# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0504U000400

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 07-07-2004

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гришковець Володимир Іванович
2. Grishkovets Vladimir Ivanovich

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор наук

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 02.00.10

**Назва наукової спеціальності:** Біоорганічна хімія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 25-06-2004

**Спеціальність за освітою:** 2018

**Місце роботи здобувача:** Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського

**Код за ЄДРПОУ:** 02070965

**Місцезнаходження:** пр-т Вернадського, 4, Сімферополь, 95007, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 41.219.02

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського

**Код за ЄДРПОУ:** 02070965

**Місцезнаходження:** пр-т Вернадського, 4, Сімферополь, 95007, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 31.23.99

**Тема дисертації:**

1. Тритерпенові глікозиди аралієвих: виділення, встановлення будови, біологічна активність та хемотаксономічне значення

2. Triterpene glycosides of Araliaceae: isolation, structural elucidation, biological activity and chemotaxonomic significance

**Реферат/анотація:**

1. Об'єкт дослідження: види рослин родини аралієвих. Мета дослідження: розробка методів виділення, встановлення структури і біологічної активності тритерпенових глікозидів рослин родини аралієвих (Araliaceae) та встановлення можливості їх використання для вирішення хемотаксономічних завдань в дослідженому ряду. Методи дослідження і апаратура: одно- та двовимірна тонкошарова хроматографія, препаративна хроматографія, хімічні методи (повний та частковий кислотний гідролізи, лужний та м'який лужний гідролізи, метилування діазометаном, ацетилювання та часткове ацетилювання, деацетилювання, борогідридне відновлення, сульфатування), ферментативні гідролітичні методи, методи спектроскопії ЯМР (1Н-ЯМР, 13С-ЯМР, COSY, TOCSY, HSQC, HMBC, ROESY), мас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія. Теоретичні результати та їх новизна: Вперше запропоновано та обґрунтовано використання двовимірного ТШХ-анализу

та хроматографічних систем з різними рівнями pH для попереднього встановлення груп присутніх тритерпенових глікозидів. Впершедоведено ефективність використання оксиду та основного карбонату магнію як ефективних сорбентів для розподілу глікозидів, що відрізняються за кислотністю. Вперше для агліконних і вуглеводних фрагментів глікозидів виконані повні та однозначні віднесення сигналів у спектрах 1H- та 13C-ЯМР. Вивчено тритерпенові глікозиди 50 видів з 24 родів родини аралієвих, з котрих 36 видів та 14 родів вивчалися вперше. З досліджених об'єктів виділено та встановлено повні структури 146 нових тритерпенових глікозидів, 16 раніше відомих глікозидів вперше знайдено у видах родини аралієвих. Встановлена структура нового тритерпеноїда - 23,27-дигідрокси-бетулінової кислоти, виділеної у вигляді її глікозида. Вперше у рослинах знайдені глікозиди еритродіолу і 30-норхедерагеніну та метилового естера хедерагеніну. У видах родини аралієвих вперше знайдені глікозиди каулофілогеніну та 27-гідроксиурсолової кислоти. Вперше встановлена широка розповсюдженість у родині аралієвих глікозидів эхіноцистової кислоти та глікозидів урсолової кислотипоряд з ізомерними глікозидами олеанолової кислоти. Виявлена широка розповсюдженість у видах родини аралієвих ацетильних похідних тритерпенових глікозидів, встановлені місця переважної локалізації ацетильних груп у вуглеводних фрагментах. Вперше у рослинах знайдено ацильний фрагмент транс-кофейної кислоти, а в діацильованих глікозидах - одночасна присутність залишків транс-кофейної та оцтової кислот. У видах деяких родів вперше знайдені 3-сульфати олеанолової та ехіноцистової кислот, 23-сульфат хедерагеніну та їх 28-О-глікозиди. У складі тритерпенових глікозидів вивчених рослин знайдені раніше не відомі ди- , три-, тетра- та пентасахаридні фрагменти. Запропоновані прості методики синтезу 3- и 23-сульфатів тритерпеноїдів та тритерпенових глікозидів з частковоацетильованими первинноспиртовими групами. На підставі даних про структури тритерпенових глікозидів в окремих випадках та аналізу таксономічного розподілу тритерпенових глікозидів показана можливість вирішення таксономічних проблем на різних рівнях (види,роди, триби родів) як родини аралієвих, так і на більш високих таксономічних рівнях - порядків, надпорядків та підкласів квіткових рослин. Вперше для роду плющ (Hedera) та родини аралієвих у цілому виконані хемотаксономічні розмежування на підставі структур вуглеводних і агліконних частин глікозидів та проведено порівняння отриманих рішень з ботанічними системами роду плющ і усієї родини аралієвих та показана наявність лише слабких кореляцій між цими двома типами таксономічних рішень. Вперше виконана оцінка можливих напрямків еволюції елементів структур тритерпенових глікозидів аралієвих. Виявлено структурні элементи тритерпенових глікозидів, що відповідають за наявність гемолитичної активності, і встановлено зв'язок між гемолітичною та іншими вивченими видами біологічної активності - іхтіотоксичною, антибактеріальною, антифунгальною, антигельмінтною, цитостатичною, сперміцидною, нейротропною, та знайдено найбільш активні глікозиди у кожному виді активності. У тритерпенових глікозидів з видів роду Hedera вперше знайдена імуноад'ювантна активність та спроможність викликати як гуморальні, так і клітинні імунні відповіді на різноманітні антигени, включаючи глікопептидні фрагменти імуногенних білків ВІЛ-1, виявлено глікозиди водночас з імуноад'ювантною та ВІЛ-інгібуючою активностями. Практичні результати і новизна: запатентовано засіб стимулювання гуморальної та клітинної імунних відповідей на цільовий антиген з використанням тритерпенових глікозидів з видів роду Hedera як імуноад'ювантів і показано, що цей винахід може бути використаний для розробки вакцин. Один із глікозидів (3-сульфат-28-О-a-L-рамнопіранозил-(1-4)-О-b-D-глюкопіранозил-(1-6)-О-b-D-глюкопіранозид олеанолової кислоти), що має як імуноад'ювантні, так і ВІЛ-інгібуючі властивості, відібраний як найбільш перспективний ад'ювант при розробці вакцин для ВІЛ-інфікованих людей. Одержано позитивні результати з проявом як гуморальної, так і клітинної проліферативної імунних відповідей при дослідженні ад'ювантних властивостей цього глікозиду у експериментальнихДНК-анти-ВІЛ-вакцинах. Значний практичний інтерес являє виявлена антифунгальна активність ряду тритерпенових глікозидів відносно до патогенних штамів кандид (Candida spp.). Одержані результати та знайдені найбільш активні глікозиди готуються до патентування як діючі речовини у засобах лікування кандидозів у людей. Практичний інтерес мають знайдені сперміцидні та антигельмінтні активності деяких глікозидів, оскільки вони зможуть поширити коло існуючих сперміцидних та антигельмінтних препаратів. Предмет та ступень впровадження: патент, публікації, доповіді на наукових конференціях,

використання результатів роботи в науково-педагогічній практиці ВУЗів і НДІ України. Ефективність впровадження забезпечується розробкою підходів до аналізу, виділенню та встановленню будови тритерпенових глікозидів, а також знайденими глікозидами з високою біологічною активністю, а саме з імуноад'ювантною, антифунгальною, сперміцидною та антигельмінтною. Сфера використання: хімія, біологія, медицина.

2. Object of investigation: Species of araliaceous plants. Aim of investigation: Elboration of isolation methods, search of structure and biological activity of triterpene glycosides from araliaceous plants and estimation of their possible use for solving of chemotaxonomical problems in searching area. Methods of investigation and equipment: one- and two-dimensional thin-layer chromatography? preparative chromatography, chemical methods (complete and partial acid hydrolysis, alkalis and mild alkalis hydrolysis, diazomethane methylation, acetylation and partial acetilation, deacetylation, borohydride reduction, sulphatation), fermentative hydrolytic methods, NMR-specrtometry methods (1H-ЯМР, 13C-ЯМР, COSY, TOCSY, HSQC, HMBC, ROESY), mass-spectrometry, UR-spectroscopy. Theoretical results and their novelty: For the first time it was proposed and grounded the use of two-dimensional TLC-analysis and chromatographyc systems with different pH-levels for preliminary detection of the presenting triterpene glycoside groups. For the first time it was shown the efficiency of magnesiun oxyde and magnesium carbonate as a suitable sorbents for separation of glycosides which differs each other in their acidity. For the first time it was made the complete and unambiguous signal attributes in 1H- and 13C-ЯМР spectra. It was studied the triterpene glycosides from 50 species belong to 24 genera of Araliaceae family from which 36 species and 14 genera were studied for the first time. From the studied objects were isolated and proposed the complete structures for 146 new triterpene glycosides, earlier known 16 glycosides for the first time were found in the species of Araliaceae family. The structure of new triterpenoid - 23,27-dihydroxybetulinic acid isolated in form of glycoside was proposed. For the first time in plants it was found the glycosides of erythrodiol, 30-nerhederagenin and methyl ester of hederagenin. In some species of Araliaceae family for the first time it was found the glycosides of caulophyllogenin and 27-hydroxyursolic acid. For the first time it was shown a wide spread in Araliaceae family a glycosides of echinocystic acid and ursolic acid side by side with isomeric oleanolic acid glycosides. It was revealed a wide spread in araliaceous species of acetyl derivatives of triterpene glycosides and detected the places of predominant acetyl group location in carbohydrate fragments. For the first time in plants it was found the fragment of trans-caffeic acid and simultaneous presence of trans-caffeic and acetic acid residues in diacyladed glycosides. In the species of some genera for the first time it was found 3-sulphates of oleanolic and echinocystic acids, 23-sulphate of hederagenin and their 28-O-glycosides. In the structure of studied triterpene glycosides it was found earlier unknown di-, tri- , tetra- and pentasaccharide fragments. The simple methods of 3- and 23-sulphates synthesis and synthesis of partially acetylades at primary alkohol group triterpene glycosides were proposed. On the basis of triterpene glycoside structures and analysis of taxonomic distribution of triterpene glycosides it was shown the possibility of solving of taxonomic problems on a different levels (species, genera, tribes of genera) of Araliaceae family and more higher taxonomic levels - orders, over orders and subclasses of flowering plants. For the first time in the Hedera genus and Araliaceae family it was made the chemotaxonomic divisions on the basis of glycoside carbohydraate and aglycon part structures and comparation of these conclusions with botanical systems of Hedera genus and Araliaceae family in a whole. It was shown the presence only slow correlations between these types of taxonomic solutions. For the first time it was made an estimation of possible evolution courses in triterpene glycoside structural elements. The structural elements of triterpene glycosides responsible for presence of hemolytic activity were elucidated. The correlation between hemolytic and other studied biological activities - ichtiotoxyc, antibacterial,ant fungal, anthelmintic, cytostatic, spermicidal and pacemaker was found. The most active glucosides in every type of activity also was selected. For triterpene glycosides from species of Hedera genus for the first time the immunoadjuvant activity and a capability to induce the humoral and cell immune responses upon different antigens including the fragments of immunogene HIV-1 albumins were found. The glycosides possess simultaneously immunoadjuvant and HIV-inhibitions activities were also selected. Practical results and their novelty: It was take out the patent for use of triterpene glycosides from Hedera species as immunoadjuvants for humoral and cell immune response stimulation caused by antigens and

shown the possibility for use of this invention in vaccine elaboration. The one of glycosides (oleanolic acid 3-sulphate-28-O-a-L-rhamnopyranosyl-(1-4)-O-b-D-glucopyranosyl-(1-6)-O-b-D-glucopyranoside) possess immunoadjuvant and HIV-inhibitory properties was selected as most perspective adjuvant in vaccine elaboration for HIV-infected men. The positive results for use of this glycoside as adjuvant in experimental DNA-anti-HIV-vaccine were obtained. Detected spermicidal and anthelmintic activities of some glycosides are of substantial practical interest due to their capability to enlarge a row of possessing medicines. Subject and the degree of introduction: patent, publications, reports at the scientific conferences, using the results of work in the scientific and pedagogical practice of establishments of higher education and Scientific Research Institutes of Ukraine. Efficiency of introduction is ensured by the development of ways to analysis, isolation and structure elucidation of triterpene glycosides and by selected glycosides with high biological activity namely immunoadjuvant, antifungal, spermicidal and anthelmintic. Sphere of use: chemistry, biology, medicine.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чирва В.Я.
2. Chirva V.Ya.

**Кваліфікація:** д.х.н., 02.00.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Хиля В.П.

2. Хиля В.П.

**Кваліфікація:** д.х.н., 02.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Макаєв Ф.З.

2. Макаєв Ф.З.

**Кваліфікація:** д.х.н., 02.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Іванов Е.І.

2. Іванов Е.І.

**Кваліфікація:** д.х.н., 02.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** Андронаті С.А.

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** Андронаті С.А.

**Відповідальний за підготовку облікових документів**

**Реєстратор**

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** Юрченко Т.А.