

ТОШКЕНТ КИМЁ ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.Т.04.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ФЕДЕРАЛ ДАВЛАТ БЮДЖЕТИ ТАЪЛИМНИНГ ОЛИЙ ТАЪЛИМ
МУАССАСАСИ
Д. И. МЕНДЕЛЕЕВ НОМИДАГИ РОССИЯ КИМЁ ТЕХНОЛОГИЯ
УНИВЕРСИТЕТИ

ШЛЫКОВ ИЛЪЯ ВЛАДИМИРОВИЧ

DAPHNE MEZEREUM L. ДАН ДАФНЕТИН
(7,8-ДИГИДРОКСИКУМАРИН) АЖРАТИБ ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

02.00.14 – Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар технологияси

ТЕХНИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2025

Фалсафа докторлик (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктор философии (PhD)

Contents of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD)

Шлыков Илья Владимирович

Daphne mezereum L. дан дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) ажратиб олиш технологиясини такомиллаштириш3

Шлыков Илья Владимирович

Усовершенствование технологии извлечения дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) из *Daphne mezereum L*21

Shlykov Ilya Vladimirovich

Improvement of the technology of extraction of daphnetin (7,8-dihydroxycoumarin) from *Daphne mezereum L*.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....43

**ТОШКЕНТ КИМЁ ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.Т.04.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ФЕДЕРАЛ ДАВЛАТ БЮДЖЕТИ ТАЪЛИМНИНГ ОЛИЙ ТАЪЛИМ
МУАССАСАСИ
Д. И. МЕНДЕЛЕЕВ НОМИДАГИ РОССИЯ КИМЁ ТЕХНОЛОГИЯ
УНИВЕРСИТЕТИ**

ШЛЫКОВ ИЛЪЯ ВЛАДИМИРОВИЧ

***DAPHNE MEZEREUM L.* ДАН ДАФНЕТИН
(7,8-ДИГИДРОКСИКУМАРИН) АЖРАТИБ ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

02.00.14 – Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар технологияси

**ТЕХНИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2025

Диссертация Д. И. Менделеев номидаги Россия Давлат кимё-технология университетининг Кимё-фармацевтик технологиялари ва биотиббидиёт препаратлари факултетининг “Допинг-ва гиёҳванд моддаларни экспертизаси” кафедрасида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз тилида (аннотация) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (ik.kimyo.nuu.uz) ва «Zivonet» ахборот-таълим порталида (www.zivonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Арсланов Шарафутдин Султанович.
Кимё фанлари доктори, профессор.

Расмий оппонентлар:

Сайфутдинов Рамзиддин
Техника фанлари доктори, профессор

Холиков Турсунали Суюнович.
Кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ислом Каримов номидаги
Тошкент давлат техника университети

Диссертация ҳимояси DSc.03/30.12.2019.T.04.01 рақамли Илмий кенгашнинг «_30_»_июнь_2025 йил соат 10⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил Тошкент кимё-технология институти.

Диссертацияси билан Тошкент кимё-технология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: Тошкент шаҳар Навоий кўчаси 32 уй. Тел.: 8 71 244 79 15 факс: (99895)515-77-71, e-mail: info@tkti.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «___»_____ куни тарқатилган.

(2025 йил «___»_____даги №_____ рақамли реестр баённомаси).

С.М. Туробжонов

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

Х.И. Кадиров

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

Г. Рахмонбердиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш дастурларини такомиллаштиришга катта эътибор қаратилиб, тиббий ёрдам иқтисодий ва туристик жозибадорликни оширади. Аҳолини турли дори воситалари билан таъминлаш миллий хавфсизликнинг асосий мақсади ҳисобланиб, кимё ва фармацевтика саноати доривор ўсимликларни дори маҳсулотлар ишлаб чиқариш учун хом ашё сифатида кенг қўлланилиб, фармакологик хусусиятларга эга бўлган юрак-қон томир, тери, малигн неоплазмалар каби касалликларни даволашда ишлатиладиган *кумаринлар* сақлаган ўсимликлар асосида аммифурин, бероксан, псорален, лейкодерма ва думалоқ шаклдаги калликни даволаш учун пеуседанин, шунингдек атамантин, пастинасин, либанотин каби антиспазмодиклар, эскузан, вазотонин, вазокастан, коронар қон томирлар оҳангини камайтириш воситалари ва анти тромботик дорилар яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда ўсимликларнинг кимёвий таркибини ўрганиш, юқори самарали дори воситаларининг янги манбаларини аниқлаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, “*Daphne mezereum L.*” турига мансуб ўсимликлар таркибидаги органик моддаларни аниқлаш ва ажратиш технологияларини жадаллаштириш, қайта ишлаш асосида қиммат, саноатда мақсадли фойдаланиш мумкин бўлган препаратлар ишлаб чиқариш технологияларини яратиш ва синовдан ўтказишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Россия Федерациясида *Daphne mezereum L.*ни технологик, токсик таркибий қисмларни ўрганиш, фаол моддаларнинг табиатини аниқлаш ва ажратиш олиш, юқори самарали дори воситаларининг янги манбаларини аниқлаш, қайта ишлашнинг энергия ва ресурс тежамкор тизимлардан фойдаланишга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян илмий натижаларга эришилмоқда. Россия Федерациясининг ривожланиш стратегиясида, жумладан «мавжуд имкониятларни тўлиқ ишга солган ҳолда маҳаллий саноат тармоқлари салоҳиятини янада ривожлантириш, ташқи бозор ва халқаро талабларга жавоб берадиган стандартларни жорий этиш»¹ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада инсон саломатлиги, доривор ўсимликларни йиғиш, ташиш, сақлаш ҳамда қайта ишлашда инновацион технологияларини такомиллаштириш, кўп йиллик ўсимликларнинг илдиз тизими биосинтез маркази эканлигини тасдиқлаш, “Волчеягодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* ўсимлиги мисолида дафнетин (7,8-дихидроксикумарин)ни ўсимлик бўйлаб тарқалганлиги ва илдиз тизимида сақланишини [(аккумуляция)ланиши] кўрсатишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этади.

Россия Федерацияси Президентининг 2024 йил 28 декабрдаги №4146-р «2030-2036 йилларга мўлжалланган тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2014 йил 8 апрелдаги № 651/172-сон «Стратегии развития химического и нефтехимического комплекса на период до 2030 года тўғрисида»ги, 2020 йил 6

¹ Россия Федерациясининг 2024 йил 28 декабрдаги №4146-р «2030-2036 йилларга мўлжалланган тараққиёт стратегияси тўғрисида» фармони

июлдаги № 1512-р-сон «Сводной стратегии развития обрабатывающей промышленности Российской Федерации до 2030 года и на период до 2035 года тўғрисида»ги, 7 йил 2023 июн, 1495-р «Россия фармацевтика саноатини ривожлантириш стратегияси тўғрисида»ги, фармон ва қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бўлган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот фан ва технологиялар ривожланишининг II. «Сквозные технологиялар» (24.Технологии производства алотоннажной химической продукции включая особо чистые вещества, для фармацевтики, энергетики, и микроэлектроники) устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Доривор ўсимликлар таркибидаги органик моддаларни аниқлаш ва ажратиш технологияларини жадаллаштиришга оид an-Zhong Yin, R. Montero-Vazquez, E. Mart'inez de la Ossa, John R. Dean J., Eggers, V.Louli., Irena Zizovic., Iraj Goodarznia, Be'ala Sima'andi, Yadollah Yamini, Koshevoy Ye.P., Siyunxov X.R., Derevich I.V., Chexov O.S., Shindyapkin A.A., Glushchenkova A.I., Sagdullaev A.A., Isabayev I.B., Serkaev Q.P., Abduraximov S.A., Gusakova S.D., A.T. Джалилов, Г. Рахмонбердиев, С.М. Турабджанов, А. Икрамов, С.Нурмонов ва бошқалар илмий тадқиқотлар олиб боришган.

Улар томонидан, юқори самарали дори воситаларининг янги манбаларини аниқланган, ўсимликларнинг кимёвий таркибини топилган, кўп йиллик ўсимликларнинг илдиз тизими биосинтез маркази аниқланган, фармакологик хусусиятларга эга бўлган юрак-қон томир, тери, малигн неоплазмалар каби касалликларни даволашда ишлатиладиган кумаринлар сақлаган ўсимликлар асосида аммифурин, бероксан, псорален ва лейкодерма воситалари ва анти тромботик дорилар яратилган.

«*Daphne mezereum L.*» турига мансуб ўсимликлар таркибидаги органик моддаларни аниқлаш ва ажратиш технологияларини жадаллаштириш, қайта ишлаш асосида қиммат, саноатда мақсадли фойдаланиш мумкин бўлган препаратлар ишлаб чиқариш технологияларини яратиш бўйича тадқиқотлар бугунги кунга қадар бажарилмаган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Д.И. Менделеев номидаги Россия кимёвий технология университети илмий тадқиқот ишлари режасининг «Дори воситалари ва косметика маҳсулотларини ишлаб чиқаришда ва допинг ва гиёҳванд моддаларни назорат қилиш тизимида замонавий технологиялар ва аналитик тадқиқот усуллари» мавзусидаги (2019-2021 йй.) мавзуларидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсад «*Daphne mezereum L.*» ўсимлиги таркибий қисмларини технологик ва фитокимёвий аниқлаш, таркибидан дафнетин

(7,8-дигидроксикумарин)ни ажратиб олиш технологиясини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

«*Daphne mezereum L.*» ўсимлиги туркумига кирувчи дафнетин 7,8 - дигидроксикумаринни кимёвий таркибини ўрганиш;

ўсимликдаги биосинтез жараёнини таҳлил қилиб мақсадли маҳсулотини аниқлаш;

«*Daphne mezereum L.*» ўсимлигининг мақсадли маҳсулоти дафнетин 7,8 - дигидроксикумаринни миқдорини тезкор аниқлаш усулини ишлаб чиқиш;

«*Daphne mezereum L.*» ўсимлигининг таркибидан мақсадли маҳсулот дафнетин 7,8 - дигидроксикумаринни ажратиб олишнинг самарали усуллари ўрганиш;

«*Daphne mezereum L.*» ўсимлиги таркибидан дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни ажратиб олиш технологиясини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида “*Daphne mezereum L.*” салқин, нам игнабаргли ва баргли ўрмонларда, дарё водийлари бўйлаб, кесилган ва ёнган ўрмонлар худудида, оҳакли ва гипсли тупроқларда ўсувчи навлари, Тромбофлебит ва геморройни даволовчи пепаратлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети табиий фармакологик фаол ва заҳарли Thymelaeaceae (“волчниковие”) оиласининг *Daphne mezereum L.* турини технологик, токсик таркибий қисмларни аниқлаш, фаол моддаларнинг табиатини ва ажратиш ташкил этган.

Тадқиқот усуллари. Диссертация ишини бажаришда аналитик тадқиқотнинг юпқа қатламлик хроматография, газ хроматографияси/Масс-спектрометрия, дериватизация билан биргаликда ГХ-МС, инфра қизил спектроскопия каби замонавий таҳлил усулларидан фойдаланилган ва эксплуатацион хусусиятларини аниқлашда стандартлаштирилган синов услубларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор *Daphne mezereum L.* ўсимлигида *Thymelaeaceae* оиласи ўсимликларнинг илдиз тизимидаги дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) мавжудлиги исботланган;

*Daphne mezereum L.*ни таркибида дафнетин бўлган морфологик қисмлари, микро ва макроскопик хусусиятлари аниқланиб, унинг илдиз қисмида 3-5 % гача дафнетина (7,8-дигидроксикумарин) борлиги исботланган;

Daphne mezereum L. ўсимлигидан дафнетин (7,8 - дигидроксикумарин)ни экстракциялашда изопропил спирти самарали экстрагент эканлиги аниқланган;

дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни молекуласи бир ёки бир неча водород атомлари ва (ёки) гидроксил гуруҳларини алмаштириш (расмий алмаштириш) натижасида ҳосил бўлган синтетик ёки табиий (натив) моддалар эканлиги аниқланган;

«*Daphne mezereum L.*» ўсимлиги таркибий қисмларини технологик ва фитокимёвий аниқланиб, таркибидан дафнетинни ажратиш технологияси такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари.

Thymelaeaceae оиласи ўсимликларининг хом ашёсини йиғишнинг оптимал мавсумий вақти (сентябр-октябр) аниқланган ва ўсимлик хом ашёсини кейинги қайта ишлаш параметрлари аниқланган;

Daphne mezereum L. ўсимлик хом ашёсини изопропил спиртида экстракциялашнинг мақбул параметрлари аниқланган;

Daphne mezereum L. ўсимлик хом ашёси ва унинг иккиламчи ресурсларини қайта ишлаш, шунингдек доривор маҳсулотларга айлантириш технологияси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги юқори импакт факторли илмий журналларда чоп этилиши, тажриба натижалари ва математик моделлаштириш усуллари орасидаги мослик, норматив технологик ҳужжатларнинг тасдиқланганлиги, *Daphne mezereum L.* ўсимлик хом ашёси ва унинг иккиламчи ресурсларини қайта ишлаш, шунингдек доривор маҳсулотларга айлантириш тизимининг такомиллаштирилган технологиясини саноатга жорий этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти *Daphne mezereum L.* ўсимлик хом ашёси ва унинг иккиламчи ресурсларини изопропил спиртида самарали экстракциялаш билан дафнетин (7,8 - дигидроксикумарин) ажратилганлиги, дафнетин асосида янги тиббий пластырьнинг комплекс таркибни олиш илмий асосларини яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти кимё ва фармацевтика саноатида кенг қўлланиш учун, фармакологик хусусиятларга эга бўлган юрак-қон томир, тери, малигн неоплазмалар каби касалликларни даволашда ишлатиладиган кумаринлар сақлаган *Daphne mezereum L.* ўсимлигини қайта ишлаш технологиясини ишлаб чиқишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. «*Daphne mezereum L.*» ўсимлиги таркибий қисмларини технологик ва фитокимёвий аниқлаш, таркибидан дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни ажратиш олиш технологиясини такомиллаштириш эришилган илмий натижалар асосида:

дафнетин олиш усулига Россия Федерацияси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (2025 йил 24 март № 2836895). Натижада «*Daphne mezereum L.*» ўсимлиги таркибидан дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни самарали ажратиш имконини берган;

*Daphne mezereum L.*дан дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) ажратишнинг такомиллаштирилган технологияси ЭКСКЕРАМО МЧЖ (Москва, Россия)да ишлаб чиқариш амалиётига жорий қилинган (ЭКСКЕРАМО МЧЖнинг 2023 йил 3-ноябрдаги ишлаб чиқаришга жорий қилиш №18.01/2023-сон далолатномаси). Натижада дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) спиртли экстрактлар композициялари ишлаб чиқариш имкониятини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 10 та илмий иш, шулардан 1 та патент, 4 та илмий мақола, шу жумладан 2 та Scopusда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг "Кириш" қисми мавзунинг долзарблигини асослайди, мақсад ва вазифаларни, ўрганиш объекти ва предметини белгилайди, унинг илмий янгилиги ва амалий натижаларини ёритади, тадқиқот натижаларининг ишончлилигини, шунингдек унинг илмий ва амалий аҳамиятини асослайди, ишнинг апробацияси ва тадқиқот натижалари тўғрисида маълумот берган.

Диссертациянинг биринчи боби илмий адабётлар шарҳига бағишланган бўлиб тадқиқот объекти – “Волчеягодник обикновенный” – *Daphne mezereum L.* ўсимликлари ҳақидаги маълумотлар келтирилган ва аналитик таҳлил қилинган. Натижада адабий ботаника идентификаторга асосланиб ўсимликнинг мумкин бўлган фитокимёвий таркиби аниқланган. Булар:

- Домен: *Eukaryota* (эукариоты)
- Қироллик: *Plantae* (ўсимлик)
- Бўлим: *Angiosperms* (гулловчи (цветковые))
- Синф: *Magnoliopsida* (иккихиссалик(двудольные))
- Тури: *Malvales* (кам гуллик (мальвоцветные))
- Оиласи: *Thymeleaceae* (бўривий (волчниковые))
- Жинси: *Daphne* (Бўримева Волчеягодник)
- Ўсимлик тури: *Daphne mezereum L.* (“Волчеягодник обикновенный”)

Daphne mezereum L. – баландлиги 0,5 дан 1,5 метргача бўлган, сарғиш-кулранг пўстлоғлик, тик ёки ёйилган шохли бута. Шохлари ялонғоч, пастки қисмида ўтган йилги баргларнинг излари бор. Барглари навбатма-навбат, шохларнинг учларида гавжум, узунлиги 3-8 см ва кенглиги 1,5 – 2 см, чўзинчоқ лансолат, ўтмас, чўзилган ва бироз кирпичли, юқорида яшил, пастда мавимси. Гуллар ўтган йилги барглар қўлтиғида ўтирган, 3-5 дона пушти (var. *rubrum* Ait) ёки оқ (var. *album* Ait.), хушбўй. Ўсимлик гулининг босилган тукли оёқчалари узунлиги 6-8 мм найзасимон найча, лаблари кенг, тухумсимон, тўмтоқ, найчадан бир ярим баравар қисқа. Ўсимликнинг шўраси кичик, найчадан 3 баравар қисқа.

Илмий адабий манбалардан аниқланишича “Волчеягодник обикновенный” халқ табобатида ва кенг спектрли дори-дармонларнинг янги турлари учун ўсимлик хом ашёси сифатида қўлланилиши мумкин.

Тадқиқот мавзусининг умумий табиати бўйича замонавий илмий ишларни ўрганишга кўра, *Daphne* ўсимликлар биосинтезини ҳозирги вақтда олимлар таҳлил қилмоқдалар деган хулосага келиш мумкин. Ўсимликни юқори сифатли навларини етиштириш уни фитоматериал сифатида фойдаланиш имкониятини

беради. Адабиётларда шунингдек дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни, “волчегодник обикновенный *Daphne mezereum* L.ни ўсиши жараёнидаги биосинтезнинг назарий модели ўрганиб чиқилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «“Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum* L. ўсимлигининг таркибий қисмларини фитокимёвий ўрганиш» деб номланган бўлиб унда мавзуга тегишли адабиётлар таҳлилидан назарий жиҳатдан, ўсимлик таркибида турли хил кумаринлар ва уларнинг ҳосилалари борлиги аниқланди. Ушбу кумаринлар ўсимликнинг таркибий қисмларида турли фазлларда бўлиши мумкинлиги қайд қилинди.

Жумладан биокимёвий тадқиқотларда кўплаб муаллифлар кумарин ҳосилалари йиғиндисини ёки битта моддани ўрганишга этибор беришган. Ушбу ёндашув ўсимлик ҳаёти жараёнида кумаринларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш имкониятини чеклаб қўйган. Шунинг учун кумарин комплексларини таркибий қисмларини аниқлашга йўналган тадқиқотлар алоҳида қизиқиш уйғотади, чунки улар бизни ўсимликлардаги биосинтез жараёнини тушунишга имкон беради ва янги тадқиқотларга йўл очади. Хусусан, турли олимларнинг тажрибалари оддий от каштанаи– *Aesculus hippocastanum* L. ўсимликлгининг вегетация даврида кумаринг ликозид ва уларнинг агликоларини нисбатини ўзгариши кўрсатган. Шунингдек оддий от каштанаи– *Aesculus hippocastanum* L. баргларида асосан оксикумаринларнинг гликозид шакли мавжудлиги аниқланди.

Адабиёт маълумотларининг таҳлили шуни кўрсатадики, кумарин ўз ичига олган ўсимликларни йиғиш вақтини тўғри аниқлаш хом ашё сифатини ва фитокимёвий тадқиқотлар натижаларининг ишончлилигини белгиловчи омиллардан биридир. “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum* L. оксикумаринлар таркибидаги мавсумий тебранишларни, уларнинг ўсимлик алоҳида органлари ўртасида тақсимланиши этиборга лойиқ илмий қизиқиш уйғотади.

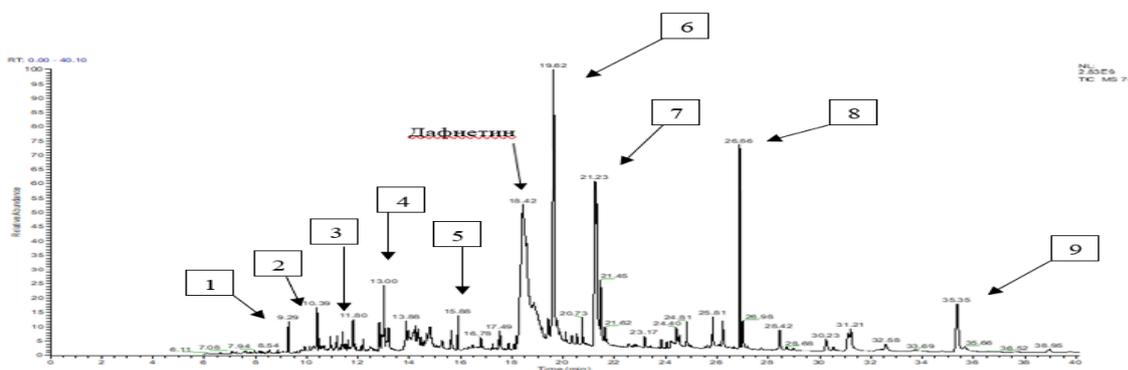
Daphne mezereum L қишга чидамли ўсимлик турларга мансуб бўлиб, улар қишга чидамли бўлмаган турлардан вегетатсия даврининг эрта бошланиши, қисқа кучли гуллаш ва куртаклар ўсиши, дарахтнинг майда ўсиши ва баргларнинг ўз вақтида тушиши билан ажралиб туради. Бу хусусиятлар заҳира моддаларининг тўпланишига, ёш куртакларнинг эрта лигнификациясига ва қишга яхши тайёргарлик кўришга ёрдам беради. Турли олимларнинг кумаринлар ва уларнинг ҳосилаларини ўз ичига олган ҳар хил турдаги ўсимликлар билан таҳлил қилинган тажрибасини ҳисобга олган ҳолда, мақсадли кумаринларни аниқлаш ва олиш учун ўсимлик хом ашёсини йиғиш учун энг мақбул вақт гуллаш ва меваларнинг пишишидан кейин йилнинг куз даври ҳисобланади.

Диссертациянинг учинчи боби– “Дафнетинни ажратиб олиш услуги” (амалиёт қисми)да “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum* L. ўсимлик хом ашёсининг турли хил таҳлилий тадқиқотлари ёритилган.

Ушбу бобда ўсимлик хом ашёси билан амалий аналитик тадқиқотларнинг энг замонавий усуллари, жумладан: юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ)

тахлили, газ хроматографияси/Масс-спектрометрия (ГХ– МС) тахлили, дериватизация билан қўшма ГХ– МС тахлили, инфра қизил спектроскопия (ИК) тахлили ёрдамида ўтказилган амалиётлар ёритилган. Тадқиқот натижасида *Daphne mezereum L.* ўсимлигининг илдиз тизимида мақсадли маҳсулот – дафнетин (7,8-дигидроксикумарин), шунингдек, ўсимлик таркибида анъанавий ҳамроҳ бўлган компонентлар– органик эритувчилар кислоталар, полимерлар ва бошқа моддалар топилган:

–додекан (1- расм, 1- чўққининг шаклланиш вақти 9,29 минут);



1. расм. Қуритилган *Daphne mezereum L.* нинг изопропил спирти экстрактивининг хроматограммаси

–1,3 – диметилбензол (1- расм, 2- чўққининг шаклланиш вақти 10,39 минут);

–2,4 – декадиеналь (1- расм, 3- чўққининг шаклланиш вақти 11,80 мин);

– тетрадекан (1- расм, 4-, чўққининг шаклланиш вақти 13,00 минут);

– гексадекаметилциклооктасилоксан (1- расим, 5- чўққининг шаклланиш вақти 15,88 минут);

– пальмитин кислота (1- расм, 6- чўққининг шаклланиш вақти 19,62 минут);

– Лиолен кислота ($C_{17}H_{31}COOH$; 1- расм, 7- чўққининг шаклланиш вақти 21,23 мин);

– сквален ($C_{30}H_{50}$; 2,6,10,15,19,23-гексаметилтетракоза-2,6,10,14,18,22-гексаен (1- расим, 8- чўққининг шаклланиш вақти 26,86 минут);

– β -ситостерол ($C_{29}H_{50}O$; 1- расм, 9- чўққининг шаклланиш вақти 35,35 мин).

Ўсимлик хом ашёси “Волчягодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* ни тахлилий тадқиқотлар асосида микро ва макроскопик хусусиятлари, таркибида дафнетин бўлган морфологик қисмлари ўрганилди. ИҚ спектроскопия ёрдамида ўсимлик хом ашёсининг мақсадли маҳсулоти *Daphne mezereum L.* концентратсиясини тезкор аниқлаш усули ишлаб чиқилди ва тадқиқотда фойдаланилди. Бунда ИҚ спектроскопиянинг шикастланган тўлиқ ички акс (ШТИА) ярим микдорий усулидан фойдаланиб, Москва вилояти тупроғидан 2015 йилнинг сентябр ойида кавлаб олинган Волчягодник обикновенный *Daphne mezereum L.* нинг илдиз қисмида 5%гача, ва 2023 йилнинг 9 май санасида кавлаб олинган “Волчягодник

обикновенный” *Daphne mezereum L.*нинг илдиз қисмида эса 3 %гача, дафнетина (7,8-дигидроксикумарин) борлиги аниқланди.

Намуналар бевосита натив ҳолатда олинганлигини ҳисобга олиб ишонч билан айтиш мумкин, 2015 йилда Москва вилоятининг Наро-Фоминск тумани тупроғидан қазиб олинган қуритилган ва илдиз отган илдиз тизимида “волчегодника обикновенный” *Daphne mezereum L.*нинг қуритилган илдизида 5 %гача дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) мавжуд ва ажратиб олинди. Бироқ шу ҳудуд тупроқларидан 2023-йилнинг 9-май санасида қазиб олинган “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* таркибида дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни миқдори 3 %гачани ташкил қилди ва ажратиб олинди.

Юқорида келтирилган ИҚ спектроскопик ва экстракция усулларини таққослаш аналитик тадқиқотларда ШТИА усулидан фойдаланишнинг яроқлилиги ва усулнинг илмий янгилигини тасдиқлайди.



2- расм. ЮҚХ таҳлилидан сўнг хроматографик плиталар, элюент тизими: «хлороформ:сирка кислотаси:сув (4:1:1)»

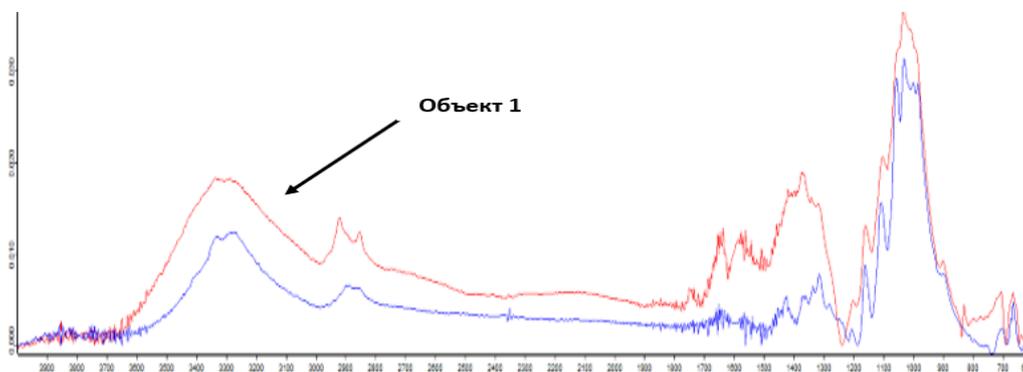
Бундан ташқари, “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.*дан дафнетинни (7,8-дигидроксикумарин)ни самарали экстракция қилишнинг янги усули ишлаб чиқилди ва ўсимлик хом ашёсини илмий тадқиқ қилиш учун мақбул шароит ва жихоз ускуналар танланди.

Хом ашёни сифатли хроматографик таҳлил қилиш учун стационар фаза орқали ўтадиган, ҳаракатланувчи фаза сифатида ишлатилиши мумкин бўлган юқори селективликга эга тизим (элюент тизими) аниқланди ва қўлланилди. Ўтказилган тадқиқотлар дафнетинни (7,8 - дигидроксикумарин)ни ЮҚХда таҳлил қилиш учун «хлороформ:сирка кислотаси:сувдан иборат (4:1:1)» тизим энг самарали эканлигини қайд этилди (2- расм).

Тадқиқотнинг яна бир этиборга лойиқ жихати, “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.*нинг ва унинг иккиламчи маҳсулотлари таркибидаги целлюлоза фоизини тезкор аниқлаш бўйича амалий ва таҳлилий ишлар олиб борилди (3- расм). Инфрақизил спектроскопия шикастланган тўлиқ ички акс (ШТИА) усулида *Daphne mezereum L.* ўсимлиги хом ашёсида ва унинг иккиламчи маҳсулотларида целлюлоза борлиги ва целлюлозанинг фоиз миқдори тезкор усулда аниқланди.

Ўсимликнинг илдиз тизимини қазиб олиш натижасида олинган иккиламчи моддалар, шунингдек, илдиз қисмини майдалаш натижасида олинган майда кукун уч босқичда амалга оширилган делигнификацияга учратилди: - 20° С

ҳароратда бир соат давомида нитрат кислота эритмаси бўктирилди, кейин 80-90°C ҳароратда пиширилиб; ортидан ИР-1-ЛТ AASET NF 6000 ротли буғлантириш ускунасида натрий гидроксиди эритмаси била 3 соат давомида 90°C ҳароратда лигнин ва гемицеллюлоза экстракция қилинд. Филтрлаш ва куриштишдан сўнг соф целлюлозанинг унумдорлиги 25 фоизни ташкил қилади.



3 расм. “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.*нинг илдизидан олинган целлюлозанинг (объект 1) ва 68 %ли референс целлюлозанинг ИҚ спектрограммаси.

Диссертациянинг тўртинчи боби

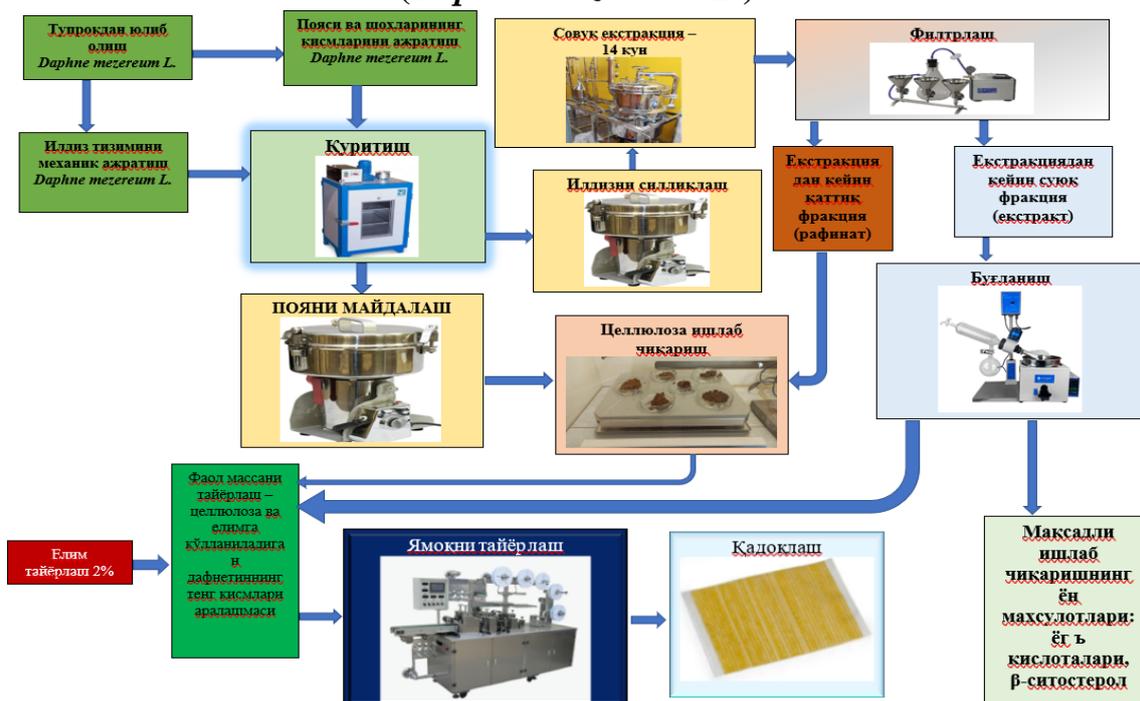
“Дафнетинни (7,8-дигидроксикумаринни тадбиқ қилиш)”да ушбу мақсадли маҳсулотдан фойдаланишга бағишланган илмий адабий манбаларнинг танқидий таҳлили ёритилган. Танқидий таҳлил натижаларига кўра, *Daphne mezereum L.* ўсимлиги кенг спектрли дори воситалари ишлаб чиқариш учун кўп тармоқли фито-хом ашё эканлиги ҳақида хулоса қилинди. Тадқиқот натижасида дафнетин ўсимлигининг илдиз қисмида аниқланган дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* таркибидаги барча кумаринлар туркумининг энг долзарб ашёси бўлиб чиқди. Дафнетиннинг терапевтик хусусиятлари:

- артритни даволаш;
- ўпка хасталигида эндотоксин даволаш;
- энцефаломиелитни даволаш;
- панкреатитни даволаш;
- жигар етишмовчилигини даволаш;
- нефротоксиликка қарши кураш;
- қантли диабетни даволаш;
- ЛПС таъсирида эндотоксемияга қарши фаол;
- мия ишемиясига қарши фаол;
- нейроинфламацияга қарши кураш (микроглиоцитлар сонининг кўпайиши);
- псориаз симптомларини олиб ташлаш;
- лейкокемияга қарши курашда фаол;
- саратонга қарши восита лар эканлиги диссертацияда қайд этилган.

Ўсимлик ҳом ашёсини кузги йиғишнинг самаралилиги назарияси, шунингдек, йиғилган ҳом ашёни ушбу тадқиқот натижасида танланган усулда қайта ишлаш усулини тўғрилиги ўтказилган тадқиқотлар натижасига таяниб тасдиқланди. Диссертация изланиш объекти “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.*ни толали илдиз тизими целлюлоза олиш ҳом ашёси сифатида Тибетда қоғоз ишлаб чиқариш учун муваффақиятли ишлатилаётганлиги, диссертация мавзусини хорижий илмий тадқиқотлар билан ҳамнафаслиги, тадқиқотнинг амалий аҳамияти ва тадқиқот натижаларининг ишончлилигини тасдиқлайди. Шунингдек Шарқ давлатларида дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)нинг тармоқланган терапевтик хусусиятларини ўзида мужассамлаштирган: тиббий пластир, малҳам, сурков мойи ва маҳсулоти ишлаб чиқилган.

Диссертация изланиши натижасида, дафнетин асосида янги тиббий ёпишқоқ восита (лейкопластир) олиш учун “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.*ни қайта ишлашнинг иккиламчи маҳсулотларидан олинган қоғоз устига, доривор модда дафнетинни сурковчи ва ушбу қоғозни резина тагликга ёпиштирувчи ускунада амалга ошириш таклиф этилган.

**Тиббий ёпишқоқ гипсни олишнинг технологик схемаси
фаол модда – дафнетин билан қўлланиладиган ёпишқоқ целлюлоза асоси
(*Daphne mezereum L.*)**



Бунда дафнетин асосида ишлаб чиқариладиган янги тиббий пластирнинг ташувчиси таркиби 30%дан кам бўлмаган каучукдан резина, 20% канифольдан, 30 % цинк оксидидан, таглик асос сифатида 10% парафиндан, 7% ланолиндан ва 3% вазелин ёғидан иборат бўлган комплекс таркиб тавсия этилган. Таклиф этилаётган янги тиббий ёпишқоқ восита (лейкопластир)нинг ташувчиси резина, розин (канифоль) цинк оксиди, парафин, ланолин, вазелин мойидан иборат бўлиши лозимлиги мавзуга оид илмий адабиётлар таҳлили ва ўтказилган тадқиқотлар асосида тавсия этилган.

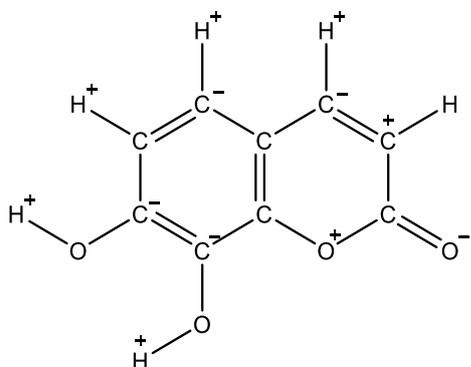
Розин (канифоль) тиббий ёпишқоқ восита (лейкопластир)нинг ёпишқоқлигини таъминлайди, цинк оксиди терини безовта қилувчи кислоталарни нейтраллайди ва қуритади, ланолин ва вазелин мойи лейкопластирнинг пластификатори сифатида ишлайди. Органик эритувчи (бензин) тиббий ёпишқоқ восита (лейкопластр)га юқорида қайд этилган компонентларини елимлаш учун эритувчи сифатида қўл келади.

Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)нинг фармакологик хусусиятларни ўрганиш натижаларини ҳисобга олган ҳолда уни фарм-фаол ҳосилаларнинг нозик органик синтези учун хом ашё сифатида ишлатиш мақсадга мувофиқ.

Илмий манбаларни чуқур таҳлили шуни кўрсатдики, кимёвий матрицани бирламчи хусусиятларини сақлаб қолиш фақат молекуляр тузилишнинг гидроксил гуруҳдаги водород атомларини чекланган равишда расмий алмаштириш билан эришиш мумкин. Дори воситаларининг асосий "мўлжаллари": организмдаги рецепторлар, ферментлар, ион каналлари, транспорт тизимлари ва бошқалар бўлганлиги учун рецепторлар препарат ва тананинг ўзаро таъсирини таъминлайдиган махсус уяли тузилмалар ҳисобланади. Демак рецепторлар фақат ўзига хос ва мос кимёвий тузилишга эга бўлган дорилар билан ўзаро таъсирлашади, яъни селективлик хусусиятига эга.

Демак, дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни ҳосилалари кимёвий тузилиши бир ёки бир нечта водород атомлари ва (ёки) гидроксил гуруҳларини алмаштириш (расмий алмаштириш) натижасида ҳосил бўлган синтетик ёки табиий (натив) моддалар сифатида қаралиши мумкин. Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни бошқа моновалент ва (ёки) икки валентли атомларга ёки, улардаги углерод атомларининг умумий сони дафнетиннинг асл кимёвий тузилишидаги углерод атомлари сони 9 дан ошмаган ўринбосарларга алмаштирилган ҳосилалари бўлиши мумкин.

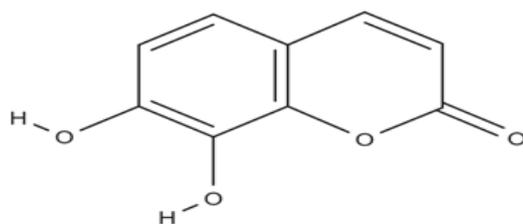
Бир ёки бир нечта водород атомларини (4 а- расм) ва (ёки) гидроксил гуруҳларини расмий алмаштириш дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) структурасининг ўзида электрон заряд тақсимооти муҳим рол ўйнайди, электрон заряд тақсимооти ўз навбатида турли кучларнинг таъсирида кимёвий боғланишларда электрон зичлигининг тақсимланишига боғлиқ, 4 а- расм.



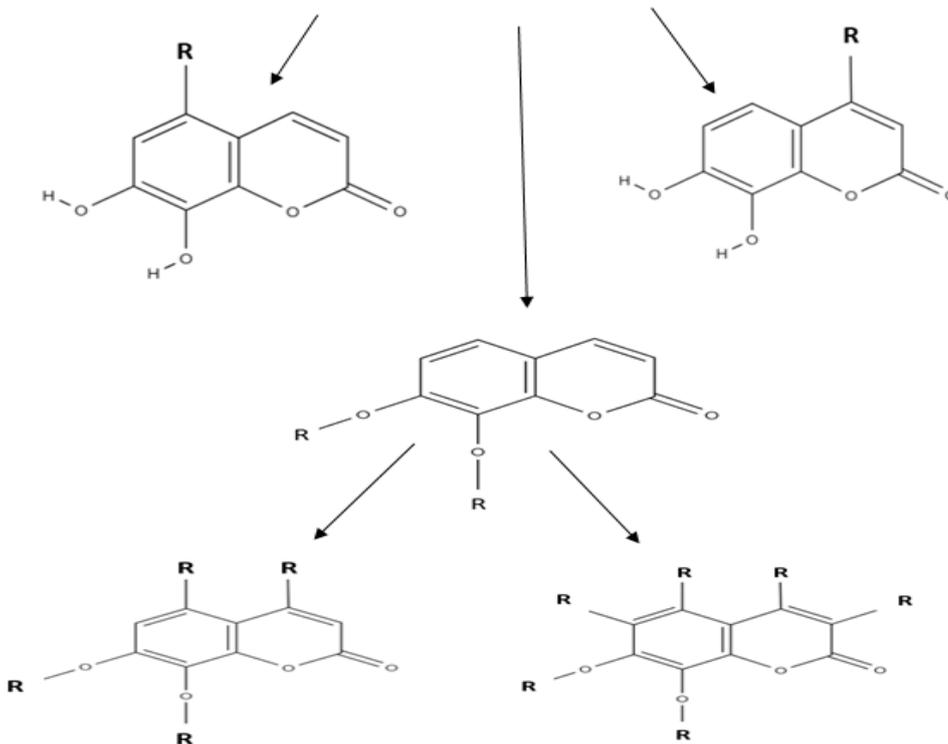
4 а- расм. Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) молекуласидаги электрон заряд зичлигининг схематик тақсимланиши.



4 б- расм. *Daphne mezereum L.* нининг илдизи



Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)



5 расм. Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)га ўхшаш фармакологик хусусиятларга эга бўлган ҳосилалари.

Бунда, дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) молекуласи структурасининг ўнг қисмидаги карбонил гуруҳида манфий мезомер ва индуктив эффект (таъсир) кузатилади, кутбли $C=O$ боғланишнинг π - орбиталининг қопланиши натижасида электрон зичлик кўпроқ электро манфий кислород атоми томон силжийди.

Молекула структурасининг чап қисмида эса манфий индуктив ва мусбат мезомер эффектлар ҳосил бўлади, электронлар зичлиги бензол ҳалқасига (молекуласи структурасининг чап томони) силжийди, 4- расм. Бу электрон жуфтлиги бўлган, гибридланмаган кислород атомининг р-орбиталини бензол ҳалқасининг π - тизими томонидан қопланиши (р, π жуфтлашиши) натижасида амалга ошади.

Шундай қилиб, дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)нинг фармакологик таъсирни сақлайдиган янги тузилмаларни, уларни минимал харажатлар билан кимёвий синтезини дафнетиннинг гидроксил гуруҳларидаги водородни расмий алмаштириш ёки гидроксил гуруҳларини ўзини алмаштириш натижасида ҳосил бўлган моддалар деб қабул қилиш мумкин.

Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)нинг кимёвий матричасига ўхшаш янги тузилмаларни шакллантириш схемаси 5 расмда келтирилган.

Тадқиқот натижаларининг иқтисодий самарадорлиги

Диссертацияда ўсимлик хом ашёсидан дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни, тадқиқот натижасида таклиф этилган усулда, лаборатория шароитида ва саноатда кимёвий ишлаб чиқарувчидан сотиб олишдаги харажатлар ва иқтисодий самарадорлик 1 жадвалда ёритилган.

1 жадвал

Лаборатория шароитида ва саноатда кимёвий ишлаб чиқарувчидан сотиб олишдаги харажатлар ва иқтисодий самарадорлик

Усул	Реактивлар (аут) (рубл. 1 кг учун.)*	Меҳнат сиғими (руб.)**	ЖАМИ, 1 кг дафнетинга
«Пехман усулида синтез» (самарадорлик 40-50%)	Пиррогалол (40 000,00) Олма кислотаси (2200) Сульфат кислота, конц. (1500)	1. Иситиш (6,17 р/ кВт•ч) 2. Жараённи биладиган лаборант	85 900 р. + электр учун тўлов + лаборантнинг иши учун тўлов (камида 60 000 рубл).
«Гуттерман ва Кебнер усулида синтез» (самарадорлик 50 % гача)	Пиррогалол (40 000,00) Сирка ангидрид (15 000) Натрий ацетат (5 000) Сульфат кислота, суюлтирилган. (1 000)	1. Иситиш (6,17 р/ кВт•ч) 2. Жараённи биладиган лаборант	122 000 р. электр учун тўлов + лаборантнинг иши учун тўлов (камида 60 000 рубл).
Кимёвий реагентлар ишлаб чиқарувчисидан сотиб олиш Daphnetin (CAS 486-35-1)	Бозор қиймати дафнетин – 10450 р. за 0,005 г.	-	1. Модданинг токсиклиги туфайли етказиб беришда қийинчилиги 2. Нархи жуда баланд,– 1 кг учун 10 000 000 рублдан ортиқ. ЖАМИ: 10 000 000 рублдан ортиқ

1 жадвал давоми

Ўсимлик хом ашёси <i>Daphne mezereum L.</i> дан изопропил спирти билан экстракция қилиш усули	1 бута– 300 р. (таркибида 2% дафнетин бўлган 5 кг қуруқ илдиз хом ашёси) Изопропил спирти– 1 л (200 р.)	Иситиш (6,17 р/ кВт•ч). 2023 йил учун Москвада ўртача ойлик иш ҳақи	Ўртача 200 литр изопропил спирти (40 000 р.) + 10 ўсимлик (3000 р.) + электр тўлови + лаборантнинг иши учун тўлов (камида 60 000 р.) ЖАМИ: 43 000 р. + 60 000
---	--	---	---

– * Очiq интернет манбаларидаги савдо майдончаларига кўра, 2023 йил август ҳолатига кўра;
– ** Мосстатнинг 2023 йил август ойидаги расмий статистик маълумотларига кўра.

“Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* ни қайта ишлашнинг иккиламчи маҳсулотларидан целлюлоза олиш учун ўсимлик массасини очiq ҳаводаги қуруқ ҳолатигача қуритиш кераклиги, 5 кг ўсимлик илдизидан ўртача 2 кг целлюлоза олинши ҳисобга олинган ҳолда харажатлар ва иқтисодий самарадорлик ҳисобланган ва диссертацияда келтирилган.

Ўсимлик хом ашёси– “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* дан 1 кг дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) ни экстракция усулида ажратиб олиш учун иқтисодий самарадорлик, бозор нархлари (1 кг маҳсулот учун 10 000 000 рубл эканлигини ҳисобга олган ҳолда:

$$Эф = \text{Бозор нархлари} / \text{харажатлар} = 10\,000\,000 / (43\,000 + 60\,000) = 97,08 \text{ рубл } 1 \text{ кг дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) учун}$$

Шу билан бирга, маҳсулотни олишнинг қиёсий иқтисодий самарадорлиги лаборатория усуллари билан ҳам устундир (1 жадвал):

1) *Харажатлар (лаб. синтез 1) – Харажатлар (янги техника) = (85 900 + 60 000) – (43 000 + 60 00) = 42 900 рубл / ҳар бир кг маҳсулот учун;*

2) *Харажатлар (лаб. синтез 2) – Харажатлар (янги техника) = (122 000 + 60 000) – (43 000 + 60 00) = 79 000 рубл / ҳар бир кг маҳсулот учун.*

Ўзбекистон Республикасининг экологик мураккаб минтақаси – қуриган Жанубий Орол денгизининг 1 гектар (10 000 м²) ер майдонида, Амударё дельтасининг 1-экологик– ўрмонларни муҳофаза қилиш зонасини ташкил этиш учун, буталар оралиҳи 2 м бўлган ҳолда 2 000 га яқин бута талаб қилинади.

Назарий иқтисодий фойда: 2 000 бута илдиз тизими = 4 тонна қуруқ хом ашё ёки = 200 кг дафнетина = (2 млрд. рубл). Целлюлоза – 5 тонна (тахминан. 1 000 000 рубл).

Жами: 2 миллиард рублдан ортиқ ва ижобий экологик таъсир.

Меҳнат харажатлари: 6 йил “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* ни етиштириш, хом ашё учун 600 000 рубл, сув таъминоти,

40 000 литр, изопропил спирти – 8 миллион рубл. Ҳодимларнинг (3-5 киши) ойлик иш ҳақи– 35 000 рубл) = 6 300 000 рубл.

ЖАМИ: 14 900 000 рубл.

Эф = 2 001 000 000 / 14 900 000 = 134,29 (1 га экиш учун).

ХУЛОСА

Ўтказилган илмий тадқиқотлар натижаларига кўра қуйидаги хулосаларни такидлаш мумкин:

1. Морфологик ва анатомик тадқиқотлар “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* ўсимлигининг ҳос белгиларини диагностик аниқлаш имконини берди: поядаги ўтказувчи тўпламлари айлана шаклида жойлашган; поянинг иккиламчи қалинлашуви мавжуд; барглари тўрсимон “томир”ли.

2. “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* ўсимлиги хомашёси йиғим теримининг оптимал мавсумий муддати – сентябр-октябр ойлари эканлиги, ҳамда хом ашёни кейинги қайта ишлаш параметрлари аниқланди.

3. Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни ўсимлик хом ашёсидан янги, изопропил спирти билан, совуқ экстракция қилиш усули ишлаб чиқилди. Дафнетинни изопропил спирти билан экстракция қилишни ацетон билан экстракциясидан устиворлиги кўрсатилди.

4. Хом ашёни сифатли хроматографик таҳлил қилиш учун стационар фаза орқали ўтадиган, ҳаракатланувчи фаза сифатида ишлатилиши мумкин бўлган юқори селективликга эга бўлган тизим (элюент тизими) аниқланди ва қўлланилди. Дафнетин (7,8 - дигидроксикумарин)ни ЮҚХда таҳлил қилиш учун энг самарали тизим “хлороформ:сирка кислотаси:сув” ва унинг миқдорий бирлиги (4:1:1) аниқланди.

5. Кўп йиллик ўсимликларнинг илдиз тизими биосинтез маркази эканлиги ҳақидаги назария тасдиқланди. “Волчегодник обикновенный” *Daphne mezereum L.* ўсимлиги мисолида дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни ўсимлик бўйлаб тарқалганлиги ва илдиз тизимида сақланиши [(аккумуляция)ланиши] кўрсатилган.

6. ИҚ спектроскопиянинг ташқи тўлиқ ички акс (ТТИА) усулида “Волчегодник обикновенный” ўсимлик хом ашёсидаги дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) ва целлюлоза фоизини тезкор аниқлашнинг ярим миқдорий усули синовдан ўтказилди.

7. “Волчегодник обикновенный” ўсимлик хом ашёси ва иккиламчи маҳсулотларини қайта ишлаш ҳамда дафне *Daphne mezereum L.*ни доривор шакллари ишлаб чиқариш имкониятини берувчи, технологик схема таклиф этилади.

8. Ишлаб чиқилган дафнетин олиш технологиясининг иқтисодий самарадорлигининг юқори кўрсаткичлари аниқланди.

9. Олинган дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)ни фаол компонентлари ва янги шакллари нозик органик синтез усули ёрдамида кенг спектрли дорилар ишлаб чиқариш учун кимёвий матрица сифатида қўллаш таклиф этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.03/30.12.2019.Т.04.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ХИМИКО-
ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА**

ШЛЫКОВ ИЛЬЯ ВЛАДИМИРОВИЧ

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИЗВЛЕЧЕНИЯ
ДАФНЕТИНА (7,8-ДИГИДРОКСИКУМАРИНА)
ИЗ *DAPHNE MEZEREUM L.***

02.00.14 – Технология органических веществ и материалов на их основе

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PHD) ПО ТЕХНИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2025

Диссертация выполнена на кафедре Экспертизы в допинг- и нарконтроле Факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский и английском (резюме)) размещён на веб-странице научного совета по адресу (ik-kimyo.nuu.uz) и информационно-образовательном портале «Zivonet» (www.zivonet.uz).

Научный руководитель: **Арсланов Шарафутдин Султанович.**
Доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Сайфутдинов Рамзиддин.**
Доктор технических наук, профессор

Холиков Турсунали Суюнович.
Доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: Ташкентский государственный технический университет имени Ислама Каримова

Защита диссертации состоится «30» июня 2025 г. в «10⁰⁰» часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.T.04.01 при Ташкентском химико-технологическом институте. (Адрес: 100011, г. Ташкент, Шайхантахурский район, ул. А. Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-20, факс: (99871) 244-79-17, e-mail: tkti_info@edu.uz, Административный корпус Ташкентского химико-технологического института, 2 этаж, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского химико-технологического института (зарегистрирована под номером _____). Адрес: (100011, г. Ташкент, Шанхантахурский район, улица А.Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-20).

Автореферат диссертации разослан « » _____ 2025 года

(Протокол рассылки № _____ от « » _____ 2025 года)

С. М. Туробжанов

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

Х.И. Кадиров

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.т.н., профессор.

Г. Рахмонбердиев

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

Введение (аннотация к диссертации на соискание ученой степени доктора философии PhD)

Актуальность и необходимость темы диссертации. Уделяя большое внимание совершенствованию программ здравоохранения населения во всем мире, медицинское обслуживание повышает экономическую и туристическую привлекательность стран. Гарантия доступа населения к различным лекарствам является ключевым аспектом национальной безопасности. Химическая и фармацевтическая отрасли активно применяют лекарственные растения в качестве сырья для создания медикаментов с фармакологическими свойствами. Например, растения, содержащие кумарины, используются для лечения таких заболеваний, как сердечно-сосудистые расстройства, кожные болезни и злокачественные опухоли. При этом используются препараты: аммифурин, бероксан и псорален, которые помогают при лейкодерме и других формах. Для лечения облысения применяют поседанин, а также спазмолитики, такие как атамантин, пастинацин, либанотин, эскузан, вазотонин, вазокастан. Особую важность здесь представляют медикаменты для снижения тонуса коронарных сосудов и антитромботические препараты.

Во всем мире проводятся научные исследования по изучению химического состава растений, выявлению новых источников высокоэффективных лекарственных препаратов. В связи с этим такое растение вида "*Daphne mezereum L.*", могло бы представлять особый интерес для извлечения органических веществ, входящих в его состав, создания и апробации промышленно целенаправленных технологий производства ценных препаратов, переработки и технологий идентификации и разделения.

В настоящее время в Российской Федерации внимание уделяется изучению природе токсичных компонентов, например в растении "*Daphne mezereum L.*", а также выявлению и использованию энерго- и ресурсосберегающих технологий экстрагирования, определению новых источников высокоэффективных лекарственных препаратов, систем их переработки и достижению значимых научных результатов. В стратегии развития Российской Федерации определены такие важные задачи, как "Дальнейшее развитие потенциала местных отраслей промышленности, внедрение стандартов, соответствующих внешнему рынку и международным требованиям", в том числе "полное использование существующих возможностей". В связи с этим совершенствуются инновационные технологии в области охраны здоровья человека, сбора, транспортировки, хранения и переработки лекарственных растений.

Выдвигаются и доказываются научные теории, подтверждающие что корневая система многолетнего растения, например Волчегородника обыкновенного *Daphne mezereum L.* является центром биосинтеза. Особое значение имеют исследования на примере этого растения, направленные на то, чтобы показать, что органическое вещество дафнетин (7,8-дигидрокумарин)

накапливается в корневой системе (аккумуляция) и распределяется по всему растению.

В определенной степени данное диссертационное исследование служит выполнению задач, поставленных: Указом Президента Российской Федерации от 28 декабря 2024 г. № 4146 "О стратегии развития на 2030-2036 годы", № 651/172 от 8 апреля 2014 г. "О стратегии развития химического и нефтехимического комплекса на период до 2030 года", "Сводной стратегией развития обрабатывающей промышленности Российской Федерации до 2030 года и на период до 2035 года", утвержденной распоряжением Правительства РФ от 6 июля 2020 года № 1512-р, "Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года", утвержденной распоряжением Правительства РФ от 7 июня 2023 г. № 1495-р.

Соответствие исследования приоритетам развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование является частью программы развития науки и технологий, и выполняется в соответствии с приоритетным направлением II. Сквозные технологии 24. Технологии производства малотоннажной химической продукции включая особо чистые вещества, для фармацевтики, энергетики, и микроэлектроники.

Степень изученности проблемы. В области ускорения внедрения технологий идентификации и разделения органических веществ, содержащихся в лекарственных растениях, работали: an-Zhong Yin, R. Montero-Vazquez, E. Mart´inez de la Ossa, John R. Dean J., Eggers, V.Louli., Irena Zizovic., Iraj Goodarznia, Beˆala Simaˆandi, Yadollah Yamini, Koshevoy Ye.P., Siyunxov X.R., Derevich I.V., Chexov O.S., Shindyapkin A.A., Glushchenkova A.I., Sagdullaev A.A., Isabayev I.B., Serkaev Q.P., Abduraximov S.A., Gusakova S.D., A.T. Джалилов, Г. Рахмонбердиев, С.М. Турабджанов, А. Икрамов, С.Нурмонов и другие, кто проводил научные исследования.

Ими были выявлены новые источники высокоэффективных лекарственных средств, выяснен химический состав растений, выявлен центр биосинтеза корневой системы многолетних растений, основанный на растениях, которые накапливают кумарины, используемые при лечении таких заболеваний, как сердечно-сосудистые, кожные, злокачественные новообразования, обладающие фармакологическими свойствами. Были созданы такие препараты как аммифурин, бероксан и псоралена борющиеся против лейкодермии, а также являющиеся антитромботическими препаратами.

Исследования по разработке технологий производства высокоэффективных, промышленно целенаправленно применяемых медицинских препаратов, основанных на идентификации, экстракции, переработке и разделении содержащихся в растении вида "*Daphne mezereum L.*", по сей день не проводились.

Связь исследования с научно-исследовательской работой высшего учебного заведения, в котором была выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в рамках стратегического

направления научно-исследовательского плана Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева на тему: «Современные технологии и аналитические методы исследований в производстве лекарственных и косметических средств и в системе допинг- и наркоконтроля» из плана научно-исследовательской работы (2019-2021 гг.) в рамках своего практического проекта по тематике.

Цель исследования. Целью настоящей работы является фитохимическое изучение компонентов растения Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.*, совершенствовании технологии экстракции дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) а также технологическое исследование получаемого сырья из этого растения.

Задачи исследования:

Изучить химический состав растения, обратив особое внимание на дафнетин (7,8 - дигидроксикумарин).

Проанализировать биосинтез 7,8 - дигидроксикумарина в растении и определить области его применения.

Выработать эффективный метод экстракции целевого продукта из состава растения – дафнетина (7,8 - дигидроксикумарина).

Разработать метод количественного определения целевого продукта растения – дафнетина (7,8 - дигидроксикумарина) и выяснить его распределение в различных частях растения.

Объект исследования.

Объектом исследования является волчегодник обыкновенный (*Daphne mezereum L.*), который произрастает в тенистых, влажных хвойных и лиственных лесах, по долинам рек, на вырубках и гарях, известковых и гипсовых почвах, в горных тенистых лесах, и применяется для лечения тромбозов и геморроя.

Предмет исследования

Предметом исследования являются действующие вещества, полученные из фармакологически активного растительного сырья *Daphne mezereum L.* из ядовитого семейства тимьяновых ("волчниковые"), а также выявление природы действующих веществ Волчегодника обыкновенного, изучение технологических и ядовитых компонентов, разделение активных компонентов.

Методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы современные методы аналитического исследования, такие как тонкослойная хроматография, газовая хроматография/масс-спектрометрия, дериватизация, ГХ-МС, инфракрасная спектроскопия, а также стандартизированные методы испытаний для определения требуемых параметров.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

впервые было показано, что растение *Daphnea mezereum L.* содержит дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) в корневой системе семейства тимьяновых;

в растительном сырье Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.* были идентифицированы морфологические части, микро- и макроскопические признаки, свойственные растению;

было показано, что дафнетин содержится в количестве 3-5% (7,8-дигидроксикумарина);

было обнаружено, что изопропиловый спирт для *Daphne mezereum L.* является эффективным экстрагентом дафнетина (7,8 - дигидроксикумарина) из растения *Daphne mezereum L.*;

было обнаружено, что дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) представляет собой синтетическое или природное вещество, молекула которого образована замещением (формальной заменой) одного или нескольких атомов водорода и (или) гидроксильных групп;

усовершенствовано технологическое и фитохимическое определение растительных компонентов "*Daphne mezereum L.*" и технология выделения дафнетина из его состава.

Практические результаты исследования.

Определены оптимальные сезонные сроки заготовки сырья семейства тимьяновых (сентябрь-октябрь), а также параметры дальнейшей переработки растительного сырья;

определены оптимальные параметры экстрагирования растительного сырья *Daphnea mezereum L.* изопропиловым спиртом;

разработана технология переработки растительного сырья *Daphnea mezereum L.* и его вторичных ресурсов, а также превращения их в лекарственные препараты.

Достоверность результатов исследований с возможностью публикации в научных журналах с высоким импакт-фактором, совместимость результатов экспериментов с методами моделирования подтверждена нормативной и технической документацией. Переработка растительного сырья *Daphne mezereum L.* и его вторичных ресурсов объясняется внедрением в промышленность усовершенствованной технологии переработки в лекарственные препараты.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в новом методе эффективной экстракции в изопропиловом спирте дафнетина (7,8 - дигидроксикумарина) из растительного сырья *Daphne mezereum L.* и использования его вторичных ресурсов. Создана научная основа для получения сложных композиций в составе новых медицинских препаратов на основе дафнетина.

Практическая значимость результатов исследований заключается в возможностях широкого применения в химической и фармацевтической промышленности растительного сырья *Daphnea mezereum L.*, в составе которого имеются кумарины, которые обладают фармакологическими свойствами, применимыми при лечении таких заболеваний, как сердечно-

сосудистые, кожные, злокачественные новообразования, а также может служить основой для разработки технологий переработки растений.

Внедрение результатов исследования. На основании научного исследования: технологическая и фитохимическая идентификация растительных компонентов, а также усовершенствование технологии извлечения дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) из растительного сырья получены следующие результаты внедрения:

получен Патент Федеральной службы Российской Федерации по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Способ получения дафнетина», за № 2836895 от 24.03.2025 года. В результате разработана технология эффективного выделения дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) из состава растения "*Daphne mezereum L.*";

усовершенствованная технология выделения дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) из растительного сырья *Daphne mezereum* ООО "ЭКСКЕРАМО" (Москва, Россия) внедрена в производственную практику (акт о внедрении ООО "ЭКСКЕРАМО" в производство от 3 ноября 2023 г. № 18.01/2023). Получаемый дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) дал возможность производства композиций спиртовых экстрактов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследований. 10 научных работ по теме диссертации, из них 1 патент, 4 научные статьи, в том числе 2 опубликованы в Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, заключения, списка использованной литературы и приложений. Общий объем диссертации составляет 111 листов, без учета списка литературы и приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **«Введении»** обоснована актуальность темы, определены цели и задачи, объект и предмет исследования, изложена его научная новизна и практические результаты, обоснована достоверность результатов исследования, а также его научная и практическая значимость, приведены сведения об апробации работы и структуре диссертации.

В первой главе, «Обзор литературы» проведен анализ литературных данных по объекту исследования – растения Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.*, идентифицирована ботаническая принадлежность и возможный фитохимический состав.

Домен: *Eukaryota* (эукариоты)

Царство: *Plantae* (растения)

Отдел: *Angiosperms* (цветковые)

Класс: *Magnoliopsida* (двудольные)

Порядок: *Malvales* (мальвоцветные)

Семейство: *Thymeleaceae* (волчниковые)

Род: *Daphne* (Волчегодник)

Вид: *Daphne mezereum* L. (Волчегодник обыкновенный)

Daphne mezereum L. – это кустарник высотой от 0,5 до 1,5 метров с желтовато-серой корой, который имеет прямостоячие или раскидистые ветви. Ветви голые, в нижней части обнаженные, со следами прошлогодних листьев. Листья очередные, скученные на концах ветвей, 3-8 см длиной и 1,5 – 2 см шириной, продолговато обратно ланцетные, туповатые, вытянутые и немного реснитчатые, сверху зеленые, снизу сизоватые. Цветки сидячие в пазухах прошлогодних листьев, по 3-5 штук розового цвета (var. *rubrum* Ait) или белые (var. *album* Ait.), душистые. Околоцветник растения гвоздевидный, трубка 6-8 мм длиной, прижато волосистая, доли широкие, яйцевидные, тупые, в полтора раза короче трубки. Пестик растения маленький в 3 раза короче трубки. Завязь – голая; рыльце головчатое, почти сидячее. Костянка овальная, ярко-красная, косточка широкоовальная.

Также из литературных источников установлено, что Волчегодник обыкновенный используется в народной медицине и может потенциально быть пригоден в качестве растительного сырья для новых видов лекарственных средств широкого спектра действия.

По изучению современных научных трудов по общеродовой к объекту исследования тематике можно заключить, что в настоящее время ученые анализируют биосинтез растений *Daphne*, условия для качественной культивации и использование в качестве фитосырья.

Кроме того, рассмотрена теоретическая модель биосинтеза дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) в растении Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum* L.

Во второй главе диссертации «Фитохимическое изучение компонентов растения Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum* L.» теоретически было установлено, что растение содержит в своем составе различные кумарины и их производные, отличающиеся по процентному содержанию в зависимости от локализации в растении.

При биохимическом исследовании многие авторы обращали внимание на изучение либо суммы кумаринпроизводных, либо одного вещества. Такой подход ограничивал возможность выявления взаимосвязи кумаринов в процессе жизнедеятельности растения. Поэтому исследования, основанные на определении составных частей кумаринового комплекса, представляют особый интерес, так как позволяют выявить новые закономерности, приближающие нас к пониманию биосинтеза у растений. В частности, опыты различных ученых, показали изменения в соотношении кумарингликозидов и их агликонов в течение вегетационного периода Конского каштана обыкновенного *Aesculus hippocastanum* L., а также было установлено присутствие в листьях каштана, главным образом, гликозидной формы оксикумаринов.

Анализ литературных данных также показывает, что правильное определение сроков заготовки кумаринсодержащих растений является одним из решающих факторов, определяющих качество сырья и достоверность результатов фитохимического изучения.

В соответствии с вышеизложенным изучение сезонных колебаний в содержании оксикумаринов *Daphne mezereum L.*, их распределение между отдельными органами растения представляет собой наиболее ценный научный интерес.

Так, Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.* относится к зимостойким породам, которые отличаются от незимостойких ранним началом вегетации, непродолжительным энергичным цветением и ростом побегов, небольшим приростом древесины, своевременным листопадом. Эти особенности способствуют накоплению запасных веществ, более раннему одревеснению молодых побегов и хорошей подготовке к зиме.

Принимая во внимание, проанализированный опыт различных ученых с различными видами растений, содержащих кумарины и их производные, с целью идентификации и получения целевых кумаринов оптимальными сроками заготовки растительного сырья является, по-видимому, осенний период в году, после окончания цветения и созревания плодов.

В третьей главе «Экспериментальной части» диссертации проведены различные аналитические исследования растительного сырья Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.*

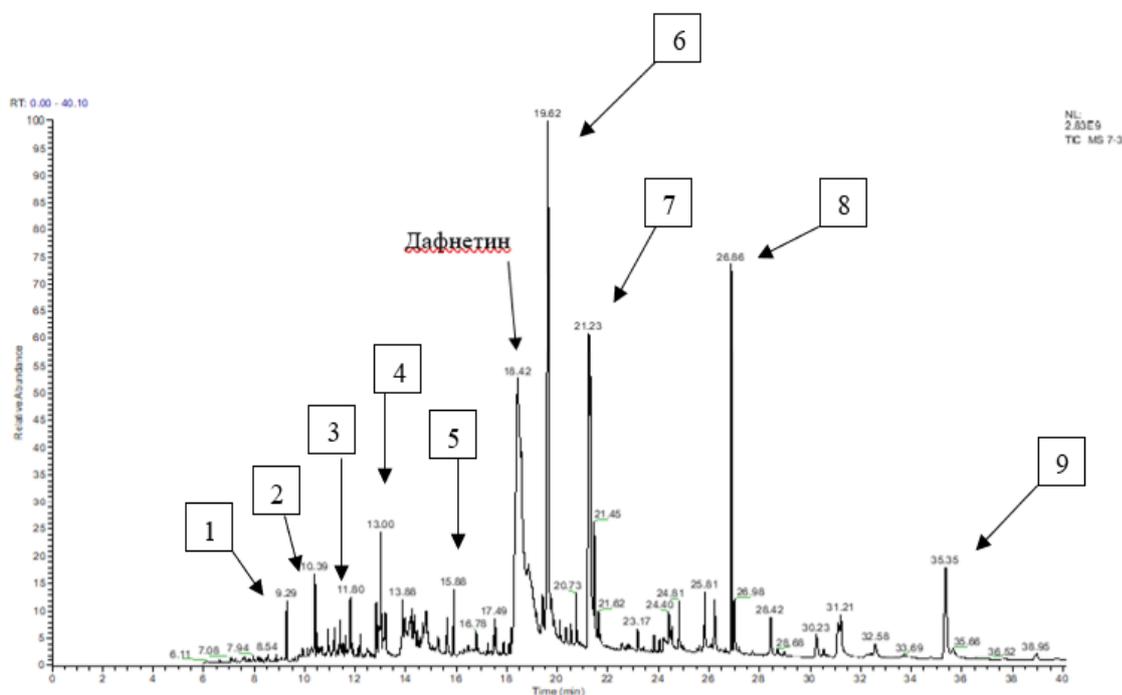


Рисунок 1. Хроматограмма изопропилового экстракта корня высушенного Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.*

На основании проведенных аналитических исследований растительного сырья Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.* удалось идентифицировать микро- и макроскопические признаки растения,

морфологические части, в которых содержится дафнетин (7,8-дигидроксикумарин), выявлен способ определения концентрации целевого продукта растительного сырья с помощью ИК-спектрометра.

В этой главе показаны практические аналитические опыты с растительным сырьем, применялись современные методы аналитического исследования: ТСХ-анализ, ГХ-МС, ГХ-МС с применением дериватизации, ИК-спектроскопия.

В результате проведенного исследования в корневой системе растения Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.* был обнаружен целевой продукт – дафнетин (7,8-дигидроксикумарин), а также сопутствующие традиционные для растительной среды компоненты – органические растворители, полимеры и кислоты:

- додекан (Рис. 1, Пик № 1, время удерживания 9,29 мин);
- 1,3 – диметилбензол (Рис. 1, Пик № 2, время удерживания 10,39 мин);
- 2,4 – декадиеналь (Рис. 1, Пик № 3, время удерживания 11,80 мин);
- тетрадекан (Рис. 1, Пик № 4, время удерживания 13,00 мин);
- гексадекаметилциклооктасилоксан (Рис. 1, Пик № 5, время удерживания 15,88 мин);
- пальмитиновая кислота (Рис. 1, Пик № 6, время удерживания 19,62 мин);
- линолевая кислота (Рис. 1, Пик № 7, время удерживания 21,23 мин);
- сквален (Рис. 1, Пик № 8, время удерживания 26,86 мин);
- β-ситостерол (Рис. 1, Пик № 9 время удерживания 35,35 мин).

Применяя полуколичественный метод ИК-спектроскопии, основанный на методике НПВО (метод нарушенного полного внутреннего отражения), было установлено, что концентрация дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) в корневой системе растения Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.*, выкорчеванный из почвы Московской области в сентябре 2015 года составляет до 5 масс. %, а в корне Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.*, выкорчеванного 09 мая 2023 года – до 3 масс. % соответственно при нативных образцах.

В дальнейшем для подтверждения результатов НПВО для экстракции дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) измельченные пробы были взяты в нативном виде и установлено, что в корневой системе высушенных и выкорчеванных в 2015 году и 09 мая 2023 года из почвы Наро-Фоминского района Московской области растений Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.* содержится дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) в количестве до 5 масс. % от общей массы растения. Также из почв того же района был выделен Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.*, экстрагированный 9 мая 2023 г., который содержал дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) в концентрации 3 % гача.

Также удалось выработать новую методику эффективной экстракции дафнетина (7,8-дигидроксикумарина), определить оптимальные условия и

приборное обеспечение для проведения научного исследования растительного сырья Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.*

С целью качественного анализа подобрана наиболее селективная элюирующая система «хлороформ:уксусная кислота:вода 4:1:1» для ТСХ-исследования по идентификации дафнетина (7,8 - дигидроксикумарина) в составе растительного сырья Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.* (Рис. 2)

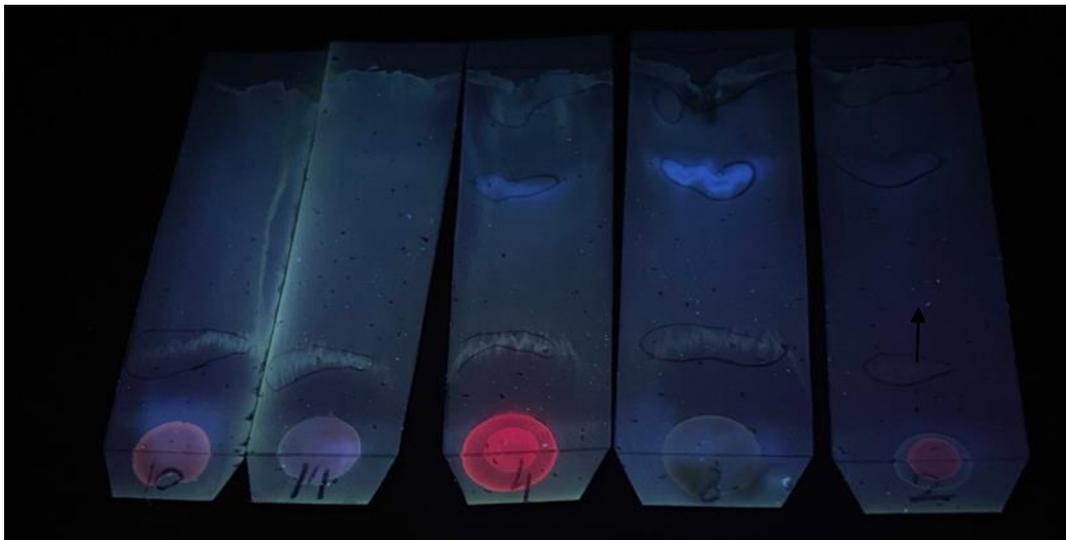


Рисунок 2. Хроматографические пластины после ТСХ-анализа, элюирующая система хлороформ : уксусная кислота : вода 4:1:1

Дополнительно проведена экспериментально-аналитическая работа по выявлению процентного содержания целлюлозы в составе растительного вторсырья Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.* (Рис. 3)

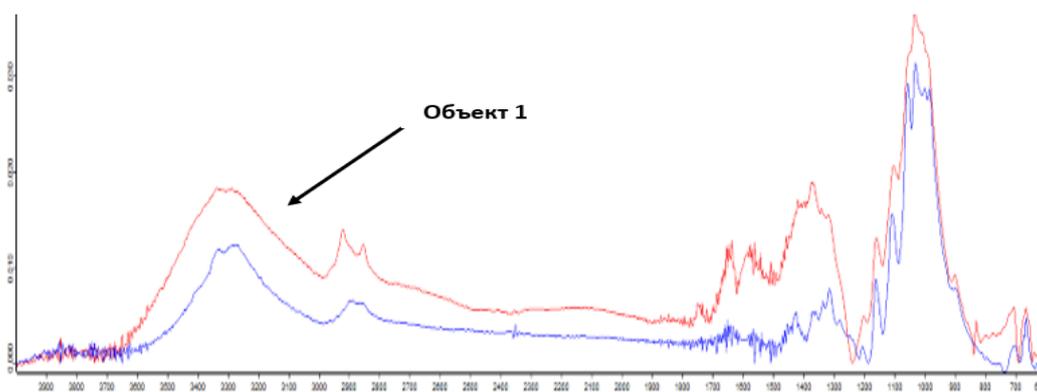


Рисунок 3. ИК-спектрограмма целлюлозы корня Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.* (объект 1) и референсного с содержанием целлюлозы 68 %.

Вторсырье, полученное из экстракции корневой системы растения, а также мелкодисперсный порошок, полученный измельчением столовой части, подвергали делигнификации, который осуществляли тремя этапами: - пропитка раствором азотной кислоты в течение часа при температуре 20 °С; далее варка при температуре 80-90 °С; затем следовала экстракция лигнина и гемицеллюлоз

водным раствором едкого натра при нагревании (при помощи роторного испарителя ИР-1-ЛТ AISET NF 6000 при температуре 90°C в течение 3 часов). После фильтрации и высушивания выход чистой целлюлозы составляет не менее – 25 процентов масс.

В четвертой главе диссертации «Применение дафнетина (7,8-дигидроксикумарина)» был проведен аналитический анализ литературных источников на предмет использования полученного целевого продукта.

При этом по результатам проведенного исследования выяснилось, что растение Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.* – является превосходным фито-сырьем для производства лекарственных средств широкого профиля.

Обнаруженный в корневой части растения дафнетин (7,8-дигидроксикумарин) является наиболее ценным компонентом из всего кумаринового ряда Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.*

Выявленные терапевтические свойства дафнетина (7,8-дигидроксикумарина):

- лечение артрита;
- эндотоксин при поражении легких;
- лечение энцефаломиелита;
- лечение панкреатита;
- лечение печеночной недостаточности;
- борьба с нефротоксичностью;
- лечение диабета;
- активен в отношении ЛПС-индуцированной эндотоксемией;
- активен в отношении церебральной ишемии;
- борьба с нейровоспалением (увеличение числа микроглиоцитов);
- снятие симптомов псориаза;
- активен в отношении борьбы с лейкемией;
- противораковое средство.

При этом, заготавливать растительное сырье следует в осенний период.

Также удалось подтвердить теорию об осеннем сборе растительного сырья, а также правильность выбора способа применения вторсырья, поскольку корневая волокнистая система общеродового растения уже с успехом используется, в качестве целлюлозного сырья для производства бумаги в Тибете.

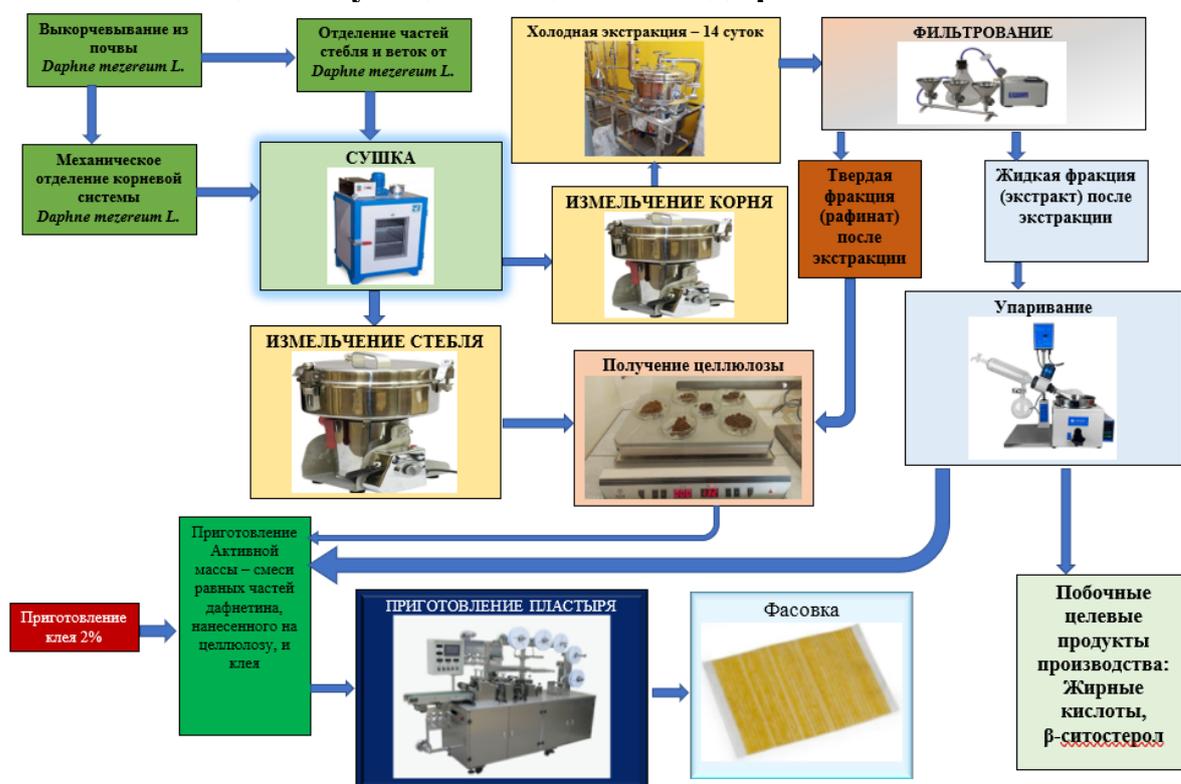
Принимая во внимание результаты проведенного исследования, были определены лекарственные формы дафнетина (7,8-дигидроксикумарина), наиболее подходящие к его широкому спектру терапевтических свойств: медицинский пластырь, мазь и крем.

Новый медицинский пластырь предлагается получать с помощью клеепромазочной машины для резиновой основы, на который будет наклеиваться полученное из *Daphne mezereum L.* вторсырьё в виде целлюлозы с нанесенным действующим веществом – дафнетином.

Основа будущего медицинского лейкопластыря – резиновая (не менее 30 % каучука; канифоль – 20 %; оксида цинка – 30 %; парафиновая основа – 10%; ланолина – 7 %; вазелиновое масло – 3%).

Канифоль пластырной массе придаст липкость, при этом для нейтрализации кислот, раздражающих кожу, применим оксид цинка, который будет подсушивать пластырную основу. Ланолин и вазелиновое масло – пластификаторы. В качестве органического растворителя будет использоваться бензин.

Технологическая схема получения медицинского лейкопластыря с нанесенной адгезивной целлюлозной основой (*Daphne mezereum L.*) с действующим веществом – дафнетин



Принимая во внимание результаты изучения фармакологических свойств дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) представляется целесообразным дальнейшее его использование и в качестве сырья для тонкого органического синтеза фарм-активных производных.

При анализе научных источников было выявлено, что сохранение свойств химической матрицы возможно только при ограниченном формальном замещении атомов водорода (гидроксильной группы) в молекулярной структуре. Поскольку основными «мишенями» для лекарств являются: рецепторы, ферменты, ионные каналы, транспортные системы и др., где рецепторы – это специальные клеточные структуры, которые обеспечивают взаимодействие между лекарством и организмом. Они взаимодействуют только с лекарствами, имеющими определенную химическую структуру, т.е. обладают свойством избирательности.

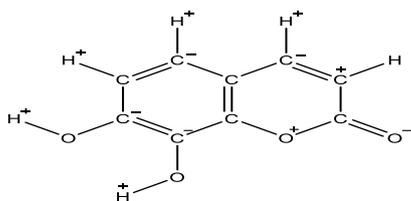
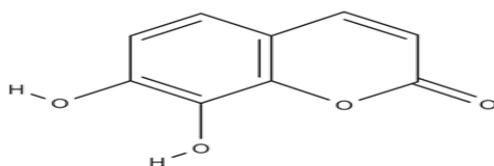


Рисунок 4 а.- Схематичное распределение электронной плотности заряда в молекуле дафнетина (7,8-дигидроксикумарина).



Рисунок 4 б- Корень *Daphne mezereum L.*

Так, производные дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) могут быть рассмотрены в качестве веществ синтетического или естественного происхождения, химическая структура которых образована заменой (формальным замещением) одного или нескольких атомов водорода и (или) гидроксильных групп в химической структуре дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) на иные одновалентные и (или) двухвалентные атомы или заместители, суммарное количество атомов углерода в которых не должно превышать количество атомов углерода в исходной химической структуре самого дафнетина (9 атомов углерода). Немаловажную роль при таком формальном замещении будет играть электронное распределение заряда в самой структуре дафнетина (7,8-дигидроксикумарина), которое зависит от распределения электронной плотности химических связей под воздействием различных эффектов.



Дафнетин (7,8-дигидроксикумарин)

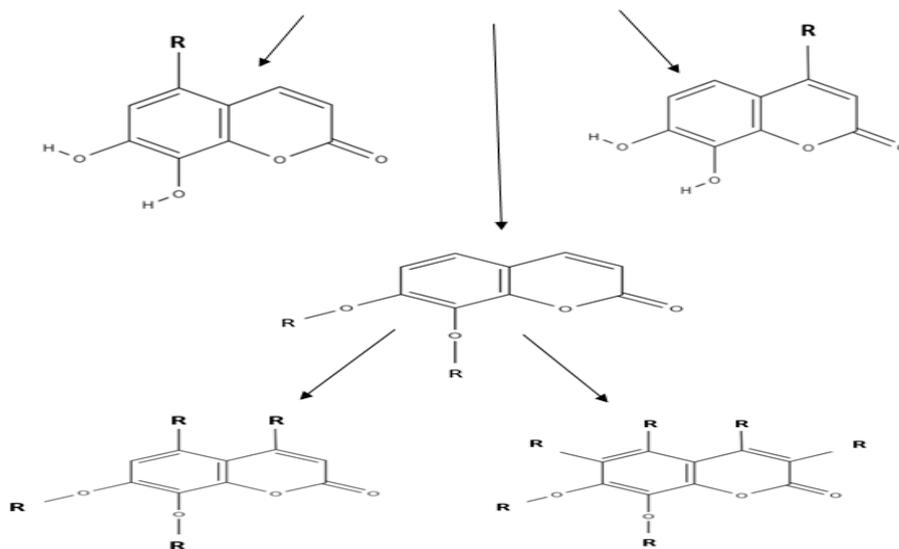


Рисунок 5. Возможные производные дафнетина (7,8-дигидроксикумарина), обладающие схожими фармакологическими свойствами.

Так, в правой части структуры молекулы дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) в карбонильной группе наблюдается отрицательный мезомерный и индуктивный эффекты, электронная плотность смещена в сторону более электроотрицательного атома кислорода при перекрывании π -орбитали полярной связи C=O. При этом, в левой части структуры молекулы наблюдается отрицательный индуктивный эффект и положительный мезомерный, электронная плотность смещена в сторону бензольного кольца (левой части), что обусловлено перекрыванием негибридизованной p -орбитали атома кислорода, содержащей электронную пару, с π -системой бензольного кольца (p , π - сопряжение).

В целом структура дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) в части распределения электронной плотности заряда можно представить как показано на Рис. 4 а.

Таким образом, первоначальными новыми структурами, сохраняющими фармакологический эффект дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) с минимальными затратами на осуществление их химического синтеза, могут быть рассмотрены именно вещества, образованные формальным замещением водорода в гидроксильных группах (либо замещением самих гидроксильных групп).

При этом схема образования подобных новых структур, полученных из химической матрицы дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) может иметь следующий вид (Рис. 5):

Для расчета экономической эффективности использования разработанной методики извлечения дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) из растительного сырья *Daphne mezereum L.* сопоставлены затраты на синтез дафнетина в лабораторных условиях и при закупке у крупного химического производителя (Табл. 1).

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДИКИ

Учитывая проведенные исследования по высушиванию растительной массы до постоянного сухого остатка для получения целлюлозы принимаем, что в среднем из 5 кг корня одного Волчегодника обыкновенного приходится не менее 2,0 кг сухого растительного сырья.

Экономическая эффективность при использовании разработанной методики экстракции из растительного сырья в пересчете на 1 кг продукта – дафнетина (7,8-дигидроксикумарина), принимая во внимание рыночную стоимость (10 000 000 рублей), составляет:

$$Эф = \text{Рыночная стоимость} / \text{Затраты} = 10\,000\,000 / (43\,000 + 60\,000) = 97,08$$

При этом сравнительная экономическая эффективность также превосходит лабораторные способы получения продукта:

$$1) \quad \text{Затраты (лаб. синтез 1)} - \text{Затраты (новая методика)} = (85\,900 + 60\,000) - (43\,000 + 60\,00) = 42\,900 \text{ рублей / за каждый кг продукции;}$$

2) $Затраты (лаб. синтез 2) - Затраты (новая методика) = (122\ 000 + 60\ 000) - (43\ 000 + 60\ 00) = 79\ 000$ рублей / за каждый кг продукции.

В случае посева на площади в 1 га (10 000 м²) земли в экологически сложном регионе Республики Узбекистан – Южном Приаралье, в 1-ой экологической зоне дельты реки Амударья, как один из вариантов организации лесозащитной области, потребуется около 2 000 кустов (при соблюдении расстояния между кустами в 2 м).

Прибыль: 2 000 кустов = 4 тонны сухого сырья корневой системы = 200 кг дафнетина = (2 млрд. рублей). Целлюлоза – 5 тонн (ок. 1 000 000 рублей).

ИТОГО: более 2 млрд. рублей + положительный экологический эффект.

Таблица 1.

Сравнение затрат на синтетический лабораторный синтез дафнетина с затратами на проведение методики экстракции дафнетина из растительного сырья *Daphne mezereum L.*

Способ	Реактивы чда (руб. за кг.)*	Трудоемкость (руб.)**	ИТОГО, за кг дафнетина
«Синтез по Пехманну» (выход 40-50%)	Пиррогалол (40 000,00) Яблочная кислота (2 200) Серная кислота, конц. (1 500)	Нагрев (6,17 р/ кВт•ч) Лаборант со знание процесса	85 900 р. + оплата электроэнергии + оплата работы лаборанта (не менее 60 000 рублей).
«Синтез по Гаттерману и Кебнеру» (выход до 50 %)	Пиррогалол (40 000,00) Уксусный ангидрид (15 000) Ацетат натрия (5 000) Серная кислота, разб. (1 000)	1. Нагрев (6,17 р/ кВт•ч) 2. Знание процесса лаборантом	122 000 р. + оплата электроэнергии + оплата работы лаборанта (не менее 60 000 рублей).
Закупка у производителя химических реактивов Daphnetin (CAS 486-35-1)	Рыночная стоимость дафнетина – 10 450 р. за 0,005 г.	-	1. Трудность с доставкой из-за токсичности вещества 2. Стоимость слишком высокая – более 10 000 000 рублей за кг. ИТОГО: более 10 000 000 рублей

Продолжение таблицы 1.

<p>Методика экстракции изопропиловым спиртом из растительного сырья <i>Daphne mezereum L.</i></p>	<p>300 р.– 1 куст (2 кг сухого сырья корня с 5% содержанием дафнетина) Изопропиловый спирт– 1 л (200 р.)</p>	<p>Нагрев (6,17 р/ кВт•ч). Средняя зарплата в месяц по Москве за 2023 год</p>	<p>В среднем потребуется 200 л изопропилового спирта (40 000 р.) + 10 растений (3000 р.) + оплата электроэнергии + оплата работы лаборанта (не менее 60 000 р.) ИТОГО: 43 000 р. + 60000</p>
---	--	---	--

* - по данным торговых площадок из открытых Интернет-источников, по состоянию на август 2023 года;

** - по данным официальной статистики Мосстата за август 2023 года.

Трудозатраты: 6 лет выращивания, 600 000 рублей на сырье, водоподведение, 40 000 л изопропилового спирта – 8 млн.рублей., персонал (3-5 человек с ежемесячной оплатой труда – 35 000 рублей) = 6 300 000 рублей.
ИТОГО: 14 900 000 рублей.

$$Эф = 2\,001\,000\,000 / 14\,900\,000 = 134,29 \text{ (для 1 га посева).}$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного научного исследования были получены следующие результаты:

1. Морфолого-анатомическое исследование позволило выявить признаки, ценные для диагностических целей растения Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.*: в стебле проводящие пучки расположены по кругу; имеется вторичное утолщение стебля; листья с сетчатым жилкованием.
2. Выявлены оптимальные сезонные сроки заготовки растительного сырья Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.* – сентябрь-октябрь, а также параметры его дальнейшей переработки.
3. Разработана новая методика извлечения дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) методом холодной экстракции изопропиловым спиртом из растительного сырья. Показано преимущество экстракции дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) изопропиловым спиртом от экстракции ацетоном.
4. Для проведения качественного анализа подобрана наиболее селективная элюирующая система «хлороформ:уксусная кислота:вода 4:1:1» для ТСХ-исследования по идентификации дафнетина (7,8 - дигидроксикумарина) в составе растительного сырья Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.*

5. Подтверждена теория о корневой системе многолетних растений, как центре биосинтеза. В растении Волчегодник обыкновенный *Daphne mezereum L.* показано распределение дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) по всему растению с аккумулярованием в корневой системе.
6. Опробован полуколичественный способ определения процентного содержания дафнетина (7,8-дигидроксикумарина) и целлюлозы в растительном сырье Волчегодника обыкновенного, основанный на ИК-спектроскопическом исследовании по методу НПВО (метод нарушенного полного внутреннего отражения).
7. Предложена технологическая схема переработки растительного сырья Волчегодника обыкновенного *Daphne mezereum L.* с выходом на лекарственные формы, включающая, в том числе использование вторсырья.
8. Определен высокий показатель экономической эффективности разработанной технологии извлечения дафнетина.
9. Предложено использование полученного дафнетина в качестве химической матрицы для тонкого синтеза новых фарм-активных компонентов для производства лекарств широкого спектра действия.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.T.04.01**

AT TASHKENT INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY

**FEDERAL STATE BUDGET EDUCATIONAL ORGANIZATION OF
HIGHER EDUCATION D.I. MENDELEEV UNIVERSITY OF CHEMICAL
TECHNOLOGY OF THE RUSSIAN FEDERATION**

SHLYKOV ILYA VLADIMIROVICH

**IMPROVEMENT OF TECHNOLOGY FOR EXTRACTION OF DAPHNETIN
(7,8-DIHYDROXYCOUMARIN) FROM *DAPHNE MEZEREUM L.***

02.00.14 – Technology of organic substances and materials based on them

**ABSTRACT
OF THE DISSERTATION OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD)
IN TECHNICAL SCIENCES**

Tashkent – 2025

The dissertation was completed at the Department of Expertise in Doping and Drug Control of the Faculty of Chemical-Pharmaceutical Technologies and Biomedical Preparations of the Russian Chemical Technology University named after. DI. Mendeleev.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is posted on the web page of the scientific council at (ik-kimyo.nuu.uz) and on the information and educational portal «Ziyonet» (www.zivonet.uz).

Scientific adviser: **Arslanov Sharafutdin Sultanovich.**
Doctor of Chemistry Science, professor

Official opponents: **Sayfutdinov Ramziddin**
Doctor of Technical Sciences, Professor

Kholikov Tursinali Suyunivich.
Doctor of Chemistry Science, professor

Leading organization: **Tashkent State Technical University named after I. Karimov.**

The defense of the dissertation will take place “30” June 2025 at “10⁰⁰” at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2019.T.04.01 at the Tashkent Institute of Chemical Technology. (Address: 100011, Tashkent, Shaykhontokhur district, A. Navoi st., 32. Tel.: (99871) 244-79-20, fax.: (99871) 244-79-17, e-mail: tkti_info@edu.uz, Administrative building of the Tashkent Institute of Chemical Technology, 2nd floor, conference hall).

The dissertation can be found at the Information Resource Center at the Tashkent Institute of Chemical Technology (registered under the number _____). Address: (100011, Tashkent, Shaykhontokhur district, A. Navoi street, 32. Tel.: (99871) 244-79-20)

The abstract of the dissertation has been distributed on " ____ " _____ 2025 y.

(Mailing report № _____ on " ____ " _____ 2025 y.)

S. M. Turobzhonov
Chairman of the Scientific Council
for awarding academic degrees,
Academician, Doctor of Technical Sciences, Professor.

H. I. Kadirov
Scientific Secretary of the Scientific Council f
or awarding Academic Degrees,
Doctor of Technical Sciences, Professor.

G. Rakhmonberdiev
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council
for the award of academic Degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor.

INTRODUCTION (Abstract of doctoral dissertation)

The aim of the research work: a phytochemical study of the components of the common wolfberry plant *Daphne mezereum L.*, improving the extraction technology of daphnetin (7,8-dihydroxycoumarin), as well as a technological study of the raw materials obtained from this plant.

The object of the research work: *Daphne mezereum L.*, which grows in shady, moist coniferous and deciduous forests, along river valleys, in clearings and burning areas, calcareous and gypsum soils, in mountain shady forests, and is used to treat thrombophlebitis and hemorrhoids.

The scientific novelty of the research is as follows:

It was shown for the first time that the plant *Daphne mezereum L.* contains daphnetin (7,8-dihydroxycoumarin) in the root system of the thyme family;

morphological parts, micro- and macroscopic features peculiar to the plant were identified in the plant raw materials of the *Daphne mezereum L.*;

It has been shown that daphnetine is contained in an amount of 3-5% (7,8-dihydroxycoumarin);

it was found that isopropyl alcohol for *Daphne mezereum L.* It is an effective extractant of daphnetin (7,8 - dihydroxycoumarin) from the plant *Daphne mezereum L.*;

It was found that daphnetine (7,8-dihydroxycoumarin) is a synthetic or natural substance, the molecule of which is formed by the substitution (formal substitution) of one or more hydrogen atoms and (or) hydroxyl groups;

the technological and phytochemical determination of plant components of "*Daphne mezereum L.*" has been improved. and the technology of isolating daphnetin from its composition.

Implementation of the research results. Based on scientific research: technological and biochemical identification of plant components, as well as improvement of the technology for extracting daphnetine (7,8-dihydroxycoumarin) from plant raw materials, the following results of implementation

were obtained: Patent of the Federal Service of the Russian Federation for Intellectual Property (Rospatent) "Method for obtaining daphnetine", No. 2836895 dated 03/24/2025. As a result, a technology has been developed for the effective isolation of daphnetin (7,8-dihydroxycoumarin a) from the composition of the plant "*Daphne mezereum L.*";

the improved technology for isolating daphnetine (7,8-dihydroxycoumarin a) from plant raw materials *Daphne mezerum LLC EXCERAMO* (Moscow, Russia) has been introduced into production practice (act on the introduction of EXCERAMO LLC into production dated November 3, 2023 № 18.01/2023).

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a final part, a list of references and appendices. The total volume of the dissertation is 111 sheets, excluding the list of references and appendices.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Nwaedh Mahdi Hanoon Nwaedh, Eugeniya A. Abizov, Alexey Kovalenko, Ilya Shlykov. Study of the Physical and Chemical Properties of the Oil Seeds From Iraqi Date Palm. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. Vol 11 p. 1734-1740 (Scopus).
2. Nwaedh Mahdi Hanoon Nwaedh, Eugeniya A. Abizov, Aleksey Kovalenko, Olga Gennadievna Stepanova, Mazhuga A.G., Averina Yulia Mikhailovna, Ilya Shlykov. Sayer Variety, Seed Oil and Introduction of Fatty Acids into Certain Types of Therapeutic and Food Ration of The Fatty Acid Extraction from Iraqi Date Palm (*Phoenix Dactylifera L.*). *International Journal of Advanced Science and Technology*, Vol. 29, No. 01, (2020), pp. 762-774 (Scopus).
3. Арсланов Ш.С., Шлыков И.В., Азимов Д.М. Перспективы использования химической матрицы дафнетина (7,8-дигидроксикумарина). *О'zbekiston neft va gaz. Ilmiy-texnika jurnali*. 1/2024. С. 43-47 (ВАК).
4. Шлыков И.В., Коваленко А.Е., Рушакова М.В. Криминалистическое прогнозирование появления новых видов наркотиков. *Бутлеровские сообщения*. 2020. Т.64. №12. С.88-97. ROI: jbc-01/20-64-12-88 (ВАК).
5. Патент Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) на изобретение, № 2836895 от 24.03.2025 г. «Способ получения дафнетина».

II бўлим (II часть; II part)

6. Шлыков И.В., Абизов Е.А., Назаренко А.К. Изучение токсических веществ, входящих в состав *Daphne Mezereum L.* Сборник тезисов докладов IX Международной молодежной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора С.П. Распорина. *Физика. Технологии. Инновации. ФТИ-2022*. Екатеринбург (16-20 мая 2022 года).
7. Вахитова М.Ю., Шлыков И.В. Перспективы применения природных соединений в качестве энтеросорбентов в ветеринарии. Сборник тезисов докладов Международной научно-практической конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической токсикологии, фармакологии и экологии». Казань (09-10 сентября 2021 года).
8. Шлыков И.В., Абизов Е.А., Коваленко А.Е., Назаренко А.К. Изучение токсических свойств Волчегодника обыкновенного (*Daphne mezereum L.*). Сборник тезисов докладов Международной научно-практической конференции «Современные проблемы экспериментальной и

клинической токсикологии, фармакологии и экологии». Казань (09-10 сентября 2021 года).

9. Шлыков И.В., Коваленко А.Е., Абизов Е.А. Криминалистическое прогнозирование появления новых видов наркотиков // VI-ая Международная ежегодная научно-практическая конференция «Роль методов физико-химического исследования при установлении факта приема алкоголя, новых наркотических и психоактивных веществ в системе взаимодействия экспертных подразделений правоохранительных органов, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий». Тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2021.
10. Шлыков И.В., Абизов Е.А., Коваленко А.Е., Солод Л.А. Эффективный метод выделения дафнетина из Волчегодника обыкновенного (*Daphne mezereum L.*). Сборник тезисов докладов Международной научно-практической конференция «Фундаментальные и прикладные решения приоритетных задач токсикологии и биотехнологии». Казань (28 октября 2022 год).
11. Султонхожаева Н.Ш., Шлыков И.В. Определение содержания пуринового алкалоида кофеина в чае и кофе. Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. III Школа молодых ученых: тезисы докладов. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2023 160 с.



№ 10-3279

Bosishga ruxsat etildi: 12.06.2025.

Bichimi: 60x84 ^{1/16} «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulda bosildi.

Shartli bosma tabog‘i 2,9. Adadi 100. Buyurtma: № 98

Tel: (99) 832 99 79; (77) 300 99 09

Guvohnoma reestr № 10-3279

“IMPRESS MEDIA” MChJ bosmaxonasida chop etildi.

Manzil: Toshkent sh., Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko‘chasi, 6-uy.