

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.01.2020. К/Т. 104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

АКРАМОВ ДАВЛАТ ХИММАТКУЛОВИЧ

***LAGOSCHILUS* ТУРКУМ ЎСИМЛИКЛАРИНИ КИМЁВИЙ ТАДҚИҚ
ҚИЛИШ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси авторефератининг мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Акромов Давлат Химматкулович

Lagochilus туркум ўсимликларини кимёвий тадқиқ қилиш ва
уларнинг биологик фаоллиги..... 3

Акромов Давлат Химматкулович

Химическое исследование растений рода *Lagochilus* и их
биологическая активность..... 21

Akramov Davlat Khimmatkulovich

Chemical investigation of the genus *Lagochilus* and their biological
activity..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.01.2020. К/Т. 104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

АКРАМОВ ДАВЛАТ ХИММАТКУЛОВИЧ

***LAGOSCHILUS* ТУРКУМ ЎСИМЛИКЛАРИНИ КИМЁВИЙ ТАДҚИҚ
ҚИЛИШ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/K131 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (uzicrs.uz) ва «Ziynet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мамадалиева Нилуфар Зокиржоновна
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Арипова Салимахон Фазиловна
кимё фанлари доктори, профессор

Абдуллажанова Нодира Гуламжановна
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ўзбекистон Миллий Университети

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Тошкент 100170, Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс : (+99871) 262-73-48, e-mail: plant-inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: Тошкент 100170, Мирзо Улуғбек кўчаси 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru.

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.Ш. Сагдуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, т.ф.д., профессор

Н.Қ. Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.н., катта илмий ходим

Э.Х. Ботиров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д.,
профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё аҳолиси ишлатаётган дори воситаларининг салмоқли қисми шифобахш ўсимликлар хом ашёси асосида тайёрланиб келинмоқда. Шунинг учун ҳам охирги йилларда шифобахш ўсимликларга бўлган қизиқиш янада ортмоқда. Чунки доривор ўсимликлар хом ашёси асосида тайёрланган дори воситалари биологик фаол бирикмалар, витамин ва минерал моддаларига бой бўлиб, инсон организмга самарали таъсир этади. Шифобахш ўсимликларнинг кўпчилиги заҳарсиз ёки кам заҳарли ва энг асосийси, инсон организмда асорат қолдирмайди. Шунингдек, улар таркибида мавжуд биологик фаол моддалар одам организмда узоқ вақт давомида даволовчи таъсирини йўқотмай таъсир ўтказиб туради. Санаб ўтилган сабабларга кўра, халқ табobatiда кенг қўлланиладиган, доривор моддаларга бой бўлган янги ўсимлик турларини излаб топиш, улардан доривор моддаларни ажратиб олиш, кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда амалиётга тадбиқ этиш биоорганик кимё соҳасининг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда доривор ўсимликларнинг 20000 тури, Ўзбекистонда 1200 дан ортиқ турлари ўсади. Уларнинг ичида *Lagochilus* туркумига кирувчи ўсимликлар алоҳида аҳамиятга эга. Бу туркумга мансуб ўсимликлар биологик фаол моддаларга бой бўлиб, халқ табobatiда қон тўхтатишда, гастрит, ошқозон яраси, диарея, спазмофилия, пневмония, ўпка туберкулёзи, геморрой, рақ ва бўқоқ касалликларни даволашда кенг фойдаланилади. Маҳаллий *Lagochilus* туркум ўсимлик турларининг кимёвий таркибини ва фармакологик хусусиятларини тадқиқ этиш натижасида янги таъсирга эга доривор воситалар яратиш имкониятини яратади.

Охирги йилларда мамлакатимизда фармацевтика саноати ва аҳолини доривор ўсимлик хом ашёсига бўлган талабини қондириш ва ўсимлик хом ашёси асосида замонавий усулларни қўллаган ҳолда дори-дармонлар ишлаб чиқаришни кенгайтириш мақсадида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилди. Хусусан, юқори биологик фаолликка эга ўсимликларнинг кенг тарқалган метаболитлари орасидан фаол бирикмалар аниқланиб, улар асосида тиббиёт ва қишлоқ хўжалигида ишлатиладиган дори воситалари ишлаб чиқарилмоқда. Таъкидлаш керакки, мамлакатимиз доривор ўсимликлар заҳирасига бой минтақа бўлиш баробарида бу борада амалга ошириладиган ишлар кўламини бугунги кун талабига мос равишда янада ривожлантириш зарурати сақланиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4 чи йўналишида¹ фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб, Республикаимизда ўсувчи *Lagochilus* туркум ўсимликларининг биологик фаол

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устивор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги фармони

бирикмаларини ажратиш, кимёвий таркибини аниқлаш ҳамда улар асосида доривор воситаларни ишлаб чиқиш соҳасидаги ишларни янада жадаллаштириш, маҳаллий хом ашё манбаларидан янги самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда дунё миқёсида биологик фаол моддаларга бой бўлган ўсимлик турларини тадқиқ қилишга катта эътибор берилмоқда. Жумладан, *Lagochilus* туркумига мансуб бўлган 40 дан ортиқ ўсимлик турлари тадқиқ қилиниб, таркибидан флавоноидлар, фенилпропаноидлар, иридоид гликозидлари, дитерпенлар, фенолкарбон кислоталар, алкалоидлар, лигнанлар ва бошқа табиий бирикмалар ажратиб олинган.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида импорт ўрнини босувчи табиий дори воситаларини яратиш, аҳолини сифатли дори-дармон билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилди. Хусусан республикамиз ҳудудида ўсувчи *Lagochilus* турларининг кимёвий таркибини текшириш, бу ўсимликлардан метаболитларни ажратиб олиш, кимёвий тузилиши ва биологик фаолликларини тадқиқ қилиш бўйича илмий-тадқиқот ишлари ҳам амалга оширилган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14-февралдаги ПҚ-3532-сон “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида” ги, 2019 йил 10-апрелдаги ПФ-5707-сон “2019-2021-йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги, ҳамда 2022 йил 21-январдаги ПФ-55 сон “2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ги фармонлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Lagochilus* туркумига мансуб ўсимликлар турларининг иккиламчи метаболитларини кимёвий тузилишини тадқиқ қилиш, фармакологик хоссаларини аниқлаш ва улар асосида янги самарали доривор воситаларни яратиш бўйича бир қатор хорижий етакчи олимлар, жумладан, R.M. Harley, F. Agostini, M.L. Zhang, M. Jamzad, G. Li, J.S. Qian, E. Sezik, S.W. Eisenman, Y. Jiao, S. Taban, M. Dumaa, M. Furukawa, H. Suzuki, M. Makino, S. Ogawa, A.S. Jeppesen, J. Soelberg, A.R. Gohari, F. Nabati, S. Saeidnia, F. Aboee-Mehrizi, S. Casiglia ва бошқалар илмий изланишлар олиб борган. Улар томонидан *Lagochilus* туркумига мансуб 10 га яқин ўсимлик турларининг кимёвий таркиби таҳлил қилинган ва улардан 100 дан ортиқ метаболитлар ажратиб олинган.

Республикамизда мазкур йўналишда Ўзбекистон Миллий Университетида У.Н. Зайнутдинов, Х.А. Асланов, Р. Исламов, М.П. Нурматова, Ф.Д. Насруллаевлар, ЎзР ФА академик О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтида Д.Н. Далимов, О.Д. Матчановлар, ЎзР ФА

академик С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институтида М.Х. Маликова, Д.А. Рахимов, Н.Д. Абдуллаев, С.Д. Гусаковалар, Тошкент Фармацевтика институтида Т.П. Пулатова, З.И. Мавлянкулова ва бошқалар тадқиқотлар олиб борган. Улар томонидан 10 га яқин *Lagochilus* турларидан янги ва маълум тузилишдаги бирламчи ва иккиламчи метаболитлар ажратилиб, уларнинг кимёвий тузилишлари илмий исботланган ва биологик фаолликлари ўрганилган. *Lagochilus* турлари асосан Ўзбекистон ҳудудида (дунё бўйича тарқалган жами 44 та туридан 18 та тури мамлакатимизда ўсади) кенг тарқалганлигини ҳисобга олган ҳолда, бу турлардан янги ва самарали биологик фаол моддаларни ажратиш олиш долзарб ва илмий-амалий аҳамиятга эга муаммо ҳисобланганлиги, ушбу мавзунини тадқиқот объекти сифатида танлашга асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот режасининг ВА-ФА-Ф-6-009 «Ўзбекистон ўсимликларининг иккиламчи метаболитлари: кимёвий тузилиши, биологик фаолликлари ва биотехнологияларини яратиш» (2017-2020) ва ПЗ-20170927342 «*Phlomis* ва *Phlomis* туркум ўсимликлари иридоидлари асосида антиоксик таъсирга эга дори воситаларини ишлаб чиқиш» (2018-2020) мавзуларидаги фундаментал ва амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Lagochilus* туркум ўсимликлари (*L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus*, *L. acutilobus*, *L. vvedenskiy*, *L. olgae*, *L. proskorjakovii*) дан бирламчи ва иккиламчи метаболитларни ажратиш олиш, тузилишларини аниқлаш ва биологик фаолликларини тадқиқ қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Lagochilus туркумига мансуб ўсимлик турлари хом ашёларини турли органик эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш ва фракцияларга ажратиш; олинган турли фракциялардан хроматографик усуллар ёрдамида соф ҳолдаги метаболитларни ажратиш олиш;

ажратиш олинган метаболитларни физик-кимёвий усуллар ёрдамида кимёвий тузилишларини аниқлаш, идентификация қилиш ва хоссаларини ўрганиш;

ажратилган компонентлар (экстракт, эфир мойлари ва индивидуал бирикмалар) ни *in vitro* шароитида гельминт, рак хужайралари, замбуруғ ва микробларга қарши, шунингдек, антиоксидант ҳамда фермент ингибиторлар фаолликларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида *Lagochilus* туркумига мансуб 7 та *L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus*, *L. acutilobus*, *L. vvedenskiy*, *L. olgae*, *L. proskorjakovii* ўсимлик турлари танланган.

Тадқиқотнинг предмети *Lagochilus* туркумининг етита туридан ажратиш олинган метаболитлар, уларнинг кимёвий тузилиши, кимёвий, физик-кимёвий хоссаларини ҳамда биологик фаоллигини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида экстракция, хроматографик [(юпқа қатлам хроматографияси (ЮКХ), юқори самарали

юпқа қатлам хроматографияси (ЮСЮҚХ)] ва спектроскопик [ультрабинафша (УБ), инфрақизил (ИК), газ хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС), юқори аниқликдаги масс-спектрометрия (HR-MS), 1 ва 2 ўлчамли ядро магнит резонанси (1D ва 2D ЯМР) спектроскопия] усулларидан фойдаланилган. Намуналарнинг антиоксидант, цитотоксик ва микробларга қарши, фермент ингибирловчи, рақ хужайраларига қарши, ҳамда антигельминт фаолликлари *in vitro* шароитида аниқланган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Lagochilus туркумига мансуб 7 та тур ўсимликларининг кимёвий таркиби ва биологик фаолликлари тадқиқ қилинган. 3 та *Lagochilus* туридан жами 12 та метаболитлар ажратилган ва тузилишлари аниқланган;

L. gypsaceus ўсимлигидан иридоидлар синфига мансуб янги модда – 7-синнамоил ламалбид ажратиб олинган ва тузилиши исботланган;

L. setulosus ўсимлигидан дисахаридлар синфига мансуб янги модда – 1-метокси-3-*O*- β -глюкопиранозил- α -L-олиоза ажратиб олинган ва тузилиши исботланган;

L. inebrians, *L. gypsaceus*, *L. setulosus* ўсимликларининг эфир мойларини кимёвий таркиби аниқланган ва идентификация қилинган;

Lagochilus туркумига мансуб 7 та тур ўсимликлари таркибидаги биомаркер модда – лагохилиннинг микдорини ЮСЮҚХ усули ёрдамида аниқлаш усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

L. gypsaceus ўсимлигидан ажратилган иридоид ва *L. setulosus* ўсимлигидан ажратилган дисахарид – янги табиий бирикмалар бўлиб, уларнинг кимёвий тузилиши исботланган;

илк маротаба ЮСЮҚХ ёрдамида *Lagochilus* туркумига мансуб 7 та тур ўсимликлари таркибидаги лагохилиннинг микдорий таҳлил қилиш услуби ишлаб чиқилган;

текширилган 7 та турдаги *Lagochilus* ўсимликлари ичида Жиззах вилоятидан терилган *L. inebrians* тури биофаол модда – лагохилин манбаи сифатида фойдаланишга тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий хроматографик, аналитик, физик-кимёвий ва биологик усулларидан фойдаланиб олинганлиги билан тасдиқланади. Натижаларнинг ҳаққонийлиги тадқиқот натижалари тақриз килинувчи юқори импакт факторли хорижий илмий журналларда чоп этилганлиги, халқаро анжуманларда муҳокамадан ўтганлиги билан исботланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки *L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus* турларидан иридоидлар, стероидлар, флавоноидлар, эфир мойлари ва дитерпенларнинг ажратиб олинганлиги; янги иридоид ва дисахаридларнинг кимёвий хоссалари ҳамда тузилишларини асосланганлиги; аниқланган метаболитларнинг микдорий таҳлил қилинганлиги ва биологик фаолликларини аниқланганлиги билан изоҳланади. Бундан ташқари, *Lagochilus* туркумига мансуб 7 тур ўсимликларнинг кимёвий ўрганиш натижасида халқаро маълумотлар базасига 2 та янги ажратилган моддалар бўйича маълумотлар киритилган. Тадқиқот иши натижаларидан биоорганик

кимё, фитокимё ва фармацевтика соҳаларида иридоид, флавоноид, эфир мойлари, терпеноидлар ва қанд моддаларини ўрганишда, ўқув ва илмий-тадқиқот ишларида фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки: *Lagochilus* туркумига мансуб 7 та тур ўсимликларнинг таркибини кимёвий тадқиқ қилиш натижасида, иридоидлар, стероидлар, флавоноидлар, дитерпенлар сақловчи янги ўсимлик турлари кимёвий жиҳатдан тавсифланган; флавоноид 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавононинг кучли фермент ингибирловчи фаолликка эга эканлиги аниқланган; маҳаллий *Lagochilus* ўсимлик турларининг биринчи марта антиоксидант хусусияти, гельминт, бактерия ва замбуруғларга қарши фаолликлари баҳоланган; Жиззах вилоятида ўсувчи *L. inebrians* тури лагохилинга энг бой манба эканлиги аниқланган. Олинган бу натижалар келгусида дори воситаларини яратишда асос бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Lagochilus* туркумига мансуб ўсимликларни кимёвий таркиби ва биологик фаолликларини тадқиқ қилиш бўйича олинган натижалар асосида:

L. gypsaceus ва *L. setulosus* турларидан ажратиб олинган янги 7-Синнамоил ламалбид ва 1-Метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза бирикмаларининг кимёвий тузилишлари ва физик-кимёвий хусусиятлари аниқланиб, *SciFinder* ва *Reaxys* халқаро маълумотлар базасига киритилган (ID 38170239; ICRDE). Натижада янги бирикмаларга ўхшаш моддаларнинг тузилиши ва хусусиятларини тавсифлашда тақдим этилган маълумотлардан фойдаланиш имконини берган;

Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ФА-Ф-6-009 рақамли «Табийй бирикмалар ва уларнинг синтетик ҳосилаларининг цитотоксик, антибактериал, замбуруғга қарши ва антиоксидант фаоллигини ўрганиш» илмий лойиҳаси доирасида *Lagochilus* туркум ўсимликларидан ажратиб олинган бир қатор моддалар бактерия ва замбуруғларга қарши фаол бирикмаларни аниқлаш мақсадида грамм-мусбат бактериялар - *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамм-манфий бактериялар - *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ва шартли патоген замбуруғ - *Candida albicans* штамmlарига нисбатан текширилган (ЎЗР Фанлар академиясининг 2022 йилнинг 3-февралидаги № 4/1255-235-сон маълумотномаси). Натижада *Staphylococcus aureus* ва *Bacillus subtilis* га нисбатан антимиқроб фаолликка эга бўлган бирикмалар топиш имконини берган;

Lagochilus туркуми ўсимликларининг кимёвий таркиби ва биологик фаолликларини тадқиқ қилиш натижаларидан хорижий олимлар томонидан 15 дан ортиқ импакт фактори юқори журналларда чоп этилган илмий ишларда ўсимликлардан ажратиб олинган бирламчи, иккиламчи метаболитларни кимёвий ва миқдорий жиҳатдан тавсифлашда, шунингдек, антиоксидант, миқроб, замбуруғларга қарши ва фермент ингибирловчи фаолликларини тавсифлашда фойдаланилган (*Molecules*, 2021, 26, 3712. <https://doi.org/10.3390/molecules26123712>, IF-4.41; *Plants*, 2020, 9, 691; doi:10.3390/plants9060691, IF-3.94, *Applied Sciences*, 2020, 10, 6808; doi:10.3390/app10196808, IF-2.68 ва ҳ). Натижалар *Lagochilus*

Ўсимликларининг кимёвий таркиби ва биологик фаолликлари тўғрисида маълумотлар олиш имконини берган;

Дунё бўйича мавжуд илмий адабиётларда келтирилган *Lagochilus* туркум ўсимликларининг тарқалиши, этнофармакологияси, халқ табobatiда қўлланилиши, кимёвий таркиби ва биологик хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар диссертант ва ҳаммуаллифлар томонидан умумлаштирилиб, адабиётлар шарҳи (обзор) тарзида халқаро *Plants* (2021, 10(1), 132; <https://doi.org/10.3390/plants10010132>, IF-3.94) ва *Holzforschung* (2019, 74(2), 96-115, <https://doi.org/10.1515/hf-2018-0296>, IF-2.39) журналларида чоп этилган. Натижалар хорижий ва маҳаллий олимлар, тадқиқотчилар ва магистрантларга *Lagochilus* туркум ўсимликлари бўйича ҳозиргача мавжуд адабиётларда келтирилган барча маълумотлардан тўлиқ ҳолда фойдаланиш имконини берган;

Lagochilus туркуми ўсимликлари метаболитлари ва уларнинг биологик фаолликлар бўйича олинган натижалар Австриянинг Табиий ресурслар ва ҳаёт фанлари университети (University of Natural Resources and Life Sciences, BOKU) ҳамда Мисрнинг Айн Шамс Университети (Ain Shams University, Cairo) да стероид, терпеноид, флавоноид, қанд моддалари сақловчи ўсимлик бирикмалари ва экстрактларини *in vitro* шароитида организмларга таъсирини баҳолашда фойдаланилган (BOKU Университетининг 2021 йил 8-декабрдаги ва Айн Шамс Университетининг 2021 йил 23-декабрдаги маълумотномаси). Натижада *Lagochilus* туркум ўсимликларидан гельминт, рақ ҳужайралари, микроб ва замбуруғларга қарши, антиоксидант ва фермент ингибирловчи фаолликларга эга янги компонентларни аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси халқаро ва 1 таси маҳаллий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш

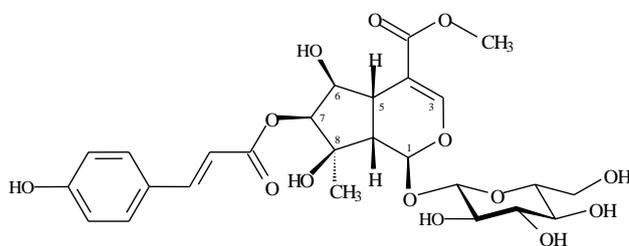
асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «*Lagochilus* туркум ўсимликларининг табиатда тарқалиши, халқ табobati ва тиббиётда қўлланилиши, кимёвий таркиби ва биологик фаолликлари» деб номланган биринчи бобида Lamiales (ялпиздошлар) оиласига мансуб, *Lagochilus* туркуми ўсимликларидан ажратиб олинган 150 дан ортиқ метаболитлар ва уларнинг ҳосилалари, эфир мойлари таркибидаги учувчан моддаларнинг тузилиши адабиётларда келтирилган маълумотлар асосида тавсифлаб берилган. Шунингдек, 44 турдаги *Lagochilus* туркуми ўсимликларининг ботаник тавсифлари, табиатда тарқалиши, этнофармакологияси, халқ табobatiда қўлланилиши ва биологик фаолликларига оид адабиёт маълумотлари батафсил ёритилган, улар умумлаштирилиб илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган.

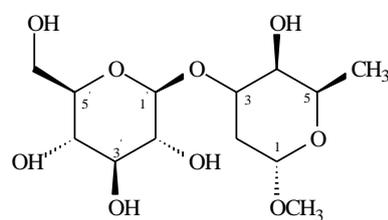
Диссертациянинг «Олинган натижалар муҳокамаси» деб номланган иккинчи бобининг биринчи бўлимида ўрганилган ўсимликлар тўғрисида қисқача маълумот, иккинчи бўлимда амалга оширилган илмий тадқиқот натижалари, шунингдек, *Lagochilus* туркумига мансуб 3 тур ўсимликларидан ажратиб олинган метаболитлар рўйхати, уларни ажратиб олиш, янги моддаларнинг кимёвий тузилишини ва хоссаларини аниқлаш усуллари, фармакологик хусусиятлари тўлиқ баён этилган.

Ўсимликлар таркибидаги метаболитларни ажратиб олиш мақсадида майдаланган ўсимлик хом ашёси метанол билан хона ҳароратида 5 марта экстракция қилинди ва роторли буғлатгич ёрдамида қуюлтирилди. Ўсимлик ер устки қисмининг қуюлтирилган экстракти 1:1 нисбатда дистилланган сув билан суюлтирилгандан сўнг ажратгич воронкасида хлорофиллдан тозалаш мақсадида хлороформ билан бир неча марта қайта экстракция қилинди. Шу усулда тозаланган спирт-сувли экстракт *n*-бутанол ёрдамида фракцияга ажратилди. Қутбилиги юқори бўлган моддалар ўтган *n*-бутанолли фракция қуритилиб, силикагель адсорбентида колонкали хроматография (КХ) қилинди ва индивидуал ҳолдаги моддалар ажратиб олинди.

Lagochilus туркумининг етти тур ўсимликларининг ер устки қисмини тадқиқ қилиш натижасида, улардан 12 та индивидуал ҳолдаги моддалар ажратиб олинди, улардан 2 тасининг тузилиши адабиётларда маълум бўлмаган янги моддалар эканлиги аниқланди (1-расм).



7-Синнамоил ламалбид (158)



1-Метокси-3-*O*- β -*D*-
глюкопиранозил- α -*L*-олиоза
(161)

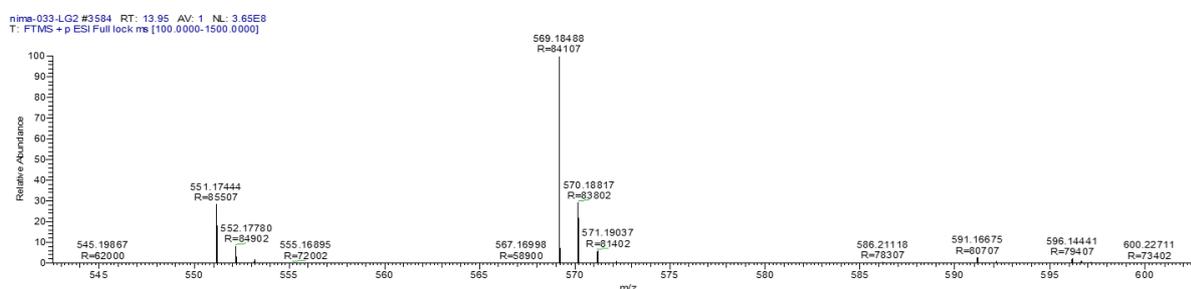
1-расм. *L. gypsaceus* (158) ва *L. setulosus* (161) ўсимликларидан ажратиб олинган янги моддалар

Lagochilus gypsaceus ўсимлигидан ажратиб олинган моддалар

L. gypsaceus ўсимлигини кимёвий тадқиқ қилиш натижасида сув-спиртли экстрактининг *n*-бутанолли фракциясидан янги иридоид 7-синнамоил ламалбид (**158**) билан биргаликда тузилишлари аввалдан маълум бўлган лагохилин (**1**), 5-гидрокси-4',7 -диметоксифлавон (**47**), 8-О-ацетилгарпагид (**106**), β -ситостерол (**123**), ситостерол-3-*O*- β -*D*-глюкозид (**160**) (даукостерол) лар ажратиб олинди.

7-Синнамоил ламалбид (**158**) нинг кимёвий тузилиши

Мазкур иридоид *Lagochilus gypsaceus* ўсимлиги ер устки қисмининг сув-спиртли экстрактининг *n*-бутанолли фракциясидан ажратиб олинган. Ушбу модданинг брутто формуласи $C_{26}H_{32}O_{14}$ эканлигини HR-MS масс-спектридаги m/z 569.18488 (назарий ҳисобланганда 569.18648) ли $[M+H]^+$ ионига тегишли бўлган молекуляр ион тасдиқлайди (2-расм).

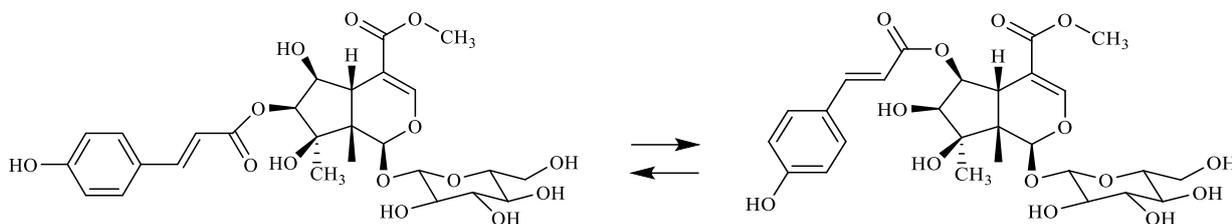


2-расм. 7- Синнамоил ламалбиднинг (**158**) HR-ESI-MS спектри

1H ЯМР спектр пара-алмашинган бензол ҳалқасига тегишли δH 7.48 ва 6.81 м.у. даги резонанслар ва қўшбоғни спин-спин таъсир константаси $J=16.0$ Hz га тенг бўлган 7.70 ва 6.44 м.у. да дублет сигналларининг кузатилиши *E*-конфигурация учун характерли бўлиб, молекулада синнамоил гуруҳи борлигини кўрсатди. δH 4.63 даги дублет H, HCOСY спектрдаги ўзаро таъсирлашув (корреляция) ва HSQC спектрдаги ^{13}C учун тегишли кимёвий силжишига кўра, глюкоза қолдиғининг аномер протонига тегишли эканлиги аниқланди. Шунингдек, 1H ва ^{13}C ЯМР, HSQC спектрларига кўра битта метоксил гуруҳига (δH 3.74, δC 51.92 да), битта алифатик синглет метил гуруҳига (δH 1.30, δC 22.40 да), кучли делокаллашган (δH 7.45 / δC 153.02 да) қўшбоғ протонига, аномер протонига (δH 5.65 / δC 94.7 да) тегишли ва шунингдек, иккита оксиметин протонларининг триплет (δH 4.18 да) ҳамда дублет (δH 4.89 да) кўринишидаги пикларига ва 2 та алифатик метин протонлари (δH 3.06, δC 2.90) га тегишли сигналлар мавжудлиги аниқланди. COSY спектрида аномер H-1 протонни H-9 протон билан қолаверса H-5, H-6 ва H-7 протонлар билан таъсирлашиши кузатилди. HMBC спектрда метил гуруҳ протонларини C-9, C-7 ва тўртламчи C-8 углерод атоми билан таъсирлашуви молекулада ламалбид скелети мавжудлигини тасдиқлади. NOESY спектридаги H-7 ни δC 168.76 даги карбонил гуруҳига тегишли углерод атоми билан таъсирлашуви эса синнамоил гуруҳини C-7 да жойлашганини кўрсатди. Юқоридагилардан хулоса қилган ҳолда, ушбу

модданинг тузилиши 1-расмда келтирилгандек янги модда - 7-Синнамоил ламалбид (**158**) эканлиги аниқланди ва тузилиши тасдиқланди.

Шуниси қизиқки, **158**-модданинг CD₃OD эритувчисида олинган ЯМР спектрлари таҳлил қилинганда 10% миқдорда **159**-модданинг сигналлари кузатишган, яъни спектр олингандан кейин 5 соатга қолдирилганда **158**-моддани **159**-моддага нисбати 1:1 ни ташкил қилган. 48 соатдан сўнг эса стабил ҳолатда **158**-моддани **159**-моддага нисбати 1:2 ни ташкил қилган. **159**-моддада Н-6 кучсиз δН 5.13 майдонга ва Н-7 эса кучли майдонга δН 3.79 га силжиганлиги кузатилди (1-жадвал). Бундан ташқари НМВС спектри трансэтерификация туфайли **159**-моддада синнамоил гуруҳининг С-6 га бирикканини кўрсатди (3-расм). Демак, **159**-модда **158**-модданинг трансэтерификацияси туфайли ҳосил бўлган ҳосиласидир.



7-Синнамоил ламалбид (**158**)

6-Синнамоил ламалбид (**159**)

3-расм. 158-моддани трансэтерификация жараёнида **159**-моддага айланиши

1-жадвал.

158- ва **159**- моддаларини CD₃OD да олинган ¹H (400 МГц) ва ¹³C (100 МГц) ЯМР (δ, м.у., J, Гц) спектр маълумотлари

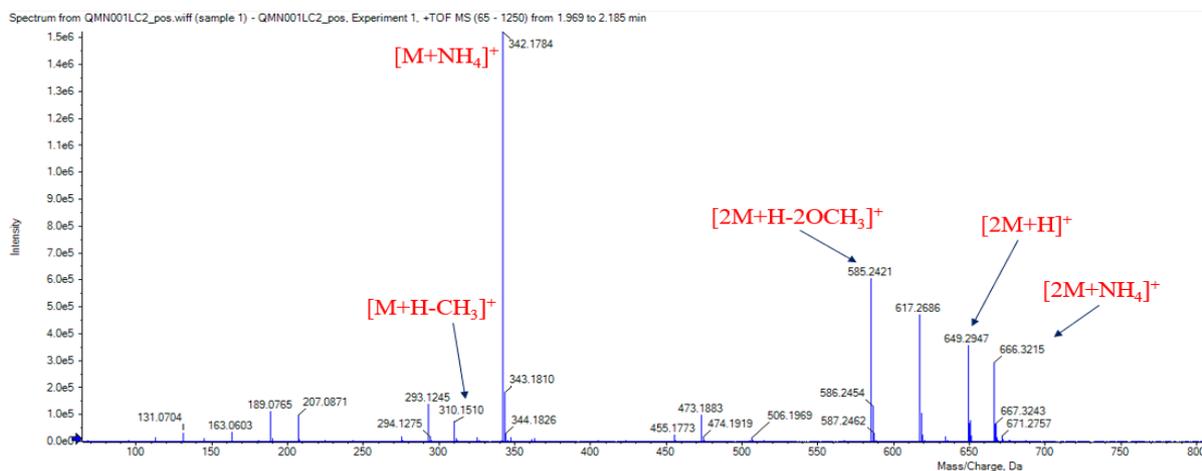
С атоми	158		159	
	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C
1	5.65 (д, 1H, J = 2.0)	94.72	5.61 (д, 1H, J = 2.7)	94.83
3	7.45 (д, 1H, J = 1.1)	153.02	7.44 (д, 1H, J = 1.1)	152.97
4	-	111.67	-	111.24
5	3.06 (ддд, J = 10.9, 3.7, 1.1)	38.00	3.22 (ддд, 1H, J = 10.7, 4.9, 1.1)	35.15
6	4.18 (т, 1H, J = 4.1)	76.84	5.13 (т, 1H, J = 4.9)	79.00
7	4.89 (д, 1H, J = 4.5)	80.40	3.79 (д, 1H, J = 5.0)	78.41
8	-	78.38	-	78.49
9	2.90 (дд, 1H, J = 10.9, 2.0)	49.69	2.80 (дд, 1H, J = 10.7, 2.7)	48.37
10	-	169.37	-	168.83
8-Me	1.30 (с, 3H)	22.40	1.27 (с, 3H)	22.24
OMe	3.74 (с, 3H)	51.92	3.63 (с, 3H)	51.84
1'	-	127.34	-	127.37
2', 6'	7.48 (д, 2H, J = 8.7)	131.19	7.48 (д, 2H, J = 8.7)	131.15
3', 5'	6.81 (д, 2H, J = 8.7)	116.85	6.82 (д, 2H, J = 8.7)	116.85
4'	-	161.29	-	161.26
7'	7.70 (д, 1H, J = 16.0)	146.86	7.70 (д, 1H, J = 16.0)	146.64
8'	6.44 (д, 1H, J = 16.0)	115.27	6.44 (д, 1H, J = 16.0)	115.55
9'	-	168.76	-	168.66
Қанд	Глюкоза	Глюкоза	Глюкоза	Глюкоза
1''	4.63 (д, 1H, J = 7.9)	99.96	4.66 (д, 1H, J = 7.9)	99.83
2''	3.18 (дд, 1H, J = 9.1, 7.9)	74.66	3.19 (дд, 1H, J = 9.2, 7.9)	74.70
3''	3.37 (м)	78.01	3.37 (м)	78.01
4''	3.26 (дд, 1H, J = 9.5, 8.7)	71.65	3.26 (дд, 1H, J = 9.5, 8.7)	71.66
5''	3.32 (м)	78.35	3.32 (м)	78.35
6''	3.90 (дд, 1H, J = 11.9, 2.1)	62.84	3.90 (дд, 1H, J = 12.0, 2.1)	62.88
	3.66 (дд, 1H, J = 11.9, 5.9)		3.66 (дд, 1H, J = 12.0, 6.0)	

Lagochilus setulosus ўсимлигидан ажратиб олинган моддалар

L. setulosus ўсимлигининг метанолли экстрактини кимёвий жиҳатдан тадқиқ қилиш натижасида янги дисахарид - 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза (**161**) билан биргаликда тузилишлари илгари маълум ситостерол-3-*O*- β -*D*-глюкозид (даукостерол) (**160**), стигмастерол-3-*O*- β -*D*-глюкозид (**162**), пинитол (**163**), 6- β -гидрокси-7-эпи-лагонин (**164**) ва хлоротуберозидлар (**165**) ажратиб олинди ва уларнинг кимёвий тузилишлари HR-MS, 1D ва 2D ЯМР маълумотларга кўра аниқланди ва исботланди.

1-Метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиозанинг (161**) кимёвий тузилиши.** 1-Метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза янги дисахарид бўлиб, *L. setulosus* ўсимлиги ер устки қисмининг *n*-бутанолли фракциясидан ажратилди. Ажратиб олинган **161**-модда оқ кукун ҳолда бўлиб, метанолда яхши эрийди. Унинг HR-ESI-MS спектрида $[M-H]^-$ га мос келувчи $C_{13}H_{23}O_9^-$ га хос m/z қиймати 342.1784 га тенг бўлган аммонийланган молекуляр ион чўққисининг мавжудлиги модданинг брутто формуласи $C_{13}H_{24}O_9$ эканлигини тасдиқлайди (5-расм).

Ушбу модданинг 1H ва HSQC спектрлари иккита қанд молекуласининг аномер протонларига хос ($\delta H/\delta C$ 4.77/100.1 м.у.; $\delta H/\delta C$ 4.38/102.8 м.у.) бўлган, CH_3 ($\delta H/\delta C$ 1.23/17.1 м.у.) ва метокси ($\delta H/\delta C$ 3.30/55.0 м.у.) гуруҳларига тегишли сигналлар мавжудлигини кўрсатди. COSY таъсирлашувлар ва вицинал 1H - 1H таъсирлашув константалари молекулада битта β -*D*-глюкоза қолдиғи борлигидан дарак берди. Иккинчи қанд қолдиғи учун иккита спин системалари (H-1/H-2A/B-H3-H4 ва H-5/ CH_3 -6) аниқланди.



5-расм. 1-Метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза (**161**) нинг HR-ESI-MS спектри

Метил гуруҳ протонларини C-5 (67.2 м.у.) ва C-4 (71.4 м.у.), шунингдек C-1 (100.1 м.у.) метоксил гуруҳ протонлари билан HMBC таъсирлашуви молекулада 1-метокси-2,6- дидезокси қанд қолдиғи мавжудлигини кўрсатди. Вицинал δH 4.38 (1H, д, $J=7.7$ Гц, H-10) ва δH 4.09 (1H, ддд, $J=11.4, 7.7, 2.9$ Гц) 1H , 1H таъсирлашув константалари ва H-3/H-4 ва H-3/H-5 орасидаги ROESY таъсирлашувлар OR-3, OR-4 ва CH_3 -6 ни молекулани бир текислик томонида

ОМе-7 ни эса текисликнинг бошқа томонида жойлашганини кўрсатди. 2,6-Дидезокси қанд моддалар ва уларнинг метил эфирлари гликозидлар ҳолида табиатда учрайди ва кўп ҳолларда улар 1→3 ёки 1→4 ҳолатда бирикади. Н-3/С-10 ни ва қолаверса Н-10/С-3 НМВС таъсирлашувлар модданинг тузилиши янги - 1-метокси-3-*O*-β-*D*-глюкопиранозил-α-*L*-олиоза (ёки 1-метокси-3-*O*-β-глюкопиранозил-2,6-дидезокси-α-луксо-гексопираноза) эканлигини узил кесил тасдиқлайди (2-жадвал).

2-жадвал.

1-Метокси-3-*O*-β-*D*-глюкопиранозил-α-*L*-олиоза (**161**) нинг ¹H (600 МГц) ва ¹³C (150 МГц) ЯМР (CD₃OD, δ, м.у., *J*, Гц) спектр маълумотлари

С		δс	δн	С		δс	δн
Олиоза				Глюкоза			
1	СН	100.1	4.77, дд, <i>J</i> =3.6, 1.6	1'	СН	102.8	4.38, д, <i>J</i> =7.7
2	СН ₂	30.4	1.94 м, 1.87 м	2'	СН	75.0	3.19, дд, <i>J</i> =8.9, 7.7
3	СН	75.1	4.09, ддд, <i>J</i> =11.5, 5.7, 2.9	3'	СН	77.8	3.35, м
4	СН	71.4	3.77, уш. д, <i>J</i> =3.1	4'	СН	71.4	3.29, м
5	СН	67.2	3.84, м	5'	СН	77.8	3.28, м
6	СН ₃	17.1	1.23, д, <i>J</i> =6.6	6'	СН ₂	62.5	3.84 м, 3.68, дд, <i>J</i> =11.9, 4.8
7	ОСН ₃	55.0	3.30, с				

Lagochilus inebrians ўсимлигидан ажратиб олинган моддалар

Жиззах вилоятининг Нурота тоғ тизмаларидан терилган *L. inebrians* ўсимлигининг ер устки қисмининг сув-спиртли экстрактининг *n*-бутанолли фракциясининг таркибини кимёвий жихатдан ўрганиш натижасида тузилиши илгари маълум бўлган 6 та модда (лагохилин (**1**), β-ситостерол (**123**), 5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавон (**47**), 8-*O*-ацетилгарпагид (**106**), ситостерол-3-*O*-β-*D*-глюкозид (**160**) ва стигмастерол (**162**)) индивидуал ҳолда ажратиб олинди ва уларнинг кимёвий тузилишлари HR-MS, 1D ва 2D ЯМР маълумотлар асосида аниқланди. Қуйидаги моддалар: β-ситостерол, 5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавон, ситостерол-3-*O*-β-глюкозид ва стигмастерол бу ўсимликдан биринчи мартаба ажратиб олинди.

Диссертация ишининг «Тадқиқот объекти ва усуллари» деб номланган учинчи бобида хроматографик усуллар, ажратиб олинган моддаларнинг микдорий таҳлили, ажратиб олинган эфир мойларининг кимёвий таркиби ҳамда ўрганилган ўсимликлардан ажратиб олинган экстрактлар ҳамда индивидуал моддаларининг бактерия ва замбуруғларга қарши, антиоксидант, фермент ингибирловчи, гельминтларга қарши, цитотоксик фаолликлари келтирилган.

Лагохилиннинг микдорини ЮСЮҚХ (НРТЛС) усули ёрдамида аниқлаш

ЮСЮҚХ ёрдамида метанолли экстрактлар таркибидаги лагохилин микдорини аниқлаш учун стандарт эритма сифатида тоза лагохилиннинг 1 мг/мл концентрациядаги ишчи эритмаси тайёрлаб олинди. *Lagochilus* ўсимлигининг 7 та туридан олинган метанолли экстрактларининг

CHCl₃:MeOH:H₂O (4:4:1, x/x/x) даги 20 мг/мл концентрацияли эритмалари тайёрланди. Метаноли экстрактларнинг эритмалари ЮСЮҚХ пластинкаларга автоматик равишда (Automatic TLC sampler 4) томизилди ва камерада доғлар ҳолида кўтарилгунча кутилди. Сўнгра пластинка камерадан олиниб, УБ нузли лампа остида текширилди. Лагохилинни денситометрик аниқлаш 330 нм да TLC сканнерда (Camag, Muttenz, Switzerland) ЮСЮҚХ пластинкалар очилтирилганидан кейин амалга оширилди. VisionCATS 2.4 дастуридан (Camag, Switzerland) инструмент назорати ва маълумотларни баҳолашда фойдаланилди. Таклиф этилган усул *Lagochilus* турлари экстрактларидаги биофаол лагохилиннинг миқдорини аниқлашда энг мақбул усул эканлигини кўрсатди. ЮСЮҚХ усули ўсимлик турларининг таркибида лагохилиннинг миқдори турлича эканлигини кўрсатди. Турлараро фарқ лагохилиннинг миқдори *L. acutilobus*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus* ва Жиззах ва Сурхондарё вилоятларидан терилган *L. inebrians* ўсимлиги таркибида кўпроқ, *L. olgae* ва *L. vvedenskyi* туридан камроқ бўлиши, *L. proskorjakovii* ўсимлигининг таркибида эса лагохилин йўқ эканлиги кузатилди. Тадқиқ қилинган *Lagochilus* турлари орасида лагохилиннинг миқдори Жиззах вилоятидан терилган *L. inebrians* ўсимлиги таркибида энг кўп эканлиги аниқланди.

***L. inebrians*, *L. gypsaceus* ва *L. setulosus* ўсимликлари эфир мойларининг кимёвий таркиби**

Lagochilus туркуми ўсимликлари ўзига хос хушбўй хидга эга бўлиб, Ўзбекистон флорасида ўсувчи бу туркумга мансуб ўсимликлар эфир мойларининг кимёвий таркиби ва биологик фаолликлари ҳали ўрганилмаган. Ушбу тадқиқот ишида *L. inebrians*, *L. gypsaceus* ва *L. setulosus* ўсимликларининг ер устки қисмидан олинган эфир мойларининг кимёвий таркибини ГХ-МС (GC-MS) усули ёрдамида биринчи маротаба ўрганилди. Эфир мойларининг миқдорий ва сифат таҳлили натижасида *L. gypsaceus* ўсимлиги эфир мойи таркибида 68 та компонент идентификация қилинди. Аниқланган моддалар умумий эфир мойининг 93.6% ини ташкил этади. Эфир мойининг асосий таркибий қисмини линалоол (11.97%), β-ионон (11.75%), α-терпинеол (7.40%), транс-хризантенилацетат (7.15%), склареолоксид (6.96%) ва эвгенол (6.10%) моддалари ташкил этади.

L. inebrians ўсимлиги эфир мойи таркибида 65 та компонент идентификация қилинди ва бу умумий эфир мойининг 84.89% ни ташкил этади. Эфир мойининг асосий таркибий қисмини қуйидаги моддалар ташкил этади: транс-хризантенилацетат (9.40%), эвгенол (6.10%), транс-вербинол (3.85%), бицикло-[3.1.1]-гептен-3-он-2 (3.76%), пинокарвон (3.43%), транс-карвеол.

L. setulosus ўсимлиги эфир мойи таркибида 47 та компонент идентификация қилинган бўлиб, умумий эфир мойининг 81.37% ни ташкил этади. Эфир мойининг асосий таркибий қисмини қуйидаги моддалар ташкил этади: 2,4-бис-(1,1-диметилэтил)-фенол (19.78%), бицикло-[3.1.1]-гептен-3-он-2 (5.43%), гексадекан кислота (5.39%) ва лимонен (5.19%).

***Lagochilus* туркуми ўсимликлари компонентлари (экстрактлари, эфир мойлари ва индивидуал моддалари) нинг биологик фаолликлари**

Lagochilus туркуми ўсимликлари компонентларининг биологик фаоллиги ЎЗР ФА С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти Молекуляр генетика лабораторияси, Австриянинг Табиий ресурслар ва ҳаёт фанлари университети, Туркиянинг Селчук Университети, Германиянинг Лейбниц Ўсимликлар биокимёси институти илмий ходимлари билан ҳамкорликда ўрганилди.

Бактерия ва замбуруғларга қарши фаоллиги. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, *Lagochilus* туркуми ўсимликларидан ажратиб олинган бирикмалар текширилган микроорганизмлар (грамм-мусбат *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* RKMUz 5 ва грамм-манфий *Escherichia coli* RKMUz221, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27879 бактериялари, шунингдек замбуруғлар *Candida albicans* RKMUz247, *Botrytis cinerea* Pers, *Septoria tritici* Desm. ва *Phytophthora infestans* (Mont.) de Bary) га нисбатан бактерияларга қарши фаолликни намоён қилмади. Метанолли экстрактлар (*L. gypsaceus* ва *L. setulosus* ўсимликларининг метанолли экстрактларидан ташқари) грамм-мусбат бактерияларга (*B. subtilis* ва *S. aureus*) нисбатан сезиларли фаолликни намоён қилди. Ушбу намуналар учун ингибирлаш зоналарининг ўртача диаметри 7-9 мм оралиғида кузатилди. Грамм-мусбат бактериялар орасида энг катта фаоллик *B. subtilis* га қарши кузатилди (*L. proskorjakovii* МЭ (метанолли экстракти) учун 9.12 ± 0.13 мм ва *L. olgae* МЭ учун 9.04 ± 0.10 мм). Серияли суюлтириш таҳлилида *L. inebrians*, *L. olgae* ва *L. proskorjakovii* ўсимликларининг метанолли экстрактлари *B. subtilis* га нисбатан сезиларли фаолликни намоён қилган (MIC=125 мкг/мл), индивидуал бирикмаларнинг (5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавоон, 8-О-ацетилгарпагид, β-ситостерол, лагохилин, стигмастерол, даукостерол) MIC қийматлари 500 мкг/мл ни ташкил қилди. Грамм-манфий бактериялар *P. aeruginosa* ва *E. coli*, ҳамда замбуруғ *C. albicans* текширилган намуналарга нисбатан резистентлик намоён этди.

Антиоксидант фаоллиги. *Lagochilus* туркум ўсимликлари экстрактларининг антиоксидант хусусиятлари турли хил таҳлиллар, жумладан DPPH эркин радикаллари қайтариш, CUPRAC, FRAP, фосфомолибден ва металлларни хелатлаш тестлари ёрдамида текширилди. Таҳлил натижаларига кўра, DPPH эркин радикалларнинг фаоллигини сусайтириш қобилияти қуйидаги тартибда камайиб боради: *L. inebrians* (Жиззахдан терилган) > *L. vvedenskiy* > *L. olgae* > *L. setulosus* > *L. proskorjakovii* > *L. gypsaceus* > *L. acutilobus* > *L. inebrians* (Сурхондарёдан терилган). Шунингдек, ўсимлик таркибидаги фенол бирикмалар ва флавоноидлар микдори ва антиоксидант (DPPH, CUPRAC ва FRAP) фаоллик орасида кучли боғлиқлик мавжуд эканлиги аниқланди. Ўтказилган фосфомолибден тестида *L. proskorjakovii* юқори антиоксидант фаолликни (2.00 ммольТЭ/г) намоён қилди, энг кучсиз антиоксидант фаоллик эса *L. inebrians* (Сурхондарёдан терилган) да кузатилди. Феррозин тестида *L. acutilobus* ўсимлигининг метал хелатлаш хусусияти энг юқори эканлиги ва

кейинги ўринларда *L. olgae* ва *L. setulosus* ўсимликлари фаол эканлиги аниқланди.

Фермент ингибирловчи фаоллиги. *Lagochilus* туркумига мансуб ўсимликларнинг экстрактлари ва айрим индивидуал бирикмаларининг фермент ингибирловчи таъсири ацетилхолинэстераза (АХЭ), бутирилхолинэстераза (БХЭ), тирозиназа, α-амилаза ва α-гликозидаза ферментларига қарши текширилди. Ферментларнинг ингибирловчи таъсирини ўрганишда АХЭ ҳамда БХЭ учун галантамиин, тирозиназа учун кожик кислота, α-амилаза ва α-гликозидаза учун акарбоза стандарт бирикма сифатида ишлатилди. 5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавон ацетилхолинэстераза АХЭ ва БХЭ га нисбатан кучли, 8-О-ацетилгарпагид эса бу ферментларга нисбатан кучсиз ингибирловчи фаолликни намоён қилди. Текширилган намуналар ичида *L. olgae* ва *L. gypsaceus* экстрактлари деярли барча ферментларга нисбатан фаоллик намоён этиши аниқланди. Тирозиназа ингибирловчи таъсирига келсак, *L. inebrians* (Жиззах) энг юқори ингибирловчи таъсирни намоён қилди - 70.29 мгККЭ/г, кейинги ўринларда *L. acutilobus* ва *L. olgae* юқори фаолликни намоён қилди (3-жадвал).

Биотестлар натижаларидан шуни хулоса қилиш мумкинки, 5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавон текширилган ферментларга қарши энг асосий фаол модда ҳисобланади. Бизгача *Lagochilus* турларининг фермент ингибирловчи фаоллиги хусусида бирор бир тадқиқот ишлари олиб борилмаган. Олинган натижаларимиз ўрганилган *Lagochilus* турлари табиий фермент ингибиторлари учун яхши манба бўлиши мумкин эканлигини кўрсатди.

3-жадвал.

Lagochilus туркум ўсимликларининг метанолли экстракти ва улардан ажратиб олинган индивидуал бирикмаларнинг фермент ингибирловчи фаоллиги

Намуналар	АChE ингибирлаш (мгГЭ/г намуна)	BChE ингибирлаш (мгГЭ/г намуна)	Тирозиназа ингибирлаш (мгККЭ/г намуна)	Амилаза ингибирлаш (ммолАЭ/г намуна)	Глюкозидаза ингибирлаш (ммолАЭ/г намуна)
La (мэ)	1.78±0.02	2.10±0.43	67.55±1.01	0.51±0.02	35.53±1.38
Lg (мэ)	1.86±0.01	2.83±0.16	63.22±2.40	0.44±0.02	37.13±3.25
LiS (мэ)	1.87±0.06	2.43±0.42	64.11±1.36	0.47±0.03	46.81±0.06
LiD (мэ)	1.90±0.03	1.95±0.29	70.29±0.55	0.45±0.02	40.96±0.07
Lo (мэ)	1.94±0.04	1.71±0.17	65.77±2.05	0.46±0.02	15.34±0.10
Lp (мэ)	1.66±0.05	1.76±0.28	62.16±1.09	0.47±0.03	14.51±0.08
Ls (мэ)	1.59±0.01	1.93±0.21	51.96±3.09	0.38±0.01	па
Lv (мэ)	1.66±0.07	2.00±0.37	50.11±1.84	0.44±0.02	1.28±0.32
5-Гидрокси-7,4'- диметоксифлавон	2.18±0.02	5.34±0.10	46.23±3.12	0.63±0.03	44.51±1.40
β-Ситостерол	0.86±0.01	1.38±0.15	8.10±0.24	0.21±0.01	14.69±0.15
Лагохилин	1.10±0.01	1.92±0.10	15.27±2.20	0.12±0.03	16.34±0.20
8-Ацетилгарпагид	0.83±0.01	0.92±0.07	10.25±0.62	0.07±0.01	0.11±0.02

La - *Lagochilus acutilobus*, Lg - *L. gypsaceus*, LiS - *L. inebrians* Сурхондарё вилоятдан терилган, LiD - *L. inebrians* Жиззах вилоятдан терилган, Lo - *L. olgae*, Lp - *L. proskorjakovii*, Ls - *L. setulosus*, Lv - *L. vvedenskyi*, (мэ) – метанолли экстракт. ГЭ: галантамин эквиваленти; ККЭ: кожик кислота эквиваленти; АЭ: акарбоза эквиваленти; па: фаол эмас.

Гельминтга қарши фаоллиги. *L. setulosus* ўсимлигидан ажратиб олинган метанолли экстракт ва 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза, пинитол, 6- β -гидрокси-7-эпи-лагонин ва хлоротуберозидлар 500 мкг/мл концентрацияда *Caenorhabditis elegans* гельминтига нисбатан таъсири текширилди. Тест натижалари текширилган концентрацияда намуналар кучсиз антигельминт фаоллик намоён қилишини кўрсатди.

Цитотоксик фаоллиги. *L. setulosus* дан ажратиб олинган метанолли экстракт ва 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза (7), пинитол (9), 6- β -гидрокси-7-эпи-лагонин (10) ва хлоротуберозидлар (11) икки хил, 0.05 мкг/мл ва 50 мкг/мл концентрацияда РС-3 (простата раки) ва НТ-29 (йўғон ичак раки) хужайраларига нисбатан цитотоксик таъсири текширилди. Тест икки хил фотоколориметрик МТТ [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид] ва CV (cell violet) услубини қўллаган ҳолда бажарилди. Олинган натижалар иккала услубда ҳам текширилган концентрацияларда намуналар кучсиз цитотоксик фаоллик намоён қилишини кўрсатди.

Диссертация ишининг «**Тажриба қисми**» деб номланган **тўртинчи бобида** ўсимлик объектларидан индивидуал моддаларни ажратиб олиш усуллари; тузилиши тасдиқланган янги индивидуал моддалар ва тузилишлари маълум бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссаларини тасдиқловчи спектрал (УБ, ИҚ, 1D ва 2D ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия) маълумотлари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. *Lagochilus* туркумининг 3 та тур ўсимликларидан жами 12 та метаболитлар ажратиб олинган ва тузилишлари физик-кимёвий тадқиқот (HR-MS, бир ва икки ўлчамли ЯМР, ИҚ, УБ спектроскопия) усуллари ёрдамида исботланган. *Lagochilus gypsaceus* ўсимлигидан янги тузилишдаги иридоид –7-синнамоил ламалбид билан биргаликда лагохилин, β -ситостерол, 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавон, 8-*O*-ацетилгарпагид, ситостерол-3-*O*- β -*D*-глюкозидлар ажратиб олинган.

2. *L. setulosus* ўсимлигидан янги дисахарид – 1-метокси-3-*O*- β -глюкопиранозил- α -*L*-олиоза билан биргаликда ситостерол-3-*O*- β -глюкозид, стигмастерол-3-*O*- β -глюкозид, пинитол, 6- β -гидрокси-7-эпи-лагонин ва хлоротуберозидлар ажратиб олинган.

3. *L. inebrians* ўсимлиги таркибидан лагохилин ва 8-*O*-ацетилгарпагидлардан ташқари β -ситостерол, 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавон, ситостерол-3-*O*- β -*D*-глюкозид ва стигмастероллар биринчи мартаба ажратиб олинган ва идентификация қилинган.

4. Хромато-масс-спектрал таҳлил усули ёрдамида *L. inebrians*, *L. gypsaceus* ва *L. setulosus* ўсимликлари эфир мойларининг кимёвий таркиби тадқиқ қилинган ва улар таркибида тегишлича 65, 68 ва 47 та компонентлар идентификация қилинган. *L. gypsaceus* ва *L. inebrians* ўсимликларининг эфир мойлари таркибида монотерпенлар (линалоол, *транс*-хризантенилацетат, α -

терпинеол ва эвгенол), *L. setulosus* ўсимлиги эфир мойининг таркибини эса асосан алифатик спиртлар, альдегид ва кетонлар асосий моддалар сифатида учраши аниқланган. Хусусан, оксидланган монотерпенлар *транс-хризантенилацетат* ва эвгенол *L. gypsaceus* ва *L. inebrians* эфир мойларининг таркибида кўп миқдорда аниқланган.

5. Биринчи марта *Lagochilus* туркумига мансуб 7 та тур ўсимликлари таркибидаги биомаркер бирикма – лагохилиннинг миқдорини ЮСЮҚХ (НРТLC) усули асосида аниқлаш услуби ишлаб чиқилган. Бу усул лагохилин асосидаги препаратларни стандартлашда мақбул усул сифатида тавсия этилган.

6. Илк бор 7 та тур ўсимликлардан ажратиб олинган компонентларнинг антиоксидант, гельминт, рак хужайралари, микроб ва замбуруғларга қарши фаоллиги ўрганилган. *L. inebrians* ўсимлигидан ажратиб олинган эфир мойи юқори антиоксидант фаолликни намоён қилиши ва метанолли экстракти грамм-мусбат бактерияларга нисбатан сезиларли фаолликни намоён қилиши аниқланган.

7. Биринчи марта *L. inebrians*, *L. gypsaceus* ва *L. setulosus* ўсимликларидан ажратиб олинган метанолли экстрактлар ва индивидуал бирикмаларнинг фермент ингибирловчи фаоллиги ўрганилиб, 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавон текширилган ферментларга қарши кучли фаолликни намоён қилиши ҳамда *L. inebrians* ўсимлигидан ажратилган эфир мойи бошқаларига нисбатан юқори антитирозиназа таъсирга эга эканлиги аниқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

АКРАМОВ ДАВЛАТ ХИММАТКУЛОВИЧ

**ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТЕНИЙ РОДА *LAGOCHILUS* И
ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

02.00.10 – Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2022.1.PhD/K131.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Мамадалиева Нилуфар Зокиржоновна доктор химических наук, старший научный сотрудник
Официальные оппоненты:	Арипова Салимахон Фазиловна доктор химических наук, профессор Абдуллажанова Нодира Гуламжановна доктор химических наук, профессор
Ведущая организация:	Национальный Университет Узбекистана

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSC.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48), e-mail plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № _____). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2022 года.

(реестр протокола рассылки _____ от _____ 2022 года).

Ш. Ш. Сагдуллаев

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор технических наук,
профессор

Н.К. Хидирова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Э.Х. Ботиров

Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор химических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сегодня значительная часть лекарственных средств, используемых населением планеты, изготавливается на основе лекарственного растительного сырья. Именно поэтому в последние годы растет интерес к лекарственным растениям. Ведь лекарства на основе лекарственных растений богаты биологически активными соединениями, витаминами и минералами и благотворно влияют на организм человека. Большинство лекарственных растений нетоксичны или мало токсичны и, главное, не оставляют осложнений в организме человека. Кроме того, содержащиеся в них биологически активные вещества оказывают длительное воздействие на организм человека, не теряя своего терапевтического действия. По этим причинам одной из важных задач в области биоорганической химии является поиск новых видов растений, богатых лекарственными веществами, широко используемых в народной медицине, выделение из них лекарственных веществ, определение их химического строения и биологической активности, а также использование их на практике.

В Узбекистане произрастает более 1200 видов лекарственных растений. Особое значение имеют растения, принадлежащие к роду *Lagochilus*. Растения этого рода богаты биологически активными веществами и широко используются в народной медицине при лечении гемостаза, гастрита, язвы желудка, диареи, спазмофилии, пневмонии, туберкулеза, геморроя, рака и зоба. Изучение химического состава и фармакологических свойств местных видов растений *Lagochilus* дает возможность создавать препараты с новыми видами действия.

В последние годы в стране приняты комплексные меры по обеспечению потребности фармацевтической промышленности и населения в лекарственном растительном сырье и расширению производства лекарственных средств современными методами на основе растительного сырья, и были достигнуты определенные результаты¹. В частности, среди широко распространенных метаболитов растений выявлены активные соединения, обладающие высокой биологической активностью, на основе которых разрабатываются лекарственные препараты, применяемые в медицине и сельском хозяйстве. Следует отметить, что наряду с тем, что наша страна богата лекарственными растениями, по-прежнему существует необходимость дальнейшего развития сферы работ в этой области в соответствии с требованиями сегодняшнего дня.

В 4-м направлении Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по дальнейшему развитию фармацевтической отрасли, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными средствами и товарами медицинского назначения. Исходя из этих задач,

¹ Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах».

важно дальнейшее ускорение работ по выделению биологически активных соединений из произрастающих в стране растений рода *Lagochilus*, определение их химического состава и разработке препаратов на их основе, созданию новых эффективных препаратов из местных источников.

В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется изучению видов растений, богатых биологически активными веществами. В частности, изучено более 40 видов растений рода *Lagochilus*, из которых выделены флавоноиды, фенилпропаноиды, гликозидиридоиды, дитерпены, фенолкарбоновые кислоты, алкалоиды, лигнаны и другие природные соединения.

За годы независимости в нашей стране предприняты комплексные меры по созданию импортозамещающих природных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений, обеспечению населения качественными лекарственными средствами, и достигнуты определенные результаты. В частности, проводились исследования по изучению химического состава видов *Lagochilus*, произрастающих на территории республики, по выделению метаболитов из этих растений, изучению их химического строения и биологической активности.

Настоящее диссертационное исследование способствует в определенной степени реализации задач, поставленных Постановлением и Указами Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 года № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускорению развития фармацевтической отрасли», от 10 апреля 2019 года № УП-5707 «О мерах по дальнейшему ускорению развития фармацевтической отрасли Республики в 2019-2021 годах» а также от 21 января 2022 года № УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли Республики в 2022-2026 годах» и другими нормативными правовыми актами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ряд ведущих зарубежных ученых занимаются изучением химической структуры вторичных метаболитов видов растений, принадлежащих роду *Lagochilus*, определением их фармакологических свойств и созданием на их основе новых эффективных препаратов, включая Harley R.M., Agostini F., Zhang M.L., Jamzad M., Li G., Qian J.S., Sezik E., Eisenman S.W., Jiao Y., Taban S., Duma M., Furukawa M., Suzuki H., Makino M., Ogawa S., Jeppesen A.S., Soelberg J., Gohari A.R., Nabati F., Saeidnia S., Abooe-Mehrizi F., Casiglia S. и др. Ими был проанализирован химический состав около 10 видов растений, принадлежащих к роду *Lagochilus*, и выделены из них более 100 метаболитов.

В нашей республике в данной сфере проводили научные исследования в Национальном Университете Узбекистана профессора У.Н. Зайнутдинов, Х.А. Асланов, Р. Исламов, М.П. Нурматова, Ф.Д. Насруллаев, в Институте биоорганической химии имени А.С. Садикова АН РУз проф. Д.Н. Далимов,

О.Д. Матчанов, в Институте химии растительных веществ имени акад. С.Ю. Юнусова такие ученые, как М.Х. Маликова, Д.А. Рахимов, Н.Д. Абдуллаев, С.Д. Гусакова, в Ташкентском фармацевтическом институте Т.П. Пулатова, З.И. Мавлянкулова и др. Ими выделены новые и известные первичные и вторичные метаболиты примерно из 10 видов *Lagochilus*, химическая структура которых была научно доказана, и изучена биологическая активность.

Учитывая, что виды *Lagochilus* широко распространены, в основном, в Узбекистане (в стране произрастает 18 из 44 видов), а выделение новых и эффективных биологически активных веществ из данных видов является актуальной и научно-практической проблемой, это послужило основанием для выбора данной темы в качестве объекта исследования.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по темам фундаментальных и прикладных проектов: ВА-ФА-Ф-6-009 «Вторичные метаболиты растений Узбекистана: химическое строение, биологическая активность и разработка биотехнологий» (2017-2020), ПЗ-20170927342 «Разработка лекарственных препаратов антитоксического действия на основе иридоидов растений рода *Phlomis*» (2018-2020).

Целью исследования является выделение первичных и вторичных метаболитов растений рода *Lagochilus* (*L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus*, *L. acutilobus*, *L. vvedenskiy*, *L. olgae*, *L. proskorjakovii*), исследование их структуры и биологической активности.

Задачи исследования:

экстракция и фракционирование с помощью различных органических растворителей растительного сырья растений рода *Lagochilus*;

выделение индивидуальных метаболитов из различных фракций с помощью методов хроматографии;

установление химической структуры выделенных метаболитов с помощью физико-химических методов, идентификация и изучение свойств;

определение антигельминтной, противораковой, противогрибковой и антимикробной, а также антиоксидантной и фермент-ингибирующей активности выделенных компонентов (экстрактов, эфирных масел и индивидуальных соединений) в условиях *in vitro*.

Объектами исследования выбраны 7 видов растений рода *Lagochilus*, такие как *L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus*, *L. acutilobus*, *L. vvedenskiy*, *L. olgae*, *L. proskorjakovii*.

Предметом исследования являются метаболиты, выделенные из семи видов растений рода *Lagochilus*, установление их химические структуры, химические, физико-химические свойства, а также биологическая активность.

Методы исследования. В ходе исследований были использованы методы экстракции, хроматографии [(тонкослойная хроматография (ТСХ),

высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ)] и спектральные [ультрафиолетовая (УФ), инфракрасная (ИК) спектроскопия, газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), масс-спектрометрия высокого разрешения (HR-MS), спектроскопия одно- и двухмерного ядерно-магнитного резонанса (1D и 2D ЯМР)]. Антиоксидантную, цитотоксическую и противомикробную, фермент-ингибирующую, противораковую, а также антигельминтную активность образцов определяли в *in vitro* условиях.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучен химический состав и биологическая активность 7 видов растений рода *Lagochilus*. Из 3 видов *Lagochilus* всего выделено 12 метаболитов и установлены их структуры;

новое соединение из класса иридоидов – 7-синнамоил ламалбид выделено из растения *L. gypsaceus* и доказана его структура;

новое соединение из класса дисахаридов – 1-метокси-3-*O*- β -глюкопиранозил- α -*L*-олиоза выделено из растения *L. setulosus* и доказана его структура;

определен и идентифицирован химический состав эфирных масел растений *L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus*;

разработан метод количественного определения лагохилина-биомаркерного соединения с помощью ВЭТСХ в составе 7 видов растений рода *Lagochilus*.

Практические результаты исследования:

Иридоид, выделенный из растения *L. gypsaceus*, и дисахарид, выделенный из растения *L. setulosus* - являются новыми природными соединениями и доказана их химическая структура;

впервые разработан метод количественного анализа лагохилина с помощью ВЭТСХ в составе 7 видов растений рода *Lagochilus*;

вид *L. inebrians* собранный в Джиззахской области, из анализированных 7 видов растений *Lagochilus* предложен к практическому применению в качестве источника биоактивного соединения - лагохилина.

Достоверность результатов исследования доказывается их получением с использованием современных хроматографических, аналитических, физико-химических и биологических методов. Достоверность результатов подтверждается тем, что результаты исследования опубликованы в зарубежных рецензируемых научных журналах с высоким импакт-фактором и обсуждены на международных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что из видов растений *L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus* были выделены иридоиды, стероиды, флавоноиды, эфирные масла и дитерпены; установлены химические свойства и структуры нового иридоида и дисахарида; определенные метаболиты анализированы количественно и установлена их биологическая активность. Кроме того, в результате химического изучения 7 видов растений рода *Lagochilus* информация о двух новых выделенных соединениях вошла в международную базу данных. Результаты исследований

могут быть использованы при изучении иридоидов, флавоноидов, эфирных масел, терпеноидов и сахаров в областях биоорганической химии, фитохимии и фармацевтики, в учебной и научно-исследовательской работе.

Практическая значимость результатов исследований состоит в химической характеристике 7 видов растений рода *Lagochilus*, в составе которых обнаружены иридоиды, стероиды, флавоноиды, дитерпены; установлено, что флавоноид 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавонон обладает высокой фермент-ингибирующей активностью; впервые оценены антиоксидантная, антигельминтная, бактерицидная и противогрибковая активность местных видов растений *Lagochilus*, установлено, что вид *L. inebrians*, произрастающий в Джиззахской области, является богатым источником лагохилина. Эти результаты станут основой для разработки лекарственных средств в будущем.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов полученных по изучению химического состава и биологической активности растений рода *Lagochilus*:

установлены химические структуры и физико-химические свойства выделенных новых соединений 7-синнамоил ламалбида и 1-метокси-3-O-β-D-глюкопиранозил-α-L-олиоза из видов *L. gypsaceus* и *L. setulosus*, введены в международную базу данных *SciFinder* и *Reaxys* (ID 38170239; ICRDE). В результате появилась возможность использовать полученную информацию при описании строения и свойств веществ, подобных новым соединениям;

антимикробные и противогрибковые свойства выделенных веществ и экстрактов изученных видов *Lagochilus* использованы в отчёте Института химии растительных веществ фундаментального гранта № ФА-Ф-6-009 по теме: «Изучение цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активностей природных соединений и их синтетических производных» для выявления антибактериальной и противогрибковой активности в отношении грамм-положительных - *Staphylococcus aureus*, *Basillus subtilis* и грамм-отрицательных - *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* бактерий и условно патогенного штамма гриба - *Candida albicans* (Справка АН РУз от 3 февраля 2022 года № 4/1225-235). В результате были обнаружены вещества, обладающие антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и *Basillus subtilis*.

результаты исследования химического состава и биологической активности растений рода *Lagochilus* использованы зарубежными учеными в более чем 15 научных работах, опубликованных в зарубежных журналах с высоким импакт фактором при химической и количественной характеристике первичных и вторичных метаболитов, выделенных из растений, а также при изложении их антиоксидантной, антимикробной, антигрибковой и фермент-ингибирующей активности (*Molecules*, 2021, 26, 3712. <https://doi.org/10.3390/molecules26123712>, IF-4.41; *Plants*, 2020, 9, 691; [doi:10.3390/plants9060691](https://doi.org/10.3390/plants9060691), IF-3.94, *Applied Sciences*, 2020, 10, 6808; [doi:10.3390/app10196808](https://doi.org/10.3390/app10196808), IF-2.68 и др.). Результаты дали возможность

получить информацию о химическом составе и биологической активности растений *Lagochilus*;

сведения о распространении, этнофармакологии, применении в народной медицине, химическом составе и биологических свойствах растений рода *Lagochilus*, приведенные в мировой научной литературе, обобщены диссертантом и соавторами, которые были опубликованы в качестве литературного обзора в международных журналах *Plants* (2021, 10(1), 132; <https://doi.org/10.3390/plants10010132>, IF-3.94) и *Holzforschung* (2019, 74(2), 96-115, <https://doi.org/10.1515/hf-2018-0296>, IF-2.39). Результаты дали возможность зарубежным и отечественным ученым, исследователям и магистрантам в полном масштабе получить информацию о растениях рода *Lagochilus*, имеющуюся в литературе до настоящего времени;

результаты, полученные по метаболитам растений рода *Lagochilus* и их биологической активности, были использованы при оценке влияния на организм в *in vitro* условиях растительных соединений, содержащих стероиды, терпеноиды, флавоноиды, производные сахарных веществ и экстракты, в Австрийском университете Природных ресурсов и предметов о жизни (University of Natural Resources and Life Sciences, BOKU), а также на кафедре Фармакогнозии Университета Айн Шамс Египта (Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Ain Shams University, Cairo) (свидетельство университета BOKU, Австрия, ноябрь 2021 года). Результаты дали возможность выявления новых компонентов из растений рода *Lagochilus* с антигельминтной, противораковой, антимикробной и антигрибковой, антиоксидантной и фермент-ингибирующей активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 6 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 16 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 1 в республиканском и 6 в зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цели и задачи, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, внедрения в практику результатов исследования, сведения об опубликованных научных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Распространенность в природе, применение в народной и современной медицине, химический состав и биологическая активность растений рода *Lagochilus*» охарактеризованы более 150 метаболитов и их производные, выделенные из растений рода *Lagochilus* семейства *Lamiaceae* (яснотковые), строение летучих веществ состава эфирных масел на основе материалов, приведенных в литературе. Кроме того, подробно описан литературный материал по ботаническим характеристикам 44 видов растений рода *Lagochilus*, распространению в природе, этнофармакологии, применению в народной медицине и биологической активности, который был обобщен и сделаны научно-аналитические выводы.

В первой части второй главы диссертации «Обсуждение полученных результатов» приведен краткий материал по изученным растениям, а во второй части подробно изложены результаты, выполненных научных исследований, а также список, выделенных метаболитов из трех видов растений рода *Lagochilus*, их выделение, методы установления химической структуры и свойств новых веществ, фармакологические свойства.

С целью выделения метаболитов состава растений измельченное растительное сырьё пятикратно экстрагировали метанолом при комнатной температуре. Полученный первичный спиртовой экстракт сгущали с помощью роторного испарителя. После разбавления дистиллированной водой в соотношении 1:1 густой экстракт надземной части подвергали многократной рекстракции хлороформом в делительной воронке с целью очистки от хлорофилла. Водно-спиртовой экстракт, очищенный по указанному методу, фракционировали с помощью *n*-бутанола. Высушенную *n*-бутанольную фракцию, содержащую высокополярные вещества, подвергали колоночной хроматографии (КХ) с силикагельным адсорбентом и получили вещества в индивидуальном виде.

В результате исследований надземной части семи видов растений рода *Lagochilus* выделены 12 индивидуальных веществ и установлено, что из них 2 вещества являются новыми соединениями, структура которых не известна в литературе (рис. 1).

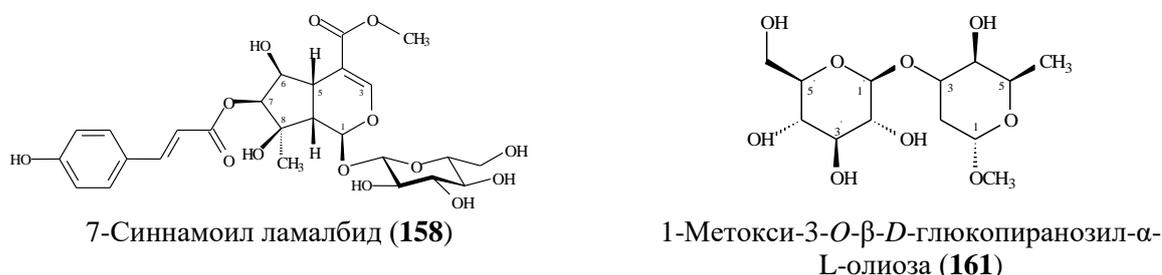


Рис. 1. Новые вещества, выделенные из растений *L. gypsaceus* (158) и *L. setulosus* (161)

Вещества, выделенные из растения *Lagochilus gypsaceus*

В результате химического исследования растения *L. gypsaceus* из *n*-бутанольной фракции водно-спиртового экстракта выделен новый иридоид 7-синнамоил ламалбид (158), наряду с известными веществами как лагохилин (1), 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавонон (47), 8-*O*-ацетилгарпагид

(106), β -ситостерол (123), ситостерол-3-*O*- β -*D*-глюкозидлар (160) (даукостерол).

Химическая структура 7-синнамоил ламалбида (158)

Данный иридоид был выделен из *n*-бутанольной фракции водно-спиртового экстракта надземной части *Lagochilus gypsaceus*. Брутто формула данного соединения $C_{26}H_{32}O_{14}$ подтверждается пиком молекулярного иона $[M+H]^+$ в HR-MS масс-спектре равной m/z 569.18488 (теоретически вычисленный 569.18648) (рис. 2).

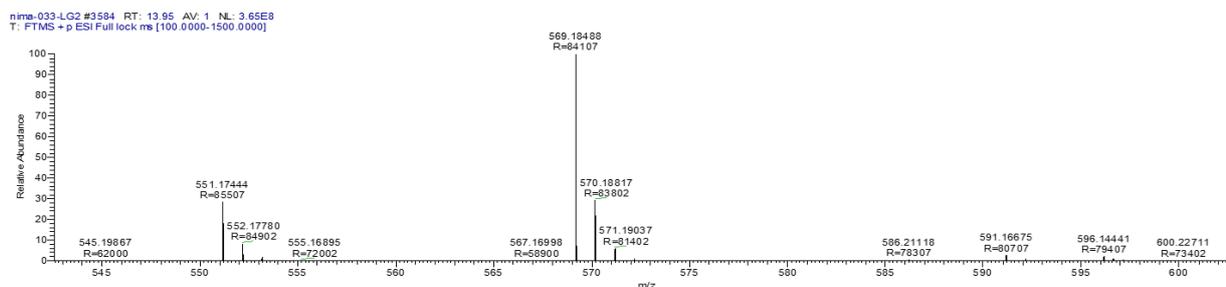


Рис. 2. HR-ESI-MS спектр 7- синнамоил ламалбида (158)

Обнаружение в 1H ЯМР спектре резонансных сигналов с м.д. δH 7.48 и 6.81, относящихся к паразамещенному бензольному кольцу и дублетных сигналов при 7.70 и 6.44 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия $J=16.0$ Гц двойной связи характерно для *E*-конфигурации, что указывает на присутствие синнамоильной группы в молекуле. Установлено, что дублетный сигнал при δH 4.63 на основе взаимодействия (корреляции) в HCOZY и HSQC спектров, один алифатический синглет метильной группы (при δH 1.30, δC 22.40), сильно делокализованный протон двойной связи (при δH 7.45 / δC 153.02), аномерный протон (при δH 5.65 / δC 94.7), а также пики в форме триплета двух оксиметинных протонов (при δH 4.18) и дублета (при δH 4.89), двух алифатических метинных протонов (при δH 3.06, δC 2.90). В COSY спектре наблюдалось взаимодействие аномерного протона H-1 с H-9 протоном, а также с протонами H-5, H-6 и H-7. Взаимодействие протонов метильной группы в HMBC спектре с C-9, C-7 и четвертичным C-8 атомами углерода доказывает наличие в молекуле ламалбидного скелета. Взаимодействие H-7 в NOESY спектре с углеродом карбонильной группы при δC 168.76 м.д. показывает, что синнамоильная группа расположена на C-7. Делая вывод из вышеуказанного, установлено, что данное вещество, структура каторого приведена на рис. 1, является новым соединением - 7-синнамоил ламалбидом (158) и доказана его структура.

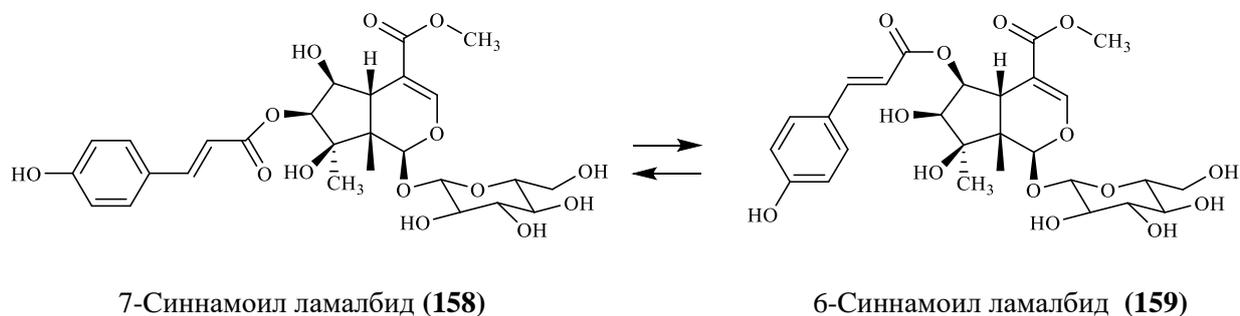
Интересно, что при анализе ЯМР спектра соединения 158 в растворе CD_3OD обнаружено в количестве 10%, сигналы соединения 159, т.е. после снятия спектра и через 5 часов соотношение веществ 158 и 159 оказалось 1:1. А после 48 часов соотношение стабильных соединений 158 и 159 составило 1:2. Обнаружено, что сигнал протона H-6 в 159 сдвигался в слабое поле на δH 5.13 и H-7 в более сильное поле - δH 3.79 (таблица 1).

Таблица 1.

^1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) ЯМР (δ , м.д., J , Гц) спектральные данные соединений **158** и **159** снятые в растворе CD_3OD

Атом С	158		159	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	5.65 (д, 1H, $J = 2.0$)	94.72	5.61 (д, 1H, $J = 2.7$)	94.83
3	7.45 (д, 1H, $J = 1.1$)	153.02	7.44 (д, 1H, $J = 1.1$)	152.97
4	-	111.67	-	111.24
5	3.06 (ддд, $J = 10.9, 3.7, 1.1$)	38.00	3.22 (ддд, 1H, $J = 10.7, 4.9, 1.1$)	35.15
6	4.18 (т, 1H, $J = 4.1$)	76.84	5.13 (т, 1H, $J = 4.9$)	79.00
7	4.89 (д, 1H, $J = 4.5$)	80.40	3.79 (д, 1H, $J = 5.0$)	78.41
8	-	78.38	-	78.49
9	2.90 (дд, 1H, $J = 10.9, 2.0$)	49.69	2.80 (дд, 1H, $J = 10.7, 2.7$)	48.37
10	-	169.37	-	168.83
8-Ме	1.30 (с, 3H)	22.40	1.27 (с, 3H)	22.24
ОМе	3.74 (с, 3H)	51.92	3.63 (с, 3H)	51.84
1'	-	127.34	-	127.37
2', 6'	7.48 (д, 2H, $J = 8.7$)	131.19	7.48 (д, 2H, $J = 8.7$)	131.15
3', 5'	6.81 (д, 2H, $J = 8.7$)	116.85	6.82 (д, 2H, $J = 8.7$)	116.85
4'	-	161.29	-	161.26
7'	7.70 (д, 1H, $J = 16.0$)	146.86	7.70 (д, 1H, $J = 16.0$)	146.64
8'	6.44 (д, 1H, $J = 16.0$)	115.27	6.44 (д, 1H, $J = 16.0$)	115.55
9'	-	168.76	-	168.66
Сахар	Глюкоза	Глюкоза	Глюкоза	Глюкоза
1''	4.63 (д, 1H, $J = 7.9$)	99.96	4.66 (д, 1H, $J = 7.9$)	99.83
2''	3.18 (дд, 1H, $J = 9.1, 7.9$)	74.66	3.19 (дд, 1H, $J = 9.2, 7.9$)	74.70
3''	3.37 (м)	78.01	3.37 (м)	78.01
4''	3.26 (дд, 1H, $J = 9.5, 8.7$)	71.65	3.26 (дд, 1H, $J = 9.5, 8.7$)	71.66
5''	3.32 (м)	78.35	3.32 (м)	78.35
6''	3.90 (дд, 1H, $J = 11.9, 2.1$)	62.84	3.90 (дд, 1H, $J = 12.0, 2.1$)	62.88
	3.66 (дд, 1H, $J = 11.9, 5.9$)		3.66 (дд, 1H, $J = 12.0, 6.0$)	

Кроме того, НМВС спектр показал, что синнамоильная группа в соединении **159** связана на С-6 за счет трансэтерификации (рис. 3). Так, соединение **159** является производным **158**, образованным за счет трансэтерификации.

Рис. 3. Превращение соединения **158** в **159** при трансэтерификации

Вещества, выделенные из растения *Lagochilus setulosus*

В результате химического исследования метанольного экстракта *L. setulosus* выделен новый дисахарид - 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза (**161**) наряду с известными веществами, как ситостерол-3-*O*- β -*D*-глюкозид (даукостерол) (**160**), стигмастерол-3-*O*- β -*D*-глюкозид (**162**), пинитол (**163**), 6- β -гидрокси-7-эпи-лагонин (**164**) и хлоротуберозид (**165**). Их химические структуры установлены и доказаны с помощью HR-MS, 1D и 2D ЯМР данных.

Химическое строение 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиозы (161**).** 1-Метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза, являющийся новым дисахаридом, выделен из *n*-бутанольной фракции надземной части *L. setulosus*. Выделенное вещество **161** представляет белый порошок, хорошо растворимый в метаноле. В HR-ESI-MS спектре имеется пик с m/z 342.1784, который соответствует $[M-H]^-$ $C_{13}H_{23}O_9^-$ (вычисленный 323.1348) аммонизированного молекулярного иона, на основе которого установлена брутто формула $C_{13}H_{24}O_9$ (рис. 5).

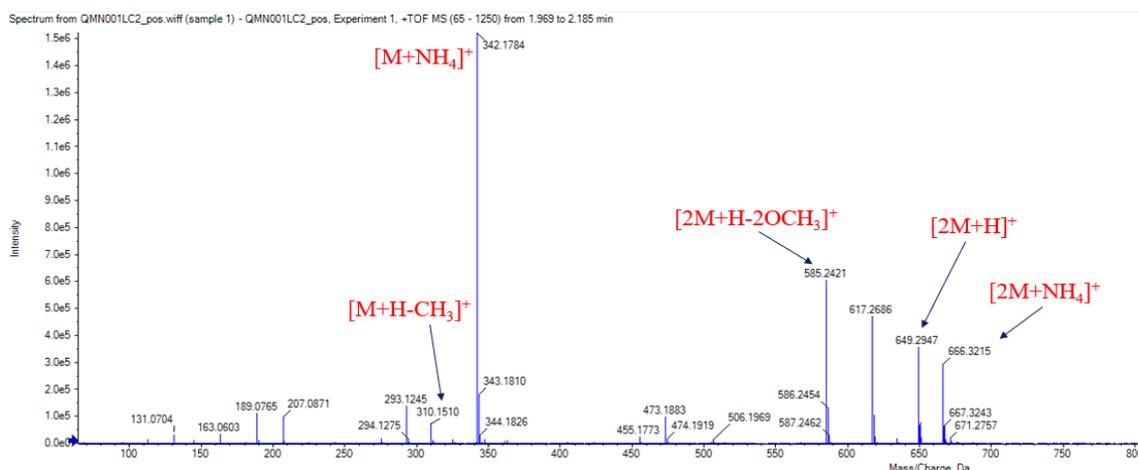


Рис. 5. HR-ESI-MS спектр 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиозы (**161**)

1H и HSQC спектры данного соединения показали наличие характерных сигналов аномерных протонов двух сахарных молекул ($\delta H/\delta C$ 4.77/100.1 м.д.; $\delta H/\delta C$ 4.38/102.8 м.д.), $-CH_3$ ($\delta H/\delta C$ 1.23/17.1 м.д.) и метоксильной ($\delta H/\delta C$ 3.30/55.0 м.д.) группы. COSY взаимодействия и константа вицинального 1H - 1H взаимодействия указывает на наличие в молекуле одного остатка β -*D*-глюкозы. Для второго остатка сахара выявлены две спиновые системы ($H-1/H-2A/B-H3-H4$ и $H-5/CH_3-6$). Взаимодействие протонов метильной группы C-5 (67.2 м.д.) и C-4 (71.4 м.д.), а также HMBC взаимодействие с протонами C-1 (100.1 м.д.) метоксильной группы показывает наличие в молекуле 1-метокси-2,6- дидезокси сахарного остатка.

Константы вицинального $^1H, ^1H$ взаимодействия δH 4.38 (1H, д, $J=7.7$ Гц, H-10) и δH 4.09 (1H, ддд, $J=11.4, 7.7, 2.9$ Гц) и ROESY взаимодействие между H-3/H-4 и H-3/H-5 показывает, что OR-3, OR-4 и CH_3-6 находятся в одной, а OCH_3-7 в другой стороне плоскости молекулы. 2,6-Дидезокси сахарные вещества и их метиловые эфиры встречаются в виде гликозидов в природе и часто они соединены 1 \rightarrow 3 или 1 \rightarrow 4 связями. HMBC взаимодействие H-3/C-

10 и H-10/C-3 исчерпывающе доказывает строение нового вещества как - 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиоза (или 1-метокси-3-*O*- β -глюкопиранозил-2,6-дидезокси- α -луксо-гексопираноза) (таблица 2).

Таблица 2.

^1H (600 МГц) и ^{13}C (150 МГц) ЯМР (CD_3OD , δ , м.у., J , Гц) спектральные данные 1-метокси-3-*O*- β -*D*-глюкопиранозил- α -*L*-олиозы (**161**)

С		δ_{C}	δ_{H}	С		δ_{C}	δ_{H}
Олиоза				Глюкоза			
1	СН	100.1	4.77, дд, $J=3.6, 1.6$	1'	СН	102.8	4.38, д, $J=7.7$
2	СН ₂	30.4	1.94 м, 1.87 м	2'	СН	75.0	3.19, дд, $J=8.9, 7.7$
3	СН	75.1	4.09, ддд, $J=11.5, 5.7, 2.9$	3'	СН	77.8	3.35, м
4	СН	71.4	3.77, уш. д, $J=3.1$	4'	СН	71.4	3.29, м
5	СН	67.2	3.84, м	5'	СН	77.8	3.28, м
6	СН ₃	17.1	1.23, д, $J=6.6$	6'	СН ₂	62.5	3.84 м, 3.68, дд, $J=11.9, 4.8$
7	ОСН ₃	55.0	3.30, с				

Вещества, выделенные из растения *Lagochilus inebrians*

В результате химического исследования состава *n*-бутанольной фракции водно-спиртового экстракта надземной части *L. inebrians*, собранной из Нуратинского горного массива Джиззакской области, выделены в индивидуальном виде известные 6 веществ (лагохилин (**1**), 5-гидрокси-4',7 - диметоксифлавои (**47**), 8-*O*-ацетилгарпагид (**106**), β -ситостерол (**123**), ситостерол-3-*O*- β -*D*-глюкозид (**160**) и стигмастерол (**162**)), их химические структуры установлены на основе HR-MS, 1D и 2D ЯМР данных. Из данного растения следующие вещества выделены впервые: β -ситостерол, 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавои, ситостерол-3-*O*- β -глюкозид и стигмастерол.

В третьей главе «Объект и методы исследования» диссертационной работы приведены хроматографические методы, количественный анализ выделенных соединений, химический состав выделенных эфирных масел, а также экстракты, выделенные из изученных растений, антибактериальные и антигрибковые, антиоксидантные, фермент-ингибирующие, антигельминтные, цитотоксичные активности индивидуальных веществ.

Количественное определение лагохилина методом ВЭТСХ (HPTLC)

Для количественного определения лагохилина в составе метанольных экстрактов с помощью ВЭТСХ подготовлен рабочий раствор чистого лагохилина при концентрации 1 мг/мл в качестве стандартного раствора. Также подготовлены растворы в системе растворителей $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:4:1, о/о/о) при концентрации 20 мг/мл метанольных экстрактов полученных из 7 видов растений *Lagochilus*. Растворы метанольных экстрактов автоматически нанесены на пластинки ВЭТСХ (Automatic TLC sampler 4) и наблюдаются до поднятия в качестве пятна в камере. Затем пластинку сняли из камеры, контролировали под УФ лампой. Денситометрическое определение лагохилина при 330 нм в TLC сканнере

(Camag, Muttenz, Switzerland) проводилось после проявления ВЭТСХ пластинок. Программа VisionCATS 2.4 (Camag, Switzerland) была использована для инструментального контроля и оценки данных. Предложенный метод оказался самым эффективным методом количественного определения биоактивного лагохилина в экстрактах видов *Lagochilus*. Метод ВЭТСХ показал, что количество лагохилина в составе разных видов данного рода растений различное. В качестве отличия между видами показано, что количество лагохилина больше в растениях *L. acutilobus*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus* и в *L. inebrians*, собранных в Джиззакской и Сурхандарьинской областях, в меньшем количестве в видах *L. olgae* и *L. vvedenskyi*, а *L. proskorjakovii* не содержит лагохилин. Среди исследованных видов *Lagochilus* самое высокое содержание лагохилина выявлен в *L. inebrians*, собранном в Джиззакской области.

Химический состав эфирных масел растений *L. inebrians*, *L. gypsaceus* и *L. setulosus*

Растения рода *Lagochilus* обладают специфическим ароматным запахом, а химический состав и биологическая активность эфирных масел растений этого рода, произрастающих во флоре Узбекистана, до сих пор не изучена. В данном исследовании химический состав эфирных масел, извлеченных из надземной части *L. inebrians*, *L. gypsaceus* и *L. setulosus*, был впервые изучен методом ГХ-МС (GC-MS). В результате количественного и качественного анализа эфирного масла *L. gypsaceus* идентифицировано 68 индивидуальных компонентов. Идентифицированные вещества составляют 93.6% общего эфирного масла. Основными компонентами эфирного масла являются линалоол (11.97%), β -ионон (11.75%), α -терпинеол (7.40%), *транс*-хризантенилацетат (7.15%), склареолоксид (6.96%) и эвгенол (6.10%). В составе эфирного масла растения *L. inebrians* идентифицировано 65 компонентов, которые составляют 84.89% общего эфирного масла в данном растении. Основными компонентами данного эфирного масла были *транс*-хризантенилацетат (9.40%), эвгенол (6.10%), *транс*-вербинол (3.85%), бицикло[3.1.1]гептен-3-он-2 (3.76%), пинокарвон (3.43%), *транс*-карвеол. В составе эфирного масла *L. setulosus* идентифицировано 47 компонентов, что составляет 81.37% общего эфирного масла в данном растении. Основными компонентами данного эфирного масла были 2,4-бис-(1,1-диметилэтил)-фенол (19.78%), бицикло[3.1.1]гептен-3-он-2 (5.43%), гексадекан кислота (5.39%) и лимонен (5.19%).

Биологическая активность компонентов видов растений *Lagochilus* (экстракты, эфирные масла и индивидуальные вещества)

Антибактериальная и противогрибковая активность. Согласно полученным результатам выделенные соединения из растений рода *Lagochilus*, испытанные на микроорганизмы (грамм-положительные бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* RKMUZ 5 и грамм-

отрицательные *Escherichia coli* RKMUz221, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27879, а также грибы *Candida albicans* RKMUz247, *Botrytis cinerea* Pers, *Septoria tritici* Desm. и *Phytophthora infestans* (Mont.) de Bary) не проявили антибактериальную активность по отношению к данным штаммам. Метанольные экстракты (кроме метанольных экстрактов *L. gypsaceus* и *L. setulosus*) проявили существенную активность против грамм-положительных бактерий (*B. subtilis* и *S. aureus*). Для этих образцов средний диаметр зон ингибирования наблюдался в пределах 7-9 мм. Наибольшая активность среди грамм-положительных бактерий отмечена в отношении *B. subtilis* ($9,12 \pm 0,13$ мм для МЭ *L. proskorjakovii* (метанольный экстракт) и $9,04 \pm 0,10$ мм для МЭ *L. olgae*). При анализе серии разведений метанольные экстракты *L. inebrians*, *L. olgae* и *L. proskorjakovii* показали значительную активность в отношении *B. subtilis* (МИС= 125 мкг/мл). А МИС значения индивидуальных соединений (5-гидрокси-4',7-диметоксифлавоон, 8-О-ацетилгарпагид, β-ситостерол, лагохилин, стигмастерол, даукостерол) составило 500 мкг/мл. Грамм-отрицательные бактерии *P. aeruginosa* и *E. coli*, а также грибок *C. albicans* проявили резистентность к тестируемым образцам.

Антиоксидантная активность. Антиоксидантные свойства экстрактов растений *Lagochilus* были протестированы с использованием различных анализов, включая тесты на снижение содержания свободных радикалов DPPH, CUPRAC, FRAP, фосфомолибден и тесты на хелатирование металлов. Согласно результатам анализа, способность DPPH ослаблять активность свободных радикалов снижается в следующем порядке: *L. inebrians* (собранный в Джизакской области) > *L. vvedenskiy* > *L. olgae* > *L. setulosus* > *L. proskorjakovii* > *L. gypsaceus* > *L. acutilobus* > *L. inebrians* (собранный в Сурхандарьинской области). Также было обнаружено, что существует сильная корреляция между содержанием фенольных соединений и флавоноидов в растении и антиоксидантной активностью (DPPH, CUPRAC и FRAP). В фосфомолибденовом тесте *L. proskorjakovii* показал высокую антиоксидантную активность (2.00 ммоль ТЭ/г), а наименьшую антиоксидантную активность наблюдали у *L. inebrians* (собранный в Сурхандарьинской области). В тесте с феррозином было обнаружено, что *L. acutilobus* обладает самыми высокими свойствами хелатирования металлов, за ним следуют *L. olgae* и *L. setulosus*.

Фермент-ингибирующая активность. Ингибирующее действие растительных экстрактов и некоторых отдельных соединений, принадлежащих к роду *Lagochilus*, было исследовано в отношении ферментов ацетилхолинэстеразы (АХЭ), бутирилхолинэстеразы (БХЭ), тирозиназы, α-амилазы и α-гликозидазы. При изучении ингибирующего действия ферментов в качестве стандартных соединений использовали галантамин в отношении АХЭ и БХЭ, кожиковую кислоту в отношении тирозиназы, акарбозу в отношении α-амилазы и α-гликозидазы. 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавоон показал относительно сильную ингибирующую активность в отношении АХЭ и БХЭ, в то время как 8-О-ацетилгарпагид показал слабую ингибирующую активность в отношении этих ферментов.

Среди исследованных образцов экстракты *L. olgae* и *L. gypsaceus* оказались активными практически против всех ферментов. Что касается ингибирующего действия на тирозиназу, то наибольший ингибирующий эффект показал *L. inebrians* (Джиззак) – 70.29 мгККЭ/г, за ней с высокой активностью следуют *L. acutilobus* и *L. olgae* (табл. 3).

Таблица 3.

Фермент-ингибирующая активность метанольных экстрактов растений рода *Lagochilus* и отдельных соединений, выделенных из них

Образцы	Ингибирование АХЭ (мгГЭ/г образца)	Ингибирование БХЭ (мгГЭ/г образца)	Ингибирование тирозиназы (мгККЭ/г образца)	Ингибирование амилазы (ммолАЭ/г образца)	Ингибирование глюкозидазы (ммолАЭ/г образца)
La (мэ)	1.78±0.02	2.10±0.43	67.55±1.01	0.51±0.02	35.53±1.38
Lg (мэ)	1.86±0.01	2.83±0.16	63.22±2.40	0.44±0.02	37.13±3.25
LiS (мэ)	1.87±0.06	2.43±0.42	64.11±1.36	0.47±0.03	46.81±0.06
LiD (мэ)	1.90±0.03	1.95±0.29	70.29±0.55	0.45±0.02	40.96±0.07
Lo (мэ)	1.94±0.04	1.71±0.17	65.77±2.05	0.46±0.02	15.34±0.10
Lp (мэ)	1.66±0.05	1.76±0.28	62.16±1.09	0.47±0.03	14.51±0.08
Ls (мэ)	1.59±0.01	1.93±0.21	51.96±3.09	0.38±0.01	па
Lv (мэ)	1.66±0.07	2.00±0.37	50.11±1.84	0.44±0.02	1.28±0.32
5-Гидрокси-7,4'-диметоксифлаво	2.18±0.02	5.34±0.10	46.23±3.12	0.63±0.03	44.51±1.40
β-Ситостерол	0.86±0.01	1.38±0.15	8.10±0.24	0.21±0.01	14.69±0.15
Лагохилин	1.10±0.01	1.92±0.10	15.27±2.20	0.12±0.03	16.34±0.20
8-Ацетилгарпагид	0.83±0.01	0.92±0.07	10.25±0.62	0.07±0.01	0.11±0.02

*La - *Lagochilus acutilobus*, Lg - *L. gypsaceus*, LiS - *L. inebrians* собраны в Сурхандарьинской области, LiD - *L. inebrians* собран в Джиззакской области, Lo - *L. olgae*, Lp - *L. proskorjakovii*, Ls - *L. setulosus*, Lv - *L. vvedenskyi*, (мэ) – метанольный экстракт. ГЭ: эквивалент галантамина; ККЭ: эквивалент кожиковой кислоты; АЭ: эквивалент акарбозы; па: неактивно.

По результатам биотестов можно сделать вывод, что 5-гидрокси-4',7'-диметоксифлаво является самым основным активным веществом в отношении испытанных ферментов. На сегодняшний день до наших исследований не проводилось исследования ферментативной ингибирующей активности видов *Lagochilus*. Полученные результаты показали, что изученные виды *Lagochilus* могут быть перспективными источниками природных ингибиторов ферментов.

Антигельминтная активность. Антигельминтная активность метанольного экстракта, выделенного из *L. setulosus*, и 1-метокси-3-*O*-β-*D*-глюкопиранозил-α-*L*-олиозы, пинитола, 6-β-гидрокси-7-эпи-лагонина и хлортуберозида изучена в концентрации 500 мкг/мл против *Caenorhabditis elegans*. Результаты испытаний показали, что образцы в исследуемой концентрации проявляли слабую антигельминтную активность.

Цитотоксическая активность. Цитотоксические эффекты выделенного метанольного экстракта *L. setulosus* и 1-метокси-3-*O*-β-*D*-глюкопиранозил-α-*L*-олиозы (7), пинитола (9), 6-β-гидрокси-7-эпи-лагонина (10) и хлоротуберозида (11) испытаны в двух концентрациях: 0.05 мкг/мл и 50 мкг/мл в отношении клеток РС-3 (рак простаты) и НТ-29 (рак толстой кишки). Тесты проводились с использованием двух различных фотокolorиметрического МТТ [3-(4,5-диметилтиазол-2-тиоил)-2,5-

дифенилтетразолий бромид] и CV (кристалл фиолетовый) методов. Полученные результаты показали, что образцы проявляли слабую цитотоксическую активность в концентрациях, испытанных обоими методами.

В четвертой главе диссертации «Экспериментальная часть» описаны способы выделения индивидуальных веществ из растительных объектов; спектральные данные (УФ, ИК, 1D и 2D ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), подтверждающие физико-химические свойства и строение новых индивидуальных веществ и соединений известного строения.

ВЫВОДЫ

1. Всего из 3 видов растений рода *Lagochilus* выделено 12 метаболитов и доказано их строение физическими методами исследования (HR-MS, одно- и двумерный ЯМР, ИК, УФ-спектроскопия). Из *Lagochilus gypsaceus* вместе с новым иридоидом 7-синнамоил ламалбид, также выделены лагохилин, β -ситостерол, 5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавоны, 8-O-ацетилгарпагид, ситостерол-3-O- β -D-глюкозид и установлены их структуры.

2. Из *L. setulosus* наряду с известными ситостерол-3-O- β -глюкозидом, стигмастерол-3-O- β -глюкозидом, пинитолом, 6- β -гидрокси-7-эпи-лагонином и хлоротуберозидом выделен новый дисахарид – 1-метокси-3-O- β -глюкопиранозил- α -L-олиоза.

3. Наряду с лагохилином и 8-O-ацетилгарпагидом из состава *L. inebrians* были выделены β -ситостерол, 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавоны, ситостерол-3-O- β -глюкозид и стигмастеролы и идентифицированы их химические структуры.

4. С помощью хромато-масс-спектрального анализа изучен химический состав эфирных масел *L. inebrians*, *L. gypsaceus* и *L. setulosus*, а также из их состава идентифицировано 65, 68 и 47 компонентов, соответственно. Установлено, что в составе эфирных масел *L. gypsaceus* и *L. inebrians* основными компонентами являются монотерпены (линалоол, *транс*-хризантенилацетат, α -терпинеол и эвгенол). Компонентный состав эфирного масла *L. setulosus*, в основном, состоит из алифатических спиртов, альдегидов и кетонов. Окисленные монотерпены *транс*-хризантенилацетат и эвгенол в большом количестве найдены в составе эфирных масел *L. gypsaceus* и *L. inebrians*.

5. Впервые разработан ВЭТСХ (HPTLC) метод количественного определения лагохилина – биомаркерного соединения в составе 7 видов растений рода *Lagochilus*. Данный метод предложен для стандартизации препаратов на основе лагохилина.

6. Впервые изучена антиоксидантная, антигельминтная, противораковая, антимикробная и противогрибковая активность компонентов 7 видов растений рода *Lagochilus*. Показано, что эфирное масло, выделенное из *L. inebrians*, проявляет высокую антиоксидантную активность, а его

метанольный экстракт значительную активность в отношении грамположительных бактерий.

7. Впервые исследована ферментоингибирующая активность метанольного экстракта и индивидуальных соединений, выделенны из *L. inebrians*, *L. gypsaceus* и *L. setulosus*, и установлено, что 5-гидрокси-4',7-диметоксифлавонон проявляет сильную антиферментную активность, а эфирное масло, выделенное из *L. inebrians*, имеет эффект антитирозиназы более выраженное, чем другие масла.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF
PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

AKRAMOV DAVLAT KHIMMATKULOVICH

**CHEMICAL INVESTIGATION OF THE GENUS *LAGOCHILUS* AND
THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

02.00.10 –Bioorganic chemistry

**ABSTRACT OF DISSERTATION
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) DEGREE IN CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent - 2022

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2022.1.PhD/K131.

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Mamadaliyeva Nilufar Zokirjonovna**
doctor of sciences in chemistry, senior researcher

Official opponents: **Aripova Salimakhon Fazilovna**
doctor of sciences in chemistry, professor
Abdullazhanova Nodira Gulamzhanovna
doctor of sciences in chemistry, professor

Leading organization **National University of Uzbekistan**

Defense will take place on _____ 2022 year ___ at the meeting of the Scientific council DSc. 02/30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: Tashkent 100170, M. Ulugbek street 77. Phone: +99871 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Chemistry of Plant Substances (registration number___) (Address: Tashkent 100170, M. Ulugbek street 77. Phone: +99871 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on « ___ » _____ 2022.
(protocol at the register No _____ dated _____ 2022).

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of scientific council on award of
Scientific degrees, D.T.Sc., professor

N.K. Khidirova
Scientific secretary of Scientific Council on award of
Scientific degrees, C.Ch.Sc.

E.Kh. Botirov
Chairman of scientific seminar under Scientific Council
on award of Scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation for Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of research work are isolation of the primary and secondary metabolites from plants of the genus *Lagochilus* (*L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus*, *L. acutilobus*, *L. vvedenskiy*, *L. olgae*, *L. proskorjakovii*) and determination of their chemical structures and biological activities.

The objects of the research work are seven species of the genus *Lagochilus*: *L. inebrians*, *L. gypsaceus*, *L. setulosus*, *L. acutilobus*, *L. vvedenskiy*, *L. olgae*, *L. proskorjakovii*.

Scientific novelty of the research work:

The chemical composition and biological activity of compounds isolated from 7 plant species of the genus *Lagochilus* were studied. From 3 *Lagochilus* species were isolated 12 metabolites and their structures were elucidated;

A new substance belonging to the class of iridoids - 7-cinnamoyl lamalbide was isolated from the plant *L. gypsaceus* and proved its chemical structure;

A new substance belonging to the class of disaccharides - 1-methoxy-3-O- β -D-glucopyranosyl- α -L-oliiose was isolated from the plant *L. setulosus* and proved its chemical structure;

The chemical composition of the essential oils obtained from *L. inebrians*, *L. gypsaceus*, and *L. setulosus* were identified;

Quantification of the biomarker substance - lagochilin in 7 *Lagochilus* species was performed for the first time using HPTLC method.

Implementation of the research results: Based on the results of the study of the chemical composition and biological activities of plants of the genus *Lagochilus*:

The chemical structures of new compounds - 7-cinnamoyl lamalbide and 1-methoxy-3-O- β -D-glucopyranosyl- α -L-oliiose isolated from *L. gypsaceus* and *L. setulosus* were elucidated by physic-chemical methods, and these results added in international *SciFinder* and *Reaxys* databases. The obtained data helped to foreign researchers in describing the structure and properties of substances similar with new compounds;

The results of the study of the chemical composition and biological activities of plants *Lagochilus* were cited in more than 15 articles, which were published in international journals with high impact factors. And also, those results were used by foreign scientists in their scientific works for the chemical and quantitative characterization of primary and secondary metabolites of plants, as well as in evaluation their antioxidant, antimicrobial, antifungal and enzyme inhibitory activities (Molecules, 2021, 26, 3712. <https://doi.org/10.3390/molecules26123712>, IF-4.41; Plants, 2020, 9, 691; doi: 10.3390/plants9060691, IF-3.94, Applied Sciences, 2020, 10, 6808; doi: 10.3390/app10196808, IF-2.68, etc.). Obtained results allowed to get information on the chemical composition and biological activities of *Lagochilus* species;

Information on the distribution, ethnopharmacology, folk medicine usage, chemical composition and biological properties of *Lagochilus* plants summarized

by the dissertator jointly with co-authors and published as a literature review in the international journal “Plants” (2021, 10 (1), 132; <https://doi.org/10.3390/plants10010132>, IF-3.94) and “Holzforschung” (2020, 74(2), 96-115, <https://doi.org/10.1515/hf-2018-0296>, IF-2.39). This review allowed to foreign and local researchers, and undergraduates to have comprehensive and whole information on plants of the genus *Lagochilus*;

Results on the metabolites and their biological activity of *Lagochilus* plants were used at the University of Natural Resources and Life Sciences (BOKU, Vienna, Austria) and Ain Shams University (Cairo, Egypt) for the evaluation of *in vitro* effects of plant compounds and extracts containing steroids, terpenoids, flavonoids and sugars (Letter from BOKU University and Ain Shams University obtained on 8th December and 23th December 2021, respectively). The results obtained from the investigations of *Lagochilus* species helped and used in the studies for the evaluation of new compounds with antioxidant, antimicrobial, anthelmintic, cytotoxic and enzyme inhibiting activities.

The structure and volume of the thesis. The dissertation contains following parts: introduction, four chapters, conclusion, list of references and supplement. The volume of the thesis is 108 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

I бўлим (I часть; I part)

1. Akramov D. Kh., Bacher M., Zengin G., Bohmdorfer S., Rosenau T., Azimova Sh. S., Mamadalieva N. Z. Chemical composition and anticholinesterase activity of *Lagochilus inebrians* // *Chemistry of Natural Compounds*. -Springer. USA. 2019. -V. 55. №3. -P. 575-577. DOI: 10.1007/s10600-019-02748-x (02.00.10. №1) (IF-0.8).

2. Akramov D. Kh., Zengin G., Kang S. Ch., Tojibaev K. Sh., Mahomoodally M. F., Azimova Sh. S., Mamadalieva N. Z. Comparative study on the chemical composition and biological activities of the essential oils of three *Lagochilus* species collected from Uzbekistan // *Natural Product Research*. -Taylor & Francis, UK. 2019. DOI: 10.1080/14786419.2019.1655417 (Scopus, IF-2.06).

3. Akramov D. Kh., Sasmakov S. A., Zengin G., Ashirov O.N., Akbarov A., Azimova Sh. S., Mamadalieva N.Z. Antimicrobial and antioxidant activities of the components of *Lagochilus* species from Uzbekistan // *Uzbek Biological Journal*. 2019. №3. -P. 3-7 (03.00.00., №5).

4. Mamadalieva N. Z., Akramov D. Kh., Böhmdorfer S., Azimova Sh. S., Thomas Rosenau. Extractives and biological activities of Lamiaceae species growing in Uzbekistan // *Holzforschung*. -De Gruyter, Germany. 2019. -V.74. №2. -P. 96-115. DOI: <https://doi.org/10.1515/hf-2018-0296> (Scopus, IF-2.39).

5. Akramov D. Kh., Bacher M., Böhmdorfer S., Rosenau T., Zengin G., Patthast A., Nahar L., Sarker S. D., Nilufar Z. Mamadalieva. Phytochemical analysis and biological evaluation of *Lagochilus* species from Uzbekistan // *Industrial Crops and Products*. -Elsevier, Netherlands. 2020. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112715 (Scopus, IF-5.66).

6. Akramov D. Kh., Mamadalieva N. Z., Andrea Porzel, Hidayat Hussain, Mthandazo Dube , Akhmedov Akbar, Ahmed E. Altyar, Mohamed L. Ashour and Ludger A. Wessjohann. Sugar containing compounds and biological activities of *Lagochilus setulosus* // *Molecules*. -MDPI, Switzerland. 2021. -№ 26. -P. 1755. DOI: doi.org/10.3390/molecules26061755 (Scopus, IF-4.411).

7. Mamadalieva N. Z., Akramov D. Kh., Ludger A. Wessjohann, Hidayat Hussain, Chunlin Long, Tojibaev K. Sh., Elham Alshammari, Mohamed L. Ashour and Michael Wink. The Genus *Lagochilus* (Lamiaceae): A Review of Its Diversity, Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology // *Plants*. -MDPI, Switzerland. 2021. № 10. -P. 132. DOI: doi.org/10.3390/plants10010132 (Scopus, IF-3.94).

II бўлим (II часть; II part)

8. Mamadalieva N, Oberlerchner J, Akramov D, Bacher M , Akhmedov A, Fakhrutdinova M , Azimova S, Böhmdorfer S, Rosenau T. HPTLC fingerprinting

of six *Lagochilus* species from Uzbekistan // International Symposium for High Performance Thin Layer Chromatography. Berlin, Germany. July 4-8, 2017. -P. 81.

9. Mamadaliyeva N. Z., Akramov D. Kh., Böhmdorfer, S., Bacher, M., Fakhrutdinova, M., Azimova, S.S., Rosenau, T. Phytochemical characterization and antimicrobial activity of the species *Lagochilus* (Lamiaceae) // 3rd International Conference on Natural Products Utilization: from Plants to Pharmacy Shelf. Bansko, Bulgaria. October 18-21, 2017. -P. 247.

10. Akramov D. Kh., Zengin G., Mamadaliyeva N. Z. Evaluation of enzyme inhibitory activities of *Lagochilus* species // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Shanghai, China. October 16-19, 2019. -P. 57.

11. Akramov D. Kh., Mamadaliyeva N. Z. Phytochemical analysis and biological evaluation of the *Lagochilus* species // Actual problems of Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, Uzbekistan. March 18-19, 2019. -P. 34.

12. Akramov D. Kh., Mamadaliyeva N. Z. Secondary metabolites of the aerial parts of *Lagochilus gypsaceus* // "Биоорганик кимё фани муаммолари" IX-Республика ёш кимёгарлар анжумани. Наманган, Ўзбекистан. 26-27 апрель 2019. -Б. 113-114.

13. Akramov D. Kh., Andrea Porzel, Ludger A. Wessjohann, Mthandazo Dube, Mamadaliyeva N. Z. Chemical constituents and biological activities of *Lagochilus setulosus* // 4th International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food. Xi'an, China. November 30 - December 5, 2020. -P. 78.

14. Akramov D. Kh., Mamadaliyeva N. Z. Secondary metabolites of aerial parts of *Lagochilus inebrians* // «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения». Бухара, Ўзбекистан. 6-7 мая 2021. -С. 181.

15. Акрамов Д.Х., Мамадалиева Н.З. Исследование компонентного состава эфирного масла *Lagochilus setulosus* // "Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривож ва келажаги". Тошкент, Ўзбекистон. 27 май 2021. -Б. 313.

16. Akramov D. Kh., Mamadaliyeva N. Z. A new disaccharide from the aerial parts of *Lagochilus setulosus* // 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, Uzbekistan. October 7-8, 2021. -P. 70.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 13.04.2022
Бичими: 60x84 _{1/16} «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 2,8. Адади 100. Буюртма: № 83
Тел: (99) 832 99 79; (97) 815 44 54
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй.