble form. *Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry*, 104(4), 138-148. <https://doi.org/10.31489/2021Ch4/138-148>

«Утверждаю»
 Проректор
 НАО «Медицинский университет Астана»
 Шульгау З.Т.
 «___» _____



АКТ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 20 - ГИДРОКСИЭКДИЗОНА И 2 - ДЕЗОКСИЭКДИЗОНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Целью работы являлось исследование антиоксидантной активности 20 - гидроксизекдизона (20E), 2 - дезоксизекдизона (2DE), а также их производных, полученных в виде:

- комплекс включения кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона с β - циклодекстрином (IC-20E- β CD-Oxy);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (МК-20E-Na/GA-Oxy);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (20E-PVP-Oxy);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (МК-2DE-Na/GA-Oxy);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (2DE-PVP-Oxy).

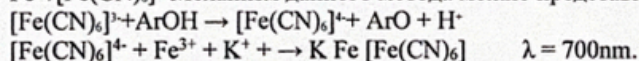
Исследование антиоксидантной активности проводилось с использованием метода FRAP.

1.Определение железо-восстанавливающего потенциала FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power assay).

Оценка железо-восстанавливающей активности исследуемых образцов методом FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) основана на способности веществ восстанавливать ионы Fe^{3+} до Fe^{2+} . В ходе анализа калий феррицианид ($K_3[Fe(CN)_6]$) в присутствии соединений с восстановительными свойствами восстанавливается до калия гексаферроцианида ($K_4[Fe(CN)_6]$). Образовавшийся продукт далее взаимодействует с ионами железа, что приводит к формированию комплекса синего цвета. Интенсивность окраски прямо пропорциональна восстановительной способности исследуемого вещества. Контроль содержания ионов Fe^{2+} и процессов окисления имеет важное значение для оценки и поддержания антиоксидантного статуса организма.

Контроль содержания ионов Fe^{2+} и интенсивности процессов окисления, которая является одной из необходимых мер по обеспечению и поддержанию антиоксидантного статуса организма определяли методом определения железо-восстанавливающего потенциала FRAP *in vitro*.

В основу FRAP метода положено использование индикаторной, системы $Fe^{3+}/[Fe(CN)_6]^{4-}$. Механизм данного метода можно представить следующим образом:



К 1 мл исследуемых экстрактов в диапазоне концентраций 0,25-1 мг/мл добавляется 2,5 мл фосфатного буфера (0,2М, pH 6,6) и 2,5 мл 1% раствора гексацианоферрата (III) калия. Реакционная смесь инкубируется в течение 25 минут при температуре 50°C, реакция останавливается добавлением 2,5 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты. Смесь центрифугируют 3 минуты (1,5 оборотов/мин). Верхний слой объемом 2,5 мл смешивается с 2,5 мл дистиллированной воды и 0,5 мл 0,1 % $FeCl_3$. Измерение оптической плотности

производится при $\lambda = 700\text{nm}$. Полученные данные отражены на таблице 1 и рисунках 1,2 в которой представлены концентрационные зависимости значений оптической плотности для исследуемых веществ - стандарта аскорбиновая кислота (АК).

Таблица 1. Оптическая плотность растворов исследуемых веществ при различных концентрациях. ААЕ - ascorbic acid equivalents (AAE)/ml

№	Название	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	20Е	0,0647±0,0044	0,0694±0,0144	0,0539±0,0037	0,1387±0,0798
2	2ДЕ	3,7939±0,4247	3,8082±0,2636	3,5156±0,4761	3,8673±0,2747
3	IC-20Е-βCD-Oxy	2,4642±0,3834	2,9591±0,3070	2,8524±0,5202	2,8291±0,1243
4	МК-20Е-Na/GA-Oxy	3,8024±0,4082	3,9391±0,3900	3,8412±0,1574	3,8326±0,3007
5	20Е-PVP-Oxy	3,8400±0,4822	3,4820±0,6538	3,4251±0,5165	3,9874±0,8247
6	МК-2ДЕ-Na/GA-Oxy	3,3412±0,2189	3,2363±0,1484	3,4474±0,4057	3,4428±0,1167
7	2ДЕ-PVP-Oxy	2,9679±0,3230	3,5094±0,2824	3,5289±0,4829	3,0586±0,4282
8	АК	1,925±0,05	2,284±0,06	2,257±0,06	2,316±0,07

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженной дозозависимой зависимости: с увеличением концентрации исследуемых соединений наблюдается рост их восстановительного потенциала, что подтверждается увеличением значений оптической плотности. Измерения проводили в трёхкратной повторности ($n = 3$). Статистическую обработку данных осуществляли с расчётом средних значений и стандартных отклонений. В качестве стандартного вещества использовали аскорбиновую кислоту, которая продемонстрировала высокий уровень антиоксидантной активности.

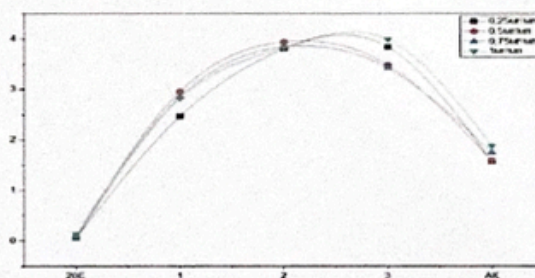


Рисунок 1. Сравнительная оценка антиоксидантной активности 20-гидроксиэйдзона производных по эквиваленту аскорбиновой кислоты, где 20Е; 1 - IC-20Е-βCD-Oxy; 2 - МК-20Е-Na/GA-Oxy; 3 - 20Е-PVP-Oxy; АК.

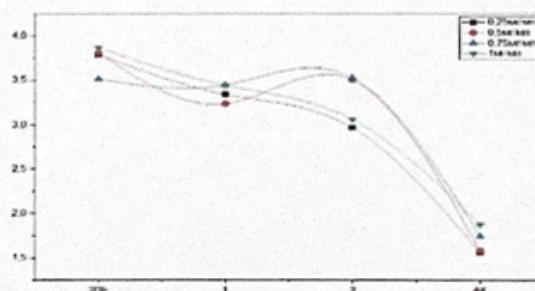


Рисунок 2. Сравнительная оценка антиоксидантной активности 2-дезоксидзона и их производных по эквиваленту аскорбиновой кислоты, где 2-ДЕ; 1 - МК-2ДЕ-Na/GA-Oxy; 2 - 20ДЕ-PVP-Oxy; АК.

На основании выполненных опытов сделан вывод:

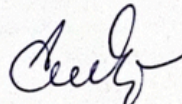
На основании проведённых исследований и результатов, полученных методом FRAP, установлено, что 20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксизэкдизон и их производные обладают выраженной антиоксидантной активностью in vitro. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования модифицированных форм для дальнейших фармакологических исследований.

Зав.кафедрой общей и
биологической химии, к.х.н., доцент



Сапиева А.О.

к.х.н., доцент кафедры общей и
биологической химии



Зейнульдина А.С.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



Берікбай Т.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



Амангельдыкызы Ж.

Ст. преподаватель кафедры общей
и биологической химии



Базарханқызы А.

«Утверждаю»
Проректор
НАО «Медицинский университет Астана»
Шульгау З.Т.
«___» _____



АКТ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 20 -ГИДРОКСИЭКДИЗОНА И 2 - ДЕЗОКСИЭКДИЗОНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Целью работы являлось исследование антирадикальной активности 20 - гидроксизекдизона (20E), 2 - дезоксизекдизона (2DE), а также их производных, полученных в виде:

- комплекс включения кетоксим производного 20 -гидроксизекдизона с β - циклодекстрином (IC-20E- β CD-Oxy);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (МК-20E-Na/GA-Oxy);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (20E-PVP-Oxy);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (МК-2DE-Na/GA-Oxy);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (2DE-PVP-Oxy).

Оценку антирадикальной активности проводили с использованием метода DPPH.

Ингибирование DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил) радикала анализируемыми веществами.

Аликвоту исследуемого образца, в диапазоне концентраций 0,25-1 мг/мл, (0,1 мл) добавляли к 3 мл 6×10^{-5} М этанольного раствора радикала. После интенсивного перемешивания растворы оставлялись в темноте на 30 минут. Изменение оптической плотности регистрировали при $\lambda=520$ нм. (Стандарт - Бутилгидроксианизол (БНА)). Значения антирадикальной активности определяли по формуле:

$$АРА(\%) = A_0 - A / A_0 \cdot 100.$$

Таблица 1. Зависимость АОА (%) от концентрации растворов.

№	Название	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	20E	66,00	70,30	73,76	79,14
2	2DE	73,55	78,78	80,96	82,07
3	IC-20E- β CD-Oxy	95,94	95,75	94,42	94,66
4	МК-20E-Na/GA-Oxy	95,57	95,21	94,95	95,27
5	20E-PVP-Oxy	95,22	95,78	95,75	95,56
6	МК-2DE-Na/GA-Oxy	94,91	95,14	95,07	94,87
7	2DE-PVP-Oxy	94,87	94,96	95,09	95,26
8	БНА	83,7	81,3	80,9	80,7

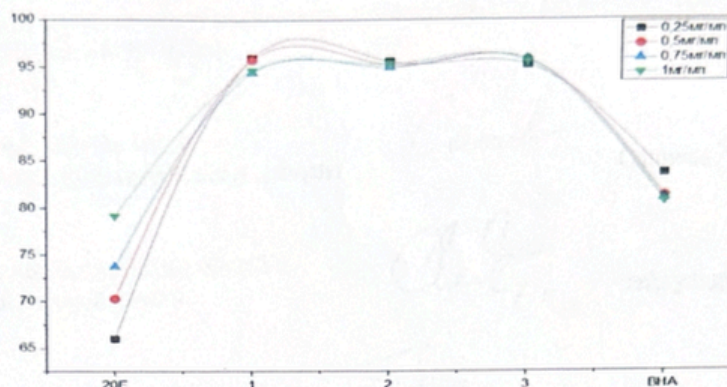


Рисунок 1. Сравнительная оценка антирадикальной активности 20-гидроксиэкдизона и их производных по эквиваленту ВНА, где 20Е; 1 - IC-20Е-βCD-Оху; 2 - МК-20Е-Na/GA-Оху; 3 - 20Е-PVP-Оху; ВНА.

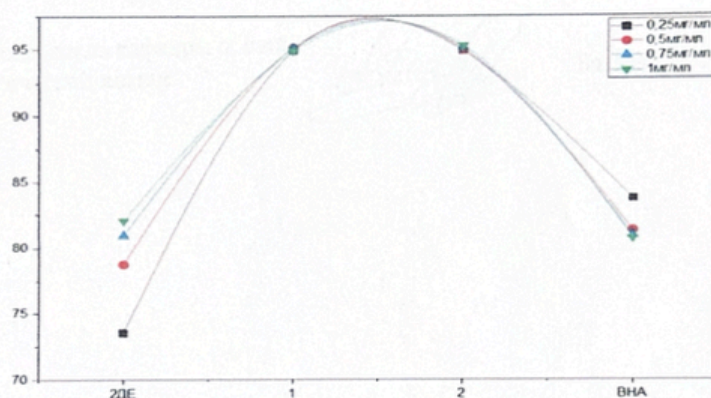


Рисунок 2. Сравнительная оценка антирадикальной активности 2-дезоксизэкдизона и их производных по эквиваленту ВНА, где 2-ДЕ; 1 - МК-2ДЕ-Na/GA-Оху; 2 - 20ДЕ-PVP-Оху; ВНА.

Проведённый анализ показал, что все исследуемые соединения обладают антирадикальной активностью в различной степени, что подтверждается снижением оптической плотности раствора DPPH в их присутствии. Наибольшая антирадикальная активность была характерна для механокомпозитов и комплексов включения производных 20-гидроксиэкдизона и 2-дезоксизэкдизона с β-циклодекстрином, динатриевой солью глицирризиновой кислоты и поливинилпирролидоном. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение антирадикальной активности может быть обусловлено улучшением растворимости и биодоступности исследуемых соединений, а также усилением их антиоксидантного потенциала вследствие химической модификации. В то же время исходные формы 20Е и 2ДЕ продемонстрировали сравнительно низкую антирадикальную активность, что, вероятно, связано с их ограниченной растворимостью и меньшей способностью к взаимодействию с радикалом DPPH.

На основании выполненных опытов сделан вывод:

По результатам DPPH-анализа установлено, что все исследуемые производные, за исключением исходных форм 20-гидроксиэкдизона и 2-дезоксизэкдизона, проявляют

выраженную антирадикальную активность, превосходящую активность эталонного вещества — бутилгидроксианизола (БНА).

Зав.кафедрой общей и
биологической химии, к.х.н., доцент



Сапиева А.О.

к.х.н., доцент кафедры общей и
биологической химии



Зейнульдина А.С.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



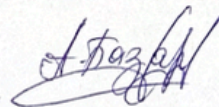
Берікбай Т.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



Амангельдыкызы Ж.

Ст. преподаватель кафедры общей
и биологической химии



Базарханкызы А.