

ISSN 2710-1185 (Online)

ISSN 1813-1107 (Print)

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

3 (75)

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ 2021 г.

ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА

ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2021

Журналдың бас редакторы

Бас директор
Д. Е. Фишер, х.ғ.к.

Редакция кеңесінің мүшелері:

Ө.Ж. Жүсіпбеков, проф., т.ғ.д., ҚР ҰҒА корр.-мүшесі (Қазақстан Республикасы);
Б.Н. Абсадыков, проф., т.ғ.д., ҚР ҰҒА корр.-мүшесі (Қазақстан Республикасы);
А.Р. Хохлов, проф., ф.-м.ғ.д., РҒА акад. (Ресей); **М.П. Егоров**, проф., х.ғ.д., РҒА акад., (Ресей); **В.С. Солдатов**, проф., х.ғ.д., ҰҒА (Беларусь); **М.Ж. Жұрынов**, проф., х.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан Республикасы); **И.К. Бейсембетов**, проф., э.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан Республикасы); **Қ.Ж. Пірәлиев**, проф., х.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан Республикасы); **Д.Х. Халиков**, проф., х.ғ.д., ТРҒА академигі (Тәжікстан Республикасы); **В.М. Дембицкий**, проф., х.ғ.д., РЖҒА акад. (Ресей); **Л.А. Каюкова**, проф., х.ғ.д. (Қазақстан Республикасы); **В.К. Ю**, проф., х.ғ.д. (Қазақстан Республикасы); **Е.Ф. Панарин**, проф., х.ғ.д., РҒА корр.-мүшесі (Ресей); **Э.Б. Зейналов**, проф., х.ғ.д., Әзірбайжан ҰҒА корр.-мүшесі; (Әзірбайжан); **Брахим Елоуди**, PhD, проф., х.ғ.д., Де Ла Рошель университеті (Франция Республикасы); **Х. Темель**, проф., Дикле университеті (Түркия Республикасы); **Б.С. Закиров**, проф., х.ғ.д., Өзбекстан Республикасы ҒА (Өзбекстан Республикасы); **Г.А. Мун**, х.ғ.д., проф. (Қазақстан Республикасы); **К.Б. Ержанов**, х.ғ.д., проф. (Қазақстан Республикасы); **Б.Т. Өтелбаев**, х.ғ.д., проф. (Қазақстан Республикасы); **А.Е. Малмакова**, PhD докторы (Қазақстан Республикасы); **К.Д. Мустафинов** (бас ғылыми хатшысы).

«Қазақстанның химия журналы»

ISSN 2710-1185 (Online); ISSN 1813-1107 (Print)

Құрылтайшы: Еңбек Қызыл Ту орденді Ө.Б. Бектұров атындағы
Химия ғылымдары институты

Тіркеу: Қазақстан Республикасының Мәдениет, ақпарат және қоғамдық келісім
министрлігінде № 3995-Ж 2003 жылғы 25-маусымдағы

2003 жылы құрылған. Жылына 4 рет шығады.

Редакцияның мекен-жайы: 050010 (A26F3Y1), Қазақстан Республикасы, Алматы қ.,
Ш. Уалханов көшесі, 106. тел. 8 (727) 291-24-64, 8 (727) 291-59-31.
ics_rk@mail.ru

© АҚ «Ө.Б. Бектұров атындағы
Химия ғылымдары институты», 2021

«Қазпошта» АҚ-ның газет-журналдар каталогында немесе оның қосымшаларында
жазылу индексі **75241**.

Главный редактор

Генеральный директор

Д. Е. Фишер, к.х.н.

Редакционная коллегия:

У.Ж. Джусипбеков, проф., д.т.н., член-корр. НАН РК (Республика Казахстан);
Б.Н. Абсадыков, проф., д.т.н., член-корр. НАН РК (Республика Казахстан);
А.Р. Хохлов, проф., д.ф.-м.н., академик РАН (Россия); **М.П. Егоров**, проф., д.х.н., академик РАН (Россия); **В.С. Солдатов**, проф., д.х.н., академик НАН Беларуси (Беларусь);
М.Ж. Журинов, проф., д.х.н., академик НАН РК (Республика Казахстан);
И.К. Бейсембетов, проф., д.э.н., академик НАН РК (Республика Казахстан);
К.Д. Пралиев, проф., д.х.н., академик НАН РК (Республика Казахстан); **Д.Х. Халиков**, проф., д.х.н., академик АН Республики Таджикистан (Таджикистан); **В.М. Дембицкий**, проф., д.х.н., академик РАН (Россия); **Л.А. Каюкова**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **В.К. Ю**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **Е.Ф. Панарин**, проф., д.х.н., член-корр. РАН (Россия); **Э.Б. Зейналов**, проф., д.х.н., член-корр. НАН Азербайджана (Азербайджан); **Брахим Елоуди**, проф., д.х.н., Ph.D, Университет Де Ла Рошель (Французская Республика); **Х. Темель**, проф., Университет Дикле (Турецкая Республика); **Б.С. Закиров**, проф., д.х.н., (Республика Узбекистан); **Г.А. Мун**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **К.Б. Ержанов**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **Б.Т. Утельбаев**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **А. Е. Малмакова**, доктор Ph.D, **А.Е. Малмакова**, доктор Ph.D (Республика Казахстан); **К.Д. Мустафинов** (отв. секретарь).

«Химический журнал Казахстана».

ISSN 2710-1185 (Online); ISSN 1813-1107 (Print)

Учредитель: Ордена Трудового Красного Знамени Институт химических наук им. А.Б. Бектурова.

Регистрация: Министерство культуры, информации и общественного согласия Республики Казахстан № 3995-Ж от 25 июня 2003 г.

Основан в 2003 г. Выходит 4 раза в год.

Адрес редакции: 050010 (A26F3Y1), г. Алматы, ул. Ш. Уалиханова, 106,
тел. 8 (727) 291-24-64, 8 (727) 291-59-31.
ics_rk@mail.ru

© АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», 2021

Подписной индекс **75241** в Каталоге газет и журналов АО «Казпочта» или в дополнении к нему.

Editor in Chief

General director

D.E. Fisher, Candidate of Chemical Sciences

Editorial board:

U.Zh. Dzhusipbekov, Prof., Doctor of Technical Sciences, Corr. Member of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **B.N. Absadykov**, Prof., Doctor of Technical Sciences, Corr. Member of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **A.R. Khokhlov**, Prof., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Academician of RAS (Russia), **M.P. Egorov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of RAS (Russia), **V.S. Soldatov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of NAS of Belarus (Belarus); **M.Zh. Zhurinov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **I.K. Beisembetov**, Prof., Doctor of Economic Sciences, Academician of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **K.D. Praliyev**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **D.Kh. Khalikov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of ASRT (Tajikistan); **V.M. Dembitsky**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of the RANS; **L.A. Kayukova**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **V.K. Yu**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **E.F. Panarin**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Corr. Member of RAS (Russia); **E.B. Zeynalov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Corr. Member of NAS of Azerbaijan (Azerbaijan); **Brahim Elouadi**, PhD, Prof., De La Rochelle University (French Republic); **H. Temel**, Prof., Dicle University (Republic of Turkey); **B.S. Zakirov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Uzbekistan); **G.A. Moon**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **K.B. Erzhanov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **B.T. Utelbaev**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **A.E. Malmakova**, Doctor PhD (Republic of Kazakhstan); **K.D. Mustafinov** (executive secretary).

«Chemical Journal of Kazakhstan»

ISSN 2710-1185 (Online);

ISSN 1813-1107 (Print)

Founder: Order of the Red Banner of Labor Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov.

Registration: Ministry of Culture, Information and Public Accord of the Republic of Kazakhstan
No. 3995-Ж dated June 25, 2003 year.

«Chemical Journal of Kazakhstan» was founded in 2003 year, publishes four issues in a year.

Address of the Editorial board: 050010 (A26F3Y1), Republic of Kazakhstan, Almaty,
Sh. Ualikhanov str., 106, A.B. Bekturov Institute of chemical
sciences awarded by the Order of Red Banner of Labor,
Fax: 8(727)291-24-64.
ics_rk@mail.ru

© JSC «Institute of Chemical Sciences
named after A.B. Bekturov», 2021.

УДК 547.973:615.017

**НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ
5-ГИДРОКСИ-7-МЕТОКСИ-2-ФЕНИЛХРОМАН-4-ОНА**

Г.М. Байсаров, С.М. Адекенов

*АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
Караганда, Казахстан
E-mail: info@phyto.kz*

Резюме: Взаимодействие 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она с дибромалканами в ацетоне в присутствии карбоната калия протекает по схеме ретро-реакции Михаэля *O*-алкилирование и приводит к образованию соответствующих соответствующих 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконов (2) и (3) (выходы 72–75%). Увеличению выхода 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконов (2) и (3) способствует добавление избытка (1.2 экв.) дибромиды. Образование соединений (2) и (3) можно объяснить легкостью протекания ретро-реакции Михаэля пиранового цикла и последующим *O*-алкилированием образующегося халкона. Следует отметить, что результат нового превращения 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она (1) существенно зависит от природы дибромалкана. Строение синтезированных соединений подтверждены методами ИК-, ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопии. Впервые изучено цитотоксическое, гепатопротекторное и противовоспалительное действие халконпроизводных соединений (2-3) в условиях *in vitro* и *in vivo*. В результате исследования цитотоксической активности на культуре клеток выявлено, что синтезированные соединения не проявляют цитотоксического действия. При изучении гепатопротекторного действия синтезированных соединений на культуре клеток HepG2 в концентрации 5 мг/мл активность проявило соединение (3). На основании полученных данных выявлено, что синтезированные соединения в концентрации 50 мг/кг обладают выраженной противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции и превышают препарат сравнения диклофенак натрия.

Ключевые слова: 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-он, 2-(бромалкокси)халконы, цитотоксическая активность, гепатопротекторная активность, противовоспалительная активность.

Citation: Baisarov G.M., Adekenov S.M. New pharmacologically active compounds based on 5-hydroxy-7-methoxy-2-phenylchroman-4-one. *Chem. J. Kaz.*, **2021**, 3(75), 119–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2021-1/2710-1185.34>

1. Введение

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). Экспериментальные и клинические исследования выявили их антиоксидантные, цитопротекторные, гепато-защитные, антигипоксические и многие другие эффекты, позволяющие накапливать фактический материал для последующего анализа взаимоотношения биологической активности со структурой соединения [1-3].

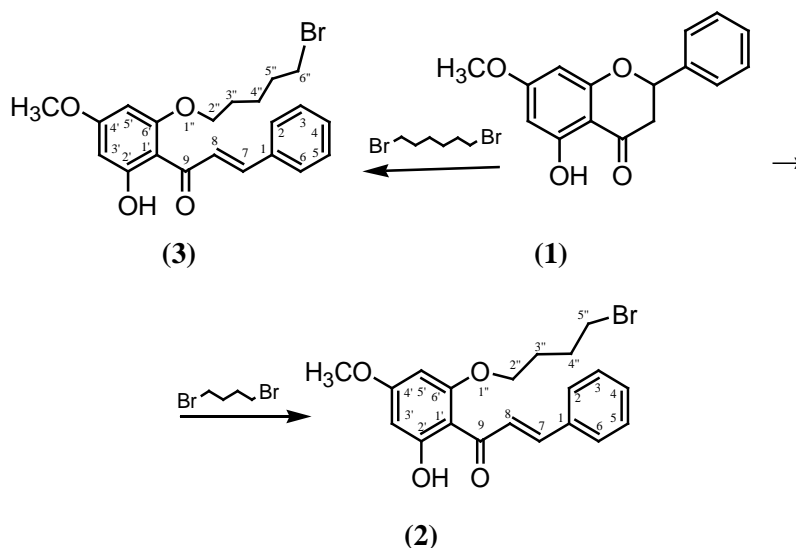
Развитие методов химической модификации фенольных соединений открывает новые возможности создания оригинальных агентов, обладающих специфической биологической активностью.

Взаимодействие 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она с дибромалканами в ацетоне в присутствии карбоната калия протекает по схеме ретро-реакции Михаэля *O*-алкилирование и приводит к образованию соответствующих 2-(бромалкокси)халконов (2-3). А также представляется актуальным изучение фармакологической активности синтезированных соединений в условиях *in vitro* и *in vivo*.

2. Результаты и обсуждение

Взаимодействие 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она (1) с дигалогеналканами (1,4-дибромбутаном, 1,5-дибромпентаном) в присутствии поташа в ацетоне протекает с образованием продуктов расщепления пиранового цикла – соответствующих 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконов (2) и (3) (выходы 72–75%). Увеличению выхода 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконов (2) и (3) способствует добавление избытка (1.2 экв.) дибромиды. Образование соединений (2) и (3) можно объяснить легкостью протекания ретро-реакции Михаэля пиранового цикла и последующим *O*-алкилированием образующегося халкона. Следует отметить, что результат нового превращения 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она (1) существенно зависит от природы дибромалкана.

Если взаимодействие 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она (1) с дибромалканами в ацетоне в присутствии поташа протекает селективно с образованием соединений (2) и (3), то реакция с 1,3-дибромпропаном протекает более сложно; конверсия 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она при этом составляет 55% (по данным спектра ЯМР ¹H реакционной смеси), при увеличении времени выдерживания и добавлении избытка дибромпропана наблюдается значительное образование побочных продуктов. Проведение реакции в присутствии других оснований (карбонат цезия, триэтиламин) также не приводит к успеху. Исходное вещество полностью превращается в олигомерное соединение.



Цитотоксическая активность синтезированных флавоноидов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Цитотоксическая активность синтезированных соединений в концентрации 0.5 и 5 мг/мл на клетках почки ягнят

Культура клеток	(2E)-1-[2-(4-Бромбутокси)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (2)		(2E)-1-[2-[(5-Бромпентил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3)		CCl ₄		Контроль	
	0.5 мг/мл	5 мг/мл	0.5 мг/мл	5 мг/мл	0.5 мг/мл	5 мг/мл	0.5 мг/мл	5 мг/мл
Почки ягнят	1.50±0.04	0.38±0.01	1.04±0.06	0.37±0.01	0.36±0.02	0.36±0.02	0.81±0.02	0.656±0.02
Клетки Vero	0.96±0.02	0.42±0.02	0.70±0.05	0.39±0.02	0.35±0.02	0.35±0.02	0.78±0.02	0.624±0.01

В результате исследования на культуре клеток (почки ягнят, Vero) было выявлено, что синтезированные соединения не оказывают цитотоксическое действие на культуры клеток. Так, как в дальнейшем синтезированные

соединения планируют использовать в изучении гепатопротекторного действия на культуре клеток печени, определена оптимально допустимая концентрация (0.5 мг/мл), при которой соединения не оказывают цитотоксическое действие на культуре клеток.

Результаты изучения гепатопротекторного действия синтезированных соединений в условиях *in vitro* на культуре клеток HepG2 представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Гепатопротекторная активность исследуемых веществ

Образец	Концентрация, мг/мл	Среднее значение ± станд. ошибка среднего
(2E)-1-[2-(4-Бромбутокси)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (2)	0.5	0.7098±0.0305
(2E)-1-{2-[(5-Бромпентил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3)	0.5	0.6938±0.0509
CCl ₄	0.5	0.8441±0.1027
Карсил	0.5	0.8643±0.0471
(2E)-1-[2-(4-Бромбутокси)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (2)	5	0.6881±0.0408
(2E)-1-{2-[(5-Бромпентил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3)	5	0.5828±0.0302
Карсил	5	0.4859±0.0125

Таким образом, при изучении гепатопротекторного действия синтезированных соединений на культуре клеток HepG2 в концентрации 5 мг/мл активность проявило соединение (3).

Противовоспалительная активность синтезированных соединений в условиях *in vivo* представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Противовоспалительная активность исследуемых веществ

Исследуемый показатель	Контроль	Препарат сравнения «Диклофенак натрия»	(2E)-1-[2-(4-Бромбутокси)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (2)	(2E)-1-{2-[(5-Бромпентил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он (3)
Доза, мг/кг	–	50	50	50
Масса животных, г	279.5±20.6	274.5±20.9	257.3±4.6	300.8±6.4
Количество экссудата, мл	4.5±1.6	3.8±1.4*	3.7±0.5*	3.2±0.7*
* P < 0.05 по сравнению с контролем.				

В результате проведенного эксперимента выявлено, что образцы (2) и (3) в дозе 50 мг/кг обладают выраженной противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции и превышают препарат сравнения диклофенак натрия в 1.2 раза.

3. Заключение

Таким образом, взаимодействие 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она с дибромалканами в ацетоне в присутствии карбоната калия протекает по схеме ретро-реакции Михаэля *O*-алкилирование и приводит к образованию соответствующих 2-(бромалкокси)халконов (2) и (3). В результате исследования цитотоксической активности на культуре клеток выявлено, что синтезированные соединения не проявляют цитотоксического действия. При изучении гепатопротекторного действия синтезированных соединений на культуре клеток HepG2 в концентрации 5 мг/мл активность проявило соединение (3). На основании полученных данных выявлено, что синтезированные соединения в концентрации 50 мг/кг обладают выраженной противовоспалительной активностью на модели острой экссудативной реакции и превышают препарат сравнения диклофенак натрия.

4. Экспериментальная часть

Ход реакции контролировали по ТСХ на пластинках Silufol (элюент петролейный эфир: этилацетат 4:2; проявление – опрыскивание 3%-ным раствором FeCl_3). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получали на спектрометре «JNM-ECA 500» с рабочей частотой – 500.13 МГц.

Идентификацию флавоноидов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Hewlett Packard Agilent 1100 Series в изократическом режиме, используя в качестве подвижной фазы ацетонитрил – кислота уксусная в соотношении 50:50. Скорость подачи элюента 0.5 мл/мин. Стальная колонка 150x4.6 мм. Сорбент Zorbax SB-C₁₈, размер частиц 5 мкм. Температура колонки – комнатная. Объем вводимой пробы 20 мкл, детектирование образцов осуществляли УФ-детектором при 254, 289 нм. Температуры плавления определяли на приборе «Hund Wetzlar». ИК-спектр снимали на приборе «Avatar 360 ESP». УФ-спектры – на «Cary 60 UV-Vis».

Взаимодействие 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она (1) с дибромалканами (общая методика). К раствору 0.50 г (1.85 ммоль) 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-она (1) в 10 мл ацетона добавляли 0.37 г (2.70 ммоль) прокаленного K_2CO_3 и через 10 мин – 1.2 экв. (2.20 ммоль) соответствующего бромида. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при 50 °С, добавляли 10 мл ацетона и перемешивали еще 7 ч при 50°С. По охлаждению осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×5 мл), объединенные фильтраты упаривали, остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира, выделили соединения (2–3).

(2E)-1-[2-(4-бромбутокси)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (2). Выход 72%. Т. пл. 87–89 °С.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412, 2954, 2925, 2854, 1631, 1581, 1564, 1463, 1444, 1425, 1400, 1344, 1217, 1157, 1110, 1033, 974, 817, 740, 694.

УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 213 (3.89), 300 (3.57), 339 (3.36).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.96–2.07 (4H, м, 3",4"- CH_2); 3.30 (2H, т, $J = 6.2$, 5"- CH_2); 3.82 (3H, с, CH_3O); 4.06 (2H, т, $J = 6.4$, $\text{CH}-\text{CH}_2$); 5.92 (1H, д, $J = 2.0$, H-5'); 6.10 (1H, д, $J = 1.8$, H-3'); 7.34–7.42 (3H, м, H-3,4,5); 7.57 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6); 7.73 (1H, д, $J = 15.6$, 8-CH); 7.85 (1H, д, $J = 15.6$, 7-CH); 14.17 (1H, с, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (125,7 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 28.0 (C-4"); 29.3 (C-3"); 31.1 (C-5"); 55.6 (CH_3O); 68.0 (C-2"); 91.8 (C-3'); 93.9 (C-5'); 106.4 (C-1'); 127.9 (C-8); 128.2 (C-2,6); 128.9 (C-3,5); 130.1 (C-4); 135.4 (C-1); 141.9 (C-7); 161.6 (C-2'); 166.2 (C-6'); 168.2 (C-4'); 192.7 (C-9).

Найдено, %: С 59.39; Н 5.38; Br 20.00. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$.

Вычислено, %: С 59.27; Н 5.22; Br 19.72.

(2E)-1-{2-[(5-бромпентил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он (**3**). Выход 75%. Т. пл. 114–115 °С.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3453, 2954, 2925, 2854, 1612, 1579, 1460, 1425, 1340, 1280, 1217, 1203, 1163, 1110, 862, 829, 780, 745, 700.

УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 214 (3.70), 298 (3.39), 340 (3.22).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.55–1.61 (2H, м, 4"- CH_2); 1.98–2.05 (4H, м, 3",5"- CH_2); 3.19 (2H, т, $J = 6.4$, 6"- CH_2); 3.80 (3H, с, CH_3O); 4.01 (2H, т, $J = 6.7$, 2"- CH_2); 5.90 (1H, д, $J = 2.0$, H-5'); 6.10 (1H, уш. с, H-3'); 7.35–7.42 (3H, м, H-3,4,5), 7.57 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6), 7.71 (1H, д, $J = 15.8$, 8-CH), 7.90 д (1H, д, $J = 15.8$, 7-CH), 14.22 (1H, с, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (125,7 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 28.0 (C-4"); 30.0, 30.2 (C-3",5"); 32.0 (C-6"); 55.6 (CH_3O); 68.0 (C-2"); 91.8 (C-3'); 93.8 (C-5'); 106.9 (C-1'); 127.9 (C-8); 128.2 (C-2,6); 128.9 (C-3,5); 130.1 (C-4); 135.6 (C-1); 141.8 (C-7); 161.6 (C-2'); 166.2 (C-6'); 168.2 (C-4'); 192.8 (C-9).

Найдено, %: С 60.19; Н 5.58; Br 19.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrO}_4$.

Вычислено, %: С 60.15; Н 5.53; Br 19.06.

Для исследования цитотоксической активности использован монослой клеток почки ягнят в 96-луночных планшетах. Клетки культивировали в среде ПСП с добавлением 200 mM L-глутамина, 10% телячьей сыворотки, 100 Ед/мл пеницилина и 100 мкг/мл стрептомицина. Клетки инкубировали при 37°С в атмосфере 5% CO_2 .

Исследуемые вещества и тетрахлорметан (CCl_4), вносили через 24 часа культивирования клеток. Культуру клеток с препаратами инкубировали при 37°С в течении 48 часов, после чего среду удаляли, в лунку вносили 200 мкл ростовой среды без сыворотки, добавляли 20 мкл готового раствора МТТ (исходная концентрация 5 мг/мл в фосфатном буфере). Время инкубации с нитросиним тетразолием – 4 часа в термостате. Затем среду удаляли, образовавшийся нерастворимый формазан экстрагировали добавлением 150 мкл ДМСО. Осадок респендировали и 10-15 мин инкубировали в темноте при комнатной температуре. Оптическую плотность регистрирова-

ли при длине волны 57 нм на спектрофотометре «StarFax 2000». Оценку результатов МТТ проводили путем сопоставления оптической плотности в опытных и контрольных лунках.

Для изучения гепатопротекторной активности использована культура клеток HepG2 в 96 луночных планшетах. Клетки культивировали в среде ЕМЕМ с добавлением 200 мМ глутамин, 10% эмбриональной сыворотки КРС, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 2,5 мкг/мл амфотерицина В. Клетки инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO₂. Вещества вносили через 24 часа культивирования клеток. Все образцы предварительно растворили в ДМСО. После разведения образцов питательной средой их фильтровали через мембранные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм и использовали в концентрациях 1, 5 мг/мл.

В качестве гепатотоксического агента использовали тетрахлорметан (CCl₄), который добавили во все лунки в концентрации 0,1%. Препарат сравнения гепатопротектор растительного происхождения «Карсил» в той же концентрации, что и исследуемые образцы. Контрольные группы составили клетки, содержащие аналогичные концентрации ДМСО и CCl₄. Культуру клеток с препаратами инкубировали при 37 °С в течении 72 часов после чего в среду добавили 20 мкл готового раствора МТТ (исходная концентрация 5 мг/мл в фосфатном буфере). Время инкубации с МТТ составляет 4 часа при 37 °С. Затем удалили образовавшийся нерастворимый формазан добавлением 100 мкл ДМСО в течение 15 мин при комнатной температуре. Оптическую плотность регистрировали при длине волны 492 нм на спектрофотометре «StarFax 2100». Оценку результатов теста МТТ проводили путем сопоставления оптической плотности в опытных и контрольных лунках.

Острую экссудативную реакцию (перитонит) вызывали внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты в объеме 1 мл на 100 г массы тела крыс. Через 3 часа животных забивали, вскрывали брюшную полость, собирали экссудат и оценивали его объем. Исследуемые халконпроизводные (2-3) изучали в дозе 50 мг/кг при пероральном введении в виде крахмальной слизи. Препарат сравнения диклофенак натрия изучали в дозе 50 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 1 час до введения 1% раствора уксусной кислоты. Статистическая обработка результатов проводится с использованием пакета программ «Statistica 6.0».

Information about authors:

Baisarov G.M. – JSC “International Research and Production Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan; e-mail: info@phyto.kz

Adekenov S.M. – JSC “International Research and Production Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan; e-mail: info@phyto.kz; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001>

Список литературы

1. Farhadi F., Khameneh B., Iranshahi M., Iranshahy. M. Antibacterial activity of flavonoids and their structure–activity relationship: An update review. *Phytotherapy Research*, **2019**, 33, 13- 40. DOI.org/10.1002/ptr.6208.
2. Guohua Cao, Emin Sofic, Ronald L. Prior, Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure-Activity Relationships. *Free Radical Biology and Medicine*, **1997**, 22(5), 749-760. DOI.org/10.1016/S0891-5849(96)00351-6.
3. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Scientific World Journal*, **2013**, 162-175. DOI: 10.1155/2013/162750.
4. Chen X., Mukwaya E., Wong MS., Zhang Y. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids. *Pharmaceutical Biology*, **2014**, 52(5), 655-660. DOI: 10.3109/13880209.2013.853809.
5. Czaplińska M., Czepas J., Gwoździński K. Structure, antioxidative and anticancer properties of flavonoids. *Postepy Biochem*, **2012**, 58(3), 235-244.
6. Luk'ianova L.D., Germanova E.L., Lysko A.I. Energotropic, antihypoxic, and antioxidative effects of flavonoids. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*, **2007**, 2, 55-62.
7. Górniak I., Bartoszewski R., Króliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochem Rev*, **2019**, 18, 241-272 DOI.org/10.1007/s11101-018-9591-z.
8. Chiruta C., Schubert D., Dargusch R., Maher P. Chemical Modification of the Multitarget Neuroprotective Compound Fisetin. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 55(1), 378-389. DOI: 10.1021/jm2012563.
9. Marais J.P.J., Ferreira D., Slade D. Stereoselective synthesis of monomeric flavonoids. *Phytochemistry*, **2005**, 66(18), 2145-2176. Doi:10.1016/j.phytochem.2005.03.0.
10. Wen L., Jiang Y., Yang J., Zhao Y., Tian M., Yang, B. Structure, bioactivity, and synthesis of methylated flavonoids. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2017**, 1398, 120-129. DOI.org/10.1111/nyas.13350.

Түйіндеме

5-ГИДРОКСИ-7-МЕТОКСИ-2-ФЕНИЛХРОМАН-4-ОН НЕГІЗІНДЕГІ ЖАҢА ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ҚОСЫЛЫСТАР

Ғ.М. Байсаров, С.М. Әдекенов*

«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қарағанды, Қазақстан

*E-mail: info@phyto.kz

5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-онның дибромалкандармен калий карбонатының қатысуымен ацетондағы әрекеттесуі *O*-алкилдену Михаэль ретро-реакция тәсімі бойынша өтеді және тиісті 2-(бромалкокси)халкондардың түзілуіне әкеледі. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИҚ-, ЯМР ¹H- және ¹³C-спектроскопия әдістерімен расталды. Алғаш рет *in vitro* және *in vivo* жағдайларында халкон туынды қосылыстардың (2-3) цитотоуытты, гепатопротекторлық және қабынуға қарсы әсері зерттелді.

Түйінді сөздер: 5-гидрокси-7-метокси-2-фенилхроман-4-он, 2-(бромалкокси)халкондар, цитотоуытты белсенділік, гепатопротекторлық белсенділік, қабынуға қарсы белсенділік.

Summary

NEW PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS BASED ON 5-HYDROXY-7-METHOXY-2-PHENYLCHROMAN-4-ONE

G.M. Baisarov, S.M. Adekenov*

JSC “International Research and Production Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan

*E-mail: info@phyto.kz

The reaction of 5-hydroxy-7-methoxy-2-phenylchroman-4-one with dibromoalkanes in acetone in the presence of potassium carbonate proceeds according to the Michael's retro-reaction O-alkylation and leads to the formation of the corresponding 2-(bromoalkoxy) chalcones. The structure of the synthesized compounds was confirmed by IR-, ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy. The cytotoxic, hepatoprotective and anti-inflammatory effects of chalcone derivatives (2-3) were studied for the first time *in vitro* and *in vivo*.

Key words: 5-hydroxy-7-methoxy-2-phenylchroman-4-one, 2-(bromoalkoxy)chalcones, cytotoxic activity, hepatoprotective activity, anti-inflammatory activity.

References

1. Farhadi F., Khameneh B., Iranshahi M., Iranshahi M. Antibacterial activity of flavonoids and their structure–activity relationship: An update review. *Phytotherapy Research*, **2019**, *33*, 13- 40. DOI.org/10.1002/ptr.6208.
2. Guohua Cao, Emin Sofic, Ronald L. Prior, Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure-Activity Relationships. *Free Radical Biology and Medicine*, **1997**, *22*(5), 749-760. DOI.org/10.1016/S0891-5849(96)00351-6.
3. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Scientific World Journal*, **2013**, 162-175. DOI: 10.1155/2013/162750.
4. Chen X., Mukwaya E., Wong MS., Zhang Y. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids. *Pharmaceutical Biology*, **2014**, *52*(5), 655-660. DOI: 10.3109/13880209.2013.853809.
5. Czaplińska M., Czepas J., Gwoździński K. Structure, antioxidative and anticancer properties of flavonoids. *Postepy Biochem*, **2012**, *58*(3), 235-244.
6. Luk'ianova L.D., Germanova E.L., Lysko A.I. Energotropic, antihypoxic, and antioxidative effects of flavonoids. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*, **2007**, *2*, 55-62.
7. Górniak I., Bartoszewski R., Króliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochem Rev*, **2019**, *18*, 241-272 DOI.org/10.1007/s11101-018-9591-z.
8. Chiruta C., Schubert D., Dargusch R., Maher P. Chemical Modification of the Multitarget Neuroprotective Compound Fisetin. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *55*(1), 378-389. DOI: 10.1021/jm2012563.
9. Marais J.P.J., Ferreira D., Slade D. Stereoselective synthesis of monomeric flavonoids. *Phytochemistry*, **2005**, *66*(18), 2145-2176. Doi:10.1016/j.phytochem.2005.03.0.
10. Wen L., Jiang Y., Yang J., Zhao Y., Tian M., Yang, B. Structure, bioactivity, and synthesis of methylated flavonoids. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2017**, *1398*, 120-129. DOI.org/10.1111/nyas.13350.

Ғылыми жарияланымдардың этикасы

Редакциялық алқа және "Қазақстанның химия журналы" ғылыми журналының (бұдан әрі – Журнал) бас редакторы "Жарияланымдар жөніндегі этика комитеті" ([Committee on Publication Ethics – COPE](http://publicationethics.org/about)) (<http://publicationethics.org/about>), "Еуропалық ғылыми редакторлар қауымдас-тығы" (European Association of Science Editors – EASE) (<http://www.ease.org.uk>) және "Ғылыми жарияланымдар әдеби жөніндегі комитеттің" (<http://publicet.org/code/>) қабылданған халықаралық стандарттарды ұстанады.

Баспа қызметіндегі әділетсіз тәжірибені болдырмау мақсатында (плагиат, жалған ақпаратты ұсыну және т.б.) және ғылыми жарияланымдардың жоғары сапасын қамтамасыз ету, автордың алған ғылыми нәтижелерін жұртшылықпен тану мақсатында редакциялық кеңестің әрбір мүшесі, автор, рецензент, сондай-ақ баспа процесіне қатысатын мекемелер этикалық стандарттарды, нормалар мен ережелерді сақтауға және олардың бұзылуын болдырмау үшін барлық шараларды қабылдауға міндетті. Осы процеске қатысушылардың барлығының ғылыми жарияланым этикасы ережелерін сақтауы авторлардың зияткерлік меншік құқықтарын қамтамасыз етуге, басылым сапасын арттыруға және авторлық материалдарды жеке тұлғалардың мүддесі үшін заңсыз пайдалану мүмкіндігін болдырмауға ықпал етеді.

Редакцияға келіп түскен барлық ғылыми мақалалар міндетті түрде екі жақты шолудан өтеді. Журнал редакциясы мақаланың журнал профиліне, ресімдеу талаптарына сәйкестігін белгілейді және оны қолжазбаның ғылыми құндылығын айқындайтын және мақала тақырыбына неғұрлым жақын ғылыми мамандандырулары бар екі тәуелсіз рецензент – мамандарды тағайындайтын журналдың жауапты хатшысының бірінші қарауына жібереді. Мақалаларды рецензиялауды редакциялық кеңес және редакциялық алқа мүшелері, сондай-ақ басқа елдердің шақырылған рецензенттері жүзеге асырады. Мақалаға сараптама жүргізу үшін белгілі бір рецензентті таңдау туралы шешімді Бас редактор қабылдайды. Рецензиялау мерзімі 2-4 аптаны құрайды, бірақ рецензенттің өтініші бойынша ол ұзартылуы мүмкін.

Редакция мен рецензент қарауға жіберілген жарияланбаған материалдардың құпиялылығын сақтауға кепілдік береді. Жариялау туралы шешімді журналдың редакциялық алқасы рецензиялаудан кейін қабылдайды. Қажет болған жағдайда қолжазба авторларға рецензенттер мен редакторлардың ескертулері бойынша пысықтауға жіберіледі, содан кейін ол қайта рецензияланады. Редакция этика ережелерін бұзған жағдайда мақаланы жариялаудан бас тартуға құқылы. Егер ақпаратты плагиат деп санауға жеткілікті негіз болса, жауапты редактор жариялауға жол бермеуі керек.

Авторлар редакцияға ұсынылған материалдардың жаңа, бұрын жарияланбаған және түпнұсқа екендігіне кепілдік береді. Авторлар ғылыми нәтижелердің сенімділігі мен маңыздылығына, сондай-ақ ғылыми этика қағидаттарын сақтауға, атап айтқанда, ғылыми этиканы бұзу фактілеріне жол бермеуге (ғылыми деректерді тұжырымдау, зерттеу деректерін бұрмалауға әкелетін бұрмалау, плагиат және жалған тең авторлық, қайталау, басқа адамдардың нәтижелерін иемдену және т. б.) жауапты болады.

Мақаланы редакцияға жіберу авторлардың мақаланы (түпнұсқада немесе басқа тілдерге немесе басқа тілдерге аударылған) басқа журналға(журналдарға) берме-

генін және бұл материал бұрын жарияланбағанын білдіреді. Әйтпесе, мақала авторларға авторлық құқықты бұзғаны үшін мақаланы қабылдамау туралы ұсыныспен дереу қайтарылады. Басқа автор жұмысының 10 пайызынан астамын оның авторлығын және дереккөзге сілтемесіз сөзбе-сөз көшіруге жол берілмейді. Алынған фрагменттер немесе мәлімдемелер автор мен бастапқы көзді міндетті түрде көрсете отырып жасалуы керек. Шамадан тыс көшіру, сондай-ақ кез-келген нысандағы плагиат, оның ішінде рәсімделмеген дәйексөздер, өзгерту немесе басқа адамдардың зерттеулерінің нәтижелеріне құқықтар иемдену этикалық емес және қолайсыз. Зерттеу барысына қандай да бір түрде әсер еткен барлық адамдардың үлесін мойындау қажет, атап айтқанда, мақалада зерттеу жүргізу кезінде маңызды болған жұмыстарға сілтемелер ұсынылуы керек. Қосалқы авторлардың арасында зерттеуге қатыспаған адамдарды көрсету болмайды.

Егер жұмыста қате табылса, редакторға тез арада хабарлау керек және бірге түзету туралы шешім қабылдау керек.

Қолжазбаны жариялаудан бас тарту туралы шешім рецензенттердің ұсынымдарына сәйкес редакциялық алқа отырысында қабылданады. Редакциялық алқаның шешімімен жариялауға ұсынылмаған мақала қайта қарауға қабылданбайды. Жариялаудан бас тарту туралы хабарлама авторға электрондық пошта арқылы жіберіледі.

Редакциялық алқа мақаланы жариялауға жіберу туралы шешім қабылдағаннан кейін редакция бұл туралы авторға хабарлайды және жариялау мерзімін көрсетеді. Рецензиялардың түпнұсқалары журналдың редакциясында 3 жыл бойы сақталады.

Этика научных публикаций

Редакционная коллегия и главный редактор научного журнала «Химический журнал Казахстана» (далее – Журнал) придерживаются принятых международных стандартов «Комитета этики по публикациям» ([Committee on Publication Ethics – COPE](http://publicationethics.org/about)) (<http://publicationethics.org/about>), «Европейской ассоциации научных редакторов» (European Association of Science Editors – EASE) (<http://www.ease.org.uk>) и «Комитета по этике научных публикаций» (<http://publicet.org/code/>).

Во избежание недобросовестной практики в публикационной деятельности (плагиат, изложение недостоверных сведений и др.) и в целях обеспечения высокого качества научных публикаций, признания общественностью, полученных автором научных результатов, каждый член редакционного совета, автор, рецензент, а также учреждения, участвующие в издательском процессе, обязаны соблюдать этические стандарты, нормы и правила и принимать все меры для предотвращения их нарушений. Соблюдение правил этики научных публикаций всеми участниками этого процесса способствует обеспечению прав авторов на интеллектуальную собственность, повышению качества издания и исключению возможности неправомерного использования авторских материалов в интересах отдельных лиц.

Все научные статьи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному двойному слепому рецензированию. Редакция Журнала устанавливает соответствие статьи профилю Журнала, требованиям к оформлению и направляет ее на первое рассмотрение ответственному секретарю Журнала, который определяет научную ценность рукописи и назначает двух независимых рецензентов – специалистов, имеющих наиболее близкие к теме статьи научные специализации. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета и редакционной коллегии, а также приглашенными рецензентами других стран. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает главный редактор. Срок рецензирования составляет 2-4 недели, но по просьбе рецензента он может быть продлен.

Редакция и рецензент гарантируют сохранение конфиденциальности неопубликованных материалов присланных на рассмотрение работ. Решение о публикации принимается редакционной коллегией Журнала после рецензирования. В случае необходимости рукопись направляется авторам на доработку по замечаниям рецензентов и редакторов, после чего она повторно рецензируется. Редакция оставляет за собой право отклонить публикацию статьи в случае нарушения правил этики. Ответственный редактор не должен допускать к публикации информацию, если имеется достаточно оснований полагать, что она является плагиатом.

Авторы гарантируют, что представленные в редакцию материалы являются новыми, ранее неопубликованными и оригинальными. Авторы несут ответственность за достоверность и значимость научных результатов, а также соблюдение принципов научной этики, в частности, недопущение фактов нарушения научной этики (фабрикация научных данных, фальсификация, ведущая к искажению исследовательских данных, плагиат и ложное соавторство, дублирование, присвоение чужих результатов и др.)

Направление статьи в редакцию означает, что авторы не передавали статью (в оригинале или в переводе на другие языки или с других языков) в другой журнал(ы)

и что этот материал не был ранее опубликован. В противном случае статья немедленно возвращается авторам с рекомендацией отклонить статью за нарушение авторских прав. Не допускается дословное копирование более 10 процентов работы другого автора без указания его авторства и ссылок на источник. Заимствованные фрагменты или утверждения должны быть оформлены с обязательным указанием автора и первоисточника. Чрезмерные заимствования, а также плагиат в любых формах, включая неоформленные цитаты, перефразирование или присвоение прав на результаты чужих исследований, неэтичны и неприемлемы. Необходимо признавать вклад всех лиц, так или иначе повлиявших на ход исследования, в частности, в статье должны быть представлены ссылки на работы, которые имели значение при проведении исследования. Среди соавторов недопустимо указывать лиц, не участвовавших в исследовании.

Если обнаружена ошибка в работе, необходимо срочно уведомить редактора и вместе принять решение об исправлении.

Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной коллегии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте.

После принятия редколлегией Журнала решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает сроки публикации. Оригиналы рецензий хранятся в редакции Журнала в течение 3 лет.

Ethics of scientific publications

The editorial board and editor-in-chief of the scientific journal “Chemical Journal of Kazakhstan” (hereinafter - the Journal) adhere to the accepted international standards of “the Committee on Publication Ethics” (COPE) (<http://publicationethics.org/about>), “European Association of Science Editors – EASE” (<http://www.ease.org.uk>) and “Committee on the Ethics of Scientific Publications” (<http://publicet.org/code/>).

Public recognition of the scientific results obtained by the author, each member of the editorial board, author, reviewer, as well as institutions involved in the publishing process is obliged to comply with ethical standards, norms, and rules and take all measures to prevent violations thereof. This is needed to avoid unfair practice in publishing activities (plagiarism, presentation of false information, etc.) and to ensure the high quality of scientific publications. Compliance with the rules of ethics of scientific publications by all participants in this process contributes to ensuring the rights of authors to intellectual property, improving the quality of the publication, and excluding the possibility of illegal use of copyright materials in the interests of individuals.

All scientific articles submitted to the editorial office are subject to mandatory double-blind review. The editorial board of the Journal establishes the correspondence of the article to the profile of the Journal, the requirements for registration and sends it for the first consideration to the executive secretary of the Journal, who determines the scientific value of the manuscript and appoints two independent reviewers - specialists who have scientific specializations closest to the topic of the article. Reviewing of articles is carried out by members of the editorial board and editorial board, as well as invited reviewers from other countries. The decision on choosing a reviewer for the examination of the article is made by the editor-in-chief. The review period is 2-4 weeks, but it can be extended at the request of the reviewer.

The editorial board and the reviewer guarantee the confidentiality of unpublished materials sent for consideration. The decision on publication is made by the editorial board of the Journal after reviewing. The manuscript is sent to the authors for revision based on the comments of reviewers and editors if necessary. After which, it is re-reviewed. The editors reserve the right to reject the publication of an article in case of a violation of the rules of ethics. The executive editor should not allow information to be published if there are sufficient grounds to believe that it is plagiarism.

The authors guarantee that the submitted materials to the editorial office are new, previously unpublished, and original. Authors are responsible for the reliability and significance of scientific results, as well as adherence to the principles of scientific ethics, in particular, the prevention of violations of scientific ethics (fabrication of scientific data, falsification leading to distortion of research data, plagiarism, and false co-authorship, duplication, appropriation of other people's results, etc.).

The submission of an article to the Editorial Board means that the authors did not transmit the article (in original or translation into other languages or from other languages) to another journal (s), and this material has not been previously published. Otherwise, the article is immediately returned to the authors with a recommendation to reject the article for copyright infringement. Verbatim copying of more than 10 percent of another author's work is not allowed without indicating his authorship and links to the source. Borrowed fragments or statements must be made with the obligatory indication of

the author and the source. Excessive borrowing as well as plagiarism in any form, including unofficial quotations, paraphrasing, or appropriation of rights to the results of other people's research, is unethical and unacceptable. It is necessary to recognize the contribution of all persons, who in one way or another influenced the course of the research in particular the article, should contain references to works that were of importance in the conduct of the research. Among the co-authors, it is inadmissible to indicate persons who did not participate in the study.

If an error is found in work, it is necessary to notify the editor and together make a decision on the correction.

The decision to refuse publication of the manuscript is made at a meeting of the editorial board by the recommendations of the reviewers. An article not recommended for publication by the decision of the editorial board is not accepted for reconsideration. The refusal to publish is sent to the author by e-mail.

After the editorial board of the Journal decides on the admission of the article for publication, the editorial board informs the author about it and indicates the terms of publication. The originals of the reviews are kept in the editorial office for three years.

Технический секретарь *К. Д. Мустафинов*

Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 27.09.2021.
Формат 70x100¹/₁₆. 9,5 п.л. Бумага офсетная. Тираж 500.

ТипографияТОО «LuxeMediaGroup»
г. Алматы, ул. Станиславского, 43