

**BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.02/30.12. 2019.K/B.37.01 RAQAMLI ILMIY
KENGASH**

BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI

CHORIYEV ODIL IRGASHEVICH

**FAVIPIRAVIRNING YANGI SUPRAMOLEKULAR
KOMPLEKSLARI OLINISHI, TUZILISHI VA BIOLOGIK FAOLLIGI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent – 2025

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Choriyev Odil Irgashevich

Favipiravirning yangi supramolekulyar komplekslari olinishi, tuzilishi va biologik faolligi..... 3

Чориев Одил Иргашевич

Получение, структура и биологическая активность новых супрамолекулярных комплексов фавипиравира..... 21

Choriev Odil Irgashevich

Preparation, structure and biological activity of new supramolecular complexes of favipiravir 41

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ
List of published works 44

**BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.02/30.12. 2019.K/B.37.01 RAQAMLI ILMIY
KENGASH**

BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI

CHORIYEV ODIL IRGASHEVICH

**FAVIPIRAVIRNING YANGI SUPRAMOLEKULAR KOMPLEKSLARI
OLINISHI, TUZILISHI VA BIOLOGIK FAOLLIGI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent – 2025

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.1.PhD/KS05 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Bioorganik kimyo institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus va ingliz (russiya)) ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.biochem.uz) va «ZiyoNet» Axborot-ta'lim portalida (www.ziyounet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Ashkarov Jamshid Mengosrovich
kimyo fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Shomurotov Sharhat Abdug'aniyevich
kimyo fanlari doktori, katta ilmiy xodim

Yetakchi tashkilot:

Duminova Sharlo Sharipovna
kimyo fanlari doktori, professor
Toshkent farmatssevika instituti

Dissertatsiya himoyasi Bioorganik kimyo instituti huzuridagi DSc:02/30.12.2019 K/B.37/01 raqamli ilmiy kengashning 2025-yil 24 04 soat 11.30da bo'lib o'tadi. (Menzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulag'bek ko'ch., 83. Tel.: 71 262-35-40, faks (99871) 262-70-63).

Dissertatsiya bilan Bioorganik kimyo instituti Axborot-Resurs markazida tanishtirib murokka 261 raqami bilan ro'yxatga olingan). (Menzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulag'bek ko'ch., 83. Tel.: 71 262-35-40, faks (99871) 262-70-63).

Dissertatsiya avtoreferati 2025 yil 17 avgust da tarqatildi.

(2025 yil 17 avgust daqi No 1 raqamli ro'st baryomnomasi).



Sh. I. Saliev

Sh. I. Saliev

Ilmiy darajalar beruvchi

ilmiy kengash raisi, b.f.d., akademik

N.R. Kashimova

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash

ilmiy kotibasi, b.f.d., kat.i.a

M.B. Gafurov

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash

qoshiladi ilmiy seminar raisi, k.f.d., professor

Kirish (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zaruriyati. Dunyoda iqlimning o'zgarishi va ekologik vaziyatning yomonlashishi, turli xil virus, bakteriya va zamburug'larning yashashi hamda ko'payishi uchun qulay sharoit yaratmoqda. Bu zararli mikroorganizmlarning rivojlanishi oqibatida aholi o'rtasida turli xil o'tkir yuqumli kasalliklar ko'payib bormoqda. Bu holatlar olimlar va tibbiyot sohasi vakillarining zimmasiga turli xil viruslarga qarshi samarali ta'sir ko'rsata oladigan yangi dori vositalarini yaratish muhim ahamiyat kasb etadi.

Hozirgi kunda farmatsevtika sohasida viruslarga qarshi yangi dori vositalarini yaratishda iste'moldagi dorilarni modifikatsiya qilish bo'yicha keng ko'lamda ilmiy va amaliy tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada jahon farmatsevtikasida mavjud dori vositalarini modifikatsiya qilishning samarali usullarini qo'llab ma'lum dori vositalarining organik tuzi va co-kristallarini olish, biofarmatsevtik xossalari va biologik faolliklarining yaxshilash hamda sinergizm tufayli yangi biologik faolliklar namoyon qiluvchi, ishlab chiqarish arzon, kam vaqt talab etiladigan dori vositalarini yaratishga alohida e'tibor berilmoqda.

Respublikamizda mavjud dori vositalarini yangilash, import o'rnini bosuvchi yangi samarali dori vositalarini yaratish, aholini sifatli dori-darmon bilan ta'minlash borasida keng qamrovli chora-tadbirlar amalga oshirilib, yangi birikmalarning tuzilishini aniqlash va biologik faolliklarini o'rganish hamda ular asosida yangi dori vositalarini yaratish keng ko'lamli chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasining 4-yo'nalishida¹ «farmatsevtika sanoatini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarini arzon, sifatli dori vositalari bilan ta'minlanishini yaxshilash» yuzasidan muhim vazifalar belgilab berilgan. Bu borada, dori vositalarini koordinatsion birikmalar, jumladan, organik tuz, co-kristall va metallokomplekslar sintez yo'li bilan olish mumkinligini ko'rsatib berish, biologik faolliklarini tadqiq qilish hamda ular asosida yangi, oldingisiga nisbatan zararsiz va yuqori samarali dori vositalarini yaratish muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-son «O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida»gi Farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 noyabrdagi PF-5229-son «Farmatsevtika tarmog'ini boshqarish tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida» gi Farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 14 fevraldagi PQ-2640-son «Farmatsevtika tarmog'ini jadal rivojlantirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida»gi Qarori, 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son «Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida» gi Farmoni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishida olib borilgan tadqiqotlar muayyan darajada xizmat qiladi.

¹O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-son «2017-2021 yillarda O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida»gi farmoni

Tadqiqotning Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yoʻnalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining VI «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yoʻnalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning oʻrganilganlik darajasi. Hozirgi kunda dunyoning turli mamlakatlaridagi koʻplab ilmiy laboratoriyalarda pirazinkarboksamid hosilasi favipiravir (6-ftor-3-gidroksipirazin-2-karboksamid) ning faol birikmalar bilan komplekslarini sintez qilish, fazoviy tuzilishi va biologik faolligini aniqlash boʻyicha ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Jumladan, Y.Furuto (Yaponiya) va Fangyuan Shi (Xitoy) raxbarligida favipiravirning sintezi boʻyicha ilmiy tadqiqotlar olib borilgan. Favipiravirning co-kristallari va organik tuzlari sintezini Ranjit Takuria (Hindiston) hamda biologik falolligini R.S.Yesipov (Rossiya) boshchiligida oʻrganilmoqda. Kembrij kristallografik maʼlumotlar bazasining 2021 yil noyabr oyidagi 5.43 versiyasining tahliliga koʻra, favipiravirning supramolekulyar kompleks birikmalari tuzilishi 9 ta tadqiqot ishida (8 ta co-kristall va bitta organik tuz) mavjudligi aniqlandi.

Oʻzbekistonda supramolekulyar kompleks birikmalarning sintezi, tuzilishi va xossalarini aniqlash borasida akademik B.T. Ibragimov boshchiligida OʻzR FA Bioorganik kimyo institutida tashkil qilingan va samarali faoliyat koʻrsatayotgan ilmiy maktabda, k.f.d, professor J.M Ashurov guruhi tomonidan ilmiy tadqiqot ishlari olib borilmoqda. OʻzR FA Oʻsimlik moddalari kimyosi instituti professori B.Toshxodjaevning ilmiy guruhi esa co-kristallarning tuzilishi va xossalarini aniqlash boʻyicha tadqiqotlar olib bormoqdalar. Soʻnggi yillarda OʻzR FA Bioorganik kimyo institutida akademik B.T. Ibragimov va uning shogirdlari tomonidan biologik faol birikmalar ishtirokida 360 dan ortiq yangi supramolekulyar kompleks birikmalar sintez qilinib, ularning tuzilishi rentgen tuzilish tahlili (RTT) yordamida aniqlangan.

Biroq favipiravirning biofaol birikmalar bilan supramolekulyar komplekslari sintez qilish usuli ishlab chiqilgan boʻlsada, uning organik tuzli, gidratli va metall komplekslari olinmagan, faqat malum bir fizik-kimyoviy nazariy hisoblash (DFT) tadqiqotlari olib borilgan. Kompleks birikmalarni tashkil qiluvchi molekular orasidagi tasirlar va bogʻ xususiyatlarini DFT hamda Hirshfeld yuza tahlili kabi izlanishlar yetarlicha oʻrganilmagan va qoshimcha izlanishlar talab qilinadi, shuningdek, *in vitro* va *in vivo* usullarda oʻrganilgan biologik faolliklari boʻyicha malumotlar toʻliq yoritilmagan.

Dissertatsiya mavzusining dissertatsiya bajarilgan muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bogʻliqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Bioorganik kimyo institutining ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq «Maʼlum dori vositalarining biologik va biofarmatsevtik xossalarini oshirish maqsadida ularning metallar bilan komplekslari va qoʻshma kristallarini olish orqali modifikatsiya qilish» fundamental loyiha (2022-2024 yy) doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi:

Favipiravirning faol birikmalar bilan suvda yaxshi eriydigan va kam zaharli supramolekulyar kompleks birikmalarni hosil qilish va fazoviy tuzilishini hamda

yangi olingan kompleks birikmalarning biologik faolligini favipiravirga nisbatan qiyosiy aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari: Favipiravirning faol birikmalar va natriy ioni ishtirokida suvda yaxshi eriydigan va kam zaharli supramolekulyar kompleks birikmalarini hosil qilish hamda ularning monokristallarini olish;

hosil qilingan yangi supramolekulyar kompleks birikmalarning tarkibi, tuzilishi va fizik-kimyoviy xossalarini fizik tadqiqot usullari yordamida tahlil qilish;

hosil qilingan yangi supramolekulyar kompleks birikmalarning elektron tuzilishini, energetik va geometrik kattaliklarini, shuningdek, reaksiya qobiliyatini kvant-kimyoviy usullar yordamida hisoblash;

hosil qilingan yangi supramolekulyar kompleks birikmalarning biologik faolligini aniqlash.

Tadqiqotning ob'ekti asosiy ligand sifatida favipiravir hamda qo'shimcha ligand sifatida monoetanolamin, etilendiamin, trimetoprim, 2-aminobenzoy kislota, 2-amino-1-metilbenzimidazol, lamivudin va ion shaklidagi natriy moddalari olingan.

Tadqiqotning predmeti yangi sintez qilingan kompleks birikmalarning olinish usullari, molekulyar va kristall tuzilishlari, energetik va geometrik kattaliklari, reaksiya qobiliyati, shuningdek, *in vitro* va *in vivo* sharoitida sitotoksikligi, o'tkir zaharliligi va jigarga gepatotoksik ta'sirini hamda viruslarga qarshi faolligini favipiravirga nisbatan qiyosiy aniqlashdan iborat.

Tadqiqot usullari. Tadqiqot ishida kompleks birikmalarning tarkibini, tuzilishini va fizik-kimyoviy xossalarini aniqlashda RTT, TG-DSK, TG-DTA, IQ va Raman spektroskopiya usullaridan hamda elektron tuzilishi, energetik, geometrik kattaliklarini, shuningdek, reaksiya qobiliyatini aniqlashda esa kvant-kimyoviy usullar - Hirshfeld yuzasi tahlili, DFT tahlili, molekulyar doking tahlilari qo'llanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

birinchi marotaba favipiravir ishtirokida 7 ta yangi supramolekulyar kompleks birikmalar sintez qilingan, shulardan 2 ta co-kristall, 4 ta organik va 1 ta metall tuzlari olingan hamda ularning molekulyar, kristall tuzilishlari zamonaviy usullar yordamida to'liq isbotlangan;

rentgen tuzilish tahlil natijalariga ko'ra, favipiravir supramolekulyar komplekslarida deprotonlanib anion shaklda bo'lishi hamda Na^+ ioni bilan buzilgan oktaedr tuzilishda polimer tipida tuz hosil qilishi aniqlangan;

ilk bor $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$ co-kristali tarkibida favipiravirning Vero-B hujayralarida sitotoksik ta'sirining kam ekanligi aniqlangan;

ilk bor $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$ co-kristalining varuslarga qarshi yuqori faollik namoyon qilishi va favipiravirga nisbatan Sars-CoV-2 virusining ORF3a va N genlariga qarshi yuqori faollikka ega ekanligi isbotlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

Favipiravirning monoetanolamin, etilendiamin, trimetoprim, 2-aminobenzoy kislota, 2-amino-1-metilbenzimidazol, lamivudin va natriy ionlari bilan

supramolekulyar kompleks birikmalarini sintez qilishning maqbul usullari ishlab chiqilgan;

olingan 5 ta yangi supramolekulyar kompleks birikmalarning Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasida ro'yxatga olinishi natijasida, ularning molekulyar va kristall tuzilishi haqida batafsil ma'lumot olishga imkoniyat yaratildi;

favipiravirning suvda eruvchanligi faol birikmalar bilan supramolekulyar komplekslar (organik tuz, co-kristall) hosil qilish natijasida maqbullashtirilgan;

favipiravirning trimetoprim va lamivudin bilan olingan supramolekulyar komplekslarining sichqonlarda in vivo sharoitida o'tkir zaharliligi 2000 mg/kg bo'lib V– “deyarli zaharsiz” moddalar sinfiga mansubligi va jigarga gepatotoksik ta'sirining yo'qligi aniqlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi yangi kompleks birikmalarning tarkibi, tuzilishi RTT yordamida aniqlanib, ularga depozit raqami olinganligi, fizik-kimyoviy xossalari TG-DSK, TG-DTT, IQ va Raman-spektroskopiya kabi hamda biologik faolligi bioorganik kimyoning zamonaviy (farmakologik va biokimyoviy) tadqiqot usullarini qo'llash orqali isbotlandi. Tadqiqot natijalari nazariy ma'lumotlarga mos kelishi bilan tasdiqlanadi. Olingan natijalarning isboti ularning Respublika va xalqaro anjumanlardagi muhokamasi, natijalarning retsenziyalangan ilmiy nashrlarda chop etilishi bilan asoslanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki favipiravir asosida monoetanolamin, etilendiamin, trimetoprim, 2-aminobenzoy kislota, 2-amino-1-metilbenzimidazol, lamivudin va natriy ionlari bilan supramolekulyar kompleks birikmalar hosil qilish va monokristallarini olish, ichki va tashqi molekulalararo ta'sirlarni aniqlash, tuzilishdagi elektron zichlik oqimining molekula yuzasining qaysi maydonda tartiblanganligi, o'ziga xos xususiyatlarini zamonaviy rentgen tuzilish tahlili, DFT, molekulyar doking va Hirshfeld yuzasini hisoblash natijalari olinganligi bilan izoxlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundan iboratki, o'tkir zaharliligi V – “deyarli zaharsiz” moddalar sinfiga mansub, gepatotoksik ta'siri bo'lmagan va viruslarga qarshi samarali faollikka ega bo'lgan favipiravirning yangi supramolekulyar kompleks birikmalari olingan. Sars-CoV-2 va shu kabi virusli infeksiyalarga qarshi samarali dori vositalar olishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Favipiravir asosida supramolekulyar kompleks birikmalarning olinishi, tuzilishi va biologik faolligi bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

olingan 5 ta yangi kimyoviy birikmaning kristall tuzilishi aniqlanib Buyuk Britaniyadagi Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasiga kiritilgan (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>) SCDC depozit raqami; 2108797, 2108798, 2114607, 2182244, 2264550). Natijada bazaga kiritilgan kimyoviy birikmalar o'xshash birikmalarni sintez qilishda, tuzilishini tavsiflashda taqdim etilgan ma'lumotlardan foydalanish imkonini bergan;

hosil qilingan kompleks birikmalardan «Istiqbolli biologik faol birikmalarning farmako-toksikologik xususiyatlarini o‘rganish» mavzusidagi davlat byudjetidan moliyalashtirilgan fundamental loyihada kompleks birikmalarning farmako-toksikologik xususiyatlarini aniqlashda foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining 2024 yil 13-iyun 4/1255-1320-sonli ma’lumotnomasi). Natijada, viruslarga qarshi ta’sirga ega favipiravirning turli faol birikmalar bilan yangi supramolekulyar kompleks birikmalarini sintez qilish, ularning tuzilishi va biologik faolligini aniqlash imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 2 ta xalqaro va 8 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida, shuningdek, amaliy va innovatsion loyihalarning hisobotlarida muhokamadan o‘tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e’lon qilinganligi. Dissertatsiya tadqiqoti bo‘yicha jami 6 ta ilmiy ish nashr etilgan, shulardan, O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 5 ta ilmiy maqola, jumladan, 3 tasi respublika va 2 tasi xorijiy jurnallarda chop etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 139 betni tashkil etgan.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zaruriyligi asoslab berilgan, maqsad va vazifalari, tadqiqotning obekti va predmetlari ifodalangan, tadqiqotning O‘zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirish ustuvor yo‘nalishlariga muvofiqligi ko‘rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchliligi asoslangan, natijalarning nazariy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy etilishi, chop etilgan ishlar va dissertatsiyaning tuzilishi to‘g‘risida ma’lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Favipiravir asosida olingan supramolekulyar kompleks birikmalarning tuzilishi va biologik faolligi**» deb nomlangan birinchi bobida favipiravir (6-ftor-3-gidroksipirazin-2-karboksamid) ishtirokida supramolekulyar kompleks birikmalar sintezi, molekulyar va kristall tuzilishlari, fizik-kimyoviy xossalari, biologik faolligi, tibbiyotda qo‘llanilishi va dori vositasining xususiyatlari bo‘yicha adabiyotlardagi ma’lumotlar tahlil qilingan.

Dissertatsiyaning «**Favipiravirning yangi supramolekulyar kompleks birikmalarini olinishi, tuzilishi va biologik faolliklarini tadqiq etish usullari**» deb nomlangan ikkinchi bobida dissertatsiya tadqiqoti doirasida foydalanilgan asbob-uskunalar va reaktivlar tavsifi, supramolekulyar kompleks birikmalarning sintez usullari bayon qilingan hamda yangi olingan birikmalarning biologik faolliklarini tadqiq etish usullari keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Favipiravir asosida olingan supramolekulyar kompleks birikmalarning molekulyar va kristall tuzilishi hamda biologik faolliklari tahlili**» deb nomlangan uchinchi bobida favipiravirning lamivudin, 2-aminobenzoy

kislotalar bilan co-kristali va monoetanolin, etilendiamin, trimetoprim, 2-amino-1-metilbenzimidazollar bilan organik tuzi hamda natriyli polimer tipidagi tuz kompleks birikmalarining tarkibini, tuzilishini va fizik-kimyoviy xossalarni fizik tadqiqot usullarining (RTT, TG-DSK, TG-DTA, IQ va Raman spektroskopiya) tahlillari asosida sintez qilingan birikmalarning tuzilishlari taklif qilindi.

Kompleks birikmalarning elektron tuzilishi, energetik, geometrik parametrlarini, shuningdek, reaksiya qobiliyatini kvant-kimyoviy usullar Hirshfeld yuzasi, DFT va molekulyar doking tahlillari orqali aniqlandi.

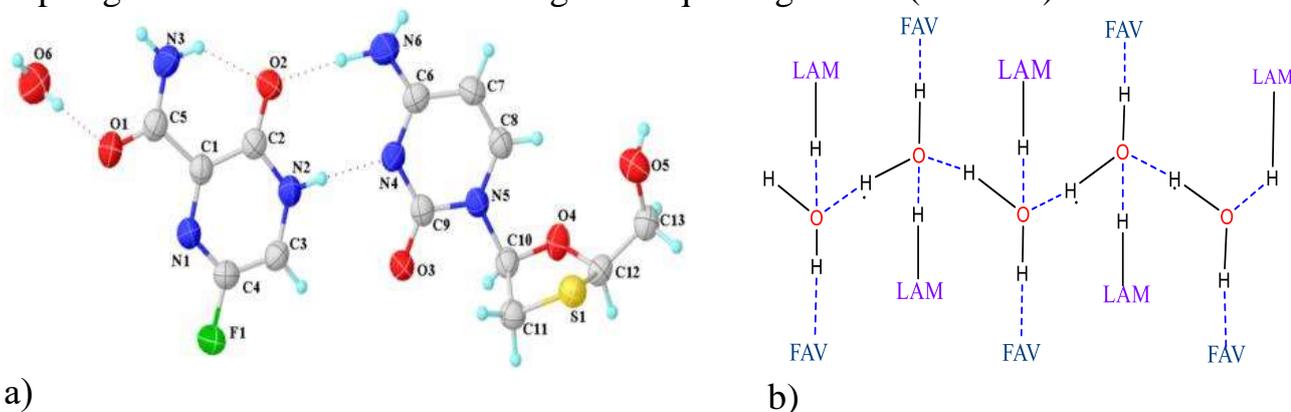
Kompleks birikmalarning in vitro usulida Vero-B hujayralarida sitotoksikligini hamda Sars-CoV-2 virusining ORF3a va N genlariga qarshi biologik faolligini, shuningdek, sichqonlarda in vivo sharoitida oʻtkir zaharligini va jigarga hepatotoksik taʼsirini favipiravirga nisbatan qiyosiy oʻrganish orqali olib borilgan tadqiqot ishlaridan olingan natijalar tahlili keltirilgan.

FAV ning LAM bilan hosil qilgan monogidrat co-kristalining kristall va molekulyar tuzilishi.

Favipiravir bilan lamivudinining 1:1 mol nisbatdagi aralashmasi etil spirtining 50% li eritmasida kristall oʻstirish uchun olib borilgan tajribada RTT uchun mos kristallar olishga erishildi. RTT natijasiga koʻra olingan monokristall 1:1 nisbatdagi FAV va LAM dan iborat monogidrat co-kristall ekanligi kuzatildi. Ushbu monogidrat co-kristall ortorombik tizimga oid ekanligi, shuningdek, $P2_12_12_1$ fazoviy guruhga mansubligi aniqlandi.

Olingan monokristall tarkibidagi FAV molekulasini keto – shaklda ekanligi kuzatildi. Tajribalar natijasiga koʻra FAV va LAM molekulari orasida N6–H6...O2 va N4–H4...N2 tipidagi vodorod bogʻlari yordamida graf-seti $R_2^2(8)$ boʻlgan 8-aʼzoli halqalarga birlashgan (1a-rasm). LAM molekulasini pirimidin halqasi uglerod atomi va 1,3-oksatiolan halqasi 2-holatida joylashgan gidroksimetil guruhi kislorod atomi hisobiga C8–H...O5 tipidagi ichki vodorod bogʻlanish kuzatildi. Bu esa oʻz navbatida 1,3-oksatiolan halqasidagi gidroksimetil guruhining muayyan holatda boʻlishini taʼminlaydi.

Kristall tuzilishda suv molekulari molekulararo oʻzaro vodorod bogʻlari orqali bogʻlanadi. Oʻz navbatida suv molekulari bilan FAV va LAM O–H...O tipidagi molekulararo vodorod bogʻlari orqali bogʻlanadi (1b-rasm).

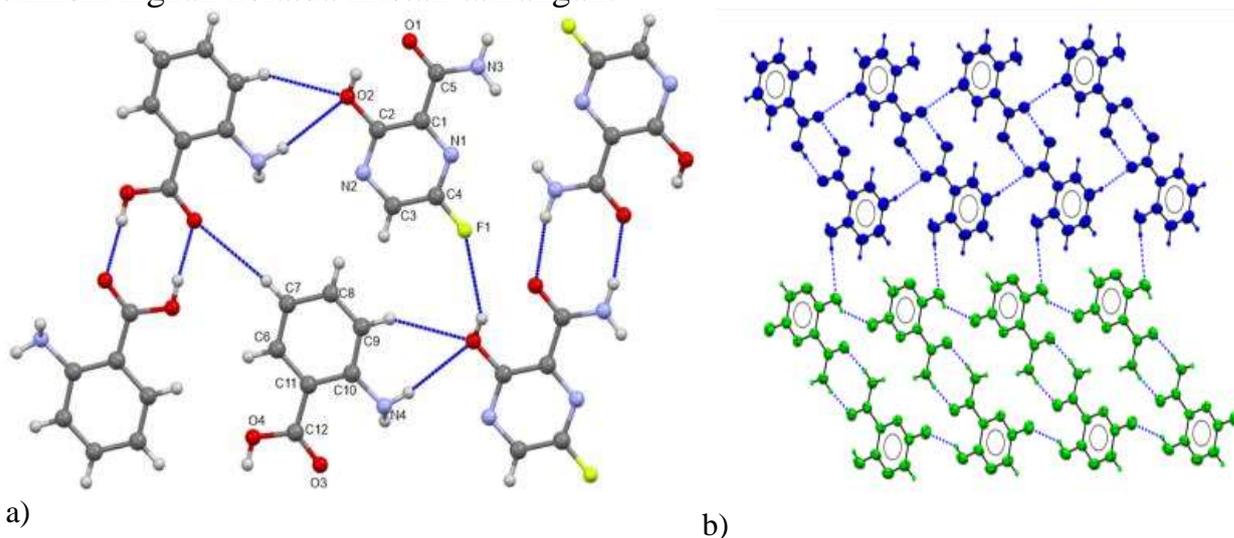


1-rasm. FAV·LAM·H₂O co-kristalining molekulyar tuzilishi; a) vodorod bogʻlari, b) suv bilan O–H...O tipidagi molekulararo vodorod bogʻlari

FAV va 2-Aminobenzoy kislota (2-ABK) co-kristalining kristall va molekulyar tuzilishi - Favipiravir va 2-aminobenzoy kislotalar 1:1 molyar nisbatlarda etanolning 50% li eritmasida oq cho'kma hosil bo'lgan va dimetilformamidda (DMFA) qayta kristallash orqali monokristall o'stirilgan, RTT natijasiga ko'ra monokristall 1:1 nisbatdagi FAV va 2-ABK dan iborat co-kristall ekanligi kuzatildi. Co-kristalning tuzilishi triklinik bo'lib, P-1 fazoviy guruhda kristallangan.

FAV·2-ABK co-kristalining tuzilishida favipiravir molekulari orasida N4-H4B...O3 tipidagi vodorod bog'lari orqali graf-seti $R_2^2(8)$ bo'lgan 8-a'zoli halqalarga birlashgan amid-amid gomosintonni va 2-ABK-2-ABK molekulari O2-H2...O3 tipida vodorod bog'lari orqali graf-seti $R_2^2(8)$ bo'lgan 8-a'zoli halqalarga birlashgan kislota-kislota gomosintonini hosil qilgan (2a-rasm).

Favipiravir molekulari O4-H4...O3 tipida ichki zaif molekulyar vodorod bog'larini hosil qilgan, FAV·ABK co-kristalining 2-ABK-2-ABK kislota-kislota gomodimerlari qo'shni FAV-FAV amid-amid gomodimerlar bilan N1-H1...O4 va O4-H4A...F1 tipida molekulararo zaif vodorod bog'lari orqali bog'langan, natijada cheksiz bir o'lchovli zanjirlar hosil bo'lgan (2b-rasm), uch o'lchovli tuzilishi zigzak holatda kristall taxlangan.

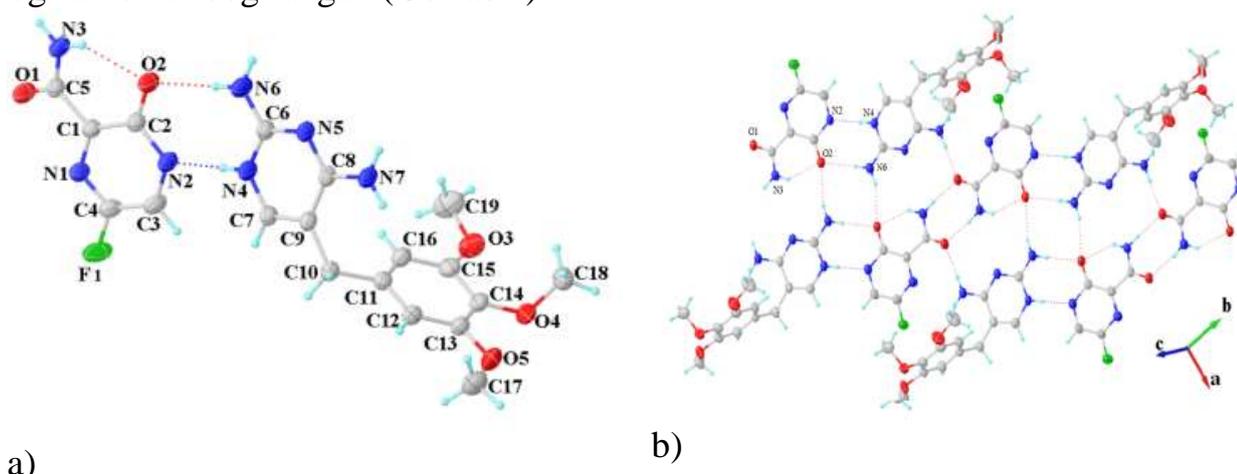


2-rasm. FAV·2-ABK co-kristalining molekulyar tuzilishi; a) vodorod bog'lari, b) cheksiz 1D tuzilishi

FAV va Trimetoprim (TMP) organik tuzning molekulyar va kristall tuzilishi- Favipiravir va trimetoprim organik tuzining monokristallari etanolning 50% li eritmasidan erituvchilarni bug'latish orqali o'stirildi. RTT natijasiga ko'ra olingan monokristall 1:1 nisbatdagi TMP^+ va FAV^- dan iborat organik tuz ekanligi kuzatildi (3a-rasm).

Favipiravir anioni trimetoprim kationi bilan N6-H6B...O2 va N4-H4...N2 orasida ichki vodorod bog'larini hosil qiladi. Ushbu qo'sh bog'lar FAV va TMP ning azotli geteroatomli aromatik halqalarini parallel tekislikda yotishini ta'minlaydi: bu azotli geteroatomli aromatik halqalar tekisligi orasidagi burchak 11.2° ga teng. FAV^- anioni qo'shni simmetriya markazi bilan bog'langan FAV^- anioni bilan 2 ta N3-H3...O1 vodorod bog'lari bilan bog'langan.

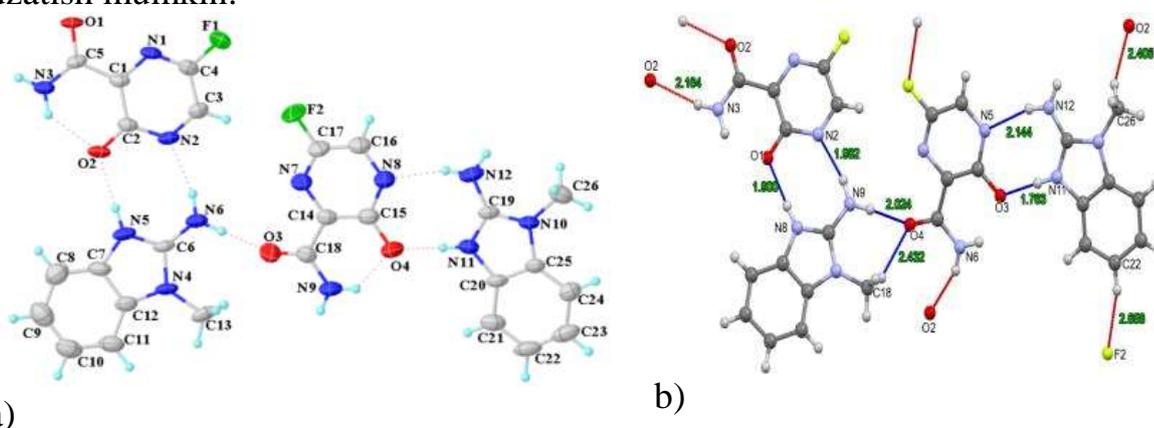
Bundan tashqari FAV⁻ anioni qo'shni TMP⁺ kationi bilan N7-H7A...O1 vodorod bog'lari bilan va boshqa TMP⁺ kationlari bilan C3-H3...O4 zaif vodorod bog'lari bilan bog'langan (3b-rasm).



3-rasm. TMP·FAV organik tuzining a) molekulyar tuzilishi, b) vodorod bog'lari

FAV va 2-amino-1-metilbenzimidazol (2-A-1MB) organik tuzining rentgen tuzilish taxlili. FAV va 2-A-1MB organik tuzining monokristallari, etanolning 50% li eritmasida olib borilgan reaksiya natijasida, hosil bo'lgan oq cho'kma dimetilformamid (DMFA) da qayta kristallash orqali o'stirildi, RTT natijasi shuni ko'rsatdiki 2-A-1MB·FAV organik tuzning monokristali 1:1 nisbatda diprotonlangan FAV va protonlangan 2-A-1MB molekulalaridan tashkil topgan (4-rasm). Molekulalar triklirik singoniya P1 fazoviy guruhda kristallangan. elementar yacheyka asimmetrik qismi to'rtta molekula – 2 ta anion xolidagi FAV⁻ molekulasini va 2 ta kation xolidagi 2-A-1MB⁺ molekulalaridan tashkil topgan.

Bunda FAV molekulasidagi gidroksil guruhidan proton 2-A-1MB molekulasining N1 azot atomiga ko'chib o'tgan. Kristalda N-H...O va N-H...N tipidagi N-bog'lar juftliklari bilan bog'langan va parallel tekisliklarda joylashgan to'rt molekuladan iborat assotsiatlarni kuzatish mumkin. Shuningdek bu tekislikka nisbatan 37° burchak ostidagi tekisliklarda yotgan, N-H...O va N-H...N tipidagi H-bog'lar juftliklari bilan bog'langan ikkita molekuladan iborat assotsiatlarni kuzatish mumkin.



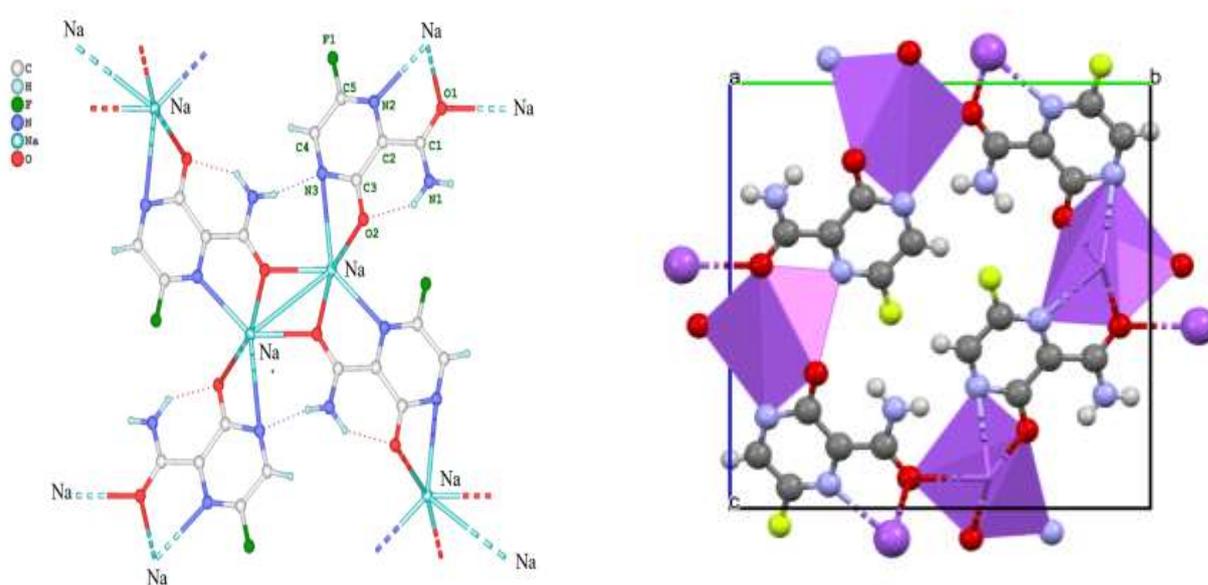
4-rasm. 2-A-1MB·FAV organik tuzining a) molekulyar tuzilishi, b) vodorod bog'lari

Favipiravirning natriyli tuzining rentgen tuzilish tahlili.

Favipiravir va diklofenakning Na li tuzi 1:1 molyar nisbatlarda olindi va etanolning 50% li eritmasida reaksiyaga kiritirildi va oq choʻkma hosil boʻldi, choʻkmani eritmadan filtrlab ajratib olindi, qolgan eritmadagi erituvchilarni bugʻlatish orqali RTT uchun mos kristallar oʻstirildi.

Bu oʻrinda tajriba natijalari favipiravir molekulasining kislotaliligi diklofenakdan yuqori boʻlishini koʻrsatdi, yaʼni u (FAV) diklofenakdan Na⁺ ionlarini tortib olishi aniqlandi. RTT natijasiga koʻra olingan monokristall 1:1 nisbatdagi NaFAV dan iborat polimer tipidagi tuz ekanligi kuzatildi. Kristalning molekulyar tuzilishi triklinik boʻlib, P2₁/c fazoviy guruhda kristallangan.

Asimmetrik birlik sifatida Na⁺ ioni 1 ta buzilgan oktaedr NaN₂O₃ birliklari orqali polimer tipida zanjirlarni hosil qiladi hamda natriy ionlari bir biriga zaif bogʻlar orqali bogʻlanib klaster hosil qilgan (5-rasm). Tajribalar natijasiga koʻra NaFAV molekulari orasida N1–H1...N2 tipidagi molekulararo vodorod bogʻlanish hamda N1–H1...O2 tipida ichki molekulyar vodorod bogʻlanish kuzatiladi (5-rasm).

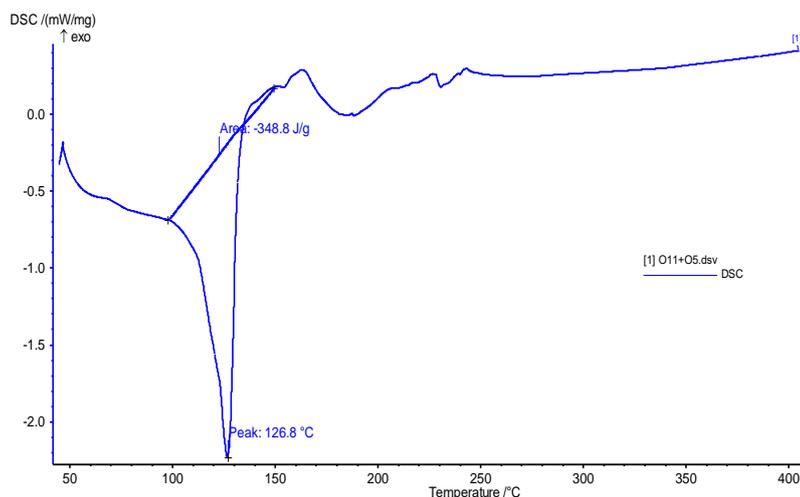


5- rasm. NaFAV tuzining polimer tipidagi uzilishi

Favipiravir komplekslarining differensial skanerlovchi kalorimetr (DSK) tahlili.

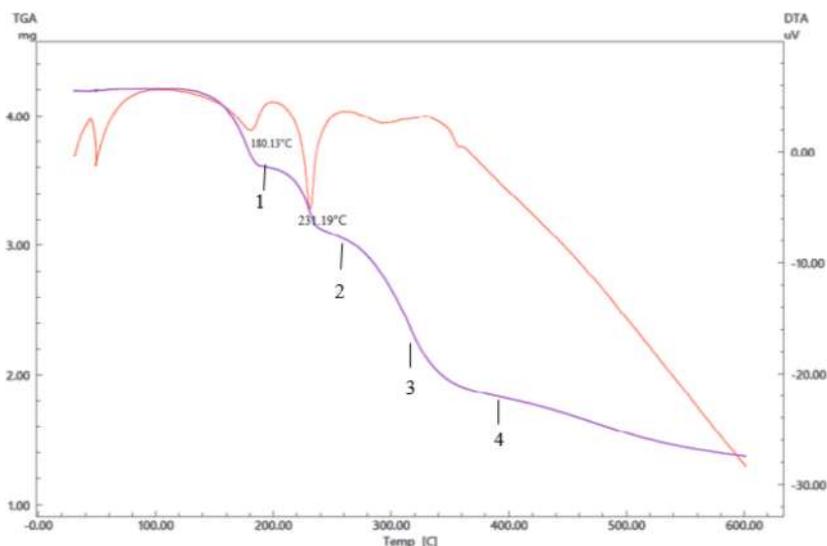
Olingan komplekslarning FAV·LAM·H₂O, FAV·2-ABK va MEA·FAV termik barqarorligini aniqlash uchun Netzsch Simultaneous Analyzer STA 409 PG qurilmasida (Germaniya) olib borildi.

FAV·LAM·H₂O co-kristalining (DSK) egri chizigʻidan koʻrinadiki (6-rasm), ushbu birikma 110°C haroratgacha barqaror. Favipiravir va lamivudin hamda suvning ajralishi bir vaqtda endotermik jarayonda ($T_{max} = 126.8^{\circ}C$ $\Delta Q = - 348.8$ J/g) sodir boʻlishi kuzatildi.



6- rasm. FAV·LAM·H₂O co-kristalining DSK tahlili

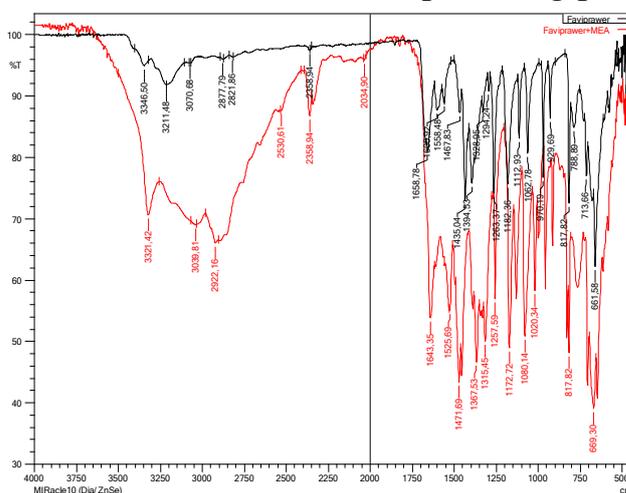
TMP·FAV organik tuzining termogravimetrik va differensial termik tahlili-TMP·FAV organik tuzining termogravimetrik va differensial termik tahlili uchun, ushbu organik tuz kristalidan 4.19 mg namuna olinib, jarayon 20-600°C gacha haroratda olib borildi (7-rasm). Sintez qilingan kompleks birikma kristalining termogravimetrik egri chizig‘i tahlili shuni ko‘rsatdiki, TG egri chizig‘i asosan 4 ta intensiv massa yo‘qotiladigan harorat oralig‘ida amalga oshadi. 1-massa kamayishi 124.06 – 185.03°C harorat oralig‘ida, 2-massa kamayishi 183.64 -224.60°C, 3-massa kamayishi 237.84 – 346.22°C, 4-massa kamayishi esa 345.42-587.80°C oraliqlarida sodir bo‘lishi kuzatildi. 1-massa kamayishida 0.573 mg, ya’ni 13.679 %, 2-massa kamayishi 0.509 mg, ya’ni 12.151%, 3-massa kamayishi 1.1763 mg, ya’ni 27.763 %, 4-massa kamayishi 0.593 mg, ya’ni 14.156 % ni tashkil etgan. Bunda kompleks kristalining asta-sekin suyuqlanib parchalanishi kuzatilib, turli xilda gazlar chiqib ketish hisobiga miqdor kamayib borgan, jarayon so‘ngida uglerod qoldiqlari qolgan. Shular bilan birgalikda DTT grafigida 180.13 hamda 231.19°C larda endotermik effekt kuzatilgan. Bu haroratlar kompleks kristallarining suyuqlanish jarayonida issiqlik yutilganligini bildiradi.



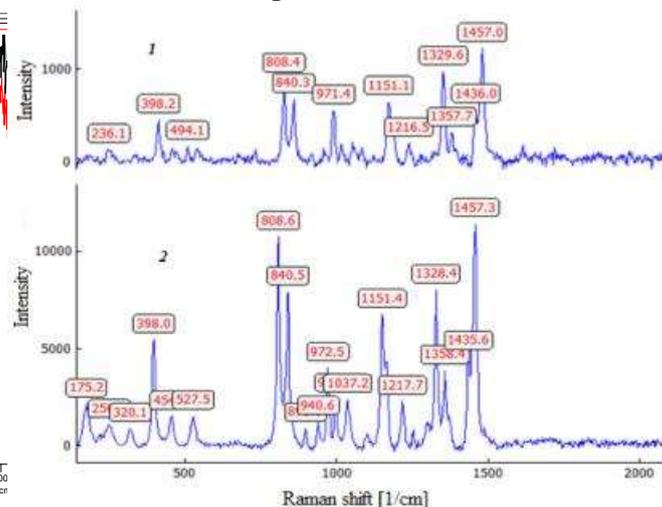
7- rasm. TMP·FAV organik tuzining TG-DT tahlili

Favipiravir komplekslarining IQ- va Raman tebranishlar spektrining tahlili- Favipiravir asosida hosil qilingan komplekslar va dastlabki birikmalarning IQ-spektrlari tahlili natijalariga ko'ra kompleks hosil bo'lish jarayonida IQ-spektrida sezilarli o'zgarishlar kuzatilishi ko'rsatdi. Masalan: FAV·LAM·H₂O, TMP·FAV, FAV·2-ABK va MEA·FAV komplekslari IQ-spektrining yuqori chastotali sohasida keng va intensiv bo'lib, yutilish sohalari ligandlarga nisbatan quyi chastotali sohaga siljigan. IQ-spektrining 2400-2800 sm⁻¹ sohadagi yutilish chiziqlari to'rtlamchi N mavjudligidan dalolat beradi. Shuningdek, favipiravirning –CO-NH₂ guruhi yutilishi chizig'i (1658 sm⁻¹) quyidagi ligandlarga nisbatan quyi chastotali sohaga masalan: monoetanolin, trimetoprim, lamivudin va 2-aminobenzoy kislotalarga nisbatan mos ravishda 15 sm⁻¹, 7 sm⁻¹, 4 sm⁻¹ va 44 sm⁻¹ siljigan (8-rasm).

Raman-spektrlar AQSh ning "Enhanced Spectro-scopy" kompaniyasi tomonidan ishlab chiqarilgan "R-532" rusumidagi Raman spektrometri yordamida qayd etildi. FAV·LAM·H₂O kompleksining Raman-spektrining ν (C-H) 2881, aromatik halqa 1457, ν (C-N) 1357-1328, ν (C-O-C asim) 1150, ν (C-O-C sim) 971, ν (C-F) 839-808 va 398 sm⁻¹ sohalaridagi chiziqlar favipiravir va lamivudin ligandlarning Raman-spektrida ham mavjud (9-rasm). FAV·LAM·H₂O co-kristalining suvda erigan holatida Raman-spektrida ligand molekulasidagi 1640 va 1610 sm⁻¹ sohalaridagi cho'qqilar kuzatilmadi. Bu cho'qqilar aromatik halqa tebranishlari bilan bog'liq –CO-NH₂ funksional guruhlarning xarakterli cho'qqilari bo'lib, kompleksda bog'lar dipol momenti (qutblanishi) ortishi bilan Raman-spektrda faol bo'lmagan holatga o'tgan. Eritmadagi kompleksning Raman-spektri kristall holatdagi Raman-spektri bilan qariyb bir xil ekanligi aniqlandi. Bu ko'rsatkichlar eritmada kompleksning parchalanib ketmasligini ko'rsatadi.



8- rasm. MEA·FAV organik tuzining IQ-spektri. 1) FAV, 2) MEA·FAV organik tuzi



9- rasm. FAV·LAM·H₂O co-kristalining Raman-spektri 1) Kristall holati, 2) Suvda eritma holati

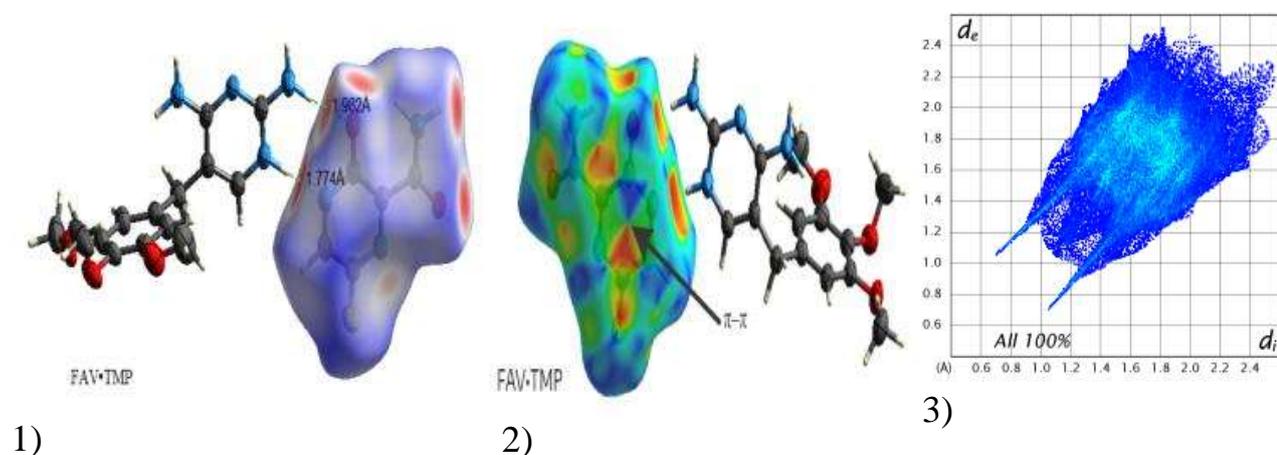
Favipiravir komplekslarining Hirshfeld yuzasi tahlili.

Komplekslarning kristall taxlanishidagi molekulararo o'zaro ta'sirlarini miqdoriy ifodalash uchun CrystalExplorer 17.5 dasturi yordamida Hirshfeld yuzasi tahlil qilindi hamda ikki o'lchovli barmoq izlari maydonlari (BIM)

hisoblandi. Hirshfeld yuzasida ta'sir hissasi kam bo'lgan nuqtalar ko'k rang bilan, ta'sir hissasi katta bo'lgan nuqtalar qizil rang bilan ko'rsatilgan.

Hirshfeld yuzasi d_{norm} bo'yicha xaritalangan holda atomlar yaqinida kutilgan och-qizil dog'lar mavjudligini ko'rsatdi, ular esa yuqorida keltirilgan N–H···O tipidagi vodorod bog'lanishlar hisobiga H···O/O···H vodorod bog'larining hissasini ortishiga olib keladi.

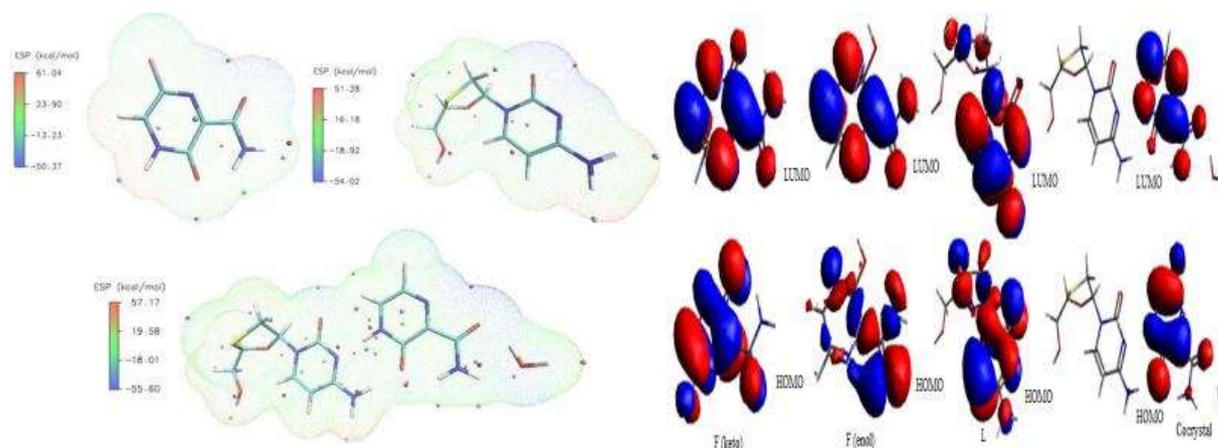
RTTda aniqlangan ma'lumotga asosan molekulada pirazin va aromatik halqalar orasida π – π yuzma-yuz ta'sirlar mavjudligi shakl ko'rsatkichlari maydoni orqali aniqlandi. Ikki o'lchamli barmoq izlari sohasi chizmalarining tahlili shuni ko'rsatdiki TMP·FAV organik tuzida H···H (36%), H···O/O···H (19.9%), H···C/C···H (14.1%), H···N/N···H (13.5%), H···F/F···H (8.9%) atomlar orasida vodorod bog'lar ko'pligi aniqlandi. Shuningdek, O···F 3.5%, C···C 2%, C···O 7.4%, C···N 2%, N···O 0.5%, C···F 0.2%, N···N 0.7% atomlar orasida ta'sirlarning hisyasi kamroq ulushni ko'rsatdi (10-rasm).



10-rasm. TMP·FAV organik tuzining Hirshfeld yuzasi tahlili. 1. d_{norm} , 2. shakl ko'rsatkichlari maydoni, 3. Ikki o'lchamli barmoq izlari sohasi

FAV·LAM·H₂O co-kristalining elektron tuzilishini va undagi kovalent bo'lmagan ta'sirlarni DFT usulida o'rganish.

Ma'lumki, keyingi yillarda kimyoviy masalalarni yechishda zichlik funksional nazariyasiga (DFT) asoslangan hisoblash usullari keng qo'llanilmoqda. Zamonaviy bazaviy to'plamlar bo'yicha DFT hisoblari bir nechta hisoblash dasturlarida (GAMESS, Firefly, Gaussian, ORCA va boshqalarda) amalga oshirilishi mumkin. Favipiravir, lamivudin va ularning co-kristalining geometriyasi B3LYP/def2-TZVP usuli bilan to'liq optimallashtirildi va ba'zi kvant-kimyoviy parametrlari hisoblab chiqildi. Co-kristall va uning asosiy komponentlari uchun ESP sirtining minimal va maksimumlari aniqlangan. Bundan tashqari, co-kristalning kovalent bo'lmagan o'zaro ta'siri MultiWFN va VMD dastur paketlari yordamida o'rganildi (11-rasm). Hisoblash natijalariga ko'ra co-kristalning yuqori band hamda quyi bo'sh molekulyar orbitallarida elektron zichlik asosan favipiravir molekulasida lokallashtirilganligini ko'rishimiz mumkin. Bu holat orbital ta'sirlashishlarda favipiravirning faol ishtirok etishi mumkunligini ko'rsatadi.



11-rasm. FAV, LAM va ularning co-kristali uchun ESP yuzasi hamda molekulyar orbital elektron zichligi

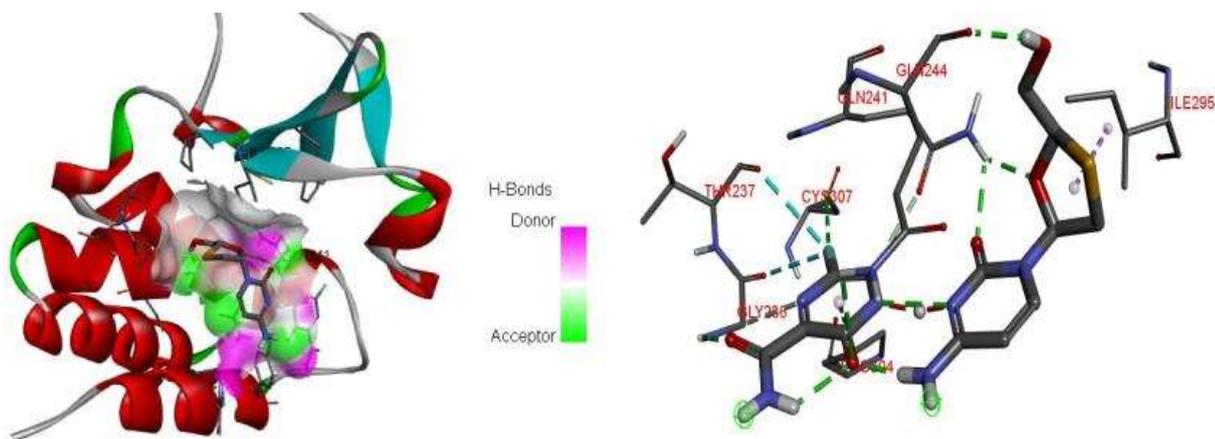
Kompleks birikmalarning ayrim virus oqsil molekulariga bog‘lanishini molekulyar doking usulida o‘rganish

Dunyo bo‘yicha molekulyar doking usullari dori vositalarini nazariy jihatdan skrining qilishda keng qo‘llanilmoqda. Molekulyar doking dasturlari (AutoDock va MOE va b.) ma‘lum bir oqsil bilan bog‘lanadigan yuz minglab birikmalar ichidan faol birikmalarni saralash imkonini beradi. Yuqoridagilarni e‘tiborga olgan holda, favipiravir, lamivudin va ularning komplekslarini SARSCoV-2 “S-spike” (toj) virusi (PDB ID: 6VXX), OITS (PDB ID:1HSG) virusi va Ebola viruslari (PDB ID: 4IBG) oqsillariga bog‘lanishlarini AutoDock dasturida o‘rganildi. Oqsillarning faol markazlari P2Rank onlayn serverida aniqlandi (12-rasm). Olib borilgan izlanishlar natijasida boshlang‘ich birikmalarning oqsillarga bog‘lanishlariga nisbatan kompleksning bog‘lanishi nisbatan yaxshi ekanligini ko‘rsatdi. Olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval

AutoDock dasturida hisoblangan ligand va FAV·LAM·H₂O kompleksining oqsil faol markazlariga bog‘lanish energiyalari (kkal/mol)

Birikmalar	oqsillar	Bog‘lanish energiyasi, kkal/mol
FAV	1HSG(OITS)	-4.49
LAM	1HSG(OITS)	-4.82
FAV·LAM·H ₂ O	1HSG(OITS)	-6.70
FAV	4IBG (Ebola)	-4.76
LAM	4IBG (Ebola)	-5.79
FAV·LAM·H ₂ O	4IBG (Ebola)	-7.16
FAV	6VXX(S-spike)	-4.85
LAM	6VXX(S-spike)	-6.74
FAV·LAM·H ₂ O	6VXX(S-spike)	-6.99



12-rasm. FAV·LAM·H₂O kompleksining Ebola virusining 4IBG oqsil faol markazida joylashishi va ayni shu oqsil aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishi

Yangi olingan kompleks birikmalarning biologik faolligini *in vitro* va *in vivo* usulda o'rganish

Favipiravir asosida olingan kompleks birikmalarning *in vitro* usulida Vero-B hujayralarida sitotoksikligini hamda SARS-CoV-2 virusining ORF3a va N genlariga qarshi biologik faolligini: O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti "Molekulyar genetika laboratoriyasi" da o'rganilgan.

Favipiravirning TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O kompleks birikmalarini *in vitro* usulida Vero-B hujayralarida sitotoksikligini favipiravirga nisbatan MTT test usulida qiyosiy o'rganilgan. Olingan natijalar 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

Favipiravir kompleks birikmalarining *in vitro* usulida Vero-B hujayralarida sitotoksik ta'sirining MTT test natijalari

Kimyoviy birikmalar	Hujayra o'sishining susayishi (%)		
	100 mkM	150 mkM	200 mkM
FAV·TMP	12.7	15.9	19.7
FAV·LAM·H ₂ O	3	7	9.8
Favipiravir	13.5	17.5	21

MTT-test natijalariga ko'ra FAV·LAM·H₂O kompleksida favipiravirga nisbatan 100 mkM, 150 mkM va 200 mkM dozalariga mos ravishda 4.5, 2.5 va 2.2 marta kam sitotoksiklikni ko'rsatgan.

Favipiravirning TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O kompleks birikmalarini *in vitro* usulida Vero-B hujayralarida SARS-CoV-2 virusining ORF3a va N genlariga qarshi biologik faolligini favipiravirga nisbatan qiyosiy o'rganilgan. Olingan natijalar 3-jadvalda keltirilgan.

3-jadval

Favipiravir komplekslarining *in vitro* usulida Vero-B hujayralarida SARS-CoV-2 virusining ORF3a va N geniga qarshi faolligining PTSR tahlil natijalari

Kimyoviy birikmalar	Virusga qarshi faolligi (%)	
	150 mkM	200 mkM
SARS-CoV-2 virusining ORF3a geni.		
Favipiravir	62.7	75
FAV·TMP	40	37
FAV·LAM·H ₂ O	20	81
SARS-CoV-2 virusining N geni.		
Favipiravir	56	73
FAV·TMP	64	52
FAV·LAM·H ₂ O	20	80

Favipiravir komplekslarining *in vitro* usulida Vero-B hujayralarida SARS-CoV-2 virusining ORF3a va N geniga qarshi faolligining PTSR tahlil natijalari ko‘ra FAV·LAM·H₂O kompleksi 200 mkM dozada 80% faollikni namoyon qilgan.

Olingan TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O kompleks birikmalari hayvonlarga oshqozon orqali kiritilganda, ushbu komplekslarning o‘tkir zaharliliği bo‘yicha ko‘rsatkichlar 4-jadvalda keltirilgan.

4-jadval

TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O komplekslari hayvonlarga oshqozon orqali kiritilganda o‘tkir zaharliliği ko‘rsatkichlari bo‘yicha olingan natijalar

Kompleks nomi	Hayvon turi, jinsi, kiritish usuli	Tana vazni, g	Doza, mg/kg	Guruhdagi hayvonlar soni/o‘lgan hayvonlar soni	LD ₅₀ , mg/kg
TMP·FAV	Sichqon, erkak, oshqozon orqali	20±2,0	2000	5/0	>2000
FAV·LAM·H ₂ O	Sichqon, erkak, oshqozon orqali	20±2,0	2000	5/0	>2000

TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O komplekslari hayvonlarga oshqozon orqali 2000 mg/kg kiritilganda butun tajriba davomida hayvonlarning o‘limi qayd etilmadi. Olingan natijalar asosida TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O komplekslarining o‘rtacha o‘lim dozasi LD₅₀>2000 mg/kg ekanligi va Iqtisodiy hamkorlik va taraqqiyot tashkiloti tomonidan qabul qilingan klassifikatsiya bo‘yicha komplekslar kimyoviy moddalarning V– “deyarli zaharsiz” moddalar sinfiga mansubligi aniqlandi.

Keyingi tadqiqotlarda favipiravir va uning TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O supramolekulyar komplekslarining jigarga hepatotoksik ta’siri baholandi. Qondagi AST, ALT va IF jigar fermentlari faolligining ortishi, asosan, yallig‘lanish

jarayonlari (virusli shikastlanish, toksinlar, travma, oksidlovchi stress) tufayli jigar, o‘t yo‘llari hujayralarining yaxlitligi (sitoliz) buzilganligini ko‘rsatadi (sitolitik sindrom). Olingan natijalar 5-jadvalda keltirilgan.

5-jadval

Sichqonlarning qon zardobi biokimyoviy ko‘rsatkichlari ($M \pm m$, n=5)

Guruhlar	ACT, U/l	ALT, U/l	ИФ, U/l
Nazorat	117,3 ± 11,7	51,8±1,6	117,1 ± 12,3
TMP·FAV, 20 mg/kg	111,6 ± 9,6	49,7 ± 0,7	114,1 ± 9,5
FAV·LAM·H ₂ O, 20 mg/kg	112,2 ± 10,3	49,2 ± 0,7	112,5 ± 9,4
FAV, 20 mg/kg	110,9 ± 9,5	48,98 ± 1,4	112,8 ± 10,4

Izoh.*P<0.05 Nazoratga nisbatan.

Jadvalda keltirilgan natijalar tahliliga ko‘ra, hayvonlarga 5 kun davomida TMP·FAV, FAV·LAM·H₂O komplekslari 20 mg/kg, FAV moddasi 20 mg/kg dozalarda kiritilganda AST, ALT, va IF ko‘rsatkichlari bo‘yicha nazorat guruhi hayvonlarinikiga nisbatan statistik ishonarli farqlarga erishilmadi (p>0,05).

Shunday qilib, favipiravir terapevtik dozada sichqonlar oshqozoniga 5 kun (klinik tadqiqotlarda tavsiya etilgan muddat) davomida kiritilganda, shuningdek uning komplekslari 20 mg/kg dozada aynan shu muddatda kiritilganda, jigar hujayralari va o‘t yo‘llari yaxlitligining buzilishiga olib kelmadi, ya‘ni gepatotoksik xususiyatlari yo‘qligi aniqlandi.

Xulosalar

1. Favipiravir asosida 7 ta yangi supramolekulyar kompleks birikmalar hosil qilindi, ularning molekulyar va kristall tuzilishlari zamonaviy usullar (RTT) yordamida to‘liq aniqlandi hamda Kembrij kristallografik ma’lumotlar bazasiga depozit qilindi;

2. Rentgen tuzilish tahlil natijalariga ko‘ra, favipiravir supramolekulyar komplekslarida deprotonlanib anion shaklda bo‘lishi hamda Na⁺ ion bilan buzilgan oktaedr tuzilishda polimer tipida tuz hosil qilishi aniqlandi;

3. FAV·LAM·H₂O co-kristalining favipiravirga nisbatan Vero-B hujayralariga 100 mkM, 150 mkM va 200 mkM dozalarda mos ravishda 4.5, 2.5 va 2.2 marta kam sitotoksik ta’sir ko‘rsatishi aniqlandi;

4. FAV·LAM·H₂O co-kristalining favipiravirga nisbatan Sars-CoV-2 virusining ORF3a va N genlariga qarshi yuqori faollikka (200 mkM dozada 80%) ega ekanligi aniqlandi;

5. TMP·FAV va FAV·LAM·H₂O supramolekulyar kompleks birikmalarining o‘tkir zaharliligini favipiravirga nisbatan qiyosiy o‘rganish natijasida ushbu moddalar V– “deyarli zaharsiz” moddalar sinfiga mansub ekanligi va gepatotoksik xususiyatlari yo‘qligi aniqlandi.

6. FAV·LAM·H₂O co-kristali yuqori samaradorlik, past toksiklik va gepatotoksik xususiyatlarga ega emasligi tufayli COVID-19 va shu kabi virusli infeksiyalarga qarshi istiqbolli terapevtik vosita hisoblanadi. Uni klinik tadqiqotlarga joriy etish yangi avlod dori vositalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

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

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ЧОРИЕВ ОДИЛ ИРГАШЕВИЧ

**ПОЛУЧЕНИЕ, СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ФАВИПИРАВИРА**

02.00.10 – Биоорганическая химия

**ДОКТОР ФИЛОСОФИИ ПО ХИМИИ (PhD)
АННОТАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ.**

Ташкент–2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером № В2022.2.PhD/K505

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Аннотация диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета www.bioschem.uz и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель: Ашуров Жамшад Мингпорович
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: Шомуротов Шавкат Абдуганиевич
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Дамилова Шахло Шариповна
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «24» 04 2025 года в 10:30 часов на заседании научного совета DSc.02/30.12.2019-К/В.37.01 при институте биоорганической химии (Адрес: 100125, Ташкент г., Мирзо Улугбек ул., 83. Тел.: 71 262-35-40, факс (99871) 262-70-63).

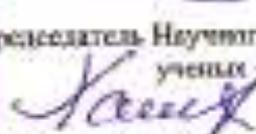
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрирован № 268) (Адрес: 100125, Ташкент г., Мирзо Улугбек ул., 83. Тел.: 71 262-35-40, факс (99871) 262-70-63).

Аннотация диссертации размещена «17» 04 2025 года.

(реестр протокола рассылки № 1 от «17» апрель 2025 года)




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


Н.Р. Хаймова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., в.п.о


М.Б. Гафуров
Председатель Научного совета при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Изменение климата и ухудшение экологической ситуации в мире создают благоприятные условия для жизни и размножения различных вирусов, бактерий и грибов. В результате развития этих вредных микроорганизмов среди населения увеличивается количество различных острых инфекционных заболеваний. Эти обстоятельства обязывают ученых и представителей медицинской сферы создавать новые лекарственные средства, способные эффективно воздействовать на различные вирусы.

В настоящее время в фармацевтической отрасли проводятся широкомасштабные научные и практические исследования по модификации лекарственных средств при создании новых противовирусных препаратов. В связи с этим в мировой фармацевтике особое внимание уделяется получению органических солей и сокристаллов известных лекарственных средств с использованием эффективных методов модификации лекарственных средств, улучшению биофармацевтических свойств и биологической активности, а также созданию дешевых, малозатратных лекарственных средств, проявляющих новую биологическую активность за счет синергизма.

В нашей республике осуществляются широкомасштабные мероприятия по обновлению существующих лекарственных средств, созданию новых эффективных импортозамещающих препаратов, обеспечению населения качественными лекарствами, определению структуры новых соединений и изучению их биологической активности, а также разработке новых лекарственных средств на их основе. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан обозначены важные задачи по "дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами." В связи с этим необходимо показать возможность получения лекарственных средств путем синтеза координационных соединений, в том числе органических солей, сокристаллов и металлокомплексов, исследовать их биологическую активность и создать на их основе новые, более безопасные и высокоэффективные лекарственные препараты.

Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № ПФ-5229 Президента Республики Узбекистан от ноября 7, 2017» Указ Президента Республики Узбекистан № PQ-2640 от 14 февраля 2018 года «О мерах по коренному совершенствованию системы управления аптечной сетью» «Дополнительные меры по опережающему развитию аптечной сети» о Решение, Постановление № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития нового Узбекистана» и другие нормативно-правовые документы, связанные с данной деятельностью, в определенной степени служат данным диссертационным исследованием, проведенным в работе.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Данное исследование выполнено в соответствии с VI «Медицина и фармакология» приоритетами развития республиканской науки и техники.

Уровень изученности проблемы- В настоящее время во многих научных лабораториях разных стран мира проводятся научные исследования по синтезу комплексов производного пирозинкарбоксамидов фавипиравира (6-фтор-3-гидрокси-пирозин-2-карбоксамид) с активными соединениями, определению его пространственной структуры и биологической активности. В частности, под руководством Y. Furuto (Япония) и Fangyuan Shi (Китай) были проведены научные исследования по синтезу фавипиравира. Синтез со-кристаллов и органических солей фавипиравира изучается Ранжитом Такурией (Индия), а биологическая активность - Р.С.Есиповым (Россия). Согласно анализу версии 5.43 Кембриджской кристаллографической базы данных за ноябрь 2021 года, структура супрамолекулярных комплексных соединений фавипиравира была обнаружена в 9 исследовательских работах (8 со-кристаллов и 1 органическая соль).

По вопросу синтеза, строения и свойств супрамолекулярных комплексных соединений в Узбекистане академик Б. Т. Ибрагимов внес значительный вклад. Научно-исследовательскую работу также активно ведет группа профессора Ж. М. Ашурова, а научная группа под руководством профессора Б. Тошходжаева из Института химии растительных веществ проводит исследования, направленные на определение структуры и свойств сокристаллов. В последние годы академик Б. Т. Ибрагимов и его ученики синтезировали более 360 новых супрамолекулярных комплексных соединений с биологически активными компонентами, структура которых была изучена с помощью рентгеноструктурного анализа (РТТ).

Однако, хотя был разработан метод синтеза супрамолекулярных комплексов фавипиравира с биоактивными соединениями, его органические солевые, гидратные и металлические комплексы не были получены, были проведены только определенные физико-химические теоретические расчетные (ДФТ) исследования. Такие исследования, как DFT и анализ поверхности Хиршфельда эффектов и свойств связи между молекулами, составляющими сложные соединения, недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований, а также данные о биологической активности, изученные методами *in vitro* и *in vivo*, не были полностью изучены.

Связь исследования с научными планами высшего или научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментальных проектов научно-исследовательского плана Института биоорганической химии «Модификация некоторых лекарственных средств путем получения их комплексов и сокристаллов с целью повышения биологических и биофармацевтических свойств некоторых лекарственных средств» (2022-2024).

Цель исследования: Цель исследования заключается в получении и определении пространственной структуры хорошо растворимых в воде и малотоксичных супрамолекулярных комплексных соединений фавипиравира с активными соединениями, а также в сравнительном определении биологической активности вновь полученных комплексных соединений по отношению к фавипиравirusу.

Задачи исследования: Получение водорастворимых и малотоксичных супрамолекулярных комплексных соединений фавипиравира в присутствии активных соединений и иона натрия, а также получение их монокристаллов.

- анализ состава, строения и физико-химических свойств новых супрамолекулярных комплексных соединений с использованием физических методов исследования;

- расчет электронного строения, энергетических и геометрических параметров, а также реакционной способности вновь полученных супрамолекулярных комплексных соединений с применением квантово-химических методов;

- определение биологической активности вновь полученных супрамолекулярных комплексных соединений.

Фавипиравир используется в качестве основного лиганда объекта исследования, в то время как в качестве дополнительных лигандов взяты моноэтаноламин, этилендиамин, триметоприм, 2-аминобензойная кислота, 2-амино-1-метилбензимидазол, ламивудин и ионы натрия.

Предметом исследования являются методы получения, молекулярная и кристаллическая структура, энергетические и геометрические параметры, реакционная способность, цитотоксичность, острая токсичность и гепатотоксичность вновь полученных комплексных соединений *in vitro* и *in vivo*, а также их противовирусная активность в сравнении с фавипиравиром.

Методы исследования. В исследовательской работе для определения состава, строения и физико-химических свойств комплексных соединений используются методы рентгеноструктурного анализа (РТТ), термогравиметрии (ТГ-ДСК и ТГ-ДТА), инфракрасной (ИК) и рамановской спектроскопии. Для изучения электронного строения, энергетики, геометрических параметров и реакционной способности применяются квантово-химические методы, включая анализ поверхности Хиршфельда, методы теории функционала плотности (DFT) и анализ молекулярного докинга.

Научная новизна исследования заключается в следующем: Автором впервые синтезированы 7 новых супрамолекулярных комплексных соединений с участием фавипиравира, включая 2 сокристалла, 4 органических соединения и 1 соль металла. Молекулярная и кристаллическая структуры этих соединений были полностью определены с использованием современных методов анализа.

- по результатам рентгеноструктурного анализа установлено, что фавипиравир в супрамолекулярных комплексах подвергается

депротонированию, переходя в анионную форму, и образует соль полимерного типа с октаэдрической структурой, которая стабилизируется ионом Na^+ .

- впервые выявлено, что сокристалл $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$ оказывает меньшее цитотоксическое воздействие на клетки Vero-B по сравнению с самим фавипиравиром.

- также впервые установлено, что сокристалл $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$ обладает более высокой активностью в отношении генов ORF3a и N вируса Sars-CoV-2, чем фавипиравир, что демонстрирует его потенциал как более эффективного противовирусного агента.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

- разработаны и рекомендованы оптимальные методы получения супрамолекулярных комплексных соединений фавипиравира с различными активными соединениями, включая моноэтаноламин, этилендиамин, триметоприм, 2-аминобензойную кислоту, 2-амино-1-метилбензимидазол, ламивудин и ионы натрия;

- в результате регистрации 5 новых супрамолекулярных комплексных соединений в Кембриджской кристаллографической базе данных была получена детализированная информация об их молекулярной и кристаллической структуре, что способствует более глубокому пониманию их свойств; впоследствии эта информация может служить надежным источником для использования в молекулярном докинге и динамическом моделировании;

- улучшена водорастворимость фавипиравира путем формирования супрамолекулярных комплексов, таких как органические соли и сокристаллы, с активными соединениями;

- определено, что острая токсичность супрамолекулярных комплексов фавипиравира с триметопримом и ламивудином на мышах *in vivo* составляет 2000 мг/кг, что относит эти соединения к классу «практически нетоксичных» веществ, при этом отсутствует гепатотоксическое воздействие на печень.

Достоверность результатов исследований основана на том, что с помощью РТТ определен состав и строение новых комплексных соединений и присвоен им номер месторождения, их физико-химические свойства, такие как ТГ-ДСК, ТГ-ДТТ, ИК и КР. спектроскопии, а их биологическая активность основана на современных (фармакологических и биохимических) методах исследования биоорганической химии. Результаты исследования подтверждены их соответствием теоретическим данным. Доказательство полученных результатов основано на их обсуждении на национальных и международных конференциях, публикации результатов в рецензируемых научных изданиях. Выводы были сделаны на основе анализа результатов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в получении супрамолекулярных комплексных соединений и их монокристаллов на основе фавипиравира с моноэтаноламином, этилендиамином, триметопримом, 2-аминобензойной кислотой, 2-амино-1-метилбензимидазолом, ламивудином и ионами натрия, определении внутренних и внешних межмолекулярных взаимодействий, выявлении упорядоченности потока электронной плотности в структуре и на поверхности молекулы, а также в получении результатов современного рентгеноструктурного анализа, DFT, молекулярного докинга и расчета поверхности Хиршфельда, характеризующих специфические свойства этих соединений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что получены новые супрамолекулярные комплексные соединения фавипиравира, обладающие острой токсичностью В - класса "практически нетоксичных" веществ, не обладающие гепатотоксическим действием и обладающие эффективной противовирусной активностью. Он служит для получения и использования эффективных лекарственных средств против вирусных инфекций, таких как SARS-CoV-2 и другие.

Внедрение результатов исследований.

На основании полученных научных результатов по получению, строению и биологической активности супрамолекулярных комплексных соединений на основе фавипиравира достигнуты следующие результаты:

определена кристаллическая структура пяти новых химических соединений, которые включены в Кембриджскую кристаллографическую базу данных Великобритании (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>) депозитный номер SCDC; 2108797, 2108798, 2114607, 2182244, 2264550). В результате химических соединений, включенные в базу, позволили использовать представленные данные при синтезе аналогичных соединений, описании их структуры;

полученные комплексные соединения были использованы при определении фармако-токсикологических свойств комплексных соединений в рамках фундаментального проекта на тему "Изучение фармако-токсикологических свойств перспективных биологически активных соединений," финансируемого из государственного бюджета в соответствии с планом научно-исследовательских работ института Биоорганической химии (справка Академии наук Республики Узбекистан No 4/1255-1320 от 13 июня 2024 года). В результате были использованы для синтеза новых супрамолекулярных комплексных соединений фавипиравира с различными активными соединениями, обладающих противовирусным действием, определения их строения и биологической активности.

Утверждение результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 2 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях, а также в докладах практических и инновационных проектов.

Публикация результатов исследования. По диссертационным исследованиям опубликовано 6 научных работ, из них 5 научных статей опубликовано в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 3 в республике. и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Состав диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составил 139 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во вводной части обосновывается актуальность и необходимость темы диссертации, выражаются цели и задачи, объект и предметы исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники в республике. Узбекистана показана научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость результатов, внедрение результатов исследования на практику. представлены опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Структура и биологическая активность супрамолекулярных комплексных соединений, полученных на основе фавипиравира»**, описан синтез комплексных соединений с участием фавипиравира (6-фтор-3-гидроксипиразин-2-карбоксамид), молекулярные и кристаллические структуры, физико-химические свойства, биологическая активность, в медицине проанализирована литературная информация о применении и свойствах препарата.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Методы получения новых супрамолекулярных комплексных соединений фавипиравира, исследования их структуры и биологической активности»**, описаны оборудование и реагенты, использованные в диссертационных исследованиях, описаны методы синтеза комплексных соединений, а также методы исследования биологической активности вновь полученных соединений.

В третьей главе диссертации под названием **«Анализ молекулярно-кристаллической структуры и биологической активности супрамолекулярных комплексных соединений на основе фавипиравира»** сокристалл фавипиравира с ламивудином, 2-аминобензойной кислотой и органической солью с моноэтаноламином, этилендиамином, триметопримом, На основе анализа состава, строения и физико-химических свойств комплексных соединений натриевого полимерного типа солей физическими методами исследования (РТТ, ТГ-ДСК, ТГ- ДТА, ИК и рамановская спектроскопия). Электронная структура, энергетические, геометрические

параметры, а также реакционная способность комплексных соединений определены квантово-химическими методами поверхностного анализа Хиршфельда, DFT и молекулярного докинг-анализа. Из научных исследований, проведенных путем сравнения цитотоксичности комплексных соединений в клетках Vero-B *in vitro* и биологической активности в отношении генов ORF3a и N вируса Sars-CoV-2, а также их острой токсичности и гепатотоксического действия на печень мышей *in vivo* в сравнении с фавипиравиром представлен анализ полученных результатов.

Кристаллическая и молекулярная структура сокристалла моногидрата ФАВ с ЛАМ.

Кристаллы, пригодные для РТТ, были получены в эксперименте по выращиванию кристаллов в мольном соотношении фавипиравира и ламивудина 1:1 в 50% растворе этилового спирта. По результатам РТТ отмечено, что полученный монокристалл представляет собой сокристалл моногидрата, состоящий из ФАВ и ЛАМ в соотношении 1:1. Было обнаружено, что этот сокристалл моногидрата принадлежит ромбической системе, а также пространственной группе $P2_12_12_1$. Обнаружено, что молекула ФАВ в полученном монокристалле находится в кето-форме. По результатам экспериментов молекулы FAV и LAM соединяются с 8-членными кольцами с набором графов $R_2^2(8)$ с помощью водородных связей N6–H6...O2 и N4–H4...N2 (рис. 1а). Обнаружена внутренняя водородная связь типа C8–H...O5, обусловленная атомом углерода пиримидинового кольца молекулы ЛАМ и атомом кислорода гидроксиметильной группы, расположенным в положении 2 1,3-оксатиоланового кольца. Это, в свою очередь, обеспечивает нахождение гидроксиметильной группы в кольце 1,3-оксатиолана в определенном положении. В кристаллической структуре молекулы воды связаны межмолекулярными водородными связями. В свою очередь ФАВ и ЛАМ соединяются с молекулами воды посредством межмолекулярных водородных связей типа O–H...O (рис. 1б).

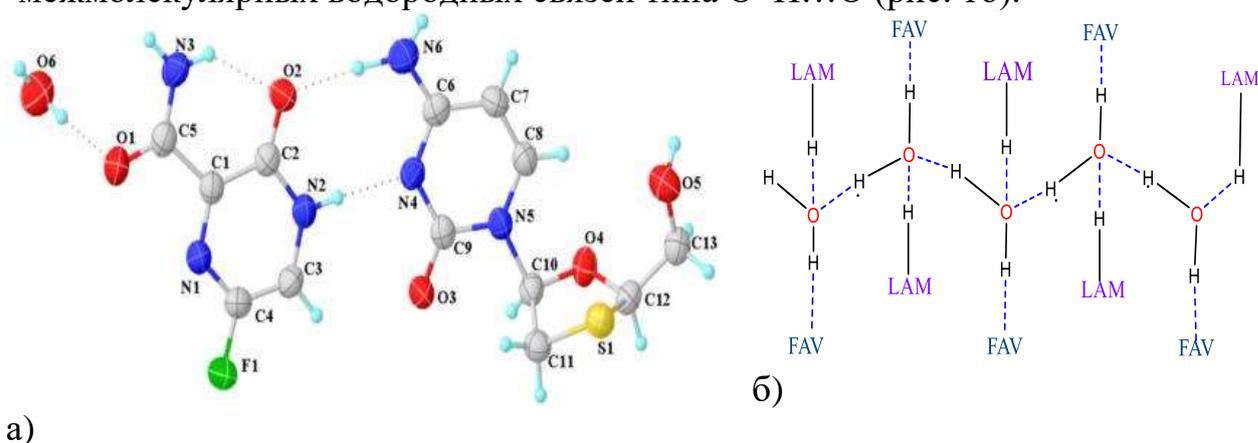


Рисунок 1. Молекулярная структура сокристалла FAV·LAM·H₂O; а) водородные связи, б) межмолекулярные водородные связи O–H...O с водой

Кристаллическая и молекулярная структура сокристалла ФАВ и 2-аминобензойной кислоты (2-АБК)-Фавипиравир и 2-аминобензойные кислоты в мольном соотношении 1:1 в 50% растворе этанола образовывали

белый осадок, и методом перекристаллизации из диметилформаида (ДМФА) выращивали монокристалл, по результату РТТ монокристалл составлял 1:1. FAV и Было замечено, что сокристалл состоит из 2-АВК. Со-кристалл имеет триклинную структуру и кристаллизуется в пространственной группе P-1. В структуре со-кристалла FAV·2-АВК присутствует амид-амидный гомосинтон и 2-АВК-2АВК, соединенный с 8-членными кольцами с графом $R_2^2(8)$ через водород типа N4-H4B...O3. связи между молекулами фавипиравира -2-АВК образовывали кислотно-кислотный гомосинтон, соединенный с 8-членными кольцами с графом $R_2^2(8)$ посредством водородных связей типа O2-H2...O3 (рис. 2а). Молекула фавипиравира образует внутренние слабые молекулярные водородные связи типа O4-H4...O3, кислотно-кислотные гомодимеры 2-АВК-2-АВК сокристалла FAV·АВК с соседними амид-амидными гомодимерами FAV-FAV N1-H1...O4 и O4-H4A...F1 соединяются слабыми межмолекулярными типами водородными связями, в результате чего образуются бесконечные одномерные цепочки (рис. 2б), трехмерная структура в зигзагообразном состоянии кристалла с шипами.

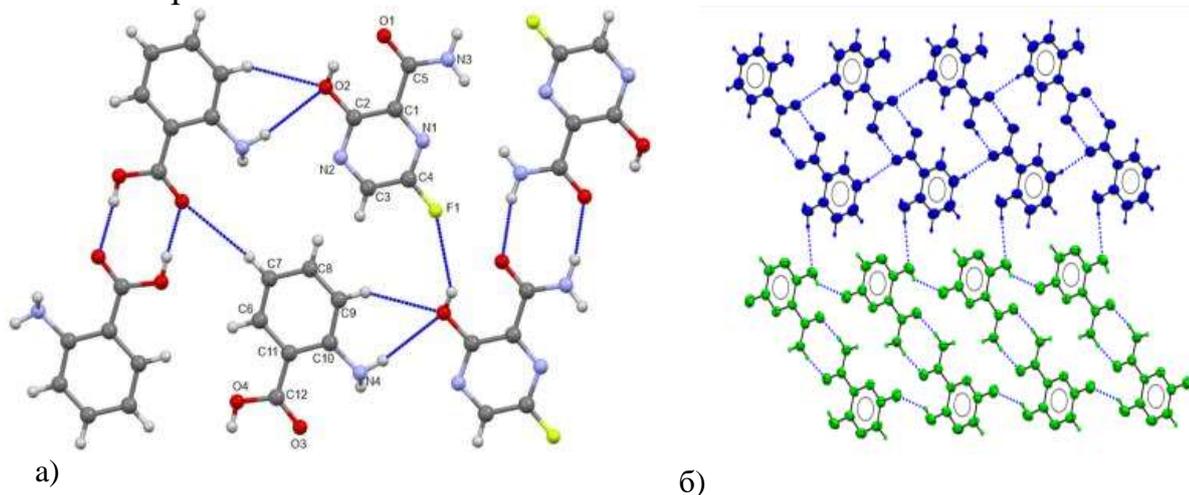


Рисунок 2. Молекулярная структура сокристалла FAV·2-АВК; а) водородные связи. б) бесконечная одномерная структура вдоль оси а

Молекулярная и кристаллическая структура органических солей ФАВ и триметоприма (ТМП)- Монокристаллы органической соли фавипиравира и триметоприма выращивали выпариванием растворителей из 50% раствора этанола. По результатам РТТ отмечено, что полученный монокристалл представляет собой органическую соль, состоящую из ТМП⁺ и ФАВ⁻ в соотношении 1:1 (рис. 3а). Анион фавипиравира образует внутренние водородные связи между N6-H6B...O2 и N4-H4...N2 с катионом триметоприма. Эти двойные связи обеспечивают расположение ароматических колец гетероатомов азота ФАВ и ТМП в параллельной плоскости: угол между плоскостями этих ароматических колец гетероатомов азота составляет 11.2°. Анион ФАВ⁻ связан с соседним центром симметрии двумя водородными связями N3-H3...O1 с анионом ФАВ⁻. Кроме того, анион ФАВ⁻ связан с соседним катионом ТМП⁺ водородными связями N7-H7A...O1,

а с другими катионами ТМП⁺ - слабыми водородными связями C3-N3...O4 (рис. 3б).

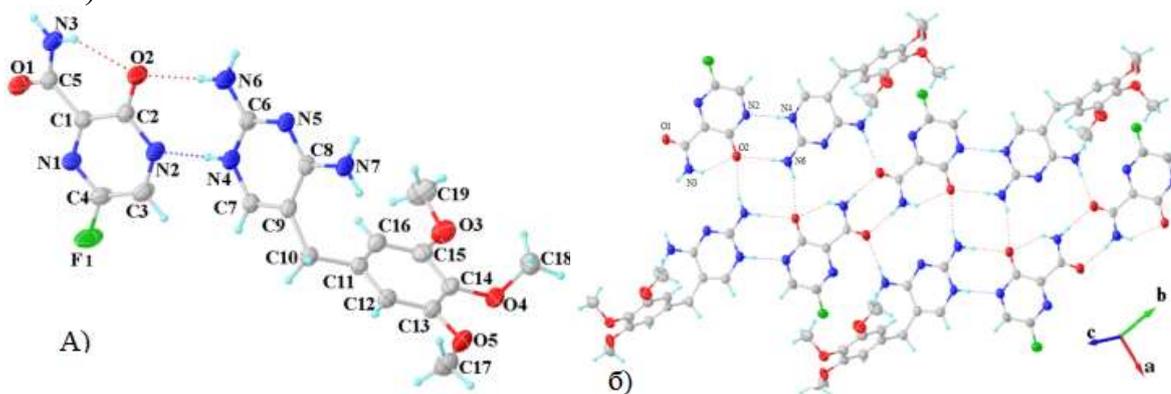


Рисунок 3. Органической соли ТМП·ФАВ а) молекулярная структура, б) водородные связи

Рентгеноструктурный анализ ФАВ и органической соли 2-амино-1-метилбензимидазола (2-А-1МВ)-Монокристаллы органической соли ФАВ и 2-А-1МВ были выращены перекристаллизацией из диметилформамида (ДМФА) в виде белого осадка, образующегося в результате реакции в 50% растворе этанола, результат РТТ показал, что органическая соль 2-А-1МВ·ФАВ является одиночной. Кристалл состоит из депротонированных молекул ФАВ и протонированных молекул 2-А-1МВ в соотношении 1:1 (рис. 4). Молекулы кристаллизуются в пространственной группе триклинной сингонии P1. Асимметричная часть элементарной клетки состоит из четырех молекул - 2 молекул ФАВ⁻ в анионных клетках и 2-А-1МВ⁺ молекул в 2 катионных ячейках.

При этом протон гидроксильной группы молекулы ФАВ перешел на атом азота N1 молекулы 2-А-1МВ. В кристалле можно наблюдать ассоциаты, состоящие из четырех молекул, соединенных парами N-связей типа N-H...O и N-H...N и расположенных в параллельных плоскостях (рис. 4б). Также можно наблюдать ассоциаты, состоящие из двух молекул, лежащих в плоскостях под углом 37° относительно этой плоскости, соединенных парами N-связей типа N-H...O и N-H...N.

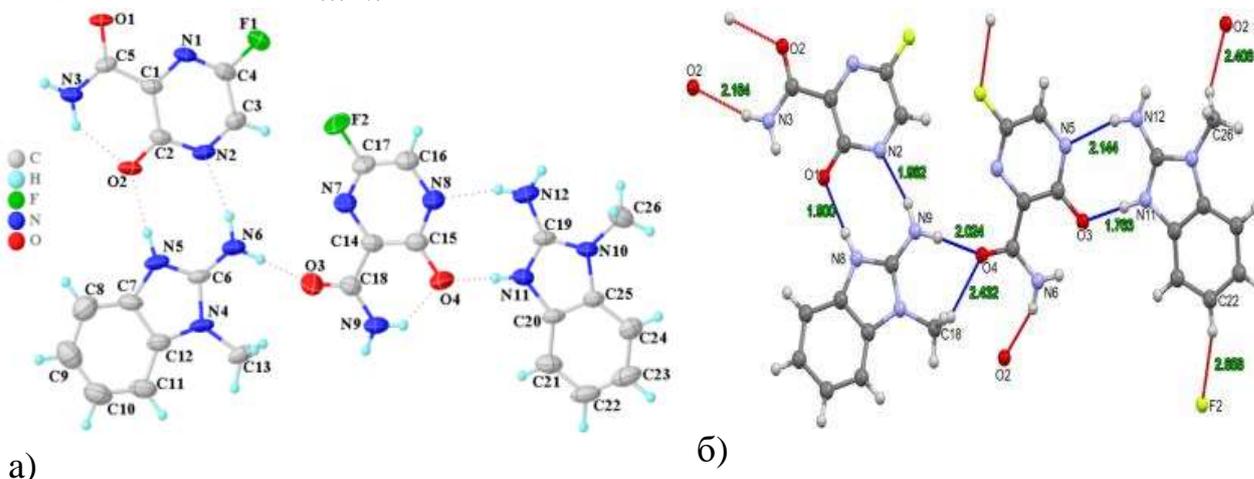


Рисунок-4. а) молекулярная структура, б) водородные связи органической соли 2-А-1МБ·ФАВ

Рентгеноструктурный анализ натриевой соли фавипиравира -Na-соль деклофенака и фавипиравира брали в мольном соотношении 1:1 и подвергали реакции в 50% растворе этанола, при этом образовывался белый осадок. При этом результаты экспериментов показали, что кислотность молекулы фавипиравира выше, чем у диклофенака, то есть установлено, что он (ФАВ) отнимает ионы Na^+ у деклофенака. По результатам РТТ было отмечено, что полученный монокристалл представляет собой соль полимерного типа, состоящую из NaFAV в соотношении 1:1. Молекулярная структура кристалла триклинная, кристаллизуется в пространственной группе $P21/c$.

Являясь асимметричной единицей, ионы связи натрия образуют полимерные цепи через 1 искаженно-октаэдрические звенья NaN_2O_3 , а металлы натрия соединяются друг с другом слабыми связями, образуя кластер (рис. 5). По результатам экспериментов между молекулами NaFAV наблюдаются межмолекулярные водородные связи типа $\text{N1-H1}\dots\text{N2}$ и $\text{C3-H3}\dots\text{F1}$ и внутримолекулярные водородные связи типа $\text{N1-H1}\dots\text{O2}$ (рис. 5).

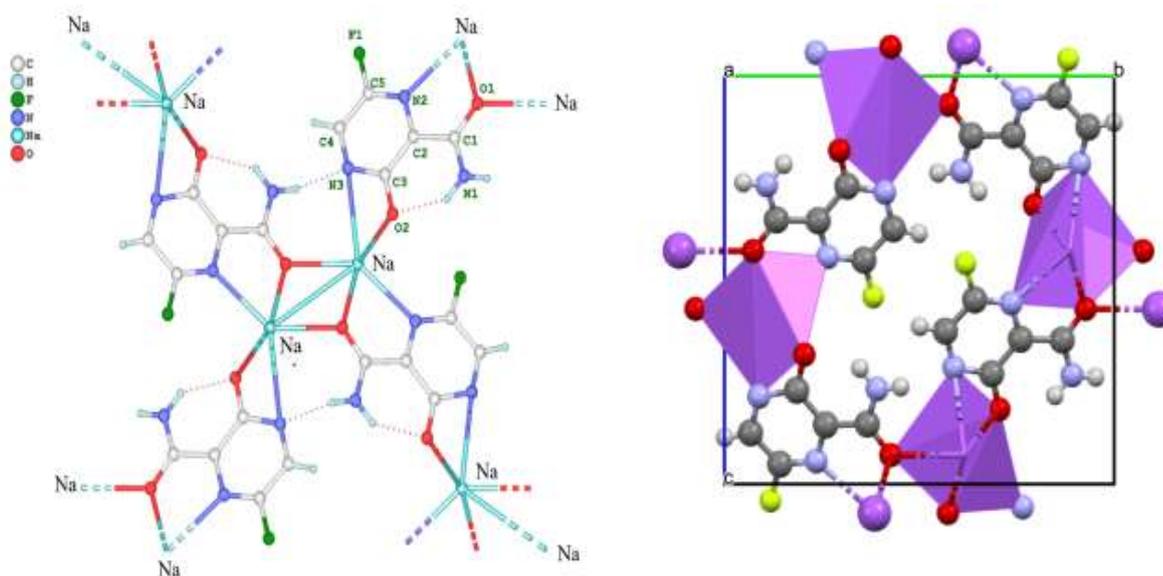


Рисунок- 5. Структура полимерного типа соли NaFAV .

Анализ комплексов фавипиравира методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

Определение термостабильности полученных комплексов $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{FAV}\cdot 2\text{-ABK}$ и $\text{MEA}\cdot\text{FAV}$ проводили на приборе Netzsch Simultical Analyser STA 409 PG (Германия).

Из термоаналитической кривой комплекса $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (рис. 6) видно, что это соединение стабильно до температуры 110°C , что соответствует выходу кристаллизационной воды. Разложение фавипиравира и ламивудина представляет собой одновременный эндотермический процесс, протекающий при температуре $-348,8$ Дж/г.

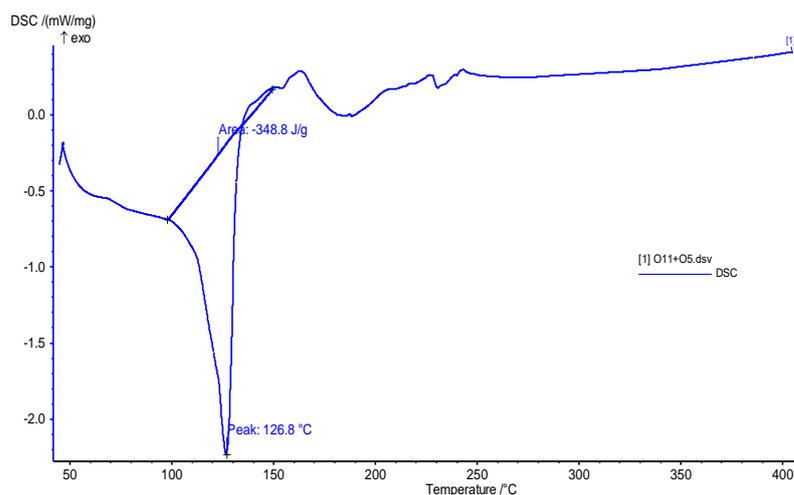


Рисунок 6. ДСК-анализ со-кристалла FAV·LAM·H₂O

Термогравиметрический и дифференциально-термический анализ органической соли TMP·FAV- Для термогравиметрического и дифференциально-термического анализа органической соли TMP·FAV было взято 4,19 мг этого органического солевого кристалла, и процесс проводился при температуре от 20 до 600°C (рис.7). Анализ термогравиметрической кривой синтезированного кристалла сложного соединения показал, что кривая TG в основном выполняется в диапазоне температур с 4 интенсивными массовыми потерями.

Наблюдалось, что снижение массы 1-е происходит в диапазоне температур 124,06 – 185,03°C, 2-е снижение массы 183,64 – 224,60°C, 3-е снижение массы 237,84 – 346,22°C, а 4-е снижение массы 345,42 – 587,80°C. При уменьшении массы 1-е 0,573 мг, т. е. 13,679%, уменьшении массы 2-е 0,509 мг, т. е. 12,151%, уменьшении массы 3-е 1,1763 мг, т. е. 27,763%, уменьшении массы 4-е 0,593 мг, т. е. 14,156%.

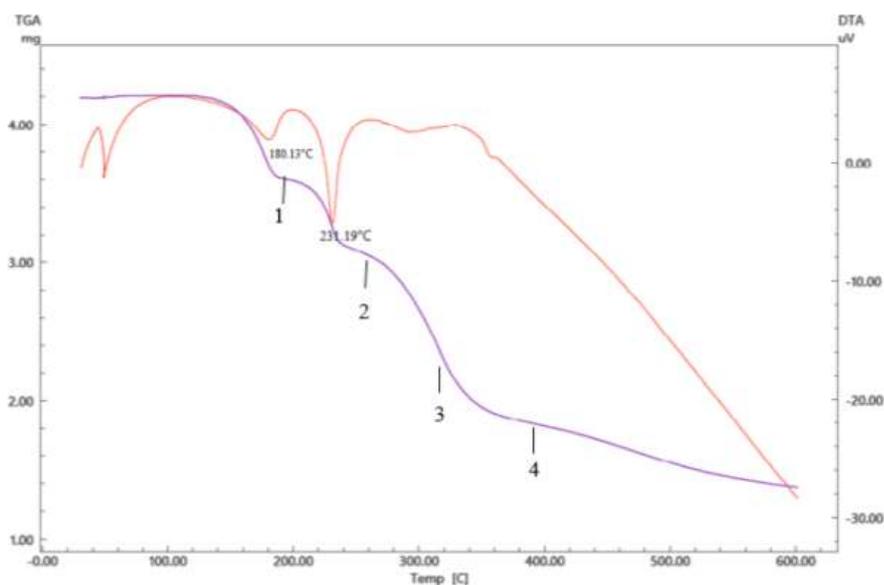


Рисунок 7. ТГ-ДТ анализ органической соли TMP·FAV

При этом происходит постепенный жидкостный распад кристалла комплекса, количество уменьшается за счет выделения различных газов, в конце процесса остаются остатки углерода. В сочетании с этим на графике ДТТ наблюдался эндотермический эффект при 180,13 и 231,19°C. Эти температуры означают, что тепло поглощается в процессе сжижения кристаллов комплекса.

Анализ ИК- и КР-спектров комплексов фавипиравира- По результатам анализа ИК-спектров комплексов, образованных на основе фавипиравира и исходных соединений, наблюдаются существенные изменения ИК-спектра в процессе образования комплекса. Например: комплексы FAV·LAM·H₂O, TMP·FAV, FAV·2-ABK и MEA·FAV широкие и интенсивные в высокочастотной области ИК-спектра, а области поглощения сдвинуты в низкочастотную область по сравнению с лиганды. Линии поглощения в области 2400-2800 см⁻¹ ИК-спектра указывают на наличие четвертичного N. Также линия поглощения группы –CO-NH₂ фавипиравира (1658 см⁻¹) составляет 15 см⁻¹, 7 см⁻¹, 4 см⁻¹ соответственно по сравнению со следующими лигандами: моноэтаноламином, триметопримом, ламивудином и 2-аминобензойной кислоты и сдвинуто на 44 см⁻¹(рис. 8).

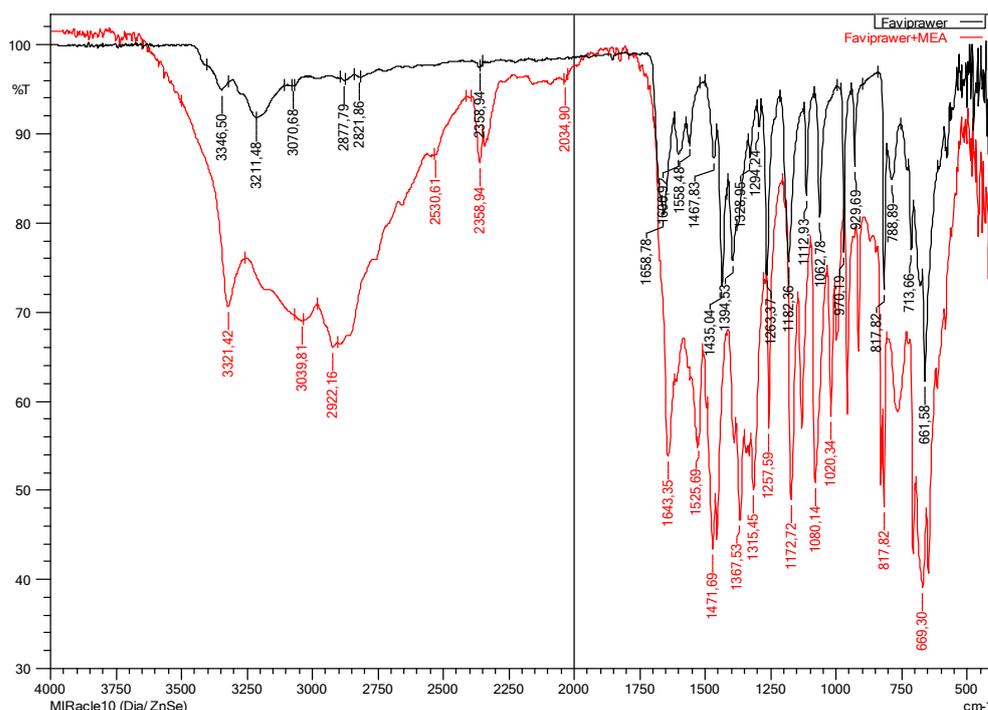


Рисунок 8. ИК-спектр органической соли MEA·FAV. 1) FAV, 2) Органическая соль MEA·FAV

Спектры комбинационного рассеяния света записывались с помощью рамановского спектрометра Р-532 производства американской компании «Enhanced Spectro-scory». Спектр комбинационного рассеяния комплекса FAV·LAM·H₂O имеет n(CH) 2881, ароматический азот 1457, n(CN) 1357-1328, n(C-O-C asym) 1150, n(C-O-C sim) 971, n(C-F) 839-808 и Полосы в области 398 см⁻¹ также присутствуют в спектрах комбинационного рассеяния света фавипиравира и ламивудиновых лигандов (рис. 9).

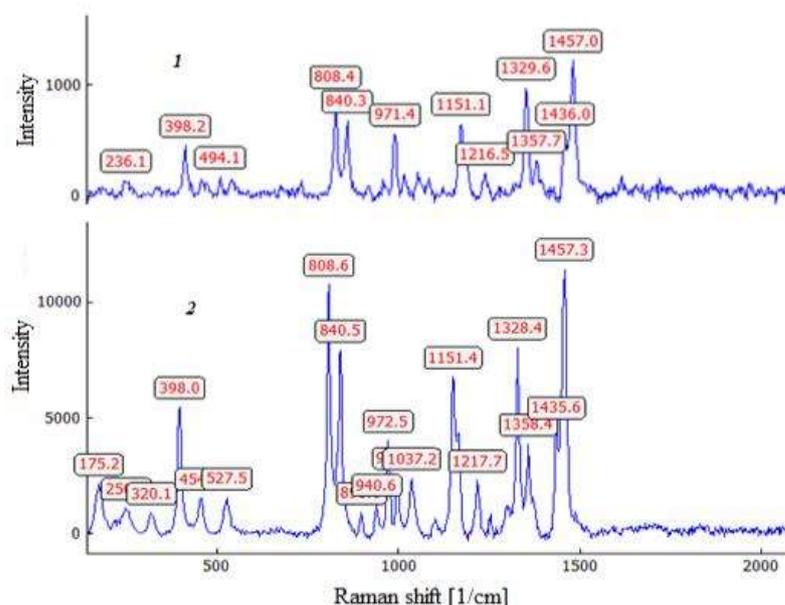
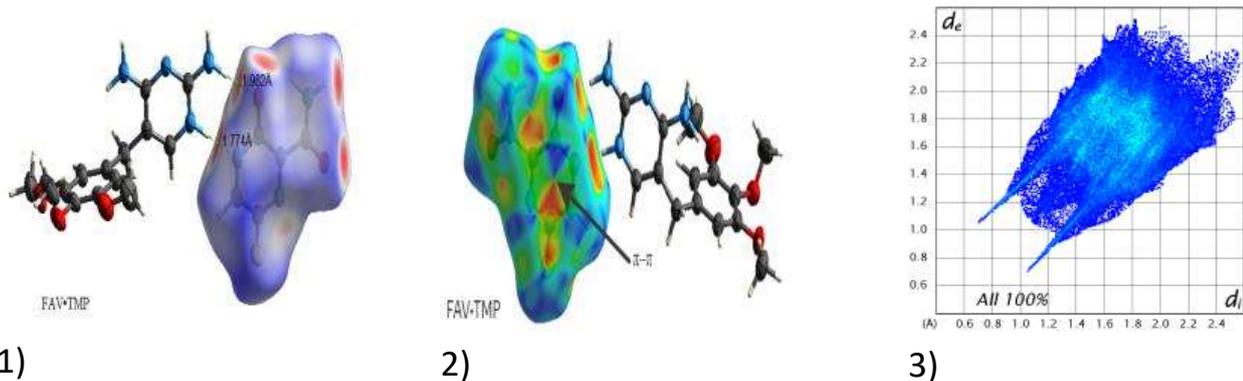


Рисунок 9. Спектр комбинационного рассеяния сокристалла FAV·LAM·H₂O
 1) Кристаллическое состояние, 2) Состояние водного раствора

В спектре КР сокристалла FAV·LAM·H₂O, растворенного в воде, пики в области 1640, 1610 см⁻¹ в молекуле лиганда не наблюдались. Эти пики являются характерными пиками функциональных групп –CO-NH₂, связанных с колебаниями ароматических колец, и с увеличением дипольного момента (поляризации) связей в комплексе они становятся неактивными в спектре КР. Установлено, что спектр КР комплекса в растворе практически такой же, как и спектр КР в кристаллическом состоянии. Эти показатели показывают, что комплекс не распадается в растворе.

Поверхностный анализ комплексов фавипиравира по Хиршфельду -Для количественной оценки межмолекулярных взаимодействий в кристаллической структуре комплексов была проанализирована поверхность Хиршфельда с использованием программного обеспечения CrystalExplorer 17.5 и рассчитаны двумерные области отпечатков пальцев (ВІМ). На поверхности Хиршфельда точки с небольшим влиянием показаны синим цветом, а точки с большим влиянием — красным. Поверхность Хиршфельда, нанесенная на карту dnorm, показала ожидаемые светло-красные пятна возле атомов, которые обусловлены водородными связями типа N–H···O, упомянутыми выше, N···O/O···N приводит к увеличению вклада водородных связей.

На основании информации, полученной в РТТ, через поле индикаторов формы определено наличие π–π-взаимодействий между пирозином и ароматическими кольцами в молекуле. Анализ двумерных графиков доменов отпечатков пальцев показал, что органическая соль TMP·FAV содержала N···N (36%), N···O/O···N (19,9%), N···C/ C···N (14,1%), N···N/N···N (13,5%), N···F/F···N (8,9%) определяли водородные связи между атомами. Также O···F 3,5%, C···C 2%, C···O 7,4%, C···N 2%, N···O 0,5%, C···F 0,2%, вклад эффектов среди атомов N···N 0,7% показал меньшую долю (рис. 10)



1) Рисунок 10. Анализ поверхности Хиршфельда органической соли TMP·FAV. 1. d_{norm} , 2. поле метрики формы, 3. двумерное поле отпечатка пальца

DFT-исследование электронной структуры сокристалла FAV·LAM·H₂O и нековалентных эффектов в нем.

Известно, что в последние годы при решении химических задач широко используются методы расчета, основанные на теории функционала плотности (ТПФ). Расчеты ДПФ на современных базисах могут выполняться в нескольких вычислительных программах (GAMESS, Firefly, Gaussian, ORCA и др.). Геометрия фавипиравира, ламивудина и их сокристаллов была полностью оптимизирована методом B3LYP/def2-TZVP и рассчитаны некоторые квантово-химические параметры. Определены минимумы и максимумы поверхности ЭСП для Со-кристалла и его основных компонентов. Кроме того, нековалентные взаимодействия сокристалла были изучены с использованием пакетов программ MultiWFN и VMD (рис. 11).

По результатам расчетов видно, что электронная плотность в верхней зоне и нижних пустых молекулярных орбиталях сокристалла локализована в основном в молекуле фавипиравира. Это говорит о том, что фавипиравир может активно участвовать в орбитальных взаимодействиях.

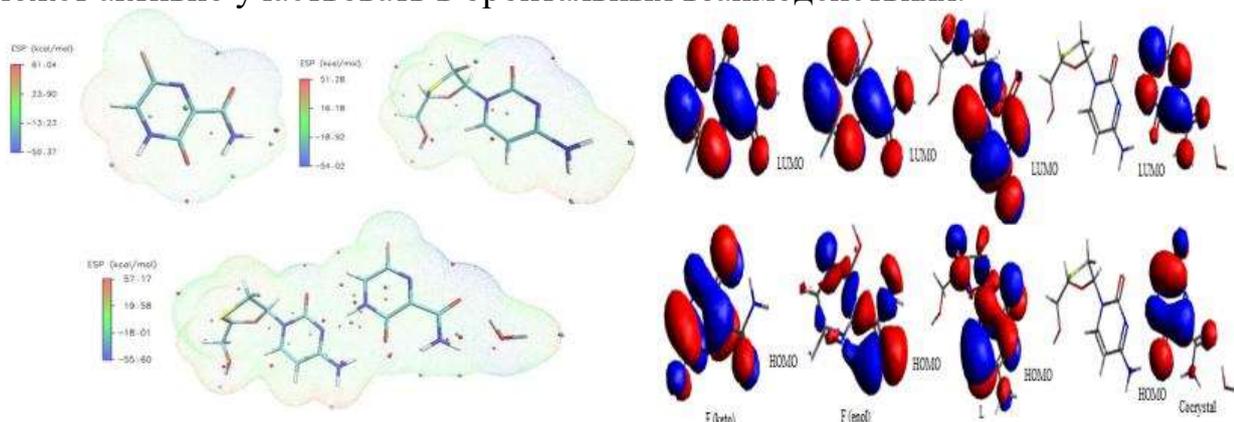


Рисунок 11. Поверхность ESP для FAV, Lam и их со-кристалл, а также электронная плотность молекулярной орбитали

Изучение связывания комплексных соединений с определенными молекулами вирусных белков методом молекулярного докинга.

Методы молекулярного докинга широко используются при теоретическом скрининге лекарственных средств. Программы молекулярного докинга (AutoDock и MOE и др.) позволяют выбирать активные соединения из сотен тысяч соединений, связывающихся с конкретным белком. Учитывая

вышеизложенное, фавипиравир, ламивудин и их комплексы родственны белкам вируса SARSCoV-2 «S-spike» (коронный) (ID PDB: 6VXX), вируса СПИДа (ID PDB: 1HSG) и вирусов Эбола (ID PDB: 4IBG) соединения изучались в программе AutoDock. Активные центры белков идентифицировали на онлайн-сервере P2Rank (рис. 12). В результате проведенных исследований было показано, что связывание комплекса относительно хорошее по сравнению со связыванием исходных соединений с белками. Полученные результаты представлены в таблице 1.

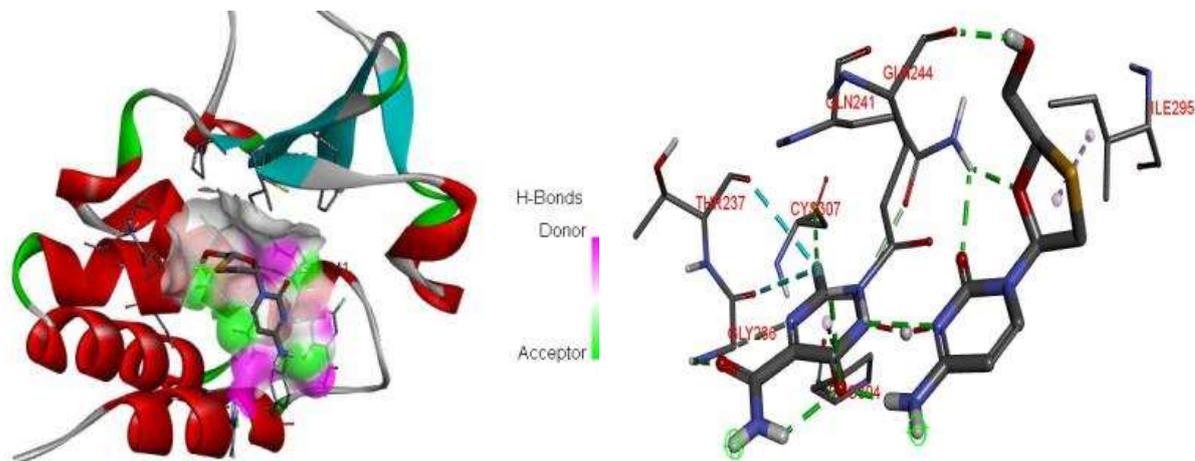


Рисунок 12. Расположение комплекса FAV·LAM·H₂O в активном центре белка 4IBG вируса Эбола и его взаимодействие с аминокислотными остатками этого же белка

Таблица 1

Энергии связи лиганда и комплекса FAV·LAM·H₂O с активными центрами белка, рассчитанные в программе AutoDock (ккал/моль)

Химические соединения	белки	Энергия связи, ккал/моль
FAV	1HSG(OITS)	-4.49
LAM	1HSG(OITS)	-4.82
FAV·LAM·H ₂ O	1HSG(OITS)	-6.70
FAV	4IBG (Ebola)	-4.76
LAM	4IBG (Ebola)	-5.79
FAV·LAM·H ₂ O	4IBG (Ebola)	-7.16
FAV	6VXX(S-spike)	-4.85
LAM	6VXX(S-spike)	-6.74
FAV·LAM·H ₂ O	6VXX(S-spike)	-6.99

Исследование биологической активности вновь полученных комплексных соединений *in vitro* и *in vivo*.

Цитотоксичность комплексных соединений на основе фавипиравира *in vitro* в клетках Vero-B и биологическую активность в отношении генов ORF3a и N вируса SARS-CoV-2 изучали в лаборатории молекулярной генетики Института химии растительных веществ ФА РУз.

Цитотоксичность комплексов фавипиравира TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O в клетках Vero-B *in vitro* сравнивали с фавипиравиром методом МТТ-теста. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты МТТ-теста цитотоксического действия комплексных соединений фавипиравира на клетки Vero-B *in vitro*

Химические соединения	Влияние на рост клеток Vero-B (%)		
	100 мкМ	150 мкМ	200 мкМ
FAV·TMP	12.7	15.9	19.7
FAV·LAM·H ₂ O	3	7	9.8
FAV	13.5	17.5	21

По результатам ММТ-теста комплекс FAV·LAM·H₂O проявлял в 4,5, 2,5 и 2,2 раза меньшую цитотоксичность, чем фавипиравир в дозах 100 мкМ, 150 мкМ и 200 мкМ соответственно.

Биологическую активность комплексов TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O фавипиравира против генов ORF3a и N вируса SARS-CoV-2 в клетках Vero-B по сравнению с фавипиравиром изучали *in vitro*. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты РТСР-анализа активности комплексов фавипиравира против гена ORF3a и N вируса SARS-CoV-2 в клетках Vero-B *in vitro*

Химические соединения	Противовирусная активность (%)	
	150 мкМ	200 мкМ
Ген ORF3a вируса SARS-CoV-2.		
FAV	62.7	75
FAV·TMP	40	37
FAV·LAM·H ₂ O	20	81
Ген N вируса SARS-CoV-2.		
Favipiravir	56	73
FAV·TMP	64	52
FAV·LAM·H ₂ O	20	80

По результатам PTSR-анализа активности комплексов фавипиравира против гена ORF3a и N SARS-CoV-2 в клетках Vero-B in vitro, комплекс FAV·LAM·H₂O показал 80% активность в дозе 200 мкМ.

При введении животным через желудок комбинаций комплексов TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O показатели острой токсичности этих комплексов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты острой токсичности комплексов TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O при введении животным через желудок

Название комплекса	Вид животного, пол, способ внедрения	Масса тела, гр	Количество животных в группе/количество павших животных	ЛД ₅₀ , мг/кг
TMP·FAV	Мышь, чувак, через желудок	20±2,0	5/0	>2000
FAV·LAM·H ₂ O	Мышь, чувак, через желудок	20±2,0	5/0	>2000

При введении животным комплексов TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O желудочным путем в дозе 2000 мг/кг гибели животных в течение всего эксперимента не зарегистрировано. На основании полученных результатов средняя летальная доза комплексов TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O составляет ЛД₅₀>2000 мг/кг, а по классификации, принятой Организацией экономического сотрудничества и развития, комплексы относятся к V определен класс химических веществ - «почти нетоксичные» вещества.

В дальнейших исследованиях оценивалось гепатотоксическое воздействие фавипиравира и его комплексов TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O на печень. Повышение активности печеночных ферментов АСТ, АЛТ и ИФ в крови свидетельствует о нарушении целостности (цитоллиза) клеток печени и желчевыводящих путей (цитолитический синдром) преимущественно вследствие воспалительных процессов (вирусное поражение, токсины, травмы, окислительный стресс). Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Биохимические показатели сыворотки крови мышей (M ± m, n=5)

Группы	АСТ, U/l	АЛТ, U/l	ИФ, U/l
Контроль	117,3 ± 11,7	51,8±1,6	117,1 ± 12,3
TMP·FAV , 20 мг/кг	111,6 ± 9,6	49,7 ± 0,7	114,1 ± 9,5
FAV·LAM·H ₂ O , 20 мг/кг	112,2 ± 10,3	49,2 ± 0,7	112,5 ± 9,4
FAV, 20 мг/кг	110,9 ± 9,5	48,98 ± 1,4	112,8 ± 10,4

Комментарий- *P<0,05 по сравнению с контролем.

Согласно анализу результатов, представленных в таблице, при введении животным комплексов TMP·FAV, FAV·LAM·H₂O в дозе 20 мг/кг, вещества FAV – 20 мг/кг в течение 5 дней, АСТ, показатели АЛТ и ИФ были выше, чем у животных контрольной группы, статистически значимых различий не было достигнуто ($p > 0,05$).

Так, при введении фавипиравира в желудок мышам в терапевтической дозе в течение 5 дней (рекомендуемый период в клинических исследованиях), а также при введении его комплексов в дозе 20 мг/кг в течение того же периода, они не вызывают повреждения целостности клеток печени и желчных протоков, то есть гепатотоксические свойства отсутствуют.

ВЫВОДЫ

1. На основе фавипиравира было создано 7 новых супрамолекулярных комплексных соединений, молекулярные и кристаллические структуры которых были полностью определены современными методами и внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу данных;

2. Рентгеновский анализ структуры показал, что фавипиравир в супрамолекулярных комплексах подвергается депротонированию, переходя в анионную форму, и образует соль полимерного типа с октаэдрической структурой, которая стабилизируется ионом Na⁺.

3. Было обнаружено, что сокристалл FAV·LAM·H₂O продемонстрировал в 4,5, 2,5 и 2,2 раза меньшее цитотоксическое действие на Vero-B-клетки в дозах 100 мкМ, 150 мкМ и 200 мкМ, соответственно, по сравнению с фавипиравиром;

4. Установлено, что сокристалл FAV·LAM·H₂O обладает более высокой активностью (80% в дозе 200 мкМ) против генов ORF3a и N вируса SARS-CoV-2 по сравнению с фавипиравиром;

5. Сравнительное исследование острой токсичности комплексных соединений TMP·FAV и FAV·LAM·H₂O по сравнению с фавипиравиром показало, что эти вещества относятся к классу V– “почти нетоксичных” веществ и не обладают гепатотоксическими свойствами.

6. Сокристалл FAV·LAM·H₂O благодаря высокой эффективности, низкой токсичности и отсутствию гепатотоксических свойств представляет собой перспективное терапевтическое средство против COVID-19 и подобных вирусных инфекций. Его внедрение в клинические исследования имеет важное значение для разработки нового поколения лекарственных средств

**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

CHORIEV ODIL IRGASHEVICH

**PREPARATION, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW
SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF FAVIPIRAVIR**

02.00.10 - Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2025

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration number B2022.2.PhD/K505

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) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: Ashurov Jamshid Mengnorovich
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents: Shomurotov Shavkat Abduqaniyevich
doctor of chemical sciences, senior researcher
Daminova Shaxlo Sharipovna
doctor of chemical sciences, professor

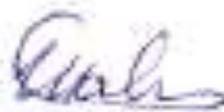
Leading organization: Tashkent Pharmaceutical Institute

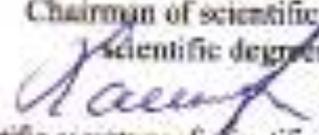
The defense of the dissertation will take place on 24.07 in 2025 at 11:50 at the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 at the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, Mirzo Ulugbek st., 83. Tel: 71 262-35-40, fax (99871) 262-70-63)

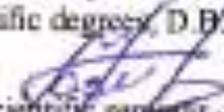
The dissertation can be found in the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (registered with No 260). (Address: 100125, Tashkent, Mirzo Ulugbek st., 83. Tel: 71 262-35-40, fax (99871) 262-70-63)

The abstract of the dissertation has been distributed on 17.07.2025
(Protocol at the register No 1 dated 17.07.2025)




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 council under scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the (PhD) dissertation)

The purpose of the study: is to form water-soluble and less toxic supramolecular complex compounds of favipiravir with active compounds and to investigate their spatial structure. Additionally, a comparative study of the biological activity of the newly obtained complex compounds will be conducted in comparison to favipiravir.

The main objects of the research are favipiravir and monoethanolamine, while the additional ligands include ethylenediamine, trimethoprim, 2-aminobenzoic acid, 2-amino-1-methylbenzimidazole, lamivudine, and sodium ions.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, the author synthesized seven new supramolecular complex compounds involving favipiravir, including two co-crystals, four organic salts, and one metal salt. Their molecular and crystal structures were fully determined using modern methods.

According to the results of X-ray structure analysis, it was found that favipiravir is deprotonated in supramolecular complexes, becoming an anionic form and forming a polymer-type salt with an octahedral structure disrupted by the Na^+ ion.

For the first time, it was found that the $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$ co-crystal has a lower cytotoxic effect on Vero-B cells compared to favipiravir.

For the first time, it was determined that the $\text{FAV}\cdot\text{LAM}\cdot\text{H}_2\text{O}$ co-crystal exhibits higher activity against the Sars-CoV-2 virus ORF3a and N genes than favipiravir.

Implementation of Research Results. Based on the scientific results obtained regarding the preparation, structure, and biological activity of supramolecular complex compounds based on favipiravir:

The crystal structures of five new chemical compounds were determined and included in the Cambridge Crystallographic Database in Great Britain (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>). The CCDC deposit numbers are 2108797, 2108798, 2114607, 2182244, and 264550. As a result, the information provided in the database facilitates the synthesis and structural description of similar compounds.

The synthesized complex compounds were utilized to determine the pharmacotoxicological properties of these compounds in the fundamental project "Study of the Pharmacotoxicological Properties of Promising Biologically Active Compounds" (2023) (June 13, 2024, No. 4/1255, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Reference No. 1320, found in Appendix 6). This research led to the synthesis of new supramolecular complexes of the antiviral favipiravir with various active compounds, allowing for the determination of their structure and biological activity.

The Structure and Scope of the Dissertation. The dissertation is composed of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references, and appendices. The total volume of the dissertation is 139 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I часть, I part)

1. Choriev O.I., Ibragimov A.B., Ashurov J.M., Eshimbetov A.G., DFT study of the co-crystall between Favipiravir and Lamivudine. ISJ Theoretical & Applied Science. -2021. –Т. 09. –№101, -P. 678-682. №23. SJIF. 2021 IF-7.18
2. Choriev O., Ashurov J, Ibragimov A., Turaboev Sh., Sabirov V., Anionic Favipiravir in Cocrystals with Monoethanolamine and Ethylenediamine. X-Ray Structure Analysis Online. -2022. VOL-38. –P. 15-17. Scopus. 2022. SJR-0.2
3. Choriev O.I, Ashurov J.M., Yeshimbetov A.G., Ibragimov B.T., Favipiravir-etilendiamin organik tuzida molekulararo ta'sirlanish energiyalari va Hirshfeld yuzasi tahlili. NamDU ilmiy axboratnomasi jurnali. – 2023. – №. 7. – С. 142-146. (02.00.00. № 18).
4. Чориев О.И., Ашуров Ж.М., Фавипиравирнинг Zn^{2+} ва Триметоприм билан комплексларинг антимикроб фаоллиги. Хоразм Маъмун академияси ахборотномаси. 2022. –Т. 6. –№1. –Б.105. (ОАК Раёсатининг 29.12.2016 й № 223/4)
5. Кадирова М.Х., Чориев О.И., Ашуров Ж.М., Сабиров В.Х., Фармацевтические со-кристаллы фавипиравира с другими лекарственными средствами. Фармация и фармакология -2022. –Т. 1. –P 15-21. (ОАК Раёсатининг 28.02.2023 й №333/5)
6. Чориев О.И., Ашуров Ж.М., Тагайалиева Н.А., Махмудов Л.У., Ибрагимов Б.Т. Фавипиравир комплексларининг ўткир заҳарлаш хусусиятлари ва жигарга заҳарли таъсирини сичқонларда *in vivo* баҳолаш. Фармация ва фармакология. - 2024. №1(7). -P 112-117. (ОАК Раёсатининг 28.02.2023 й № 333/5)

II bo'lim (II часть, II part)

1. Чориев О.И., Ибрагимов А.Б., Ашуров Ж.М., Тияяков З.Г., Получение и строение соли между фавипиравиром и моноэтаноломином. Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети Республика илмий–назарий анжумани. 2021й 14-15 сентябрь. -Б138
2. Choriev O. I., Ibragimov A.B., Ashurov J.M., Eshimbetov A.G., OBTAINING COCRYSTALS OF FAVIPIRAVIR WITH LAMIVUDINE. Acad. S.Yu.Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances 14 th international symposium on the Chmestry of natural compounds. October 7-8, 2021. - P-139.
3. Чориев О.И., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б.Т. Фавипиравир ва триметоприм таъсирлашуви натижасида олинган тузнинг тадқиқоти. Ўзбекистон Миллий университети талабалар ва илмий-тадқиқотчиларининг илмий конференцияси” мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. Май 2022 й. -Б.105.
4. Чориев О.И., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Фавипиравир-моноэтоноламин органик тузининг ИҚ ВА Раман спектрлари тахлили. Термиз давлат университети Комплекс бирикмалар кимёси ва аналитик кимё

фанларинг долзарб муоммолари Республика илмий-амалий конференция. Термиз, 19-21 май 2022 й. -Б. 461.

5. Choriev O.I., Ashurov J.M., Yeshimbetov A.G., Sultonov A.A., Favipiravir komplekslaridagi molekulararo ta'sirlashishlarni UNI kuch maydonlari usulida nazriy o'rganish. Berdaq nomidagi Qoraqalpoq davlat universiteti "Orolbo'yi hududlarida kimyo va kimyoviy texnologiya rivojlanishining hozirgi zamon tendentsiyalari mavzusidagi respublika ilmiy-amaliy konferentsiya materiallari to'plami" 13 mart 2023 y. –B. 104

6. Choriev O.I., Ashurov J.M., Yeshimbetov A.G., Boltayeva Z.A., Ibragimov B.T., Favipiravirning monoetanolamin va etilendiamin bilan hosil qilgan organik tuzlarining electron tuzilishini DFT usulida nazariy o'rganish. Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot institute "Zamonaviy farmasevtika sohasini rivojlanishining dolzarb masalalari va tendentsiyalari" mavzusidagi xalqaro ishtirokidagi 1-respublika ilmiy amaliy anjuman materiallari. 25-26 aprel 2023y. –B. 53

7. Choriev O.I., Ashurov J.M., Yeshimbetov A.G., Ibragimov B.T., Favipiravir va lamivudin organik tuzining ayrim virus oqsil molekulariga bog'lanishini molekulyar doking usulida o'rganish. O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyoni instituti "Bioorganik kimyoni rivojlantirishning dolzarb muammolari" mavzusidagi xalqaro ilmiy konferentsiya materiallari. 13-14 noyabr 2023 yil. –B. 329

8. Choriev O.I., Ashurov J.M. Favipiravir va trimethoprim organik tuzining olinishi hamda termogravimetrik-differentsial termik tahlili. O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyoni instituti "Supramolekulyar kimyoning yutuq va istiqbollari" mavzusidagi Respublika miqyosidagi ilmiy-amaliy anjumani materiallari. 15 may 2024 yil. –B. 239

9. Choriev O.I., Ashurov J.M. Favipiravirning natriyli polimer tuzining Hirshfeld sirt yuzasi tahlili. O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyoni instituti "Supramolekulyar kimyoning yutuq va istiqbollari" mavzusidagi Respublika miqyosidagi ilmiy-amaliy anjumani materiallari. 15 may 2024 yil. -B. 163

10. Choriev O.I., Ashurov J.M. Favipiravir komplekslarining differentsial skanerlovchi kalorimetr tahlili. O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyoni instituti "Supramolekulyar kimyoning yutuq va istiqbollari" mavzusidagi Respublika miqyosidagi ilmiy-amaliy anjumani materiallari. 15 may 2024 yil. –B. 165

Avtoreferat “Namangan davlat universiteti Ilmiy axborotnomasi” jurnali
tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.

Бичими 60x84¹/₁₆. Rizograf bosma usuli. Times garniturası.

Shartli bosma tabog‘i: 2.0. Adadi 30. Buyurtma № 06.

2023-yil 13-maydagi №233 litsenziya.

«Mineral resurslar instituti» bosmaxonasida chop etilgan.

Bosmaxona manzili: 100064, Toshkent sh., Olimlar ko‘chasi, 64-uy

Elektron pochta: info@mridm.uz

Tel: 71 209 08 93, 71 209 08 90

