

ISSN 2224-5227

2015 • 3

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

REPORTS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.

PUBLISHED SINCE 1944



Бас редактор
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.**, а.-ш.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.**, пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.**, геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.**, экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**, геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.**, хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.**; ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ. докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Редакция кеңесі:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр. мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ. докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ. докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ. докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ. докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

Главный редактор
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев**, доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев**, доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев**, доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусейтова**, доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**, доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков**, доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев**; почетный член НАН РК, доктор сельскохозяйств. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В.** (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5540-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 3000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://nauka-nanrk.kz>, reports-science.kz

Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015 г.

E d i t o r i n c h i e f

M.Zh. Zhurinov, academician of NAS RK

Editorial board:

S.M. Adekenov (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

V.V. Goncharuk, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I. Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Iolov**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

ISSN 2224-5227

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 3000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/> reports-science.kz

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

**REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

ISSN 2224-5227

Volume 3, Number 301 (2015), 179 – 185

Studying of the antiviral activity of some flavonoids and their derivatives

**P.Zh. Zhanymkhanova¹, N.N. Toygambekova¹, A.M. Esmaganbetova¹,
A.S. Turmagambetova², A.Sh. Turysbaeva¹, M.S. Alexyuk², A.S. Babenko²,
G. Baysarov¹, G.K. Mukusheva¹, A.P. Bogoyavlenskiy², V.E. Berezin²,
S.M. Adekenov¹**

JSC International Research and Production Holding «Phytochemistry», Karaganda, Kazakhstan ¹
Institute microbiology and virology, Almaty, Kazakhstan ²

Key words: antiviral properties, antioxidant, flavonoid, activity, hydroxyl.

Abstract. The comparative studying of antiviral properties of 4 flavonoids isolated from the *Centaurea pseudomaculosa* and *Populus balsamifera* modified for change of their antioxidant properties was carried out. It is established that for existence of antiviral activity huge value has not only existence or lack of the not replaced hydroxyl radicals, but also the existence of a double bond in a C ring of flavonoid. In this case interesting is the fact that in the presence of one hydroxyl the double bond enhances the antiviral properties, and if you have several hydroxyls weakens. Activity of studied samples increased in the series of: oxime pinostrobin, pinostobin, salveginin, tehtohrizin.

On the basis of the data obtained shows that the investigated samples is not pronounced virusingibiruûsimi properties in a range of doses. The activity has increased in a number of samples of ODS, RV, SP-1, PB-3. Substance RV-3 has been able to reduce the infectivity of the virus flu on lg 1.0, which is comparable to the antiviral activity of a number of commercial pharmaceuticals.

УДК 578.832

**Изучение противовирусной активности некоторых
флавоноидов и их производных**

**П.Ж. Жанымханова¹, Н.Н. Тойгамбекова¹, А.М. Есмаганбетова¹,
А.С. Турмагамбетова², А.Ш. Турысбаева¹, М.С. Алексюк², А.С. Бабенко²,
Г. Байсаров¹, Г.К. Мукушева¹, А.П. Богоявленский², В.Э. Березин², С.М. Адекенов¹**

АО «МНПХ «Фитохимия», Караганда ¹
РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Алматы ²

Ключевые слова: антивирусные свойства, антиоксидантные свойства, флавоноид, активность, гидроксил.

Аннотация. Проводилось сравнительное изучение антивирусных свойств 4 флавоноидов, выделенных из василька ложнопятнистого и тополя бальзамического, модифицированных для изменения их антиоксидантных свойств. Установлено, что для наличия противовирусной активности огромное значение имеет не только наличие или отсутствие гидроксильных незамещенных радикалов, но и наличие двойной связи в С кольце флавоноида. При этом интересным является тот факт, что при наличии одного гидроксила наличие двойной связи усиливает противовирусные свойства, а при наличии нескольких гидроксидов ослабляет. Активность изученных образцов возрастала в ряду: оксим пиностробина, пиностобин, сальвегинин, техтохризин.

Ведение

В последние десятилетия пристальное внимание исследователей привлекает поиск количественных соотношений структура-свойство химических соединений, позволяющих

предсказывать их разнообразные свойства. Наличие большого фактического материала подобных количественных соотношений структура-свойство с привлечением методов математической статистики и машинного обучения может послужить основой для построения моделей, позволяющих по описанию структур химических соединений предсказывать их свойства (физические, химические, биологическая активность). В связи с широким спектром биологической активности одной из популярных моделей изучения структура-активность являются продукты вторичного метаболизма растений – флавоноиды. Это растительные фенольные соединения, структурную основу которых составляют 2 бензильных кольца (А и В), соединенных друг с другом гетероциклическим пираном или пироном (кольцо С) [1-3]. Экспериментальные и клинические исследования выявили их антиоксидантные, цитопротекторные, гепатозащитные, антигипоксические и многие другие эффекты, позволяющие накапливать фактический материал для последующего анализа взаимоотношения биологической активности со структурой соединения.

В наших исследованиях проводилось сравнительное изучение антивирусных свойств 4 флавоноидов, выделенных из василька ложнопятнистого и тополя бальзамического или модифицированных для изменения их антиоксидантных свойств.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР пиностробина записаны на спектрометре Bruker DRX-500 (рабочая частота – 500.13 МГц для ^1H , 125.76 МГц для ^{13}C , δ -шкала) с использованием стандартных программ фирмы Bruker для регистрации двумерных спектров. ИК-спектры - на спектрометре «Termo Nicolet Avatar-360» (США) в таблетках с калия бромидом, в области от 3800 до 600 см^{-1} . УФ-спектры снимали на приборе «Helios-в» (Великобритания), в области от 190 до 400 нм. Для определения молекулярной массы и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения FinniganDMS-8200 с ионизирующим напряжением 70 эВ (температура испарителя 220°C). Температуру плавления определяли на приборе для определения температуры плавления «Voetius» (Германия). Элементный анализ проведен на анализаторе Eurovector 3000. Аналитическую ВЭЖХ проводили на приборе Hewlett Packard Agilent 1100 Series в изокритическом режиме.

Выделение флавоноидов из *Populus balsamifera* L.

Измельченные воздушно-сухие почки тополя бальзамического экстрагировали на аппарате «Сосклет» 96%-ным этанолом трехкратной термической экстракции при температуре 60°C с последующим сгущением на роторном испарителе. Сгущенный этанольный экстракт нанесли на колонку с силикагелем марки КСК для грубого разделения [4]. Далее с помощью флеш-хроматографии выделили индивидуальные соединения: пиностобин (I) и тектохризин (II) (рисунок 1) [5].

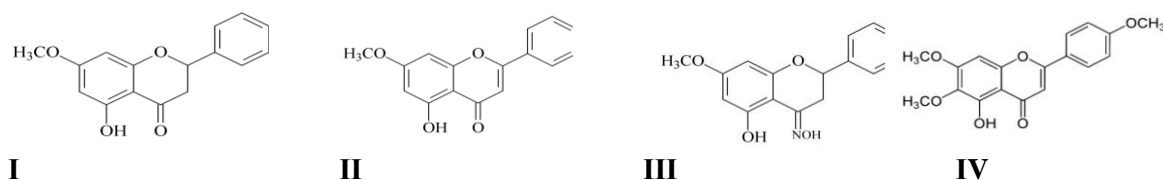


Рисунок 1 – Химические формулы изучаемых флавоноидных соединений: Пиностобин (I), Тектохризин (II), Оксим пиностробина III и Сальвегинин IV.

Пиностробин I: выход 2,8 %. т.пл. 96-99°C. R_f 0.72.

УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 212 (4,31); 289 (4,29); 334 (3,53).

ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} , (КВг): 3059 (CH аром), 2971, 2916 (OCH_3), 1647 (C=O), 1579 (C=C), 1444, 1339 (CH_3), 1159 (C-O-C), 1092 (C-O-C), 1034 (аром), 887, 699, 612.

ЯМР ^1H -спектр (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.83 (1H, дд, J=4.0, 16.0, H-3a), 3.08 (1H, дд, J=12.0, 16.0, H-3b), 3.79 (3H, с., OMe), 5.41 (1H, дд., J=12.0, 3.0, H-2), 6.45 (1H, д., H-6), 6.63 (1H, д., H-8), 7.24 (1H, м., H-4'), 7.39 (2H, м., H-3', H-5'), 7.44 (2H, м., H-2', H-6'), 12.15 (1H, с, OH).

ЯМР ^{13}C -спектр (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 43.26 т., 55.56 кв., 79.10 д., 94.14 д., 95.02 д., 103.02 с., 126.01 д., 128.75 д., 138.25 с., 162.66 с, 164.02 с., 167.86 с.

Найдено, %: С 71.23; Н 5.34.

Вычислено, %: С 71.10; Н 5.22.

Тектохризин II: выход 0,09%. т.пл. 176-178°C. R_f 0.56.

УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 212 (4.65), 269 (4.55), 334 (4.08).

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹, (KBr): 3091, 3070, 3013 (СН. аром), 2982, 2954 (ОСН₃), 2843, 1631 (С=О), 1587 (С=C), 1494, 1435, 1371, 1245, 1159, 1078, 1039, 927, 866, 827, 769.

ЯМР ¹H-спектр (500 МГц, ацетон – d₆, δ , (м.д.), J/Гц): 3.71 (3H, с., ОСН₃), 6.54 (д., J = 2.0, H-6) 6.92 (с, H-3), 6.63 (д., J= 2.0, H-8), 7.43 (м., H-3', H-4', H-5'), 7.64 (м., H-2', H-6').

ЯМР ¹³C-спектр (Py-d₅, 50 МГц, δ (м.д.)): 162,94 (с., C-1); 79,00 (д., C-2), 42,61 (т, C-3); 161,00 (с., C-4); 167,89 (с., C-5); 93,64 (д., C-6); 196,14 (с., C-7); 94,57 (д., C-8); 138,92 (с., C-1'); 128,40 (д., C-2'); 128,45 (д., C-3'); 126,25 (д., C-4'); 128,45(д., C-5'); 128,40 (д., C-6'); 55,22 (к., ОМе).

На основе флавоноида пиностробина синтезирован ряд производных, в том числе реакцией оксимирования при взаимодействии пиностробина с гидроксиламином солянокислым в этиловом спирте в присутствии гидрокарбоната натрия получен оксим пиностробина III - кристаллическое вещество белого цвета состава C₁₆H₁₅NO₄ с температурой плавления 182-184°C.

Оксим пиностробина - обладает гепатопротекторным, антиоксидантным, ангиопротекторным и иммуномодулирующими активностями [6-8], свидетельствующими о перспективности создания на его основе новых лекарственных средств.

Оксим пиностробина III: выход 72%. т.пл. 182-184°C (гексан).

УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 205 (14,37), 251 (13,61), 279 (4,13).

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹, (KBr): 3436 (С=N-OH), 3007, 2983, 2916, 2848, 1646, 1616, 1577, 1442, 1351, 1338, 1295, 1226, 1191, 1153, 1093, 1029, 886, 704, 651, 640, 539, 464.

ЯМР ¹H-спектр (500 МГц, ацетон – d₆, δ , (м.д.), J/Гц): 2.80 (1H, дд, J = 16.0, 11.0, H-3 б), 3.75 (3H, с., ОМе), 3.55 (1H, дд, J=16.0, 3.0, H-3а), 5.18 (1H, дд., J=11.0, 3.0, H-2), 6.07 (2H, уш.с., H-6), 7.40 (3H, м., H-3', H-4', H-5'), 7.55 (2H, м., H-2', H-6').

ЯМР ¹³C-спектр (50 МГц, ацетон – d₆, δ , (м.д.)): 55.69 кв., 77.46 д., 94.76 д., 96.29 д., 127.16 д., 129.12 д., 129.39 д., 140.99 с., 154.48 с., 150.31 с., 160.69 с., 163.58 с.

Выделение флавоноида из *Centaurea pseudomaculosa* Dobroc.

Надземную часть василька ложнопятнистого исчерпывающе экстрагировали трижды хлороформом. Хлороформные экстракты обработали смесью этанол-вода в соотношении 2:1 при 70°C. Водно-спиртовые извлечения отогнали под вакуумом, а остаток хроматографировали на колонке с силикагелем марки КСК.

При элюировании колонки смесью бензол – этилацетат (20:1) выделили сальвегинин (IV) - кристаллическое вещество желтого цвета.

Сальвегинин IV: выход 0,06%. т. пл. 169-171°C (этиловый спирт).

УФ-спектр (C₂H₅OH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 330, 277, 215.

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹, (KBr): 3078, 3016, 2923, 2845, 1883, 1646, 1567, 1426, 1364,

Масс-спектр m/z (%): 328 [M]⁺ (100), 329 (20), 327 (19), 313 (80), 299 (17), 285 (15), 282 (14).

ЯМР ¹H-спектр (500.13 МГц, δ , м.д., J/Гц, CDCl₃): 3.87 (3H, с,4'- ОМе), 3.90 (3H, с., 6-ОМе), 3.95 (6H, с., 5,7-ОМе), 6.53 (1H, с, H-8), 6.58 (H, с., H-3), 7.00 (2H, д.,J=9 Hz. H-3', H-5'), 7.82 (2H. д., J = 9 Hz, H-2', H-6'), 10.67 (1 H, с., 7-ОН), 13.01 (1H, с.,5-ОН).

Экспериментальная фармакологическая часть

Выбор флавоноидов обусловлен рядом причин, среди которых наличие или отсутствие двойной связи в кольце В, появление в структуре флавоноида гетероцикла с атомом азота и количество метильных групп.

Приготовление суспензий и растворов образцов осуществляли в растворе фосфатно-солевого буфера, рН 7,2.

Для размножения вирусов использовали 9-11 дневные куриные эмбрионы, полученные из птицефабрик АО «Аллель Агро» (Алматы, Казахстан).

Штаммы вируса гриппа птиц: *A/малая крачка/Южная Африка/1/61* (H5N3), *A/FPV/Rostock/34* (H7N1), *A/swine/Iowa/30* (H1N1) были получены из коллекции вирусов ГУ «Институт вирусологии им Д.И. Иванова».

Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-36 часов при 37°C.

Вирусингибирующие свойства соединений изучали в экспериментах на куриных эмбрионах.

Определение противовирусных свойств выполняли методом «скрининг-тест», рассчитанным на подавление репродукции вируса в количестве 100 ЭИД₅₀ заданными дозами фенолов. Критерием противовирусного действия считали снижение инфекционного титра вируса при обработке противовирусным средством в сравнении с контролем [9-10].

Вирулицидную активность исследуемых веществ определяли путем обработки вирусосодержащего материала веществами в различных дозах при 37⁰С в течение 30 мин с последующим титрованием инфекционности обработанного материала. За реальное вирулицидное действие принимали разность между инфекционным титром вируса в пробе до и после экспозиции с исследуемым препаратом [11].

Инфекционный титр вирусов определяли путем десятикратных разведений в соответствии с методом Reed и Muench [11].

Для математической обработки результатов использовали стандартные методы нахождения средних значений и их средних ошибок [12].

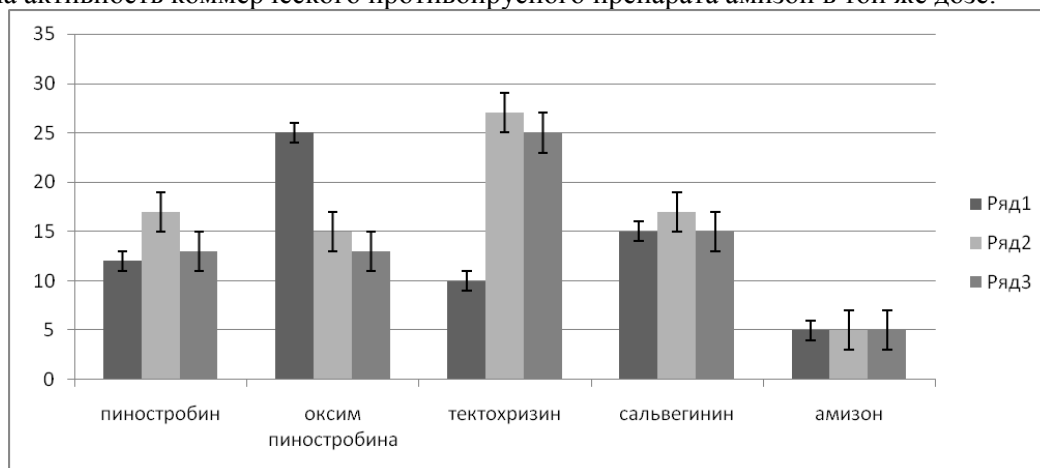
Оценка острой токсичности флавоноидов проводилась на различных моделях *in vitro* (макрофаги белых беспородных мышей, культура *E. coli*) и на модели 10-дневных куриных эмбрионов.

Интервал диапазона доз был обусловлен, в первую очередь, интервалом допустимых значений количества веществ используемых в дальнейших исследованиях для скрининга на противовирусную активность.

Анализ острой цитотоксичности препаратов “*in vitro*” проводился в интервале концентраций 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл). Цитотоксичность образцов определяли путем изучения действия различных доз соединений на жизнеспособность клеток, методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест). Установлено, что в тестируемом диапазоне доз у всех исследованных веществ не было достигнуто ЛД₅₀.

Анализ острой токсичности природных соединений на модели 10-дневных куриных эмбрионов проводили в интервале доз 0,003 – 0,4 мг/куриный эмбрион (0,06 - 8 мг/кг). Установлено, что в максимальной дозе 0,4 мг/куриный эмбрион токсичность (ЛД₅₀) не проявлялась, поэтому дальнейшее изучение наличия антивирусной активности проводили в дозах от 0,4 мг/куриный эмбрион и менее.

Сравнительный анализ вирусингибирующих свойств исследованных флавоноидов показал, что в исследуемом интервале доз образцы не проявляют выраженной противовирусной активности и способны подавлять репродукцию вирусов гриппа не более, чем на 27% при максимально использованной дозе 8 мг/кг (8 мкг/мл) (рисунок 2). Однако активность исследуемых веществ превышала активность коммерческого противовирусного препарата амизон в той же дозе.



Примечание - по оси ординат процент подавления репродукции 100 инфекционных доз вируса гриппа.
 Ряд 1 - А/Алматы/8/98 (H3N2)
 Ряд 2 - А/крачка/Южная Африка/1/61 (H5N3)
 Ряд 3 - А/swine/Iowa/30.

Рисунок 2 - Сравнительное изучение вирусингибирующей активности флавоноидов в дозе 8 мг/кг

Кроме того, сравнительный анализ структура-активность показал, что для наличия противовирусной активности огромное значение имеет не только наличие или отсутствие гидроксильных незамещенных радикалов, но и наличие двойной связи в С кольце флавоноида. При этом интересным является тот факт, что при наличии одного гидроксила наличие двойной связи усиливает противовирусные свойства, а при наличии нескольких гидроксильных групп ослабляет.

Изучение вирулицидной активности в дозе 8 мг/кг показало, что все исследованные образцы подавляли инфекционность вирусов гриппа от 0,4 до 1,0 lg (таблица 1).

Таблица 1 - Вирулицидная активность препаратов флавоноидного типа в дозе 8 мг/кг

Образцы	Снижение титра инфекционности вируса гриппа, lg		
	<i>H3N2</i>	<i>H5N3</i>	<i>H1N1</i>
Пиностробин (PB)	0,4±0,01	0,5±0,02	0,5±0,03
Оксим пиностробина (OPB)	0,75±0,0	0,5±0,0	0,5±0,02
Техтохризин (PB-3)	1±0,01	1±0,01	1,0±0,02
Сальвегинин (SP-1)	0,75±0,04	0,75±0,02	0,75±0,01

Заключение

На основе полученных данных показано, что исследованные образцы не обладали ярко выраженными вирусингибирующими свойствами в используемом диапазоне доз. При этом активность образцов возрастала в ряду OPB, PB, SP-1, PB-3. Вещество PB-3 оказалось способно снижать инфекционность вируса гриппа на 1,0 lg, что сопоставимо с антивирусной активностью ряда коммерческих лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] S. Kumar, AK. Pandey. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview // *ScientificWorldJournal*. 2013. P. 162-175
- [2] X. Chen, E. Mukwaya, M.S. Wong, Y. Zhang. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids // *Pharm Biol*. 2014. № 52(5). P. 655-660
- [3] M. Czaplínska, J. Czepas, K.Gwoździński. Structure, antioxidative and anticancer properties of flavonoids // *Postepy Biochem*. 2012. № 58(3). P. 235-244
- [4] Е.Ф. Дудырина, В.В.Поляков, Е.А.Осип, Э.А. Кульмагамбетова. Разработка технологии получения экстракта из почек тополя бальзамического // В сб. «Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности»: Караганда, 2000. С. 219-220, РЖХим 00.24-190.519
- [5] В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная, В.Б. Браславский. Флавоноиды почек *Populus balsamifera*. // *Химия природ. соед.* 1990. № 2. С. 272-273
- [6] Э.А. Кульмагамбетова. Флавоноиды *Artemisia*, *Populus*, *Salsola*, их химическая модификация и биологическая активность: Дис. канд. хим. наук: 02.00.10. Караганда, 2001. 157 с.
- [7] Э.К. Донбаева. Химическая модификация метоксилированных флавоноидов, их строение и биологическая активность: Дис.канд.хим. наук:02.00.10. Караганда, 2008.131 с.
- [8] С.С. Альжанов, Э.А. Кульмагамбетова, А.Т. Кулыясов. Гепатопротекторная активность пиностробина и его оксимпроизводного // *Материалы шестого междунаро. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения».* Санкт-Петербург, 2002. С. 351-352
- [9] J. Spalatin, R.P.Hanson, P.D.Beard. The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus // *Avian Dis*. 1970. № 14. P. 542-549
- [10] М.А. Шнейдер. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств. Минск: Наука, 1977. 150 с.
- [11] L.Reed, H. Muench. A simple method of estimating fifty percent endpoints // *Amer. J. Hyg*. 1938. №27. P. 493-497
- [12] В.Ю. Урбах. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. Москва, 1975. 295 с.

REFERENCES

- [1] S. Kumar, AK. Pandey. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal*, **2013**. P. 162-175
- [2] X.Chen, E. Mukwaya, MS. Wong, Y. Zhang. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids. *Pharm Biol*, **2014**. № 52(5), 655-660
- [3] M. Czaplínska, J. Czepas, K.Gwoździński, Structure, antioxidative and anticancer properties of flavonoids. *Postepy Biochem*, **2012**. № 58(3), 235-244

- [4] E.F. Dudyryna, V.V.Poljakov, E.A.Osip, Je.A. Kul'magambetova. V Development of technology for the extract from the buds of poplar. In Proc. "Phytochemistry for the development of the domestic pharmaceutical industry": Karaganda, **2000**, 219-220 (in Russ.).
- [5] V.A. Kurkin, G.G. Zapesochnaja, V.B. Braslavskij. Populus balsamifera flavonoids of kidney. Chemistry of natural comp. **1990**, №2, 272-273 (in Russ.).
- [6] Je.A. Kulmagambetova. Artemisia, Populus, Salsola flavonoids, their chemical modification and biological activity: *Dis. cand.chem.sc.* 02.00.10. Karaganda, **2001**, 157 (in Russ.).
- [7] Je.K. Donbaeva. Chemical modification of ethoxylated flavonoids, their structure and biological activity: *Dis. cand.chem.sc.* 02.00.10. Karaganda, **2008**, 131 (in Russ.).
- [8] S.S. Al'zhanov, Je.A. Kul'magambetova, A.T. Kulyjasov. *Hepatoprotective activity pinostrobin and its oxime derivative*. Proc. 6th Int. Symp. "Actual problems of the creating of new natural origin medicinal preparations". Saint Petersburg, **2002**, 351-352 (in Russ.).
- [9] J. Spalatin, R.P.Hanson, P.D.Beard, The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus. *Avian Dis.*, **1970**, 14, 542-549.
- [10] M.A. Shnejder Methodological issues of scientific development of antiviral agents: Minsk, *Nauka*, **1977**, 150 (in Russ.).
- [11] L. Reed, H. Muench, A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Amer. J. Hyg.*, **1938**, 27, 493-497.
- [12] V.Ju. Urbah Statistical analysis in biological and medical research: Moscow, **1975**, 295 (in Russ.).

**Кейбір флаваноидтар және олардың туындыларының
вирустарға қарсы белсенділігін зерттеу**

П.Ж. Жанымханова¹, Н.Н. Тойгамбекова¹, А.М. Есмағанбетова¹, А.С. Тұрмағамбетова², А.Ш. Тұрысбаева¹, М.С. Алексюк², А.С. Бабенко², Г. Байсаров¹, Г.К. Мукушева¹, А.П. Богоявленский², В.Э. Березин², С.М. Адекенов¹

¹АО «МНПХ «Фитохимия», Қарағанды

²РМК «Микробиология және вирусология институты» ҚР БҒМ ҒК, Алматы

Кілт сөздер: вирусқа қарсы қасиеттер, антиоксиданттық қасиеттер, флаваноид, белсенділік, гидроксил.

Аннотация. Антиоксидантты қасиеттерін өзгерту үшін модификацияланған *Centaurea pseudomaculosa* және *Populus balsamifera*-дан бөлініп алынған 4 флаваноидтардың вирустарға қарсы қасиеттеріне салыстырмалы түрде зерттеу жүргізілді. Вирусқа қарсы белсенділігінің болуында ауыспаған гидроксильды радикалдарының болуы немесе болмауы ғана маңызды емес, сонымен қатар, флаваноидтардың сақинасындағы С екілік байланысының барылығы да үлкен мәнге ие. Бір гидроксил тобы және қос байланысының бар болуы вирусқа қарсы қасиеттерді күшейтеді, ал бірнеше гидроксил топтарының болуы ол көрсеткішті төмендетеніні қызықты дерек болып табылады. Зерттелінген үлгілердің белсенділігі төмендегі тізбектерде ұлғайған: оксим пиностробина, пиностобин, сальвегинин, тетрохизин.

Сведения об авторах

1. Жанымханова П.Ж., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
2. Тойгамбекова Н.Н., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
3. Есмағанбетова А.М., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
4. Турмағамбетова Айжан Сабиржановна, в.н.с. лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
5. Турысбаева А.Ш., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
6. Алексюк Мадина Сапарбаевна, н.с. лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
7. Бабенко Анжелика Сергеевна, лаборант лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
8. Байсаров Г.М., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
9. Мукушева Г.К., к.х.н., доцент, АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
10. Богоявленский Андрей Павлович, профессор, доктор биологических наук, зав. лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, anprav_63@mail.ru, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
11. Березин Владимир Элеазарович, член-кор. Национальной Академии Наук РК, профессор, доктор биологических наук, руководитель отдела вирусологии РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел. – факс: 2913055, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
12. Адекенов Сергазы Мынжасарович, академик Национальной Академии Наук РК, профессор, доктор химических наук, президент АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4.

Поступила 15.01.2015 г.