

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12. 2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**ОБИДОВА НОДИРА ДЖУМАНОВНА**

**ДИКЛОФЕНАК АСОСИДАГИ КОМПЛЕКС БИРИКМАЛАР  
СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2024**

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии по  
биологическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)  
on biological sciences**

**Обидова Нодира Джумановна**

Диклофенак асосидаги комплекс бирикмалар синтези, тузилиши ва биологик  
фаоллиги ..... 3

**Обидова Нодира Джумановна**

Синтез, строение и биологическая активность комплексных соединений на  
основе диклофенака ..... 21

**Obidova Nodira Djumanovna**

Synthesis, structure and biological activity of complex compounds based on  
diclofenac ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12. 2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**ОБИДОВА НОДИРА ДЖУМАНОВНА**

**ДИКЛОФЕНАК АСОСИДАГИ КОМПЛЕКС БИРИКМАЛАР  
СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2024**

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4.PhD/В499 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Ибрагимов Бахтиёр Туляганович**  
кимё фанлари доктори, академик

**Расмий оппонентлар:**

**Эргашев Нурали Агзамович**  
биология фанлари доктори, катта илмий ходим

**Гафуров Махмуджон Бакиевич**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Гулистон Давлат Университети**

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти ҳузуридаги DSc:02/30.12.2019.K/В.37/01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024-йил «\_\_\_» \_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс (99871) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83.Тел: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2024 йил \_\_\_\_\_даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Ш.И.Салихов**

Илмий даражалар берувчи  
илмий кенгаш раиси, б.ф.д., академик

**Н.Р.Хашимова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котибаси, б.ф.д., е.и.х

**М.Б.Гафуров**

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

## **Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда тиббиёт амалиётида қўлланилаётган дори воситаларини янгилаш, уларнинг турли хусусиятларга эга биометалл тузлари билан комплекс бирикмаларини олиш замонавий кимё ва фармакологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Шунинг учун мавжуд дори воситаларининг янги комплекс бирикмаларини синтез қилиш, уларнинг структурасини замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида ўрганиш, молекуляр ва кристалл тузилишини рентген тузилиш таҳлили орқали аниқлаш, шунингдек, олинган комплексларнинг биологик фаолликларини тадқиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда дори воситалари ва биофаол металл тузлари асосида координацион бирикмаларни синтез қилиш ҳамда биокимёвий хоссаларини ўрганиш бўйича кўплаб илмий ва амалий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада дори воситалари билан биометалл тузлари ҳосил қилган комплекс бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш, шу билан бирга, самарали фармакологик таъсирга ва юқори биологик фаолликка эга, заҳарлилиги кам, организмга осон сўриладиган, юқори даражада тақсимланадиган, осон метаболизмга учрайдиган дори воситаларининг янги ҳосилаларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда мавжуд дори воситаларини янгилаш, импорт ўрнини босувчи янги самарали дори воситаларини яратиш, аҳолини сифатли дори-дармон билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, уларнинг тузилишини аниқлаш ва биологик фаолликларини ўрганиш, улар асосида янги дори воситаларини яратиш борасида муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш»<sup>1</sup> юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, дори воситаларини координацион бирикмалар, жумладан, металлокомплекслар синтез қилиш билан олиш мумкинлигини кўрсатиб бериш, биологик фаолликларини тадқиқ қилиш ҳамда улар асосида янги, олдингисига нисбатан зарарсиз ва юқори самарали дори воситаларини яратиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил, 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги фармони

Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чоратadbирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация ишида олиб борилган тадқиқотлар муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.**

Дунёнинг етакчи илмий марказларида фенилсирка кислотаси ҳосилалари қаторидаги ностероид яллиғланишга қарши бирикмаларнинг, хусусан диклофенакнинг биометаллар билан комплексларини синтез қилиш, фазовий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш бўйича тадқиқот ишлари олиб борилган. Жумладан, S.Caglar, E.Dilek, B.Caglar, E.Adiguzel, E.Temel, A.Tabakлар диклофенак иштирокида кобальт билан аралаш лигандли комплекслари, C.Castellari, G.Feroci, S.Ottaniлар мис билан икки ядроли комплекси, W.Sun, L.Zuo, T.Zhao, Z.Zhu, G.Shanлар томонидан сокристаллари олинган ва уларнинг кристалл тузилишлари, хоссалари ҳамда биологик фаоллиги аниқланган. S. Perontsis, A. Dimitriou ва P. Fotiadou томонидан, диклофенак комплексларининг радикалларни ютувчи фаоллиги ўрганилган. Кембридж кристаллографик маълумотлар (CCDC-2022) базаси таҳлилига кўра, шу вақтга қадар диклофенак асосида 104 та металлокомплекслар, шулардан 23 та мисли, 17 та рухли, 11 та кобальтли ва бошқа металлар билан комплекслари аниқланган.

МДХ мамлакатларида диклофенакнинг фармацевтик сокристалларини олиш физик-кимёвий хоссаларини ва биологик фаоллигини ўрганиш бўйича А.О.Суров, А.П.Воронин, А.В.Чураков, Г.Л.Перлович (Россия), шунингдек, координацион бирикмаларини олиш ва цитотоксик фаоллигини аниқлаш билан Т.П. Антоненко, Д. Шпаковский, В.Тафеенко, Ю. Грачева, Е. Милаева (Россия) бошчилигидаги олимлар илмий мактаблари шуғулланишган.

Ўзбекистонда координацион бирикмаларнинг синтези, тузилиши ва хоссаларини аниқлаш борасида академик Н.А. Парпиев ва академик Б.Т. Ибрагимов бошчилигидаги илмий мактаб, профессор Х.Т. Шарипов гуруҳи, профессор Ж.М. Ашуров раҳбарлигидаги олимлар гуруҳи томонидан тадқиқотлар амалга оширилган. Сўнгги йилларда Биоорганик кимё институтида академик Б.Т. Ибрагимов ва унинг шогирдлари томонидан 350 дан ортиқ янги комплекс бирикмалар синтез қилиниб, уларнинг тузилиши рентген тузилиш таҳлили (РТТ) ёрдамида аниқланган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ВА-ФА-Ф7-004 рақамли

«Биологик фаол бирикмалар металл комплекслари тузилишига ҳароратнинг таъсирини ўрганиш» (2017-2020 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** диклофенакнинг биологик фаоллиги юқори, ноҳўя таъсирлари кам бўлган янги самарали комплекс бирикмаларини яратишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

- диклофенакнинг аминоспиртлар (моно-, ди-, триэтанолламин) ёки этилендиамин билан органик тузларини шунингдек, биометаллар иштирокида ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ) аралаш-лигандли комплекс бирикмаларини синтез қилиш;

- янги олинган комплекс бирикмаларнинг таркиби, тузилиши ва барқарорлигини замонавий физик-кимёвий усуллар (РТТ, ТГ-ДСК, ИК-спектроскопия, кондуктометрия) ёрдамида аниқлаш;

- комплекс бирикмаларнинг *Nela* хужайраларида цитотоксиклигини аниқлаш.

- комплекс бирикмаларнинг ўткир заҳарлигини аниқлаш;

- комплекс бирикмаларнинг кумуляцияланиш хоссасини аниқлаш;

- комплекс бирикмаларнинг ўткир экссудатив яллиғланишга қарши фаоллигини аниқлаш;

- комплекс бирикмаларнинг ульцероген таъсирини аниқлаш;

- комплекс бирикмаларнинг антибактериал фаоллигини аниқлаш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида асосий лиганд диклофенак, қўшимча лигандлар моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, ҳамда  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  металл ионлари иштирокида олинган комплекс бирикмалар олинган.

**Тадқиқот предмети** янги олинган комплекс бирикмаларнинг синтези, таркиби, молекуляр ва кристалл тузилиши, шунингдек *in vitro* ва *in vivo* шароитида цитотоксиклигини, ўткир заҳарлигини, кумуляция хоссасини, ўткир экссудатив яллиғланишга қарши фаоллигини, ульцероген таъсирини ҳамда антибактериал фаоллигини қиёсий ўрганиш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишида комплекс бирикмаларнинг таркиби ва тузилиши замонавий физик-кимёвий усуллар РТТ, ИҚ-Фурье-спектроскопияси, ТГ-ДСК, кондуктометрия, шунингдек *in vitro* ва *in vivo* шароитида ўрганилаётган бирикмаларнинг умумий заҳарлиги ва «ўткир» заҳарлиги Саницкий усулидан, ўткир заҳарлилик параметрлари Литчфилд ва Уилкоксон усулидан, кумуляцияланиш хоссасини ўрганишда *Lim'a* усулидан, ўткир экссудатив яллиғланиш каррагенин модели бўйича, антибактериал фаоллиги чуқурчали диффузион агар методи билан, цитотоксиклигини аниқлашда [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолий бромиди] (МТТ) биокимёвий усулидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

диклофенак иштирокида 10 та янги комплекс бирикма синтезланган, шулардан 1 та органик туз, 9 та металл комплекслари диклофенак

иштирокида олинган ва уларнинг молекуляр, кристалл тузилишлари замонавий усуллар ёрдамида тўлиқ аниқланган;

диклофенак этилендиамин ёки аминспиртлар (моно, -ди, -триэтаноламин) иштирок этган муҳитда,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  металл ионлари билан бевосита координация қила олмаслиги, яъни фақат ташқи сферада бўлишлиги ва изоструктурали комплекслар ҳосил қилишлиги исботланган;

илк бор диклофенак асосида олинган  $[Zn(EDA)(H_2O)_3] \cdot (Dicl)_2$ ,  $[Ni(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$  таркибли аралаш-лигандли комплекс бирикмаларининг ўткир заҳарлилиги диклофенакка нисбатан камайиши ва ўткир экссулатив яллиғланишга қарши фаоллиги юқори самарали эканлиги аниқланган;

илк мартаба  $[Ni(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$  комплексининг ульцероген таъсири диклофенакка нисбатан камайиши ва  $[Zn(EDA)(H_2O)_3] \cdot (Dicl)_2$  комплексининг ульцероген таъсири йўқ бўлиши исботланди;

$[Zn(EDA)(H_2O)_3] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$ ,  $[Cu(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$ ,  $[Ni(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$  таркибли аралаш-лигандли комплекс бирикмалари *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* бактерияларига қарши юқори самарали таъсир этишлиги аниқланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат: диклофенакнинг  $Cu$ ,  $Zn$ ,  $Ni$  биометаллари билан комплекс бирикмаларини синтез қилишнинг мақбул усуллари ишлаб чиқилган;

барча янги олинган бирикмаларнинг Cambridge Crystallographic Data Center базасига депозит қилинганлиги (рўйхатга олинганлиги), бутун жаҳон илмий ҳамжамиятига уларнинг молекуляр ва кристалл тузилиши ҳақида батафсил маълумот олишга имконият яратилган;

диклофенакнинг ўткир заҳарлилиги VI синфга мансуб нисбатан зарарсиз ва ульцероген таъсири ( $UD_{50}$ ) бўлмаган рухли комплекс шаклини олиш усули яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** янги комплекс бирикмаларнинг таркиби, тузилиши РТТ ёрдамида аниқланиб, уларга депозит рақами олиниши, физик-кимёвий хоссалари ТГ-ДСК, ИҚ-спектроскопия, кондуктометрия каби ҳамда биологик фаоллиги биоорганик кимёнинг замонавий (фармакологик ва биокимёвий) тадқиқот усуллари қўллаш орқали исботланди. Тадқиқот натижалари назарий маълумотларга мос келиши билан тасдиқланади. Олинган натижаларнинг исботи уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижаларнинг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан асосланади. Хулосалар тадқиқотларнинг натижаларини таҳлили асосида қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, диклофенакнинг металл ионлари билан янги координацион бирикмаларини синтез қилишнинг мақбул шароитлари, комплекс бирикмалар таркиби, тузилиши ва хоссаларининг ўзаро боғлиқлик қонуниятлари тасдиқланганлиги ва тўлдирилганлиги, заҳарлиги кам бўлган самарали биологик хусусиятга эга бирикмаларнинг

мақсадли синтезини амалга ошириш, комплексларнинг РТТ натижаларидан, кимёвий боғларнинг табиатини, металл комплексларининг тузилиши ва хусусиятларини ўрганишда йўналтирувчи (справочник) материал сифатида фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ўткир заҳарлилиги V, VI синфларга мансуб, ульцероген таъсири (УД<sub>50</sub>) бўлмаган ва яллиғланишга қарши юқори самарали фаолликка эга бўлган зарарсиз диклофенакнинг янги комплекс бирикмаларини олинганлиги истиқболли дори воситаларини яратишга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Диклофенакнинг комплекс бирикмалари синтези, кристалл тузилиши ҳамда биологик фаоллиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

10 та янги кимёвий бирикманинг кристалл тузилиши Англия Cambridge Crystallographic Data Center базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>) (CCDC депозит рақами 2168795, 2033596, 2012849, 2012852, 2012851, 2012850..+.). Натижада ушбу базага киритилган кимёвий бирикмалар ўхшаш бирикмаларни синтез қилишда, тузилишини тавсифлашда тақдим этилган маълумотлардан фойдаланиш имконини берган;

диклофенак комплексларининг монокристалларини ўстириб, рентген тузилиш таҳлили ёрдамида фазовий ва молекуляр тузилишини тадқиқ қилишда тўпланган кристаллографик маълумотлар ва уларнинг биофаоллигини қиёсий ўрганиш мобайнида олинган натижалардан ВА-ФА-Ф7-004 “Биологик фаол бирикмаларнинг металл комплекслари тузилишига ҳароратнинг таъсирини ўрганиш” фундаментал лойиҳасида муайян биофаолликка эга бўлган янги аралаш-лигандли координацион бирикмаларни олишда фойдаланилган (ЎЗР Фанлар академиясининг 2023 йил 10 апрелдаги 4/1255-754-сон маълумотномаси). Натижада, стероид бўлмаган яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи ва ўртача антипиретик таъсирга эга диклофенакнинг турли металл ионлари билан янги самарали металлокомплекс бирикмаларини синтез қилиш, уларнинг тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та илмий мақола, жумладан, 3 та республика ва 2 та хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 138 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги асослаб берилган, мақсад ва вазифалари, тадқиқотнинг объекти ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, шунингдек тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

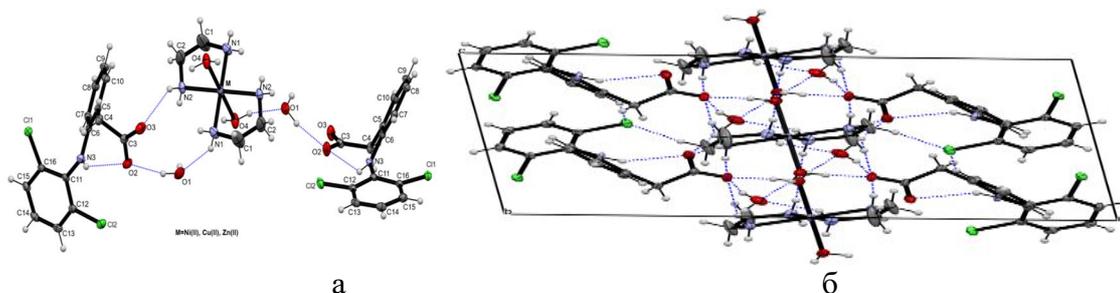
Диссертациянинг **«Диклофенак асосида олинган координацион бирикмалар уларнинг тузилиши ва биологик фаоллиги»** деб номланган биринчи бобида диклофенак (2-(2,6-дихлорфениламино)фенилсирка кислотаси иштирокида комплекс бирикмалар синтези, молекуляр ва кристалл тузилишлари, физик-кимёвий хоссалари, биологик фаоллиги, тиббиётда қўлланилиши ва дори воситасининг хусусиятлари бўйича адабиётлардаги маълумотлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Диклофенак асосидаги комплекс бирикмалар синтези ва уларнинг биологик фаолликларини тадқиқ этиш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида диссертация тадқиқоти доирасида фойдаланилган асбоб-ускуналар ва реактивлар тавсифи, комплекс бирикмаларни синтез усуллари баён қилинган, янги олинган бирикмаларнинг биологик фаолликларини тадқиқ этиш усуллари келтирилган.

Диссертациянинг **«Диклофенак асосида олинган комплекс бирикмаларнинг молекуляр, кристалл тузилиши»** деб номланган учинчи бобида диклофенак билан Zn(II), Cu(II), Ni(II) ва Cd(II) монолигандли металлокомплекслари ҳамда MEA, DEA, TEA, EDA аралаш-лигандли комплекс бирикмалари РТТ, ТГ-ДСК, кондуктометрия усуллари ёрдамида таҳлил қилинган. Таҳлиллар асосида синтез қилинган бирикмаларнинг структуралари таклиф қилинган.

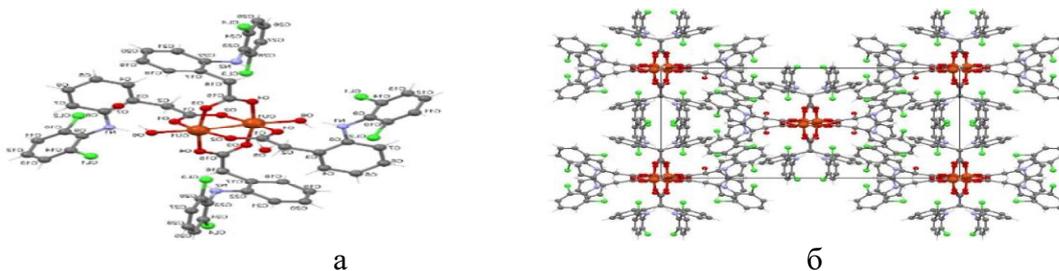
Диссертациянинг **«Синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг биологик фаоллигини тадқиқ этиш натижалари ва уларнинг таҳлили»** деб номланган тўртинчи бобида янги олинган комплекс бирикмаларнинг цитотоксиклиги ва ўткир захарлилиги, кумуляция хоссалари, ўткир экссудатив яллиғланишга қарши фаоллиги, ульцероген таъсири, антибактериал фаоллиги аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқот ишларидан олинган натижалар келтирилган.

Диклофенакнинг  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  ва  $Zn^{2+}$  металл катионлари билан этилендиамин (EDA) иштирокидаги изоструктурали металл комплекслари синтез қилиниб, уларнинг тузилиши РТТ усулида аниқланди. Комплексларда марказий атомга 2 та EDA молекуласи хелат ҳолатида координацияланган ва октаэдр геометриясида қолган 2 та жойни сув молекулалари эгаллаган. Диклофенак молекулалари ташки сферадан жой олган. Бундан мазкур комплекс таркибида рухнинг координация сони бга тенглиги кўринади (1-расм).



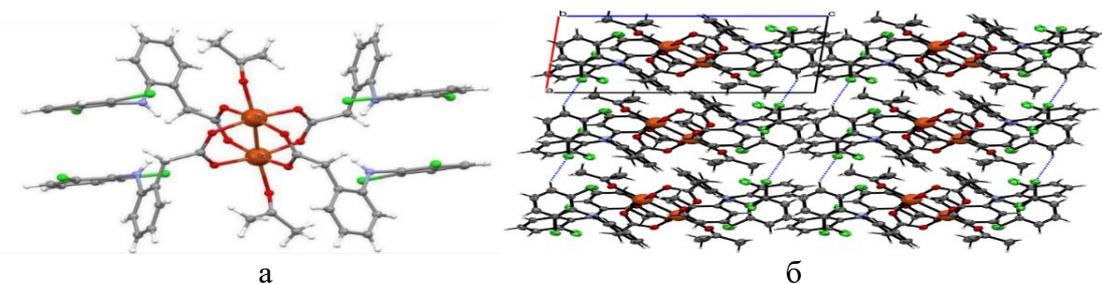
**1-расм.**  $[\text{Me}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  таркибли изоструктурали комплекснинг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Dicl})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  таркибли комплекс бирикма биядроли бўлиб, 4та ҳар бири бидентат диклофенак молекуласи карбоксил гуруҳининг кислород атомлари алоҳида ҳолда ҳар иккала мис атомларига координацияланган. Шунингдек, координацияда 2та сув молекуласи ҳам монодентат ҳолда иштирок этган. 2та сув молекуласи ташқи сферада жойлашган. Мис атомларининг координацион сони 6 бўлиб, Cu–Cu кўпригига ҳам эга. Ушбу икки ядроли мис комплекси тузилишидаги ўзига хослик шундаки, ҳар қайси диклофенак молекуласи бир вақтда иккала мис атомига ҳам координацияланган (2-расм).



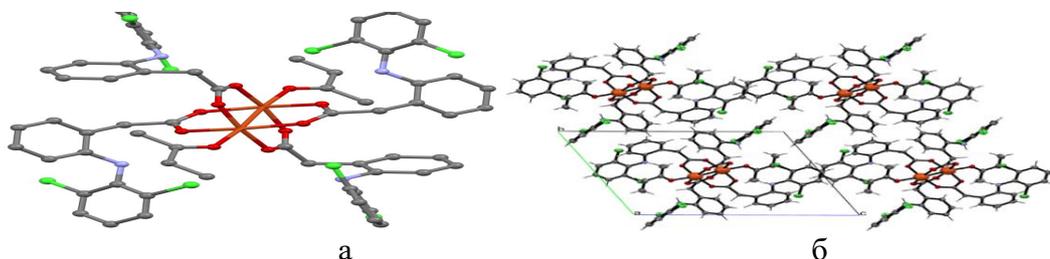
**2-расм.** Биядроли  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Dicl})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  таркибли комплекснинг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

$\text{Cu}_2(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_2(\text{Dicl})_4$  таркибли комплекс бирикма биядроли бўлиб, 4та ҳар бири бидентат диклофенак молекуласи карбоксил гуруҳининг кислород атомлари алоҳида ҳолда мис атомларига координацияланган. Шунингдек, координацияда 2та ацетон молекуласи ҳам монодентат ҳолда иштирок этган. Мис атомларининг координацион сони 6 бўлиб, Cu–Cu кўпригига эга (3-расм).



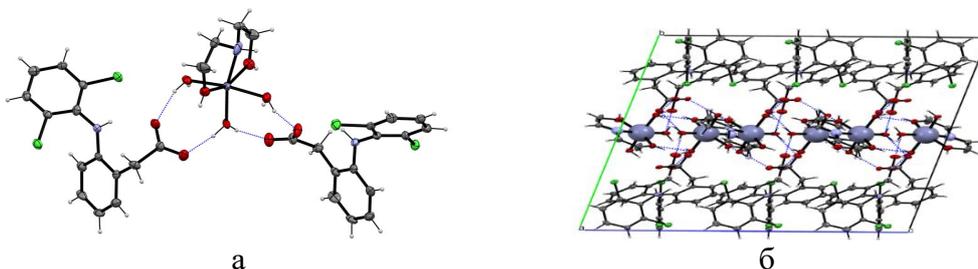
**3-расм.** Биядроли  $\text{Cu}_2(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_2(\text{Dicl})_4$  таркибли комплекснинг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

Таркиби  $\text{Cu}_2(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})_2(\text{Dicl})_4$  бўлган биядроли комплекс бирикмасида 4та ҳар бири бидентат диклофенак молекуласи карбоксил гуруҳининг кислород атомлари алоҳида ҳолда мис атомларига координацияланган. Шунингдек, координацияда 2та ацетон молекуласи ҳам монодентат ҳолда иштирок этган. Мис атомларининг координацион сони 6 бўлиб, Cu–Cu кўпригига эга (4-расм).



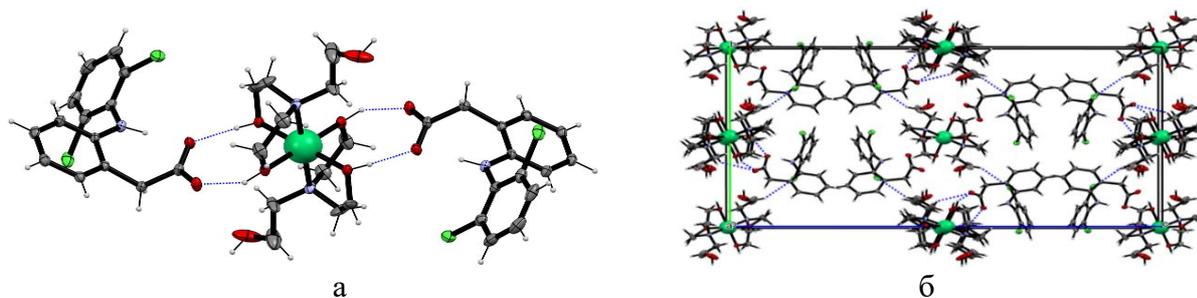
**4-расм.**  $\text{Cu}_2(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})_2(\text{Dicl})_4$  таркибли комплекснинг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

$[\text{Zn}(\text{DEA})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{Dicl})_2$  таркибли комплекс бирикма тридентат (2та O ва 1та N) ҳолдаги DEАнинг 1та молекуласи Zn(II) атомига координацияланган, шунингдек, ушбу координацияда 3та сув молекуласи ҳам қатнашган. Иккита диклофенак молекуласи ташқи сферада водород боғлари орқали локалланган. Рухнинг координация сони 6 га тенг (5-расм).



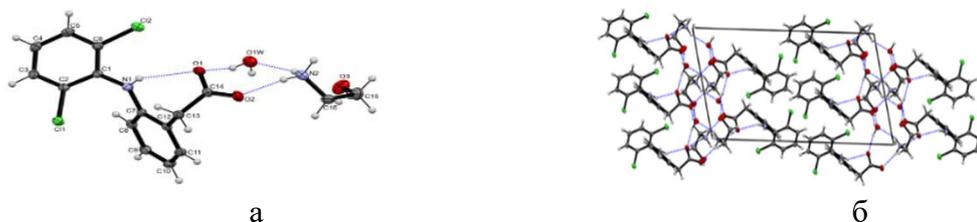
**5-расм.**  $[\text{Zn}(\text{DEA})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{Dicl})_2$  комплексининг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

$[\text{Ni}(\text{TEA})_2] \cdot (\text{Dicl})_2$  таркибли комплексида 2та диклофенак лиганди ташқи сферада жойлашган. Ҳар иккала ТЕАмолекуласи тридентат (2та O ва 1та N) ҳолатда Ni(II) атоми билан хелат ҳосил қилган, Ni(II) атомининг координацион сони 6га тенг. Иккала ТЕА лигандининг биттадан ОН гуруҳлари O атоми координацияда қатнашмаган (6-расм).



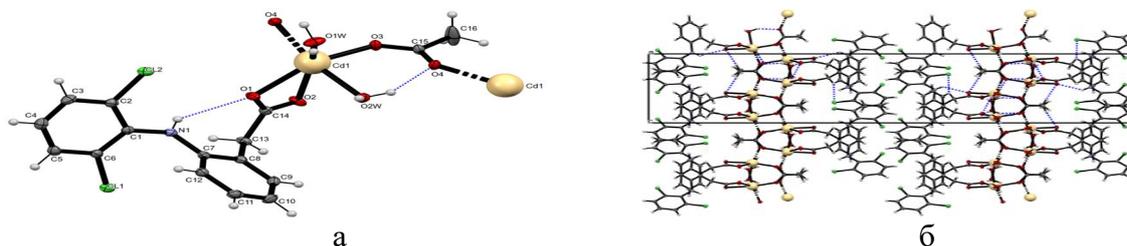
**6-расм.** Диклофенак-Ni(II)-триэтаноламин комплексининг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

(Dicl·МЕА·Н<sub>2</sub>О) таркибли моногидрат комплекс ҳолида кристалланиши кузатилди. Кристалл структура асимметрик бирликда битта (МЕА) катиони, битта 2-(2,6-дихлорфениламино)фенил сирка кислота ёки диклофенак аниони ва битта сув молекуласига эга, *P2<sub>1</sub>/c* фазовий гуруҳида кристалланган. Диклофенак аниони аминао гуруҳи ва карбоксил гуруҳининг О1 атоми орасидаги битта ички молекуляр водород боғи билан барқарорлашади: N1—H1…O1[2,884 (3)Å, 128,9], натижада S(7) граф-сети кўринишидаги етти аъзоли ҳалқа ҳосил қилади (7-расм).



7-расм. (Dicl·МЕА·Н<sub>2</sub>О) сольватининг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

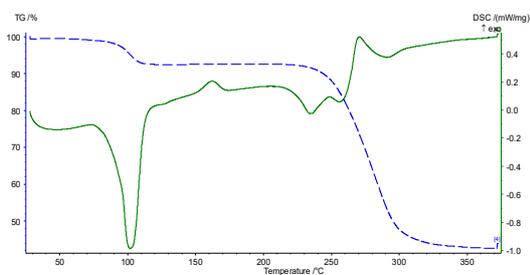
[Dicl·Cd(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> полимер типидagi комплекс таркибида диклофенак молекуласи бидентат ҳолда 6 координацияланган Cd атомига боғланган, қолган ўринларни монодентат ҳолдаги иккита сирка кислота аниони (ацетат қолдиғи) ва иккита сув молекуласи эгаллаган. Шу билан бирга ҳар бир ацетат қолдиғи иккита Cd атомлари оралиғида кўприк вазифасини ўтаган (8-расм).



8-расм. Диклофенак Cd(II) комплексининг (а) молекуляр ва (б) кристалл тузилиши

### Диклофенак асосидаги комплекс бирикмаларнинг ТГ-ДСК таҳлили

Олинган комплекс бирикмаларнинг термик барқарорлигини аниқлаш учун Dicl·МЕА<sup>+</sup>·Н<sub>2</sub>О ва [Zn(EDA)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> Dicl·Н<sub>2</sub>О комплексларининг термоаналитик тадқиқотлари олиб борилди.

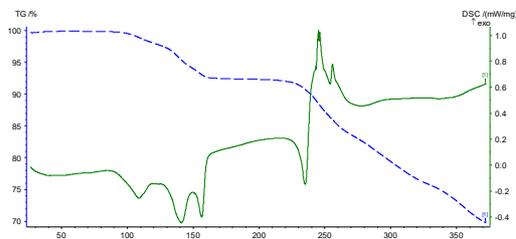


9-расм. Dicl·МЕА<sup>+</sup>·Н<sub>2</sub>О комплексининг ТГ-ДСК эгри чизиқлари

булади. Фаолланиш энергияси -190,4 Дж/г га тенг.

Dicl·МЕА<sup>+</sup>·Н<sub>2</sub>О комплексининг термоаналитик эгри чизиғидан (9-расм) кўринадики, ушбу бирикма 90°C гача барқарор, сўнгра ТГ эгри чизиғида ҳароратлар оралиғида Δm=7,2% масса йўқотилиши кузатилади. Бу кристаллизацион сувнинг чиқиб кетишига тўғри келади. Диклофенакнинг парчаланиши ва моноэтаноламиннинг буғланиши бир вақтда 249–253°C ҳарорат оралиғида содир

$[Zn(EDA)(H_2O)]^+ Cl^- \cdot H_2O$  таркибли комплекснинг  $100^\circ C$  гача барқарорлиги (10-расм)дан кўринади. Бундан юқори ҳароратда  $\Delta m=7.1\%$  масса йўқотилиши ва урта эндотермик чўққи кузатилади. Уларнинг биринчисига кристаллизация сувнинг фаолланиш энергияси ( $-18.4$  Ж/г) тўғри келади. Иккинчи ва учинчи эндотермик чўққилар катта эҳтимоллик билан анион лиганд билан координацияланган сув молекулаларининг парчаланишига (чиқиб кетишига) тўғри келади. Бу жараёнга мос умумий

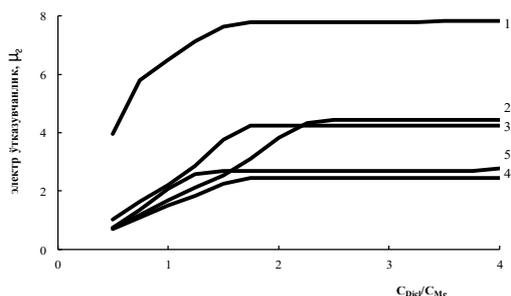


**10-расм.**  $[Zn(EDA)(H_2O)]^+ Cl^- \cdot H_2O$  комплексининг ТГ-ДСК эгри чизиклари

энергия –  $103.7$  Ж/г ни ташкил этади. Ҳарорат  $230^\circ C$  бўлгунига қадар ўзгариш кузатилмайди, ундан юқорида эса ( $T=231.8^\circ C$ ) эндотермик ва экзотермик иккита чўққи кузатилади. Улардан биринчиси диклофенакнинг Zn билан координацион боғи парчаланишига мос келса, иккинчиси диклофенак молекуласининг парчаланишига мос келади. Иккала жараённинг умумий энергияси  $82.53$  Ж/г ни ташкил этади.

Демак, юқорида келтирилган ТГ-ДСК таҳлили натижаларидан хулоса қилиш мумкинки, диклофенакнинг MEA ва EDA иштирокидаги тегишли комплекслари мос равишда  $90$  ва  $100^\circ C$  ҳароратгача барқарорлиги, яъни ушбу ҳароратлардан бошлаб кристаллизация сувнинг чиқиб кетиши кузатилади. Бу ҳолатни, яъни EDA иштирок этган комплекснинг MEA иштирокидаги комплексга нисбатан барқарор бўлишлигини, EDA молекуласида иккита амина гуруҳи борлиги ва буни ўз навбатида водород атомлари кўп бўлиши, кўпроқ водород боғларини ҳосил қилишлиги билан изоҳлаш мумкин.

### Янги олинган комплекс бирикмаларнинг кондуктометрик тадқиқотлари ва диклофенакнинг комплекс ҳосил қилиш хусусиятлари



**11-расм.**  $Cl^-$  ни сувли эритмада икки валентли металл катионлари билан кондуктометрик титрлаш эгри чизиги: 1)  $Zn^{2+}$ , 2)  $Ni^{2+}$ , 3)  $Cu^{2+}$ , 4) EDA, 5) TEA.

электр ўтказувчанлиги ўзгаради, сўнгра бирикма ва икки валентли катион концентрацияларининг маълум нисбатида платого чиқади. Ушбу концентрациялар нисбатида бирикмаларнинг металл катионлари билан максимал боғланиши содир бўлади (11-расм).

Икки валентли металл ( $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) тузларининг сувли эритмада диклофенак, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин ва этилендиамин иштирокидаги электр ўтказувчанлигини тадқиқ этиш уларнинг координацион бирикмалар ҳосил қилишини тасдиқлади. Амалиёт натижаларининг таҳлилига кўра, тадқиқ этилаётган бирикмаларнинг концентрацияси ортиб бориши билан металл катионлари сақлаган эритманинг

1-жадвал

Сувли эритмадаги икки валентли катионлар билан DiCl ва EDA комплексларининг миқдорий характеристикалари

Катионлар (10 <sup>-3</sup> М)	K×10 <sup>4</sup>	r (Å)		ΔG (кДж)
		DiCl ва EDA (0,25 мМ)		
Ni <sup>2+</sup>	0,98	5,59		-22,77
Cu <sup>2+</sup>	0,10	4,95		-17,11
Zn <sup>2+</sup>	0,08	5,33		-16,56

Демак, диклофенакнинг икки валентли металл катионлари билан комплекс ҳосил қилишдаги танлаб таъсир қилиши қуйидаги қаторда камайди: Ni<sup>2+</sup>>Cu<sup>2+</sup>>Zn<sup>2+</sup>.

2-жадвал

Комплекс бирикмаларнинг *HeLa* хужайраларига нисбатан цитотоксиклигини аниқлаш кўрсаткичлари

Доза, мкг	Хужайралардаги МТТ ингибирлаши, %	
	100	10
Намуналар	100	10
Назорат	100	100
DiCl	20,2	23,5
EDA	25,5	36,1
(DiCl·EDA)	38,3	6,1
[Zn(DiCl) <sub>2</sub> ]	47,0	40,6
[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]·(DiCl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	20,7	22,1
Cu(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	59,3	15,3
[Cu <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (DiCl) <sub>4</sub> ]·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	88,4	43,4
[Cu <sub>2</sub> (EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]·(DiCl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	28,6	39,4
[Ni(DiCl) <sub>2</sub> ]	30,4	12,2
[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]·(DiCl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	9,3	7,1
Цисплатин	98,0	73,8

Танланган намуналарнинг цитотоксиклигини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқот асосида қуйидаги натижалар аниқланди:

Ушбу тадқиқотда [Cu<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(DiCl)<sub>4</sub>]·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> таркибли комплекс 100 мкг дозада 88,4%, 10 мкг дозада 43,4% юқори цитотоксикликни намоён қилди. [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·(DiCl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> комплекс бирикма 100 мкг дозада 20,7%, 10 мкг дозада 22,1%, [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·(DiCl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> таркибли комплекс 100 мкг дозада 9,3%, 10 мкг дозада 7,1% *HeLa* хужайраларни ўсишини ингибирлади. Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичида комплекс бирикмаларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш учун энг кам цитотоксикликни намоён қилган бирикмаларни танлаб олдик.

[Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·(DiCl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·(DiCl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> таркибли комплекс бирикмаларининг ўткир заҳарлиги кўрсаткичлари

Комплексларнинг умумий таъсири ва ўткир заҳарлилиги хусусиятлари диклофенакка таққослаб ўрганилди. Тадқиқотлар оғирлиги  $25 \pm 2,0$  г бўлган оқ зотсиз сичқонларда моддаларни сичқон организмга оғиз орқали бир марта киритиш билан ўрганилган.

Диклофенак субстанцияси сичқонларга оғиз орқали 160 мг/кг, 200 мг/кг 250 мг/кг, 300 мг/кг ва 400 мг/кг дозаларда юборилди.

1-комплекс –  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  оғиз орқали 4000 мг/кг, 5000 мг/кг 6000 мг/кг, 8000 мг/кг ва 10000 мг/кг дозаларда юборилди.

2-комплекс –  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  оғиз орқали 1600 мг/кг, 2000 мг/кг 2500 мг/кг, 3000 мг/кг ва 4000 мг/кг дозаларда юборилди.

Диклофенакнинг ўткир заҳарлилиги IV синф кам заҳарли модда бирикмаларига тегишли эканлиги аниқланди ва  $\text{LD}_{50}$  350 мг/кг ни ташкил қилди.

$[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  комплексининг ўткир заҳарлилиги хусусиятини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, бу намуна V синф деярли заҳарсиз модда бирикмаларига тегишли эканлиги аниқланди ва  $\text{LD}_{50}$  2570 мг/кг ни ташкил қилди. Текширилаётган комплекс бирикма диклофенакка нисбатан 7,3 марта кам заҳарлиликка эгаллиги маълум бўлди.

$[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  намунасининг ўткир заҳарлигини хусусиятини ўрганиш натижаларига кўра ушбу намуна VI синф нисбатан зарарсиз модда бирикмаларига тегишли эканлиги аниқланди ва  $\text{LD}_{50}$  5640 мг/кг ни ташкил қилди. Текширилаётган комплекс бирикма диклофенакка нисбатан 16,1 марта кам заҳарлиликка эгаллиги аниқланди.

### 3–жадвал

#### $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ комплекс бирикмасининг (1:1) кумуляцияланиш хоссаси

Киритиш кунлари	Тажриба гуруҳидаги сичқонларнинг умумий сони/нобуд бўлган сичқонлар сони ( $n=10$ )	$\text{LD}_{50}$ қийматининг улуши	$\text{LD}_{50}=5640$ мг/кг
1–4	10/0	0,1	564
5–8	10/0	0,15	846
9–12	10/1	0,22	1240,8
13–16	10/2	0,34	1917,6
17-20	10/3	0,5	2820
21-24	10/4	0,75	4230
25-26	10/5	1,12	6316,8

Олинган натижалар асосида  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  таркибли комплекснинг кумуляция коэффиценти ( $K_k$ )=10,48 га тенг бўлди, яъни  $K_k > 5$ ,  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  таркибли комплекснинг кумуляция хоссаси кучсиз ифодаланганини кўрсатади

## 4–жадвал

**[Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](DiCl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> комплекс бирикмасининг (1:1)  
кумуляцияланиш хоссаси**

Кириштиш кунлари	Тажриба гуруҳидаги сичқонларнинг умумий сони/нобуд бўлган сичқонлар сони (n=10)	ЛД <sub>50</sub> қийматининг улуши	ЛД <sub>50</sub> =2570 мг/кг
1–4	10/0	0,1	257
5–8	10/1	0,15	385,5
9–12	10/2	0,22	565,4
13–16	10/3	0,34	873,8
17–20	10/4	0,5	1285
21–24	10/5	0,75	1927,5

Олинган натижалар асосида [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](DiCl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> таркибли комплекснинг кумуляция коэффиценти (K<sub>к</sub>)=8,24 га тенг бўлди, яъни K<sub>к</sub>>5, [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](DiCl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> таркибли комплекснинг кумуляция хоссаси кучсиз ифодаланганини кўрсатади.

Юқоридаги комплекс бирикмаларнинг кумуляция хоссасини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлардан олинган натижаларни умумлаштириб қуйидаги хулосаларга келиш мумкин: 1:1 моляр нисбатдаги комплексларда кам захарлилик ва кучсиз кумуляция хоссаси борлиги, 1:5 моляр нисбатдаги комплекслар эса юқори захарликка, яъни яққол кумуляция хоссасига эга эканлиги аниқланди. Бунда, 1:1 нисбатдаги комплексларда металл иони диклофенак билан боғлиқ бўлиб, бунда ортикча металл кузатилмайди. 1:2 дан 1:5 нисбатгача бўлган комплексларда металлнинг ортикча миқдори мавжуд бўлиб, бу эса кумуляциянинг юқори бўлишига олиб келади. Демак, биологик тадқиқотлар учун фақат комплексларнинг 1:1 моляр нисбати мақбул ҳисобланади.

## 5–жадвал

**Диклофенак, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> металл ионлари ва EDA, шунингдек, аралаш-лигандли комплекс бирикмаларининг каламушларда оғиз орқали киритилганда каррагенин таъсирида чақирилган шиш жараёнига (ўлчамларига) таъсири (оёқ ҳажмининг бошланғич ҳолатига нисбатан хар соатдаги % кўрсаткичи M±m; n=5)**

№	Намуналар	Доза мг/кг	Каррагенин киритилганидан кейинги вақт, соат					
			1	2	3	4	5	24
1	Назорат	0,5 мл сув	87,5±7,2	112,5±10	162,5±14,8	150±13,5	131,3±12,0	25±1,8
2	DiCl	8	20±1,6*	32±2,2*	60±3,8*	36±1,5*	20±1,6*	4±0,3*
3	EDA	8	40,0±3,5*	61,0±5,0*	93,5±7,8	69,0±5,5*	40,0±3,2*	18±1,4*
4	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	8	20±1,5*	45±3,6*	60±5,4*	40±1,8*	30±2,8*	10±0,9*
5	[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](DiCl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	8	16,8±1,3*	29±2,0*	41,7±2,8*	25±1,0*	16,66±1,3*	4±0,3*
6	Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	8	18,2±1,4*	31,8±2,1*	54,54±5,6*	40,9±2,1*	27,3±2,5*	4,5±0,4*
7	[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](DiCl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	8	25±2,1*	40±3,0*	52,5±4,2*	40±2,0*	25±2,0*	10±0,9*

**Изоҳ:** \*P<0,01- назоратга нисбатан ишончлилик.

**6-жадвал**

**Диклофенак, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> металл ионлари ва EDA, шунингдек, аралаш-лигандли комплекс бирикмаларининг ўткир эссудатив яллиғланишга қарши фаоллиги (% да кўрсатилган M±m; n=5)**

№	Намуналар	Индукциядан 3 соат ўтгач панжа ҳажмининг ортиши	Антиэкс судатив таъсир, %	P
1	Назорат	162,5±14,8	0	
2	Dicl	60±3,8*	50	*p=0.000275
3	EDA	93,5±7,8*	33	*p=0.004435
4	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	60±5,4*	54	*p=0.000332
5	[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	41,67±2,8*	62	*p=0.000185 +p=0.006027
6	Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	54,54±5,6*	52	*p=0.000248
7	[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	52,5±4,2*	54	*p=0.000090

**Изоҳ:** \*P = назоратга нисбатан ишончлилик; \*\*P = диклофенакка нисбатан ишончлилик

Юқоридаги 6 та намунанинг яллиғланишга қарши фаоллигини таққослаб ўрганиш натижасида диклофенак – 50%, [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> – 54% антиэксудатив таъсир кўрсатди. Ушбу комплекс бирикманинг антиэксудатив таъсири диклофенак таъсири билан мос келади. [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> – 62% антиэксудатив таъсир кўрсатиб, диклофенакдан сезиларли даражада (p=0,006027) юқори биологик фаолликни намоён қилганлиги аниқланди.

**7-жадвал**

**Диклофенак ва унинг асосида олинган [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> таркибли комплекс бирикмаларнинг каламушлардаги хавфсизлик ва терапевтик индекслари кўрсаткичлари**

Намуналар	ЛД <sub>50</sub> (мг/кг) каламуш	ЭД <sub>50</sub> (мг/кг) каламуш	УД <sub>50</sub> (мг/кг) каламуш	УД <sub>50</sub> баҳолаш балларда	Хавфсизли к индекси. УД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>	Терапевти к индекс ЛД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>
Dicl	350	8	<48	25	<6	43,75
[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] ·(Dicl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	2570	8	>514	1	>64,25	311,25
[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] ·(Dicl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	5640	8	>1128	0	>141	705

[Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> ва Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>·(Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> бирикмалари учун хавфсизлик индекси (ЭД<sub>50</sub>) мос равишда – 64,25 ва 141, яъни диклофенакка нисбатан 10,7 ва 23,5 баробар юқори кўрсаткични намоён қилди. Ўрганилган [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> ва [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> комплекс бирикмалар терапевтик

индексининг (ТИ) мос равишда – 43,75 дан 311,25 ва 705 гача ёки 7,1 ва 16,1 марта ортишига олиб келиши аниқланди.

$[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ ,  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  таркибли комплекс бирикмаларининг ульцероген таъсирини диклофенак билан солиштирган ҳолда ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлардан олинган натижаларни умумлаштириб қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  комплекс бирикмаси эса диклофенакка нисбатан 10 марта кўп дозада ҳам 24 баллга камроқ ульцероген таъсирни намоён қилди,  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  комплекс бирикмасининг ульцероген таъсири ( $\text{УД}_{50}$ ) мавжуд эмас.

## 8-жадвал

### Диклофенак ва биометаллар асосида олинган комплекс бирикмаларнинг антибактериал таъсирини аниқлаш кўрсаткичлари

№	Антагонистик фаоллик d (ўсишни ингибирлаш зонаси), мм			
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
ДФ-Dicl	16	20	24	0
1- $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Dicl})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	20	15	0	0
2- $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	<b>26</b>	22	<b>32</b>	0
3- $[\text{Cu}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	<b>23</b>	<b>25</b>	<b>32</b>	0
4- $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	10	<b>25</b>	24	0

Эслатма: «0» - аниқланмаган

Юқоридаги жадвалдан (2), (3), (4) комплекс бирикмаларининг антибактериал фаоллиги диклофенак фаоллигидан юқори эканлиги кўринади. Тадқиқотдан олинган натижаларни диклофенакка таққослаганда янги комплекс бирикмаларнинг биологик фаоллиги диклофенакка нисбатан юқори самарали фаолликни намоён қилгани аниқланди. Олинган натижаларга асосланиб, аралаш-лигандли комплекс бирикмаларининг антибактериал фаоллиги (2), (3), (4) монолигандли комплексига (1) нисбатан сезиларли даражада юқори. Буни металлларнинг ва қўшимча лигандларнинг координацияда тутган ўрни билан тушунтириш мумкин.

## ХУЛОСАЛАР

1. Диклофенак,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  биометалл катионлари ва қўшимча лигандлар MEA, DEA, TEA, EDA билан олинган 10 та янги комплекс бирикмаларнинг молекуляр ва кристалл тузилишлари РТТ ёрдамида тўлиқ аниқланди.

2. Диклофенак этилендиамин ёки аминоспиртлар (моно, -ди, -триэтанолламин) иштирок этган муҳитда,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  металл катионлари

билан бевосита координациялана олмаслиги, яъни фақат ташқи сферада бўлиши ва изоструктурали комплекслар ҳосил қилиши исботланди.

3. Диклофенак билан  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  ва  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  комплекс бирикмаларининг ўткир заҳарлилигини солиштириб ўрганиш натижасида ушбу препаратлар мос равишда IV синф кам заҳарли, V деярли заҳарсиз ва VI нисбатан зарарсиз бўлган бирикмалар синфларига мансублиги аниқланди.

4.  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  ва  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  1:1 моляр нисбатдаги сувда эрувчи комплекс бирикмаларининг субхроник заҳарлилиги ўрганилганда  $K_k > 5$ , яъни кучсиз кумуляцияланиш хоссасига эга эканлиги аниқланди.

5. Диклофенак билан  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  ва  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  комплекс бирикмаларини яллиғланишга қарши фаоллигини таққослаб ўрганиш натижасида ушбу комплекслар диклофенакка нисбатан мос равишда 50%, 54% ва 62% юқори ўткир антиэкссудатив фаолликни намоён қилиши тасдиқланди.

6.  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  ва  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  комплекс бирикмалари ульцероген таъсири диклофенакка нисбатан мос равишда 0 ва 1 баллни намоён қилганлиги аниқланди, бунда диклофенакнинг юқори ульцероген таъсири 25 баллни ташкил қилди.

7. Диклофенак билан комплекс бирикмаларнинг антибактериал фаоллигини солиштириб ўрганиш натижасида рухли комплекс *B.subtilis* ва *S.aureus* га қарши 61,5%, 75%, никелли комплекс *E.coli* га қарши 80%, мисли комплекс текширилган бирикмалар орасида энг самарали бўлиб, *B.subtilis*, *E.coli*, *S.aureus* бактерияларининг ўсиши ва ривожланишини диклофенакка нисбатан мос равишда 69,5%, 80% ва 75% га пасайтирди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ  
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

---

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**ОБИДОВА НОДИРА ДЖУМАНОВНА**

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ДИКЛОФЕНАКА**

**02.00.10 – Биоорганическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент – 2024**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером № В2020.4.PhD/В499**

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета [www.biochem.uz](http://www.biochem.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:**

**Ибрагимов Бахтиёр Туляганович**  
доктор химических наук, академик

**Официальные оппоненты:**

**Эргашев Нурали Агзамович**  
доктор биологических наук, с.н.с.

**Гафуров Махмуджон Бакиевич**  
доктор химических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Гулистанский Государственный  
Университет**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.К/В.37/01 при Институте биоорганической химии (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрировано под № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.  
(реестр протокола рассылки № «\_\_\_\_\_» от \_\_\_\_\_ 2024 г).

**Ш.И. Салихов**

Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., академик

**Н.Р. Хашимова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., в.н.с

**М.Б. Гафуров**

Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Одной из актуальных проблем современной химии и фармакологии в мире является обновление лекарственных средств, применяемых в медицинской практике, получение на их основе комплексных соединений с солями биометаллов с целью расширения их терапевтических свойств. Поэтому важное значение приобретает синтез новых комплексных соединений существующих лекарственных соединений, изучение их структуры современными физико-химическими методами, определение молекулярной и кристаллической структуры методом рентгеноструктурного анализа, а также анализ биологической активности полученных комплексов.

В мире проводится множество научных и практических исследований по синтезу координационных соединений на основе лекарственных препаратов и солей биоактивных металлов и изучению их биохимических свойств.

В связи с этим особое внимание уделяется определению физико-химических свойств комплексных соединений образуемых лекарственными средствами и биометаллическими солями, в то же время, разработке новых производных лекарственных средств с эффективным фармакологическим действием и высокой биологической активностью, малой токсичностью, легко усваивающий, хорошо распределяющий, легко метаболизирующий в организм.

В нашей республике предприняты масштабные меры по обновлению имеющихся лекарственных средств, созданию новых эффективных лекарственных средств, замещающих импорт, обеспечению населения качественными лекарствами. В 4-м направлении «Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» определены важные задачи в контексте «дальнейшего развития фармацевтической отрасли, улучшения обеспечения населения доступными, качественными лекарственными средствами и медицинскими учреждениями»<sup>1</sup>. В связи с этим, большое научное и практическое значение имеет доказательство возможности получения лекарств путем синтеза координационных соединений, в том числе металлокомплексов, исследование их биологической активности и создание на их основе новых, безвредных и высокоэффективных препаратов.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, намеченных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 г., УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью» от 7 ноября 2017 г., УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 г. И Постановлениях ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан 2017-2021 годы»

отрасли» от 14 февраля 2018 г и в других нормативных правовых документах, связанных с этой деятельностью.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением VI «Медицина и фармакология» развития науки и техники республики.

**Степень изученности проблемы.** В ведущих научных центрах мира ведутся исследовательские работы по синтезу, определению пространственной структуры и биологической активности нестероидных противовоспалительных соединений, особенно диклофенака, с биометаллами. В этом направлении, смешанно-лигандные комплексы с кобальтом в присутствии диклофенака были получены С.Чагларом, Э.Дилеком, Б.Чагларом, Э.Адигузелем, Э.Темелем, А.Табаком, двудерный комплекс с медью и диклофенаком получен К.Кастеллари, Г.Ферочи, С.Оттани, а В.Сунь, Л.Цзо, Т.Чжао, З.Чжу, Г.Шань получили сокристаллы и определили их кристаллическую структуру и свойства. Радикал-абсорбирующая активность комплексов диклофенака изучалась С.Перонцисом, А.Димитриу и П.Фотиаду. Согласно анализу Кембриджской базы кристаллографических данных (CCDC-2022), к настоящему времени идентифицировано 104 металлокомплекса на основе диклофенака, в том числе 23 комплекса с медью, 17 комплексов с цинком, 11 комплексов с кобальтом и другие металлокомплексы.

В странах СНГ, к изучению физико-химических свойств и биологической активности фармацевтических сокристаллов с участием диклофенака были привлечены научные школы под руководством А.О.Сурова, А.П.Воронина, А.В.Чуракова, Г.Л.Перловича (Россия), а также, путем получения координационных соединений и определения цитотоксической активности Т.П. Антоненко, Д. Шпаковский, В. Тафеенко, Ю. Грачева, Е. Милаева (Россия).

В Узбекистане, с целью изучения синтеза, структуры и биологических свойств координационных соединений были проведены исследования учеными лабораторий во главе с академиком Н.А.Парпиевым, академиком Б.Т. Ибрагимовым, профессором Х.Т.Шариповым и профессором Ж.М.Ашуровым. За последние годы академиком Б.Т.Ибрагимовым и его учениками в Институте биоорганической химии синтезировано более 350 новых комплексных соединений, а их структура определена методом рентгеноструктурного анализа (РСА).

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Института биоорганической химии по фундаментальному прекут №ВА-ФА-Ф7-004 «Изучение влияния температуры на структуру металлокомплексов биологически активных соединений» (2017-2020 гг.).

**Цель исследования:** заключается в создании новых эффективных комплексных соединений диклофенака с высокой биологической активностью и малыми побочными эффектами.

**Задачи исследования:**

- синтез органических солей на основе диклофенака с аминспиртами (моно-, ди-, триэтанололамином) или этилендиамином, а также смешанно-лигандные комплексные соединения в присутствии биометаллов ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ );

- определение состава, структуры и стабильности вновь полученных комплексных соединений современными физико-химическими методами (РСА, ТГ-ДСК, ИК-спектроскопия, кондуктометрия);

- определение цитотоксичности комплексных соединений в клетках Hela.

- определение острой токсичности комплексных соединений;

- определить свойство кумуляции комплексных соединений;

- определение острой эксудативной противовоспалительной активности комплексных соединений;

- определить ulcerогенное влияние комплексных соединений;

- определение антибактериальной активности комплексных соединений;

**Объектами исследования** являются основной лиганд диклофенак, дополнительные лиганды моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, также комплексные соединения полученные в присутствии ионов металлов  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ .

**Предметом исследования** является сравнительное изучение синтеза, состава, молекулярной и кристаллической структуры, также в условиях *in vitro* и *in vivo* цитотоксичности, острой токсичности, кумулятивных свойств, острой эксудативной противовоспалительной активности, ulcerогенного действия и антибактериальной активности новых полученных комплексных соединений.

**Методы исследования.** В исследовательской работе использованы современные физико-химические методы РСА, ИК-Фурье-спектроскопии, ТГ-ДСК, кондуктометрия, а также в условиях *in vitro* и *in vivo* общая токсичность и «острую» токсичность исследуемых соединений определяли по методу Саницкого, острые токсикологические параметры по методу Литчфилда и Уилкоксона, свойства кумуляции по методу Лима, острое эксудативное воспаление по каррагинановой модели, антибактериальную активность изучали методом луночно-диффузионного агара и биохимический метод использовали для определения цитотоксичности [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолий бромид] (МТТ).

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

синтезировано 10 новых комплексных соединений, из них 1 органическая соль, 9 металлокомплексов с участием диклофенака и полностью определены современными методами их молекулярная и кристаллическая структуры;

доказано, что в присутствии этилендиамина или аминокспиртов (моно-, -ди, -триэаноламина) диклофенак не может напрямую координироваться с ионами металлов  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ , т. е. он находится только во внешней сфере и образует изоструктурные комплексы;

впервые установлено, что острая токсичность смешанно-лигандных комплексных соединений полученных на основе диклофенака  $[Zn(DEA)(H_2O)_3] \cdot (Dicl)_2$ ,  $[Ni(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$  по сравнению с диклофенаком снижается, а острая эксудативная противовоспалительная активность значительно повышается;

доказано, что ulcerогенное действие комплекса  $[Ni(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$  снижено по сравнению с диклофенаком, а ulcerогенное действие комплекса  $[Zn(DEA)(H_2O)_3] \cdot (Dicl)_2$  практически отсутствует;

установлено, что смешанно-лигандные комплексные соединения  $[Zn(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$ ,  $[Cu(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$ ,  $[Ni(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot (Dicl)_2 \cdot (H_2O)_2$  высокоэффективны против бактерий *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*;

**Практические результаты** исследования следующие:

разработаны оптимальные методы синтеза комплексных соединений диклофенака с биометаллами Cu, Zn, Ni;

все полученные новые соединения зарегистрированы в базе данных Кембриджского центра кристаллографических данных (Cambridge Crystallographic Data Center), что дает возможность всему мировому научному сообществу получить подробную информацию об их молекулярной и кристаллической структуре;

создан метод получения комплекса диклофенака с Zn, относящегося к VI классу по острой токсичности и не обладающего ulcerогенным действием ( $UD_{50}$ ).

**Достоверность результатов исследований** доказана определением состава, структуры новых комплексных соединений с помощью РСА, получением ими депозитных номеров в CCDC; физико-химические свойства подтверждены методами ТГ-ДСК, ИК-спектроскопии, кондуктометрии, а биологическая активность доказана с использованием современных (фармакологических и биохимических) методов исследования биоорганической химии. Доказательство полученных результатов основано на их обсуждении на республиканских и международных конференциях, публикации результатов в рецензируемых научных изданиях. Выводы сделаны на основе анализа результатов исследования.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследований заключается в том, что оптимальные условия синтеза новых координационных соединений диклофенака с ионами металлов, подтверждение и дополнение закономерности взаимозависимости состава, структуры и свойств комплексных соединений, осуществлять целенаправленный синтез соединений с малой токсичностью и эффективными биологическими

свойствами, результаты РСА комплексов могут быть использованы в качестве справочного материала для изучения природы химических связей, структуры и свойств металлокомплексов.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что получение новых безвредных комплексных соединений диклофенака, относящихся к классам V, VI по острой токсичности, не обладающих ulcerогенным действием ( $UD_{50}$ ) и обладающих высокоэффективной противовоспалительной активностью служат созданию перспективных лекарственных препаратов.

**Внедрение результатов исследований.** На основании полученных научных результатов по синтезу, кристаллической структуре и биологической активности комплексных соединений диклофенака:

кристаллическая структура 10 новых химических соединений включена в базу данных Кембриджского центра кристаллографических данных в Англии. (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>) (номер депозита CCDC 2168795, 2033596, 2012849, 2012852, 2012851, 2012850..+). В результате химические соединения, включенные в базу, позволили использовать информацию, полученную при синтезе подобных соединений, при описании их структура;

кристаллографические данные, полученные при выращивании монокристаллов комплексов диклофенака и изучении их пространственной и молекулярной структуры с помощью рентгеноструктурного анализа, а также результаты, полученные при сравнительном изучении их биоактивности, были использованы в фундаментальном проекте ВА-ФА-Ф7-004 «Исследование влияния температуры на структуру металлокомплексов биологически активных соединений» по получению новых смешанно-лигандных координационных соединений с специфической биоактивностью. (Справка № 4/1255-754 Академии наук Республики Узбекистан от 10 апреля 2023 г.). В результате удалось синтезировать новые эффективные металлокомплексные соединения диклофенака с различными ионами металлов, обладающие нестероидным противовоспалительным, обезболивающим и умеренным жаропонижающим действием, а также определена их структура и биологическая активность.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 3-х международных и 5-ти республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 научных статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и приложения. Объем диссертации составил 138 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и новизна темы диссертации, формулируются цели и задачи, объект и предметы исследования, показана актуальность исследования приоритетным направлениям развития науки и техники в Республике Узбекистан, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрывается теоретическая и практическая значимость результатов, а также внедрение результатов исследования в практику, представлены опубликованные работы и структура диссертации.

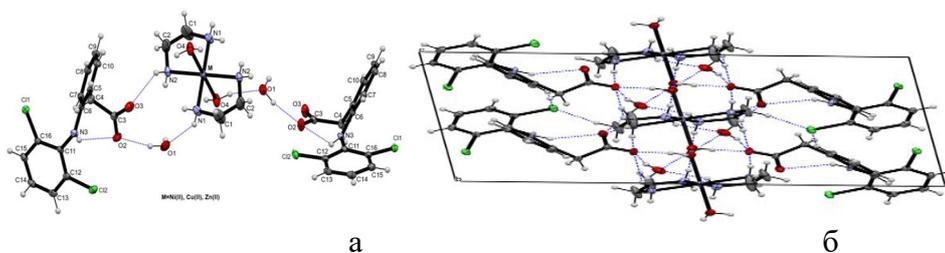
В первой главе диссертации **«Координационные соединения на основе диклофенака, их структура и биологическая активность»** проанализированы имеющиеся в литературе сведения о синтезе комплексных соединений в присутствии диклофенака (2-(2,6-дихлорфениламино) фенилуксусной кислоты, их молекулярных и кристаллических структур, физико-химических свойствах, биологической активности, применении в медицине.

Во второй главе диссертации **«Синтез комплексных соединений на основе диклофенака и методы исследования их биологической активности»** описаны аппаратура и реагенты, использованные в диссертационных исследованиях, методы синтеза комплексных соединений, представлены методы исследования биологической активности новых полученных соединений.

В третьей главе диссертации **«Молекулярная, кристаллическая структура комплексных соединений на основе диклофенака»** проанализированы монолигандные металлокомплексы Zn(II), Cu(II), Ni(II) и Cd(II) с диклофенаком и смешанно-лигандных комплексных соединений MEA, DEA, TEA, EDA с использованием метода рентгеноструктурного анализа, ТГ-ДСК и кондуктометрии. На основании анализа установлены структуры синтезированных соединений.

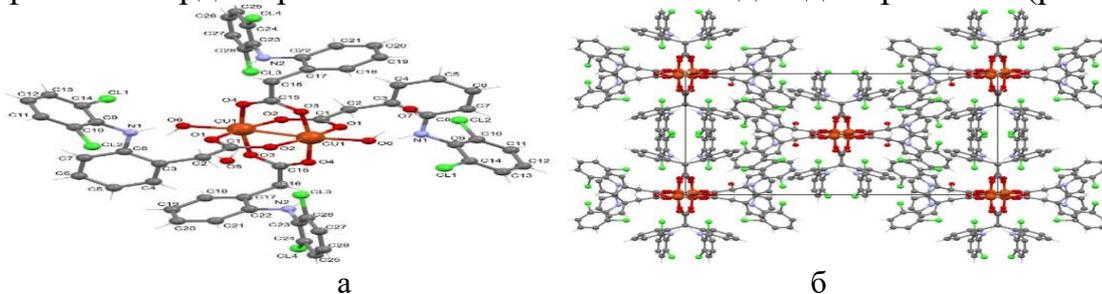
В четвёртой главе диссертации **«Результаты исследования биологической активности синтезированных комплексных соединений и их анализ»** представлены результаты исследований по определению цитотоксичности и острой токсичности, кумулятивных свойств, острой экссудативной противовоспалительной активности, ульцерогенного действия, антибактериальной активности синтезированных новых комплексных соединений.

Синтезированы изоструктурные металлокомплексы диклофенака с катионами металлов Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> и Zn<sup>2+</sup> в присутствии этилендиамина (EDA) и определена их структура методом PCA. В комплексах 2 молекулы EDA координированы с центральным атомом в хелатном состоянии, а остальные 2 места в геометрии октаэдра заняты молекулами воды. Молекулы диклофенака расположены во внешней сфере. Отсюда видно, что координационное число цинка в этом комплексе равно 6 (рис.1).



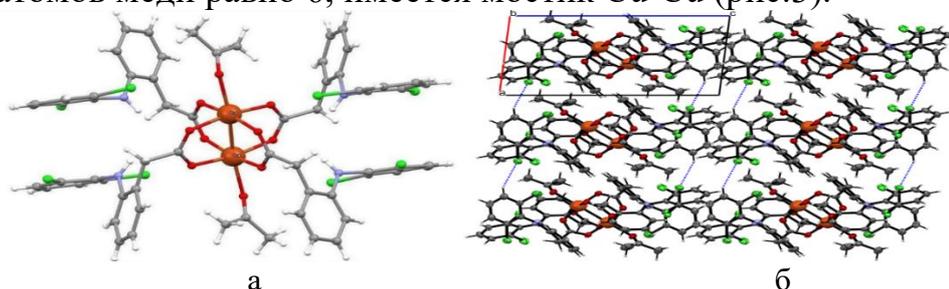
**Рисунок 1.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура изоструктурного комплекса, содержащего  $[\text{Me}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ ,  $\text{Me}=\text{Cu}, \text{Zn}, \text{Ni}$

Комплексное соединение  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Dicl})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  является биядерным, карбоксильная группы 4-х молекул бидентатного диклофенака индивидуально координированы с обоими атомами меди. Также, в координации участвовали 2 молекулы воды в монодентатной форме. 2 молекулы воды расположены во внешней сфере. Координационное число атомов меди равно 6, также имеется мостик  $\text{Cu}-\text{Cu}$ . Особенность структура этого биядерного комплекса меди заключается в том, что каждая молекула диклофенака координирована с обоими атомами меди одновременно (рис.2).



**Рисунок 2.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура биядерного комплекса с  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Dicl})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$

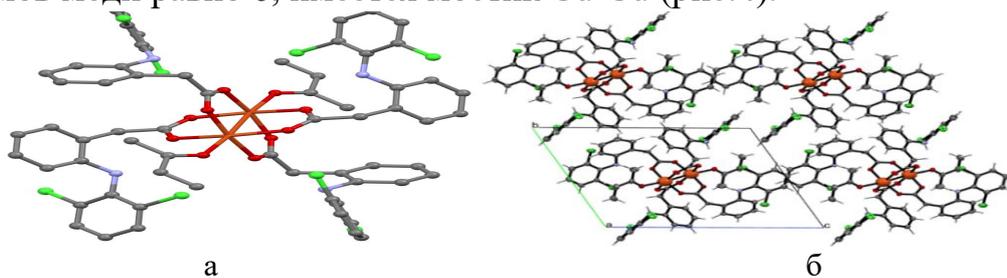
Комплексное соединение  $\text{Cu}_2(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_2(\text{Dicl})_4$  является биядерное, а 4 атома кислорода карбоксильной группы бидентатной молекулы диклофенака индидуально координированы с атомами меди. Также в координации участвовали 2 молекулы ацетона в монодентатной форме. Координационное число атомов меди равно 6, имеется мостик  $\text{Cu}-\text{Cu}$  (рис.3).



**Рисунок 3.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура биядерного комплекса с  $\text{Cu}_2(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_2(\text{Dicl})_4$

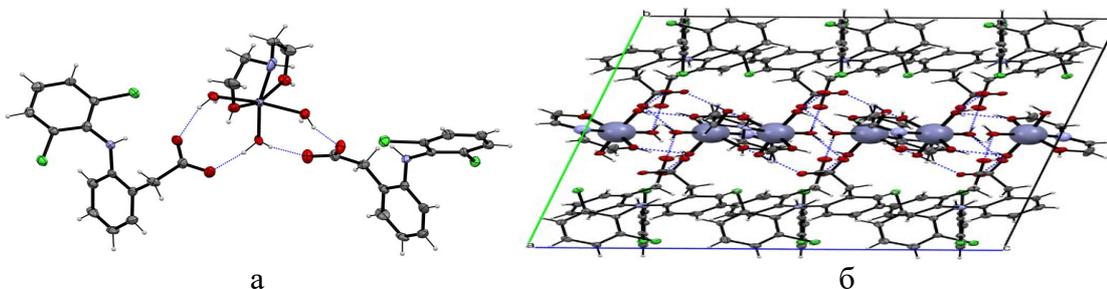
В биядерном комплексном соединении  $\text{Cu}_2(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})_2(\text{Dicl})_4$  4 атома кислорода карбоксильной группы бидентатной молекулы диклофенака индивидуально координированы с атомами меди. Также в координации

участвовали 2 молекулы ацетона в монодентатной форме. Координационное число атомов меди равно 6, имеется мостик Cu-Cu (рис.4).



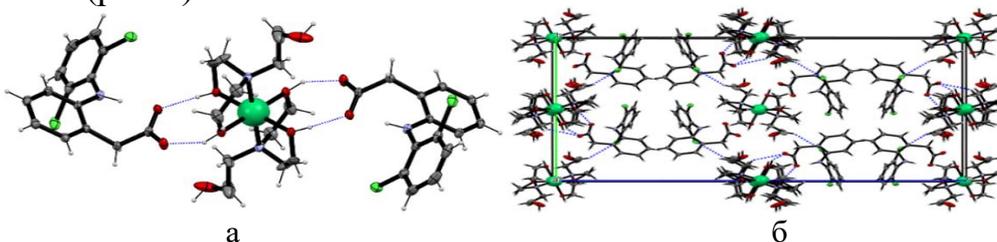
**Рисунок 4.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура комплекса с  $\text{Cu}_2(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})_2(\text{Dicl})_4$

Комплексное соединение  $[\text{Zn}(\text{DEA})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{Dicl})_2$  координировано к атому Zn(II) 1 молекулы DEA в тридентатном (2 O и 1 N) состоянии, а также, в этой координации участвовали 3 молекулы воды. Две молекулы диклофенака локализованы во внешней сфере посредством водородных связей. Координационное число цинка равно 6 (рис.5).



**Рисунок 5.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура комплекса  $[\text{Zn}(\text{DEA})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{Dicl})_2$

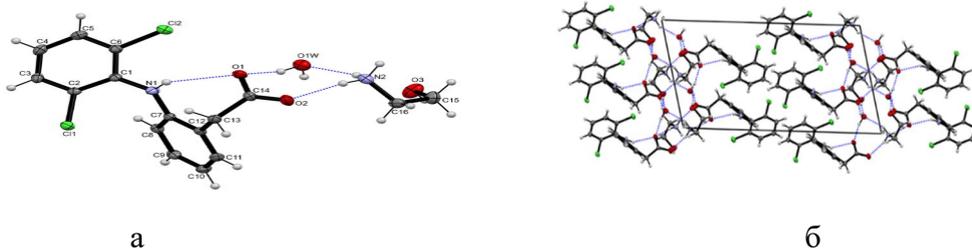
В комплексе  $[\text{Ni}(\text{TEA})_2](\text{Dicl})_2$  2 лиганда диклофенака расположены во внешней сфере. Обе молекулы TEA образовали хелат с атомом Ni(II) в тридентатном (2 O и 1 N) состоянии, координационное число атома Ni(II) равно 6. Атом O одной группы OH обоих лигандов TEA в координации не участвовали (рис.6).



**Рисунок 6.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура комплекса диклофенак-Ni(II)-триэаноламин

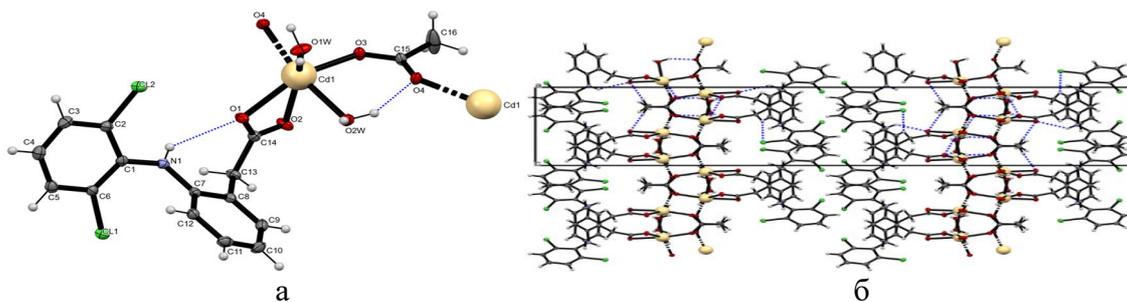
Получен моногидратный комплекс с содержанием  $(\text{Dicl} \cdot \text{MEA} \cdot \text{H}_2\text{O})$ . Кристаллическая структура имеет один (MEA) катион, один анион диклофенака и одну молекулу воды в асимметрической единице и кристаллизуется в пространственной группе  $P2_1/c$ . Анион диклофенака стабилизирован одинарной внутримолекулярной водородной связью между

аминогруппой и атомом O1 карбоксильной группы: N1—H1...O1[2,884 (3)Å, 128,9], в результате чего образуется семичленное кольцо в виде граф-сетом S(7) (рис.7).



**Рисунок 7.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура сольвата (Dicl·MEA·H<sub>2</sub>O)

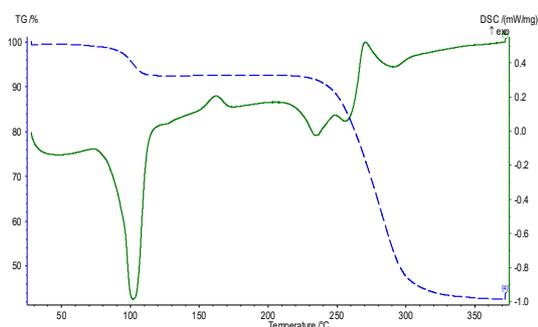
В составе комплекса полимерного типа [Dicl-Cd(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> молекула диклофенака бидентатно связана с 6 координированными атомами Cd, остальные позиции занимают два аниона уксусной кислоты (ацетатные остатки) и две молекулы воды в монодентатной форме. В то же время каждый ацетатный остаток служил мостиком между двумя атомами Cd (рис.8).



**Рисунок 8.** (а) Молекулярная и (б) кристаллическая структура комплекса диклофенака Cd(II)

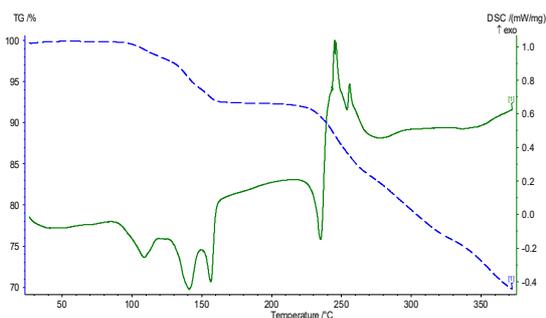
### ТГ-ДСК анализ комплексов на основе диклофенака

Для определения термической стабильности некоторых полученных комплексов были проведены термоаналитические исследования комплексов Dicl<sup>-</sup>·MEA<sup>+</sup>·H<sub>2</sub>O и [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·Dicl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O.



**Рисунок 9.** Кривые ТГ-ДСК комплекса Dicl·MEA<sup>+</sup>·H<sub>2</sub>O

Из термоаналитической кривой комплекса Dicl<sup>-</sup>·MEA<sup>+</sup>·H<sub>2</sub>O (рис. 9) видно, что это соединение стабильно до температуры 90°C, затем наблюдается потеря массы Δm=7,2% при температуре 100-105°C, что соответствует уходу кристаллизационной воды. Разложение диклофенака и испарение моноэтаноламина происходят одновременно в интервале температур 249–253°C. Энергия активации -190,4 Дж/г.



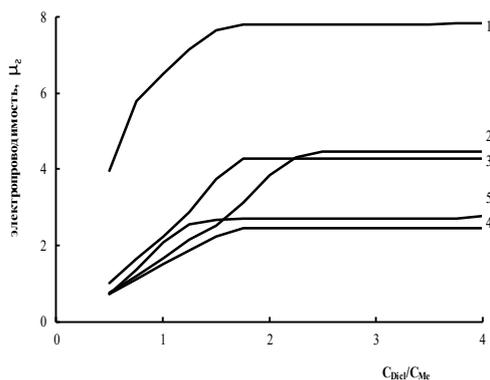
**Рисунок 10.** Кривые ТГ-ДСК комплекса  $[Zn(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot 2Cl_2 \cdot H_2O$ .

Стабильность  $[Zn(EDA)_2(H_2O)_2] \cdot 2Cl_2 \cdot H_2O$ . Комплекса сохраняется до  $100^\circ C$ , что видна из (рис.10). При более высокой температуре наблюдается потеря массы  $\Delta m=7,1\%$  и три эндотермических пика, которые соответствуют уходу молекул воды, координированных анионным лигандом. Полная энергия, соответствующая этому процессу, составляет  $103,7$  Дж/г. Никаких изменений не наблюдается до тех пор, пока температура не достигнет  $230^\circ C$ , а выше

нее ( $T=231,8^\circ C$ ) наблюдаются два пика, эндотермический и экзотермический. Первый из них соответствует разрыву координационной связи диклофенака с Zn, а второй – разрыву молекулы диклофенака. Суммарная энергия обоих процессов составляет  $82,53$  Дж/г.

Таким образом, из приведенных выше результатов анализа ТГ-ДСК можно сделать вывод, что соответствующие комплексы диклофенака с MEA и EDA стабильны до температур  $90$  и  $100^\circ C$  соответственно. Выше этих температур наблюдается испарение кристаллизационной воды. Большая стабильность комплекса с участием EDA по сравнению с комплексом с MEA, объясняется наличием двух аминогрупп в молекуле EDA, и это, в свою очередь способствует формированию большего количества водородных связей.

### Кондуктометрические исследования вновь полученных комплексов и комплексообразующих свойств диклофенака.



**Рисунок 11.** Кривая кондуктометрического титрования  $DiCl$  в водном растворе катионами двухвалентных металлов: 1)  $Zn^{2+}$ , 2)  $Ni^{2+}$ , 3)  $Cu^{2+}$ , 4) EDA, 5) TEA.

Исследование электропроводности солей двухвалентных металлов ( $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) в водных растворах с диклофенаком, моноэтаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином и этилендиамином подтвердило, что они образуют координационные соединения. Согласно анализу результатов эксперимента, с увеличением концентрации исследуемых соединений изменяется электропроводность раствора, содержащего катионы металлов, а затем выходит на плато при определенном соотношении концентраций соединения и двухвалентных катионов. При таком соотношении концентраций происходит максимальное связывание соединений с катионами металлов (рис. 11).

**Таблица 1**

**Количественная характеристика комплексов Dicl и EDA с двухвалентными катионами в водных растворах**

Катионлар (10 <sup>-3</sup> М)	K×10 <sup>4</sup>	r (Å)	ΔG (кДж)
Ni <sup>2+</sup>	0,98	5,59	-22,77
Cu <sup>2+</sup>	0,10	4,95	-17,11
Zn <sup>2+</sup>	0,08	5,33	-16,56

Таким образом, избирательное действие диклофенака на образование комплексов с катионами двухвалентных металлов снижается в следующем порядке: Ni<sup>2+</sup>>Cu<sup>2+</sup>>Zn<sup>2+</sup>.

**Таблица 2**

**Показатели выявления цитотоксичности комплексных соединений в отношении клеток Hela**

Образцы	Доза, мкг		Подавление включения МТТ в клетке, %	
	100	10	100	10
Контроль	100	100	100	100
Dicl	20,2	23,5	20,2	23,5
EDA	25,5	36,1	25,5	36,1
(Dicl·EDA)	38,3	6,1	38,3	6,1
[Zn(Dicl) <sub>2</sub> ]	47,0	40,6	47,0	40,6
[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	20,7	22,1	20,7	22,1
Cu(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	59,3	15,3	59,3	15,3
[Cu <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (Dicl) <sub>4</sub> ](H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	88,4	43,4	88,4	43,4
[Cu <sub>2</sub> (EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	28,6	39,4	28,6	39,4
[Ni(Dicl) <sub>2</sub> ]	30,4	12,2	30,4	12,2
[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	9,3	7,1	9,3	7,1
Цисплатин	98,0	73,8	98,0	73,8

На основании исследований цитотоксичности выбранных образцов были определены следующие результаты:

В данном исследовании комплекс [Cu<sub>2</sub>(N<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(Dicl)<sub>4</sub>](H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> при дозе 88,4% 100 мкг, при дозе 10 мкг 43,4% выявлена высокая цитотоксичность. Комплексное соединение [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> при дозе 100 мкг 20,7 %, при дозе 10 мкг 22,1%, комплекс содержащий [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> при дозе 100 мкг 9,3%, при дозе 10 мкг 7,1% ингибирует рост клеток Hela. На следующем этапе наших исследований для изучения фармако-токсикологических свойств комплексных соединений были выбраны соединения, проявившие наименьшую цитотоксичность.

### Показатели острой токсичности комплексных соединений $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ , $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$

Изучены свойства общего действия и острой токсичности комплексов в сравнении с диклофенаком. Исследования проведены на белых беспородных мышах при пераральном однократном введении веществ мышам массой тела  $25 \pm 2,0$  г.

Субстанция диклофенака вводили перорально в дозах 160 мг/кг, 200 мг/кг 250 мг/кг, 300 мг/кг и 400 мг/кг.

1-комплекс -  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  вводили перорально в дозах 4000 мг/кг, 5000 мг/кг 6000 мг/кг, 8000 мг/кг и 10000 мг/кг.

2-комплекс -  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  вводили перорально в дозах 1600 мг/кг, 2000 мг/кг 2500 мг/кг, 3000 мг/кг и 4000 мг/кг.

По результатам исследований по определению острой токсичности комплексов  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  и  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ , можно сделать следующие выводы:

комплекс  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  относится к V классу соединений - практически нетоксичных веществ ( $\text{LD}_{50} = 2570$  мг/кг). Данное соединение обладает в 7,3 раз меньшей токсичностью, чем диклофенак.

комплекс  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  относится к VI классу относительно безвредных соединений веществ ( $\text{LD}_{50} = 5640$  мг/кг). Данный комплекс обладает в 16,1 раз меньшей токсичностью, чем диклофенак.

Таблица 3

#### Кумулятивные свойства (I:I) комплексного соединения $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$

Дни введения	Колич. мышей в опытной группе/колич. погибших мышей ( $n=10$ )	Процент значения от $\text{LD}_{50}$	$\text{LD}_{50} = 5640$ мг/кг
1-4	10/0	0,1	564
5-8	10/0	0,15	846
9-12	10/1	0,22	1240,8
13-16	10/2	0,34	1917,6
17-20	10/3	0,5	2820
21-24	10/5	0,75	4230
25-26	10/5	1,12	6316,8

На основании полученных результатов коэффициент кумуляции комплекса,  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  составил ( $K_k$ )=10,48, то есть  $K_k > 5$ , показывает, что кумулятивные свойства комплекса  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  выражено слабо.

Таблица 4

**Кумулятивные свойства (I:I) комплексного соединения  
[Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>**

Дни введения	Колич. мышей в опытной группе/колич. погибших мышей (n=10)	Процент значения от ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>50</sub> = 2570 мг/кг
1–4	10/0	0,1	257
5–8	10/1	0,15	385,5
9–12	10/2	0,22	565,4
13–16	10/3	0,34	873,8
17-20	10/4	0,5	1285
21-24	10/5	0,75	1927,5

На основании полученных результатов коэффициент кумуляции комплекса, [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> составил (K<sub>к</sub>)=8,24, то есть K<sub>к</sub>>5, показывает, что кумулятивные свойства комплекса [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O) выражено слабо.

Обобщая полученные результаты исследования кумулятивных свойств вышеуказанных комплексных соединений, можно сделать следующие выводы: установлено, что комплексы с молярным соотношением 1:1 обладают малой токсичностью и слабым кумулятивным свойством, а комплексы с молярным соотношением 1:5 обладают высокой токсичностью и более выраженной кумулятивностью. В комплексах в соотношении 1:1 ион металла связывается с диклофенаком и при этом избытка металла не наблюдается. В комплексах в соотношении от 1:2 до 1:5 содержится избыток металла, что приводит к его высокой кумуляции и следовательно токсичности. Таким образом, для практического применения оптимальным является только молярное соотношение комплексов 1:1.

Таблица 5

**Влияние диклофенака, ионов металлов Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> и EDA, а также смешанно-лигандных комплексов при пероральном введении на каррагенин-индуцированный отек (размер) у крыс (% показатель объема стопы в каждый час по сравнению с исходным положением M±m; n=5).**

№	Образцы	Доза мг/кг	Время после введения каррагенина, час					
			1	2	3	4	5	24
1	Контроль	0,5 мл вода	87,5±7,2	112,5±10	162,5±14,8	150±13,5	131,3±12,0	25±1,8
2	Dicl	8	20±1,6*	32±2,2*	60±3,8*	36±1,5*	20±1,6*	4±0,3*
3	EDA	8	40,0±3,5*	61,0±5,0*	93,5±7,8	69,0±5,5*	40,0±3,2*	18±1,4*
4	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	8	20±1,5*	45±3,6*	60±5,4*	40±1,8*	30±2,8*	10±0,9*
5	[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	8	16,8±1,3*	29±2,0*	41,7±2,8*	25±1,0*	16,66±1,3*	4±0,3*
6	Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	8	18,2±1,4*	31,8±2,1*	54,54±5,6*	40,9±2,1*	27,3±2,5*	4,5±0,4*
7	[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> ·(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	8	25±2,1*	40±3,0*	52,5±4,2*	40±2,0*	25±2,0*	10±0,9*

**Примечание:** \*R<0,01- достоверность относительно контроля.

Таблица 6

**Острая экссудативная противовоспалительная активность диклофенака, ионов металлов Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> и EDA, а также смешанно-лигандных комплексов (в % M±m; n=5)**

№	Образцы	Увеличение объема лапки через 3 часа после индукции	Антиэксудативное действие, %	P
1	Контроль	162,5±14,8	0	
2	Dicl	60±3,8*	50	*p=0.000275
3	EDA	93,5±7,8*	33	*p=0.004435
4	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	60±5,4*	54	*p=0.000332
5	[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	41,67±2,8*	62	*p=0.000185 +p=0.006027
6	Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	54,54±5,6*	52	*p=0.000248
7	[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](Dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	52,5±4,2*	54	*p=0.000090

**Примечание:** \*P = надежность относительно контроля; \*\*P = надежность по сравнению с диклофенаком.

В результате сравнительного изучения противовоспалительной активности вышеуказанных 6 образцов (таблица 5), диклофенак показал 50% антиэксудативное действие, а [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> - 54%. Антиэксудативное действие этого комплексного соединения согласуется с действием диклофенака. Установлено, что [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> проявляет 62% антиэксудативную активность и значительно более высокую биологическую активность, чем диклофенак.

Таблица 7

**Показатели безопасности и терапевтические показатели диклофенака и полученных из него комплексных соединений, содержащих [Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, у крыс**

Образцы	ЛД <sub>50</sub> (мг/кг) крыса	ЭД <sub>50</sub> (мг/кг) крыса	УД <sub>50</sub> (мг/кг) крыса	УД <sub>50</sub> в оценочных баллах	Индекс безопасности. УД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>	Терапевтический индекс ЛД <sub>50</sub> /ЭД <sub>50</sub>
Dicl	350	8	48	25	6	43,75
[Ni(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] ·(Dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	2570	8	514	1	64,25	311,25
[Zn(EDA) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] ·(Dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	5640	8	1128	0	141	705

Индекс безопасности (ЭД<sub>50</sub>) соединений Zn(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>·(Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> и [Ni(EDA)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](Dicl)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> соответственно – 141 и 64,25, т.е. в 23,5 и 10,7 раз выше, чем у диклофенака. Установлено увеличение

терапевтического индекса соединений  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  и  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  с 43,75 до 311,25 и 705 что в 7,1 и 16,1 раз выше, чем у диклофенака соответственно.

Результаты, полученные при изучении ульцерогенного действия комплексных соединений  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  и  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ , в сравнении с диклофенаком, показали, что комплексное соединение  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  проявляло на 24 баллов меньшее ульцерогенное действие, чем диклофенак в дозе в 10 раз выше. Таким образом, можно заключить, что  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  не оказывает ульцерогенного действия.

Таблица 8

**Определение антибактериального действия комплексных соединений на основе диклофенака и биометаллов**

№	Антагонистическая активность d (зона подавления роста), мм			
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
ДФ-Dicl	16	20	24	0
1- $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Dicl})_4] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	20	15	0	0
2- $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	<b>26</b>	22	<b>32</b>	0
3- $[\text{Cu}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	<b>23</b>	<b>25</b>	<b>32</b>	0
4- $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	10	<b>25</b>	24	0

**Примечание:** «0» не определено

Из этой таблицы видно, что антибактериальная активность комплексных соединений (2), (3), (4) выше, чем у диклофенака. Кроме того, антибактериальная активность смешанно-лигандных комплексов (2), (3), (4) значительно выше монолигандного комплекса (1). Это можно объяснить действием дополнительных лигандов на микроорганизмы.

**ВЫВОДЫ**

1. Методом РСТ полностью определены молекулярные и кристаллические структуры 10 новых комплексных соединений, полученных на основе диклофенака, биометаллическими ионами  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  и дополнительных лигандов MEA, DEA, TEA, EDA.

2. Доказано, что диклофенак не может напрямую координироваться с катионами металлов  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  в присутствии этилендиамина или аминспиртов (моно, -ди, -триэаноламин), то есть находится только во внешней сфере и образует изоструктурные комплексы.

3. В результате сравнительного изучения острой токсичности диклофенака и комплексных соединений  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  и  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  установлено, что эти препараты относятся к

IV классу малотоксичных, V классу практически нетоксичных и VI классу относительно безвредных соединений соответственно.

4. При изучении субхронической токсичности водорастворимый комплексных соединений  $[\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  и  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  молярное соотношение 1:1 установлено, что  $K_k > 5$ , то есть они обладают слабой кумуляцией.

5. В результате сравнительного исследования противовоспалительной активности диклофенака с комплексными соединениями  $\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  и  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  было установлено, что эти комплексы проявляют на 50%, 54% и 62% более высокую острую антиэкссудативную активность по сравнению с диклофенаком соответственно.

6. Установлено, что комплексные соединения  $\text{Zn}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  и  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  проявляли ulcerогенное действие по сравнению с диклофенаком 0 и 1 балл соответственно, при этом высокое ulcerогенное влияния диклофенака составил 25 баллов.

7. В результате сравнительного изучения антибактериальной активности комплексных соединений с диклофенаком, цинковый комплекс против *B.subtilis* и *S.aureus* 61,5%, 75%, никелевый комплекс против *E.coli* 80%, среди изученных соединений оказался наиболее эффективным медный комплекс, снижая рост и развитие бактерий *B.subtilis*, *E.coli*, *S.aureus* на 69,5%, 80% и 75% соответственно по сравнению с диклофенаком.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY**

---

**INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

**OBIDOVA NODIRA DJUMANOVNA**

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF  
COMPLEX COMPOUNDS BASED ON DICLOFENAC**

**02.00.10 - Bioorganic chemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) ON  
BIOLOGICAL SCIENCES**

**Tashkent – 2024**

**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 B2020.4.PhD/B499**

The dissertation was completed at the Institute of Bioorganic Chemistry.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) and on the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific supervisor:**

**Ibragimov Bakhtiyar Tulyaganovich**  
Doctor of chemical sciences, Academic

**Official opponents:**

**Ergashev Nurali Agzamovich**  
Doctor of biological sciences, leading researcher

**Gafurov Maxmudjon Bakiyevich**  
Doctor of chemical sciences, Professor

**Leading organization:**

**Gulistan State University**

Defense will take place on \_\_\_\_\_ 2022 year \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 of the Institute of Bioorganic Chemistry. Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63., e-mail:shsha2@mail.ru).

The abstract of the dissertation has been distributed on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 year.  
(protocol at the register № \_\_\_\_\_ dated « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 year.)

**Sh.I.Salikhov**  
Chairman of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc., academic

**N.R.Khashimova**  
Acting scientific secretary of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc., leading researcher

**M.B.Gafurov**  
Chairman of scientific seminar under scientific council  
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of the (PhD) dissertation)

**The aim of the research work** is to create new effective complex compounds of diclofenac with high biological activity and low side effects.

**The object of the research** includes the main ligand diclofenac, additional ligands monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, ethylenediamine, and complex compounds obtained with the presence of metal ions  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ .

**The scientific novelty of the research** is as follows:

sintezed 10 new complex compounds, of which 1 organic salt, 9 metal complexes with the participation of diclofenac were obtained and their molecular and crystal structures were completely determined by modern methods;

it has been proven that in the presence of ethylenediamine or amino alcohols (mono-, -di, -triethanolamine), diclofenac cannot directly coordinate with metal ions  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ , i.e., it is located only in the outer sphere and forms isostructural complexes;

acute toxicity of mixed-ligand complexes based on diclofenac  $[\text{Zn}(\text{DEA})(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot (\text{Dicl})_2$ ,  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  compared to diclofenac reduced and acute exudative anti-inflammatory activity was found to be highly effective;

it was found that the ulcerogenic effect of the  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  complex is reduced compared to diclofenac, and the ulcerogenic effect of the  $[\text{Zn}(\text{DEA})(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot (\text{Dicl})$  complex is absent;

it was found that the mixed-ligand complex compounds  $[\text{Zn}(\text{EDA})(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ ,  $[\text{Cu}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ ,  $[\text{Ni}(\text{EDA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{Dicl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  are highly effective against bacteria *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*;

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the synthesis, crystal structure and biological activity of complex compounds of diclofenac:

the crystal structure of 10 new chemical compounds obtained was determined and entered into the database of the Cambridge Center for Crystallographic Data in England. (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>) (CCDC deposit number 2168795, 2033596, 2012849, 2012852, 2012851, 2012850..+). As a result, the chemical compounds included in the database made it possible to use the information obtained during the synthesis of such compounds in describing their structure;

crystallographic data obtained by growing single crystals of diclofenac complexes and studying their spatial and molecular structure using X-ray diffraction analysis, as well as the results obtained from a comparative study of their bioactivity were used in the fundamental project VA-FA-F7-004 "Investigation of the effect of temperature on the structure of metal complexes of biologically active compounds" to obtain new mixed-ligand coordination compounds with specific bioactivity. (Reference № 4/1255-754 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated April 10, 2023). As a result, it was

used to synthesize new metal complex compounds of diclofenac with various metal ions, which have non-steroidal anti-inflammatory, analgesic and moderate antipyretic effects, and also to determine their structure and biological activity.

**The structure and scope of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation was 138 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I часть (I бўлим, I part)**

1. Obidova N., Ziyaev M., Ashurov J., Khodjanliyazov Kh. Cytotoxicity of diclofenac and ethylenediamine complexes with Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup>. Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. – Vol.52(1). – P. 7-9. DOI: [10.24412/3453-9875-2020-52-1-7-9](https://doi.org/10.24412/3453-9875-2020-52-1-7-9).

2. Obidova N.J., Ashurov J.M., Khashimova Z.S., Khodjanliyazov K.H.U., Ibragimov<sup>1</sup> B.T. Cytotoxicity of diclofenac complexes with Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> and ethylenediamine. Uzb. Biolog. J. – 2021. – Vol.1. – P. 6-10 (03.00.00, №5).

3. Nodira Obidova., Jamshid Ashurov., Lidiya Izotova and Bakhtiyar Ibragimov. 2-Hydroxyethylammonium[2-(2,6-dichloranilino)-phenyl]acetate monohydrate. Acta Crystallographica Section E: IUCrData. – 2022. – Vol.7(4), x220441. – P. 1-3. <https://doi.org/10.1107/S2414314622004412>. (Scopus, Q3, IF-0.9)

4. Obidova N. Dj., Mahmudov L.U., Vipova N.L., Ibragimov B. T. Activity of newly obtained complex compounds based on diclofenac against acute inflammation. Bulletin of the Khorezm Academy of Sciences. – 2023. – Vol.8(1). – P. 24-28 (03.00.00, №12).

5. Obidova N.J., Ibragimov B.T., Xudoyberganov O.I. Diklofenak asosidagi kompleks birikmalarning sintezi, tuzilishi va antibakterial faolligi. Xorazm Ma'mun akademiyasi axborotnomasi. – 2023. – №8(1), 28-36 – B (03.00.00, №12).

**II часть (II бўлим, II part)**

6. Обидова Н.Ж., Гайибова С., Хонкелдиева М., Талипов С. Комплексообразование Диклофенака с катионами металлов в присутствии моно-, ди- и триэтанолamina. Сборник тезисов конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений», Ташкент. 18-20 сентября, 2018 г, С.135

7. Обидова Н.Ж., Г.А.Караматова., С.Н.Гайибова., С.А.Талипов. Исследования комплексообразования диклофенака с катионами металлов. «Инновацион ривожланиш даврида интензив ёндашув истикболлари» Халқаро анжуман, Наманган, 10-11 июль 2018 й, 215-216 – Б.

8. Обидова Н.Ж., З.С.Хашимова., Ж.М.Ашуров., Б.Т.Ибрагимов., Х.У.Ходжаниязов. Синтез и исследование цитотоксической активности металлокомплексов диклофенака. Химическая технология и техника. Материалы докладов 84-й научно-технической конференции, посвященной 90-летию юбилею БГТУ и Дню белорусской науки, Минск, 3-14 февраля 2020 г, С. 214.

9. Обидова Н.Ж., Изотова Л.Ю., Ашуров Ж.М., Жураева Р.Н., Ибрагимов Б.Т. Исследование антибиотического потенциала металлокомплексов на основе диклофенака. «XXI асп – Интеллектуал ёшлар

асри» Республика илмий ва илмий-назарий анжумани, 24 апрель 2020 йил, 110-111 Б.

10. Обидова Н.Д., Изотова Л.Ю., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б.Т. Металлокомплексы на основе диклофенака. «Аналитик кимёнинг долзарб муаммолари» VI республика илмий-амалий анжумани, Термиз 24-26 апрель, 2020 йил, 246-247 бетлар.

11. N.Obidova., Kh.Khodjaniyazov., J.Ashurov. Complexes of diclofenac and ethylenediamine with d-metals and their activity. «Комплекс бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари» республика илмий-амалий конференция, Тошкент, 14-15 сентябрь, 2021 йил, 169-170 бетлар.

12. N.Obidova., J.Ashurov., Kh.Khodjaniyazov. Anti-inflammatory activity of d-metal complexes of diclofenac and ethylenediamine. 14th Intern. Symposium on the Chem.Nat.Comp., October 7-8, 2021, Tashkent, p.26.

13. Обидова Н.Дж., Ходжаниязов Х.У., Жураева Р.Н., Ибрагимов Б.Т. Антибактериальная активность комплексов d-металлов на основе диклофенака. “Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике” Сборник материалов VI международной научно-практической конференции. Ташкент, 18 мая, 2023, С. 331.

Автореферат «Ўзбекистон биология журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади

Бичими 60x84 1/16. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.

Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 18.  
Баҳоси келишилган нархда.

«ЎзР Фанлар Академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида  
чош этилган.  
Босмахона манзили: 100170, Тошкент ш., Зиёлилар кўчаси, 13-уй.