

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI BIOFIZIKA VA BIOKIMYO  
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**BIOFIZIKA VA BIOKIMYO INSTITUTI**

**RAXIMOVA MANZURA BOZOR QIZI**

**HAJMGA BOG‘LIQ HUYAYRAVIY JARAYONLARGA GLITSIRRET  
KISLOTASI HOSILALARI VA SUPRAMOLEKULAR  
KOMPLEKSLARINING TA‘SIRI**

**03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya**

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

**Toshkent – 2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Raximova Manzura Bozor qizi**

Hajmga bog‘liq hujayraviy jarayonlarga glitsirret kislotasi hosilalari va supramolekulyar komplekslarining ta’siri.....3

**Рахимова Манзура Бозор қизи**

Влияние производных глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярных комплексов на объем-зависимые клеточные процессы .....21

**Rakhimova Manzura Bozor qizi**

The effect of glycyrrhetic acid derivatives and supramolecular complexes on volume-dependent cellular processes .....41

**E’lon qilingan ishlar ro‘uxati**

Список опубликованных работ

List of published works.....45

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI BIOFIZIKA VA BIOKIMYO  
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**BIOFIZIKA VA BIOKIMYO INSTITUTI**

**RAXIMOVA MANZURA BOZOR QIZI**

**HAJMGA BOG‘LIQ HUYAYRAVIY JARAYONLARGA GLITSIRRET  
KISLOTASI HOSILALARI VA SUPRAMOLEKULAR  
KOMPLEKSLARINING TA‘SIRI**

**03.00.02 – Biofizika va radiobiologiya**

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

**Toshkent – 2025**

**Biologiya fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.3.PhD/B966. raqam bilan ro'yxatga olingan.**

Dissertatsiya ishi O'zbekiston Milliy Universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus va ingliz (резюме)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida ([www.ibb-nuu.uz](http://www.ibb-nuu.uz)) va «ZiyoNet» Axborot-ta'lim portalida ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:**

**Merzlyak Petr Grigorevich**  
biologiya fanlari doktori

**Rasmiy opponentlar:**

**Ergashev Nurali A'zamovich**  
biologiya fanlari doktori

**Muxtorov Alisher Abdugafor o'g'li**  
biologiya fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD)

**Yetakchi tashkilot:**

**Immunologiya va inson genomikasi instituti**

Dissertatsiya himoyasi O'zbekiston Milliy universiteti Biofizika va biokimyo instituti huzuridagi ilmiy darajalar beruvchi DSc.03/30.12.2019.B.01.13 raqamli Ilmiy kengashning 2025-yil «\_\_\_» \_\_\_\_\_soat \_\_\_\_\_dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil:100174,Toshkent shahri, Olmazor tumani, Talabalar shaharchasi, Universitet ko'chasi,174-uy.Tel: (99871) 246-68-96).

Dissertatsiya bilan O'zbekiston Milliy universiteti Biofizika va biokimyo instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (№\_\_\_raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100174, Toshkent shahri, Olmazor tumani, Talabalar shaharchasi, Universitet ko'chasi, 174-uy. Tel: (99871) 246-68-96, e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru); [mamurjon2281@mail.ru](mailto:mamurjon2281@mail.ru)

Dissertatsiya avtoreferati 2025-yil «\_\_\_» \_\_\_\_\_kuni tarqatildi.  
(2025-yil «\_\_\_» \_\_\_\_\_dagi №\_\_\_\_\_ raqamli reestr bayonnomasi).



**Sabirov Ravshan Zairovich**  
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,  
b.f.d., akademik

**Pozilov Ma'murjon Komiljonovich**  
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
ilmiy kotibi, b.f.d., professor

**Axmedjanov Iskandar Gulyamovich**  
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
qoshidagi ilmiy seminar raisi, b.f.d., professor

## KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Tirik organizmlarda hujayra hajm boshqarilish tizimi ko‘plab fiziologik va patofiziologik jarayonlarda eng muhim rol o‘ynaydi. Proliferatsiya, apoptoz va migratsiya kabi normal fiziologik jarayonlardan tashqari, ishemiya va gipoksiya davrida kardiomiotsitlar va glial hujayralar hajmining oshishi, septik shokda to‘qimalarning shishishi, giponatremiya, laktoatsidoz va diabetik ketoatsidoz kabi patofiziologik jarayonlarda hajm boshqarilishi muhim ahamiyatga ega. Bundan tashqari hujayra hajmini boshqarish markaziy asab tizimi uchun muhim ahamiyatga ega, chunki bosh suyagi hajmi cheklangan va insultni hozirgi klinik davolash gipertonik eritmalarni yuborish orqali intrakranial bosimni hamda hajmni kamaytirishga qaratilgan. Hujayra hajm boshqarilish tizimi turli ion kanallari, tashuvchilar va ion nasoslarini o‘z ichiga olgan murakkab jarayondir. Hujayra membranalarida ion transport tizimlarini bloklash yoki faollashtirish orqali hujayra hajmini boshqarishga erishish mumkin va bu tibbiyot va farmakologiyada eng dolzarb muammolardan biridir. Toksikligi past va yuqori selektivlikka ega bo‘lgan ion kanal blokatorlarining kashf etilishi yangi neyroprotektiv, kardioprotektiv va immunomodulyator dorilarni yaratish uchun nazariy va amaliy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Dunyoning yetakchi ilmiy tadqiqot markazlarida o‘simliklardan biologik faol moddalarni ajratish va turli kasalliklarga qarshi dori preparatlari yaratish bo‘yicha izlanishlar olib borilmoqda. Glitsirrin kislota (GK) qizilmiya (*Glycyrrhiza glabra*) o‘simligi ildizi ekstraktlarining asosiy komponenti bo‘lib, yallig‘lanishga qarshi va virusga qarshi, shu jumladan SARS-CoV-2ga qarshi dorilarni ishlab chiqish uchun asos bo‘lib xizmat qiladi. Og‘iz orqali yuborilganda, GK ichak mikroflorasining glyukuronidazasi ta‘sirida parchalanib, aglikon GK – glitsirret kislota (GK) hosil qiladi va u laboratoriya hayvonlari va odamlar plazmasida aynan shu shaklda bo‘ladi. GK viruslarga qarshi, yallig‘lanishga qarshi, yaralarga qarshi, o‘smaga qarshi, gipoglikemik, gipolipidemik kabi turli xil biologik faolliklarga ega. Bundan tashqari, GK gipokaliyemiya, shish va gipertenziyaga olib keladigan aldosteronni kamaytiradi, qalqonsimon bez funksiyasini ingibirlab bazal metabolizm tezligini pasaytiradi. GK ning strukturasi kelib chiqqan kuchli lipofillik va past suvda eruvchanlik xususiyatlari uni qo‘llashda qiyinchilik tug‘diradi. GK ning tez eruvchan va kuchli faollikka ega yangi hosilalarini olish muhim ahamiyat kasb etadi. Adabiyotda GK ning ba‘zi ion kanallariga ta‘siri haqida ma‘lumotlar mavjud bo‘lsada, GK ning o‘zi, uning hosilalari va supramolekulyar komplekslarining hujayra hajm boshqarilish tizimiga ta‘sirini o‘rganuvchi tajribalar deyarli o‘tkazilmagan.

Mamlakatimizda bugungi kunda ion kanallarining yangi samarali va kam toksik modulyatorlarini kashf qilish va ularning ta‘sir mexanizmlarini tadqiq etish bo‘yicha fundamental va amaliy izlanishlar olib borilmoqda. O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasida “...ilmiy-tadqiqot va innovatsiya faoliyatini rag‘batlantirish, ilmiy va innovatsiya yutuqlarini

amaliyotga joriy etishning samarali mexanizmlarini yaratish”<sup>1</sup> ta’kidlangan. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda mahalliy o‘simliklardan ajratilgan biologik faol birikmalarning hujayra hajmi boshqarilishi tizimiga ta’sir mexanizmlarini aniqlash, ular asosida immunomodulyator va saratonga qarshi yangi farmakologik preparatlar yaratish ham nazariy, ham 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, 2018-yil 14-fevraldagi PQ-3532-son “Farmatsevtika tarmog‘ini jadal rivojlantirish bo‘yicha qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida” gi Qarori va 2019-yil 6-maydagi PQ-4310-son “Tibbiyot va farmatsevtika ta’limi va ilm-fani tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi Qarori, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020-yil 29-oktyabrdagi PF-6097-son “Ilm-fanni 2030-yilgacha rivojlantirish konsepsiyasini tasdiqlash to‘g‘risida”gi Farmoni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me’yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi.** Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI “Tibbiyot va farmakologiya” ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

**Muammoning o‘rganilganlik darajasi.** Hujayra hajmining o‘zgarishi muhim fiziologik jarayonlarni tartibga solish uchun adaptiv signaldir (Hoffmann va boshq., 2009; Lang va boshq., 1998). Ko‘pgina hujayralar fiziologik signallarga javoban o‘zlarining funktsionalligini tiklash uchun samarali hajm boshqarilish tizimiga ega va osmosensor yoki osmosignalizatsiyadagi o‘zgarishlar turli patofiziologik sharoitlar bilan bog‘liq (Lang va boshq., 1998; Okada 2024). Ion kanallari hujayra hajm boshqarilish tizimining muhim tarkibiy qismidir (Delpire & Gagnon 2018; Okada et al. 2021). GK va GIK ning ion kanallariga ta’siri haqida ma’lumotlar cheklangan. Jumladan, glitsirret kislotasining gemisuksinil hosilasi – karbenoksolon astrotsit hujayralarida anion kanallarini bloklashi haqida ma’lumotlar keltirilgan (Benfenati et al., 2009). Shuningdek, karbenoksolon potensialga bog‘liq kaltsiy oqimlarini (Vessey et al., 2004), *Xenopus* ootsitlarida monomerik Panx1 kanallari va geteromerik Panx1/Panx2 kanallarini bloklaydi (Bruzzone et al., 2005). GIK ning o‘zi Jurkat T hujayralarida Kv1.3 kaliy kanallarini ingibirlaydi (Fu et al., 2013), Cx50 va Cx46 tirqish kontakt kanallarini ingibirlaydi (Bruzzone et al., 2005; Bodendiek et al., 2010).

MDH davlatlarida N.J. Ormanov va boshqalar (2013) GIK ning yallig‘lanishga qarshi ta’siri uning kortizolga o‘xshash ta’siri bilan bog‘liq bo‘lib, bu fosfolipaza A2 ni ingibirlashi orqali namoyon bo‘lishini aniqladilar. Shuningdek, A.V. Koshkina (2018) tomonidan glitsirret kislotasining gepatoprotektor, neyroprotektor, viruslarga qarshi, bakteriyalarga qarshi faolliklari tahlil qilingan. Ko‘pgina tadqiqotlarga qaramay, glitsirret kislota va uning

---

<sup>1</sup> O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining «O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida»gi PF-4947-sonli –Farmoni

hosilalarining hujayra hajm boshqarilishiga ta'siri haqidagi savollar javobsiz qolmoqda.

Respublikamizda ion kanallarining biofizikaviy va farmakologik tadqiqotlari akademiklar B.A. Toshmuxamedov va R.Z. Sabirov, professorlar U.Z. Mirxodjayev, P.B. Usmanov, M.I. Asrarov rahbarligida olib borilgan. Ushbu ilmiy maktab olimlari o'simlik va hayvonlardan ajratilgan turli xil biologik faol moddalarning hajmga bog'liq anion kanallari bo'yicha ta'sir qilish mexanizmini, yurak va silliq muskul hujayralarida kaltsiy tashish mexanizmini, mitoxondriyadagi megaporlar va kaliy kanallarining funksiyasini, normal va saraton hujayralarida hajm boshqarilish tizimini o'rganishga bag'ishlangan tadqiqotlar olib boradilar.

**Dissertatsiya tadqiqotining dissertatsiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyoy instituti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining FA-F5-014 "Hajmga bog'liq anion kanallarining biofizikaviy fenotipi va hujayra hajm boshqarilish mexanizmidagi funksiyalarini o'rganish" (2017-2020); PZ-2017-0920-49 "Mahalliy xom-ashyo asosida hujayra hajm boshqarilishi va hajmga bog'liq membrana transporti modulyatorlari bo'lgan yangi perspektiv substansiyalarni tadqiqi" (2018-2020); F-OT-2021-157 "Hujayra hajm boshqarilish tizimining normal va rak hujayralari proliferatsiyasi va o'limidagi roli va uning farmakologiyasi" (2021-2026) mavzusidagi ilmiy loyihalar doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi** Glitsirret kislotasi hosilalari va supramolekulyar komplekslarining hajmga bog'liq hujayraviy jarayonlarga ta'sirini o'rganish.

**Tadqiqotning vazifalari:**

glitsirret kislotasining gemolitik faolligi va uning timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash xususiyatini o'rganish va mazkur jarayonlarga C-3 va C-30 pozitsiyalarida efirlar hosil bo'lishi ta'sirini aniqlash;

glitsirret kislotaning alkaloidlar va geterohalqali aminlar bilan supramolekulyar komplekslari hosil qilishini spektrofotometriya usulida aniqlash va kompleks hosil bo'lishining glitsirret kislotasining gemolitik faolligiga va uning timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash xususiyatiga ta'sirini o'rganish;

glitsirret kislotaning sulfanilamid preparatlari bilan supramolekulyar komplekslari hosil qilishini spektrofotometriya usulida aniqlash va kompleks hosil bo'lishining glitsirret kislotasining gemolitik faolligiga hamda uning timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash xususiyatiga ta'sirini o'rganish;

o'rganilayotgan supramolekulyar komplekslarning glitsirret kislotasining gemolitik faolligiga ta'sir mexanizmi va uning timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash xususiyatiga ta'sir mexanizmi orasidagi fundamental farqlarni aniqlash.

**Tadqiqotning ob'yekti:** 6–8 haftalik yosh oq kalamushlardan ajratilgan timotsitlar, odam eritrotsitlari, glitsirret kislotasi, alkaloidlar va geterohalqali aminlar, sulfanilamid preparatlari, glitsirret kislotasi hosilalari va uning supramolekulyar komplekslari.

**Tadqiqotning predmeti** gipoosmotik stress sharoitida gliksirret kislotasi, uning hosilalari va supramolekulyar komplekslarining eritrotsitlar yaxlitligiga va timotsitlar hajm boshqarilishiga ta'sirini tadqiq qilishdan iborat.

**Tadqiqotning usullari.** Tajribalarda zamonaviy biofizikaviy, biokimyoviy va elektrofiziologik usullardan foydalanildi. Kalamush timotsitlari va qizil qon hujayralari standart metodlar yordamida ajratildi, timotsitlar hujayra hajmi suspenziyaning yorug'lik o'tkazuvchanligini registratsiyasi usuli bo'yicha aniqlandi. Natijalarni matematik va statistik tahlil qilish uchun Origin 5 va 8.6 (OriginLab, Northampton, MA, AQSh) kompyuter dasturlaridan foydalanildi.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

ilk marotaba gliksirret kislotaning C-3 va C-30 pozitsiyalaridagi efir hosilalari asl molekulaga xos bo'lgan gemolitik faollikni yo'qotishi va gipoosmotik stress sharoitida timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash xususiyatini keskin kamayishi aniqlandi; bu C-3 pozitsiyasidagi OH va C-30 pozitsiyasida COOH guruhlari GIK biologik faolligining kritik determinantlari ekanligidan dalolat beradi;

alkaloidlar va geterohalqali aminlar, shuningdek sulfanilamid preparatlari bilan gliksirret kislotasining barqaror komplekslarini hosil qilish fakti spektrofotometrik tarzda aniqlandi;

2-aminotiazol va 2-aminobenzotiazol bilan kompleks hosil bo'lishi GIK ning gemolitik faolligini oshiradi, 3-amino-1,2,4-triazol, lupinin, epilupinin, psevdofedrin va efedrin bilan bog'lanishi esa uni zaiflashtiradi; shu bilan birga, barcha o'rganilgan azotli ligandlar bilan kompleks hosil bo'lishi gliksirret kislotaning timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash qobiliyatini keskin zaiflashtiradi;

aniqlandiki, sulfapiridazin bilan kompleks hosil bo'lishi GIK ning gemolitik faolligini neytrallaydi, streptotsid, sulfametoksazol, sulgin, norsulfazol va sulfalin esa uni kuchaytiradi; sulfapiridazin va sulfalin GIK ning timotsitlar hajm boshqarilishi bo'yicha ingibirlash ta'sirini zaiflashtiradi, streptotsid, sulfametoksazol, ftalazol va sulfadimezin esa uni kuchaytiradi;

kompleks hosil bo'lishining gemoliz va hajm boshqarilishiga turli yo'nalishli ta'siri hamda Xill koefitsiyenti qiymatlaridagi katta farq gliksirret kislotasining ushbu ikki turdagi biologik faolligi mexanizmi tubdan farq qilishi ko'rsatildi.

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

C-3 pozitsiyasida OH guruhi va C-30 pozitsiyasidagi COOH gliksirret kislotaning biologik faolligini hal qiluvchi omili ekanligi molekulaning sitotoksikligini kamaytirish uchun amaliy ahamiyatga ega bo'lgani aniqlandi;

supramolekulyar komplekslarning shakllanishi sitotoksiklikni kamaytirishi va gliksirret kislotaning hujayra hajm boshqarilishini ingibirlash qobiliyatini kuchaytirishi mumkinligi aniqlandi, bu esa ushbu molekula asosida istiqbolli dori vositalarini sintez qilish uchun yangi yo'l ochadi.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi** tadqiqotlarda zamonaviy biofizik-biokimyoviy, elektrofiziologik tadqiqot usullaridan va zamonaviy uskunalardan foydalanilganligi, natijalar tahlili zamonaviy kompyuter dasturi yordamida tahlil

qilinganligi bilan tasdiqlanadi. Olingan natijalarning ishonchliligi ularning respublika va xalqaro anjumanlardagi muhokama qilinganligi, natijalar retsenziyalangan ilmiy nashrlarda chop etilganligi bilan izohlanadi.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati glitsirret kislota va uning supramolekulyar komplekslarining biologik faolligining molekulyar determinantlarini aniqlashdan iborat.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundaki, glitsirret kislotasi va uning supramolekulyar komplekslarining sitotoksik bo‘lmagan faol hosilalari ion kanallari va immun tizimi hujayralari patologiyasi bilan bog‘liq kasalliklarning oldini olish va davolashda samarali immunomodulyatorlar sinfiga kiruvchi yangi avlod istiqbolli dori vositalari sifatida ishlatilishi mumkin.

**Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi.** Glitsirret kislota, uning hosilalari va supramolekulyar komplekslarining hajmga bog‘liq hujayra jarayonlariga ta’siri bo‘yicha olingan ilmiy natijalarga asoslanib:

glitsirret kislotasi hosilalari va uning supramolekulyar komplekslarining eritrotsitlar gemoliziga va timotsitlar hajm boshqarilishiga ta’sirini o‘rganishda olingan natijalar “O‘simliklardan olinadigan terpenoid birikmalarni (gossipol, glitsirizin, glitsirret, betulin kislotalar va ular analoglari) kimyoviy modifikatsiya qilish va ularning tuzilishi, biologik faolligini tuzilishiga bog‘liqligini tadqiq etish” mavzusidagi O‘zFA Bioorganik kimyo instituti Quyimolekulyar biologik faol birikmalar laboratoriyasida bajarilgan ilmiy tadqiqotda ba’zi terpenoid birikmalar va ular hosilalarining gipoosmotik stressda timotsitlar hajm boshqarilishiga va izoosmotik sharoitda eritrotsitlardan gemoglobin chiqishiga biologik ta’sirini aniqlashtirish maqsadida foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining 2024-yil 21-iyundagi 4/1255-1380-son ma’lumotnomasi). Natijada, o‘rganilayotgan preparatlar hujayra hajm boshqarilish tizimini qisman ingibirlashi va ular o‘rtacha va yuqori samaradorlikka ega ekanligi aniqlangan;

glitsirret kislotasi va uning hosilalarining gemolitik hamda hajm boshqarilishini ingibirlovchi ta’sir mexanizmini aniqlash natijalari yuqori impakt faktorli va Scopus Cite Score ga ega xorijiy ilmiy jurnallarda tabiiy biologik faol birikmalarning hujayra membranalariga ta’sirini o‘rganishda foydalanilgan: (Biomedicine & Pharmacotherapy, 2025, V. 184, 117875, Scopus Cite Score – 12,8, IF – 7,5; Steroids, 2025, V. 221, 109653, Scopus Cite Score – 4,3, IF – 4,3; Journal of HerbMed Pharmacology, 2023, V. 13(1) 137–143, Scopus Cite Score – 2,4). Ilmiy natijalardan foydalanish turli guruhlarga mansub biologik faol moddalarning inson eritrotsitlari va timotsitlar hajm boshqarilish tizimiga ta’sirini tavsiflash imkonini berdi.

**Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari 3 ta xalqaro va 4 ta respublika ilmiy anjumanlarida muhokama qilingan.

**Tadqiqot natijalarining e’lon qilinishi.** Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha 13 ta ilmiy ishlar, jumladan, O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan dissertatsiyalarning asosiy ilmiy natijalarini chop etish uchun tavsiya etilgan ilmiy jurnallarda 6 ta maqola, shulardan 5 tasi respublika va 1 tasi xorijiy jurnallarda chop etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, beshta bob, yakuniy qism, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Dissertatsiyaning hajmi (mundarija, qisqartma so'zlar va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati bilan) 106 betni tashkil etgan.

## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Dissertatsiyaning **kirish** qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, Respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, ob'yekti hamda predmetlari tavsiflangan, muammoning o'rganilganlik darajasi, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchliligi, ilmiy-amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Glitsirret kislotasi hosilalari va supramolekulyar komplekslarining umumiy xususiyatlari”** deb nomlangan birinchi bobida Glitsirret kislotasi va uning supramolekulyar komplekslari hamda hosilalarining tuzilishi, tasnifi, biologik faolligi haqida ma'lumotlar keltirilgan. Bundan tashqari timotsit va eritrotsit hujayralarining tuzilishi, funksiyasi tahlil qilingan, hujayra hajmini boshqarilish tizimi mexanizmlari keltirilgan. Glitsirret kislotasi hosilalari va komplekslarining hujayralar hajm boshqarilish tizimiga ta'siri haqidagi adabiyot ma'lumotlari keltirilgan.

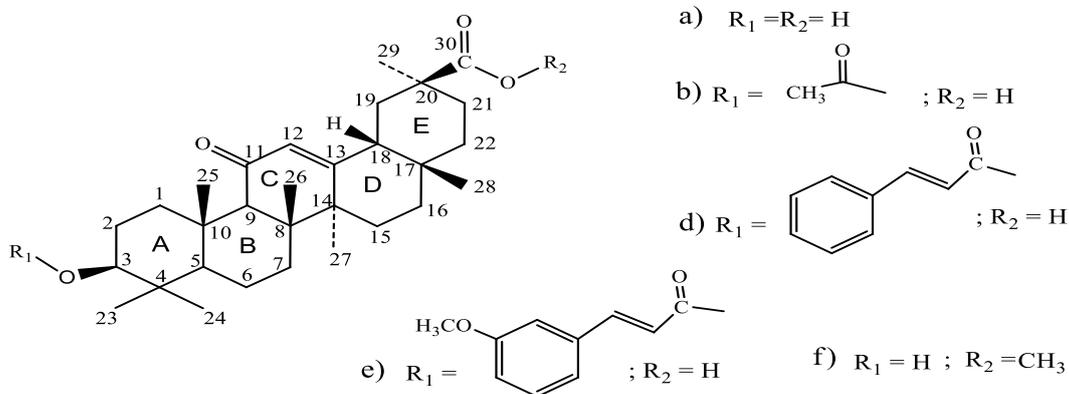
Dissertatsiyaning **“Hujayralar hajm boshqarilishi, qizil qon hujayralaridan gemoglobin chiqishini aniqlash materiallari va usullari”** deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqotda foydalanilgan moddalar va eritmalar tavsifi, xususiyati, eritrotsit hujayralarini ko'ngilli sog'lom odam qonidan ajratishning standart metodlari, gemoliz darajasini aniqlash, kalamush timus hujayralar suspenziyasini tayyorlash uslubi, timotsitlar hajm o'zgarishini yorug'lik o'tkazish yordamida aniqlash usuli batafsil yoritilgan, shuningdek olingan natijalarni matematik qayta ishlash usullari va statistik tahlili keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Glitsirret kislotasi hamda hosilalarining eritrotsit membranalari va timotsit hujayralari hajm boshqarilishiga ta'siri”** deb nomlangan uchinchi bobida izoosmotik sharoitda eritrotsit membranalariga va gipoosmotik stress sharoitida timotsitlar hajm boshqarilishiga GIK va uning hosilalarining dozaga bog'liq ta'siri, gemoliz jarayoni mexanizmini aniqlash to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan.

C-3 va C-30 pozitsiyalarida GIK ning efir hosilalari: 3-asetoksiglitsirret kislota (3-O-As-GIK), GIK ning 3-korich efiri (3-O-KK-GIK), GIK ning 3-metoksikorich efiri (3-O-MKK-GIK), GIK ning 30-metil efiri (30-Me-GIK) adabiyotlarda chop etilgan usullar asosida sintez qilingan (Толстикова 2007; Baltina 2014). O'rganilayotgan birikmalarning tuzilish formulalari 1-rasmda ko'rsatilgan.

Bizning tajribalarimizda inson eritrotsitlarining spontan lizis darajasi  $1,4 \pm 0,07$  % ( $n=4$ ) ni tashkil etdi. Inkubatsiya muhitiga GIK 500 mkM dan yuqori

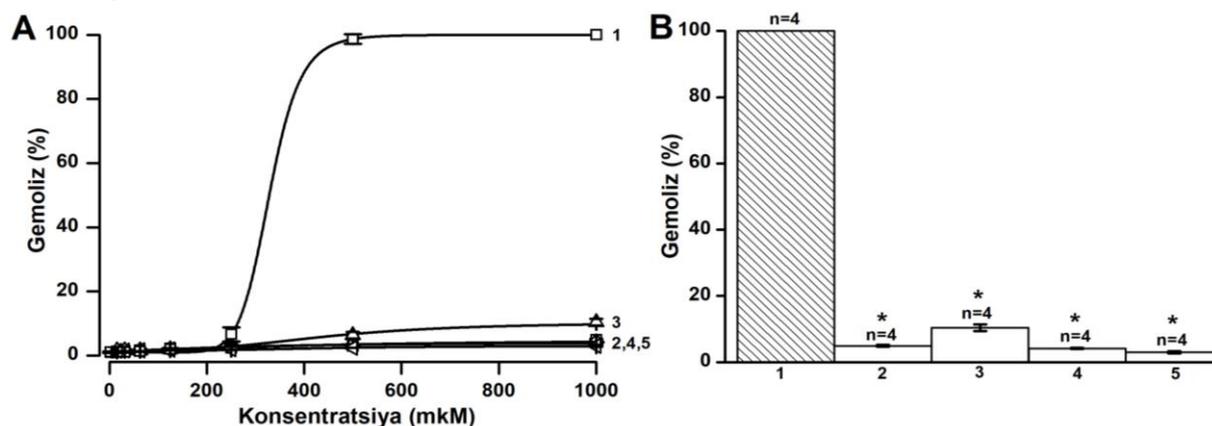
konsentratsiyalarda qo‘shilishi inson eritrotsitlarining to‘liq lizisiga olib keldi. GIK ta‘sirida eritrotsitlar lizisining dozaga bog‘liqligi bo‘yicha tajribalar natijalarini Xill tenglamasi bo‘yicha approksimatsiyasi ushbu moddaning yarim maksimal ta‘sir ( $C_{50}$ ) ning samarali konsentratsiyasi  $328,8 \pm 3,8$  mkM ga, Xill koeffitsiyenti  $10,3 \pm 0,4$  ga teng bo‘lib o‘rtacha gemolitik faollikka ega ekanligini ko‘rsatdi (2 A-rasm).



### 1-rasm. Glitsirret kislotasi hosilalari

a) Glitsirret kislota b) 3-asetoksiglitsirret kislota d) Glitsirret kislotaning 3-korich efiri e) Glitsirret kislotaning 3-metoksikorich efiri f) Glitsirret kislotaning 30-metil efiri

GIK ning efir hosilalarini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, 1000 mkM maksimal konsentratsiyada barcha o‘rganilgan moddalar uchun hujayra lizis darajasi o‘z-o‘zidan gemolizning nazorat qiymatlaridan statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori edi. Biroq, bu konsentratsiyada faqat GIK ning 30-metil efiri uchun (1000 mkM) 60 daqiqalik inkubatsiyadan keyin hujayralarda taxminan 10% darajada lizis kuzatildi, boshqa barcha moddalar uchun esa maksimal lizis 2–5% dan oshmadi (2 B-rasm).



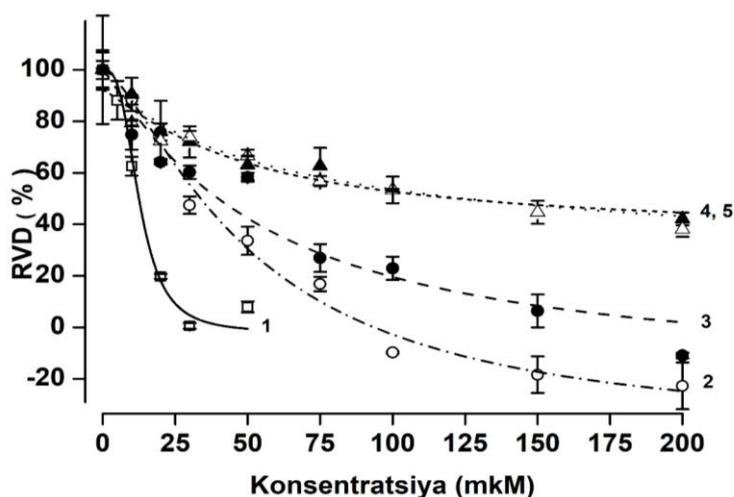
### 2-rasm. GIK va uning hosilalarining eritrotsitlar gemoliz darajasiga ta‘siri.

A) Gemoliz darajasining moddalar konsentratsiyasiga bog‘liqligi grafigi. B) Gemolizning maksimal darajasi. Grafikdagi raqamlar quyidagilarni bildiradi: 1 – GIK, 2 – 3-O-As-GIK, 3 – 30-Me-GIK, 4 – 3-O-KK-GIK, 5 – 3-O-MKK-GIK. \* – nazorat bilan solishtirganda  $P < 0,05$ .

Ingibitorlar qo‘shilmagan nazorat sharoitida timotsitlar gipoosmotik stress ta‘siridan keyin 15–20 daqiqa ichida o‘z hajmini samarali tarzda tikladi.

Hujayralarning boshqariluvchi hajm kamayishi RVD parametri bilan tavsiflanadi va bu parametr gipoosmotik stress boshlanganidan 15 daqiqa o'tgach hajmning tiklanish foizini ko'rsatadi. Nazorat sharoitida bu ko'rsatkich  $78,2 \pm 2,3\%$  ( $n=21$ ) ga teng bo'ldi.

GIK uchun hajm boshqarilishning yarim maksimal ingibirlanishi  $C_{50} = 11,6 \pm 1,1$  mkM da kuzatildi. Xill koeffitsiyentining  $2,9 \pm 0,6$  qiymati timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash uchun kamida uchta GIK molekulasi kerakligini ko'rsatishi mumkin. C-3 va C-30 pozitsiyalarida efirlarning hosil bo'lishi timotsitlar hajm boshqarilishiga nisbatan GIK ning ingibitorlik faolligini keskin pasaytirdi. Barcha o'rganilgan hosilalar uchun  $C_{50}$  qiymati dastlabki GIK uchun aniqlangan parametrdan 4-5 baravar yuqori bo'ldi. Bunda, 3-O-As-GIK (3-pozitsiyadagi GIK ning sirka kislotasi efiri) va 30-Me-GIK (30-pozitsiyadagi karboksil guruhidagi GIK ning metil efiri) kuchsizroq bo'lsada, baribir boshqariluvchi hajm kamayishini to'liq blokirovka qildi, lekin 3-O-KK-GIK va 3-O-MKK-GIK (bular 3-pozitsiyada hajmi kattaroq korich va metoksikorich kislota radikallari kiritilgan) faqat qismangina timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlashga muvaffaq bo'ldi (3-rasm).



**3-rasm. GIK va uning hosilalarining gipoosmotik stress sharoitida timotsitlar hajm boshqarilishiga dozaga bog'liq ta'siri.** Hosilalar uchun  $n=3$ , GIK uchun  $n=5$  marta takrorlashning o'rtacha qiymatlari ko'rsatilgan. 1 – GIK, 2 – 3-O-As-GIK, 3 – 30-Me-GIK, 4 – 3-O-KK-GIK, 5 – 3-O-MKK-GIK Ordinata o'qi nazorat qiymatiga normallashtirilgan RVD ni ko'rsatadi (ingibitorlar yo'qligida). Yaxlit va nuqtali egri chiziqlar Xill tenglamasi bo'yicha aproksimatsiya qilingan.

Shu bilan birga, hatto maksimal ishlatilgan konsentratsiyada ham (200 mkM), timotsitlar o'z hajmini 36-42% ga tiklay oldilar. Shuni ta'kidlash kerakki, tegilmagan (intakt) karboksil guruhi GIK ning o'zida ham, 30-Me-GIK dan tashqari barcha hosilalarda ham mavjud. Shuning uchun, bu GIK ning ingibitiv faolligining namoyon bo'lishi uchun yetarli tarkibiy element emas deb taxmin qilish mumkin, garchi kislotali protonni metil radikali bilan almashtirishning o'zi biologik faollikni 4 baravar pasayishiga olib kelgan. Timotsitlar hajm boshqarilish ta'siriga ko'ra, o'rganilayotgan birikmalar quyidagi faollik qatorida joylashgan:  $GIK > 30-Me-GIK > 3-O-As-GIK > 3-O-KK-GIK > 3-O-MKK-GIK$ .

Dissertatsiyaning “Glitsirret kislotasining alkaloidlar va geterohalqali aminlar bilan hosil qilgan komplekslarining eritrotsit membranalari va timotsit hujayralari hajm boshqarilishiga ta’siri” deb nomlangan to’rtinchi bobida GIK ning alkaloidlar va geterohalqali aminlar bilan komplekslarining eritrotsitlar gemoliziga va gipoosmotik stress sharoitida timotsitlar hajm boshqarilishiga dozaga bog‘liq ta’siri haqida ma’lumotlar keltirilgan.

Moddalar toksikligining bir ko‘rinishi ularning qizil qon hujayralarini lizis qilish qobiliyatidir. Bu ishda biz organik kation-ligand sifatida turli aminlar bilan GIK komplekslarining inson eritrotsitlarining gemoliz jarayoniga ta’sirini o‘rgandik.

Biz ishlatgan ligandlar aminlar guruhiga mansub bo‘lib, ular azot atomining protonlanishi natijasida organik kation hosil qiladi va GIK anioni bilan komplekslar hosil qilishi kerak [Джуксар 2011]. Boshqa tomondan, agar GIK va ligandlarning terpenoid halqalari orasidagi noionik o‘zaro ta’sirlar yetarlicha kuchli bo‘lsa, ular ion juftlarini barqarorlashtirishi va ularni suvli eritmalarda ushlab turishiga olib kelishi mumkin. GIK ning gidrofobligi ham bunga hissa qo‘shishi mumkin. Bu hodisani supramolekulyar komplekslarning shakllanishi deb talqin qilish mumkin. Suvli eritmalarda ishlatilgan ligandlar bilan bunday GIK komplekslari hosil bo‘lish faktini aniqlash uchun biz GIK va individual ligandlarning yutilish spektrlarini, shuningdek olingan organik tuzlarni 30 mkM konsentratsiyada o‘lchadik. So‘ng biz (1) formulaga muvofiq kompleksning yutilishini GIK va ligandning yutilish yig‘indisiga bo‘lish yo‘li bilan  $K(\lambda)$  parametrini hisobladik:

$$K(\lambda) = A_K(\lambda) / [A_{GIK}(\lambda) + A_L(\lambda)] \quad (1)$$

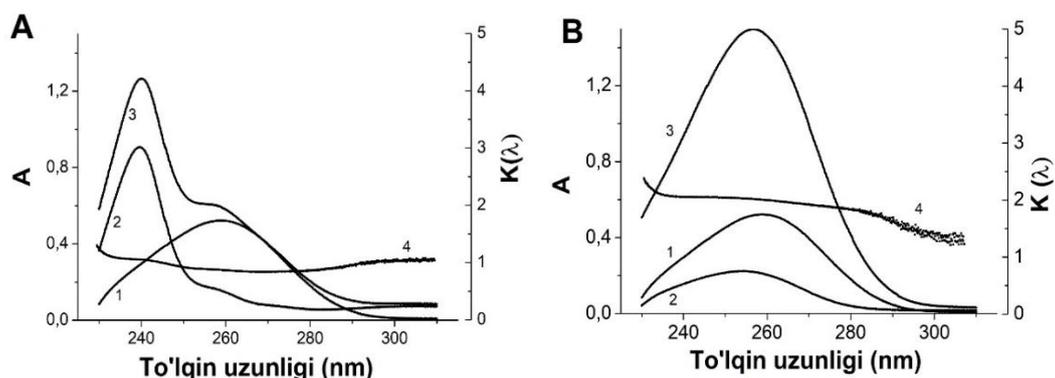
Bu yerda  $A_K(\lambda)$ ,  $A_{GIK}(\lambda)$  va  $A_L(\lambda)$  – mos ravishda berilgan to‘lqin uzunligidagi ( $\lambda$ ) kompleks, GIK va ligand uchun yutilish qiymatlari.

Bunday holda, agar  $K(\lambda)$  koeffitsiyenti birga teng bo‘lsa, biz katta ehtimol bilan GIK va ligandning oddiy aralashmasi bilan ishlaymiz, ya’ni hosil bo‘lgan kompleks butunlay alohida komponentlarga ajraladi. Agar  $K(\lambda)$  birdan (katta yoki kichik tomon) farq qilsa, biz optik zichlikning additivlikdan og‘ishini ko‘ramiz va bu eritmada supramolekulyar kompleks hosil bo‘lishidan dalolat beradi. Biz chegara darajasi sifatida 10% og‘ishdan foydalandik. 4-rasmda 8-oksixinolin va 2-aminotiazol bilan GIK va uning komplekslarining yutilish spektrlariga misollar keltirilgan. 8-oksixinolin uchun 230-310 nm to‘lqin uzunligi oralig‘ida  $K(\lambda)$  ning o‘rtacha qiymati  $0,95 \pm 0,09$  ni tashkil qiladi, ya’ni bu holda hosil bo‘lgan kompleks o‘zining asl tarkibiy qismlariga to‘liq parchalanadi (dissotsiatsiyalanadi).

Shu bilan birga, 2-aminotiazol uchun to‘lqin uzunligi 240-300 nm oralig‘ida  $K(\lambda) = 1,89 \pm 0,17$ , ya’ni bu holda eritmada supramolekulyar kompleks hosil bo‘layotganini ko‘rsatadi. O‘rganilgan 10 ta ligand uchun  $K(\lambda)$  koeffitsiyentining olingan o‘rtacha qiymatlari 1-jadvalda ko‘rsatilgan.

Supramolekulyar komplekslarning shakllanishi GIK ning biologik faolligining oshishiga ham, pasayishiga ham olib kelishi mumkin. Dastlab, biz individual moddalarning gemolitik faolligini aniqlash bo‘yicha tajribalar o‘tkazdik va GIKning o‘zi eritrotsitlar gemolizini  $C_{50} = 341.5 \pm 7.4$  mkM da yarim maksimal

samarali konsentratsiyasini keltirib chiqarganligini aniqladik. O'rganilgan ligandlarning hech biri sof shaklda sezilarli ta'sir ko'rsatmagan, eritrotsitlar yaxlitligi va bu moddalar ishtirokida aniqlangan gemoliz darajasi 1000 mkM gacha bo'lgan konsentratsiyada ~ 2,1% dan oshmagan (5 A-rasm).



**4-rasm. GIK, alkaloidlar hamda geterohalqali aminlar va komplekslarning yutilish spektrlari.** Eritmadagi moddalarning konsentratsiyasi 30 mkM. Chap ordinata nisbiy optik yutilish qiymatini, o'ng ordinata  $K(\lambda)$  qiymatini ko'rsatadi. A) 1 – GIK, 2 – 8-oksixinolin, 3 – GIK + 8-oksixinolin, 4 –  $K(\lambda)$ ; B) 1 – GIK, 2 – 2-aminotiazol, 3 – GIK + 2-aminotiazol, 4 –  $K(\lambda)$ .

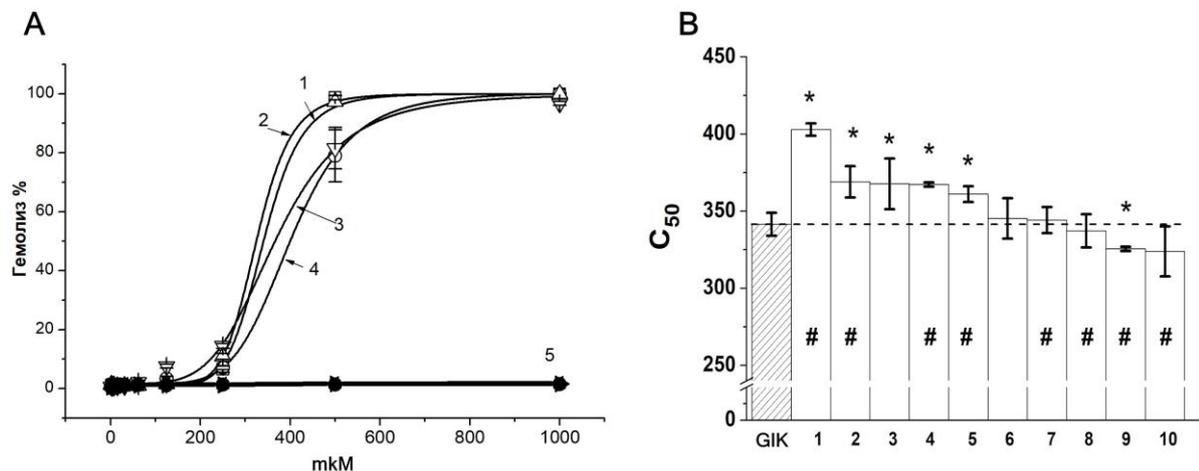
#### 1-jadval

**Belgilangan to'liqin uzunligi oralig'ida o'rtacha  $K(\lambda)$  qiymatlari. Kompleksning shakllanishi «+» belgisi bilan belgilanadi, agar  $K(\lambda)$  qiymati birlikdan 10 % dan ortiq farq qilsa.**

	Moddalar	$K(\lambda)$	$\lambda$ (nm)	Kompleks
1	GIK+3-amino-1,2,4-triazol	1,95±0,29	240–300	+
2	GIK+Lupinin	0,57±0,2	240–300	+
3	GIK+Epilupinin	0,99±0,35	230–340	–
4	GIK+Psevdoefedrin	1,11±0,37	240–300	+
5	GIK+Efedrin	1,13±0,06	240–300	+
6	GIK+8-oksixinolin	0,95±0,09	230–310	–
7	GIK+Sitizin	0,38 ±0,03	240–330	+
8	GIK+2-aminopirimidin	0,67±0,04	230–330	+
9	GIK+2-aminotiazol	1,89±0,17	240–300	+
10	GIK+2-aminobenzotiazol	0,88±0,03	240–300	+

O'rganilgan komplekslarning beshtasi GIK dan yuqori  $C_{50}$  qiymatiga ega edi, ya'ni supramolekulyar kompleks hosil bo'lishi dastlabki GIK ning gemolitik faolligining zaiflashishiga olib keldi. 2-aminotiazol bilan GIK kompleksining gemolitik faolligi GIK ning o'ziga qaraganda ancha yuqori edi. Tajribada aniqlangan  $C_{50}$  qiymatlari 5 B-rasmdagi diagrammada umumlashtirildi. Shu rasmning o'zida supramolekulyar kompleksning shakllanishi (1-jadvaldagi ma'lumotlar) "panjara" belgisi bilan belgilangan. №3 (epilupinin) moddasidan tashqari, GIK ning gemolitik faolligini statistik jihatdan sezilarli darajada o'zgartiradigan barcha ligandlar spektrofotometrik tarzda tasdiqlangan supramolekulyar komplekslarni hosil qiladi. Shu bilan birga, bunday kompleksning hosil bo'lishi gemolitik faollik darajasiga ta'sirning mavjudligini kafolatlamaydi, chunki №7 (sitizin), №8 (2-aminopirimidin) va №10 (2-aminobenzotiazol) moddalari uchun aynan shunday natija topilgan.

$C_{50}$  ning ortishi GIK ning gemolitik faolligining pasayishiga to‘g‘ri keladi, bu kompleksga nisbatan yuqori gemolitik faollikka ega bo‘lgan erkin GIK miqdorining pasayishi sifatida izohlash mumkin. Shu bilan birga, 2-aminotiazolli kompleks (9-modda) boshlang‘ich GIK ga qaraganda faolroq bo‘lib chiqdi, bu ehtimol geterotsiklik halqada oltingugurt atomining mavjudligi bilan bog‘liq. 2-aminobenzotiazol (10-modda) bilan kompleksning o‘rtacha faolligi 2-aminotiazol (9-modda) bilan kompleks faolligiga yaqin edi, bu taxminga mos keladi, garchi bu kompleks uchun farq bo‘lmasa ham, statistik ahamiyatga egalik darajasiga yetadi.



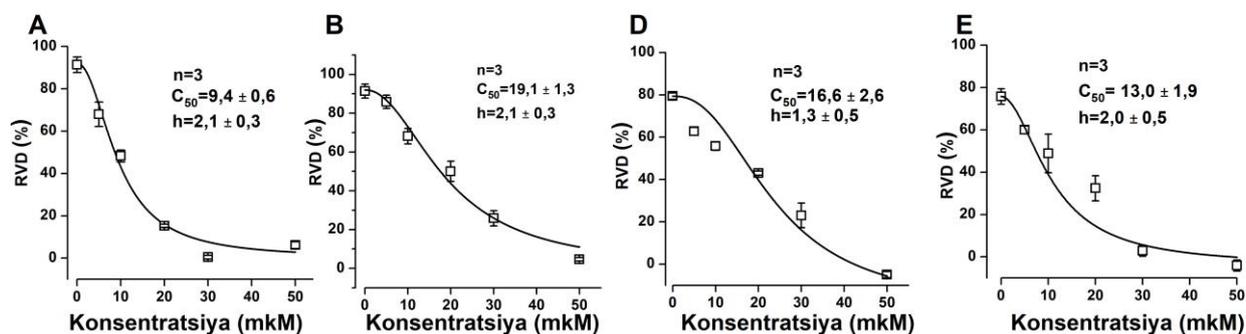
**5-rasm. GIK, alkaloidlar hamda geterohalqali aminlar va komplekslarning eritrotsitlar gemoliz darajasiga ta’siri.** A) Gemoliz darajasining moddalar konsentratsiyasiga bog‘liqligi grafigi. 1 – GIK, 2 – GIK+2-aminotiazol, 3 – GIK+lupinin, 4 – GIK+3-amino-1,2,4-triazol, 5 – barcha ligandlar sof shaklda. B) Yarim maksimal gemolizga olib keladigan konsentratsiya. Grafiklardagi raqamlar to‘plamlari 1-jadvalda berilgan. Yulduzchalar (\*)  $P < 0,05$  da GIK uchun  $C_{50}$  qiymatidan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qiladigan qiymatlarni bildiradi.

Keyingi tadqiqotlar davomida xuddi shu GIK komplekslarining gipoosmotik stress sharoitida timotsitlarning RVD jarayoniga ta’siri o‘rganildi. Tajribalarimizni dastlab 20, 30 mkM konsentratsiyalarda olib bordik.

Moddalar 20 mkM konsentratsiyada tekshirilganda RVD miqdori nazoratda  $91,4 \pm 3,7\%$  ni tashkil etdi, GIK ta’sir ettirilganda RVD miqdori  $15,2 \pm 0,8\%$  ga pasaydi. GIK ning barcha tadqiq qilingan komplekslari GIK ga nisbatan kuchsiz ta’sir qildi, ya’ni kompleks hosil bo‘lishi GIK ning ta’sir kuchini pasaytirdi. Keyingi tajribalarda ushbu moddalar 30 mkM konsentratsiyada tekshirildi va hujayralarning boshqariluvchi hajm kamayishi nazoratda  $91,4 \pm 3,7\%$  ni tashkil etdi. GIK ta’sirida RVD miqdori  $0,4 \pm 0,4\%$  ga teng bo‘ldi, ya’ni hujayralar hajm boshqarilishini butkul to‘xtatdi. Ushbu konsentratsiyada (30 mkM) kompleks hosil bo‘lishi GIK samaradorligini pasaytirdi. Shu bilan birga, ligandlarning o‘zlari (alkaloidlar va geterohalqali aminlar) 30 mkM konsentratsiyada hujayra hajm boshqarilish tizimiga deyarli ta’sir ko‘rsatmadi.

Hujayra hajm boshqarilish tizimiga kuchli va o‘rtacha ta’sir ko‘rsatadigan GIK komplekslari ta’sirining dozaga bog‘liqligini batafsil o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, GIK+8-oksixinolin va GIK+2-aminobenzotiazol uchun  $C_{50}$  qiymatlari taxminan ikki marta, va GIK+2-aminotiazol uchun GIK ga nisbatan bir yarim baravar ko‘p, ya’ni bir xil (yarim maksimal) ingibirlash uchun kompleksning bir

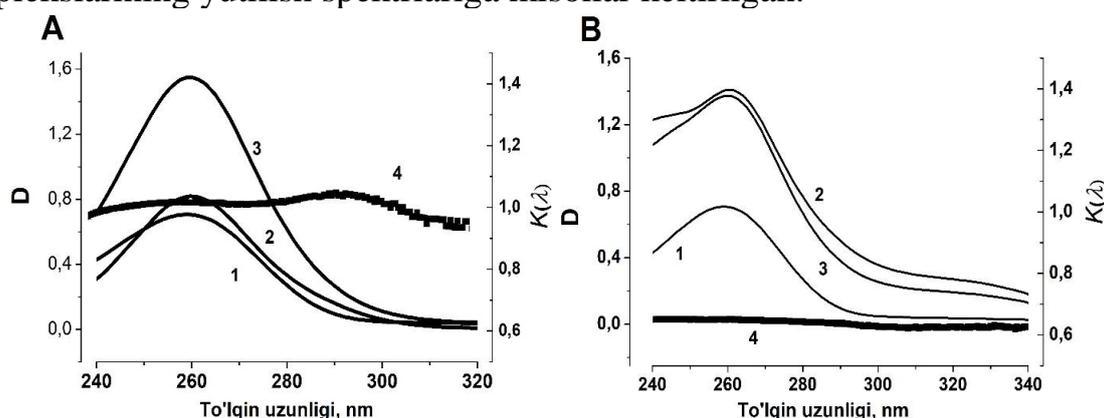
yarim-ikki baravar yuqori konsentratsiyasi talab qilinadi (6-rasm). Shunday qilib, azot o'z ichiga olgan ligandlar bilan kompleks hosil bo'lishi GIK ning RVD ni ingibirlash faolligini keskin zaiflashishiga olib keladi.



**6-rasm. Glitsirret kislotasining ayrim alkaloidlar va geterohalqali aminlar bilan hosil qilgan komplekslarini dozaga bog'liq ta'siri.** A) Glitsirret kislotasi B) GIK+8-oksixinolin D) GIK+2-aminobenzotiazol E) GIK+2-aminotiazol. Moddalarning konsentratsiyaga bog'liq ta'siri natijasining Hill tenglamasida approksimatsiyasi.

Dissertatsiyaning “**Glitsirret kislotasining sulfanilamid preparatlari bilan hosil qilgan komplekslarining eritrotsit membranalari va timotsit hujayralari hajm boshqarilishiga ta'siri**” deb nomlangan beshinchi bobida izosmotik sharoitda eritrotsit membranalari va gipoosmotik stress sharoitida timotsitlar hajm boshqarilishiga glitsirret kislotasining sulfanilamid preparatlari bilan hosil qilgan komplekslarining dozaga bog'liq ta'siri, gemoliz jarayoni mexanizmini aniqlash to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan.

Oldingi bobdagidek, sulfanilamidlar bilan GIK komplekslarining hosil bo'lish faktini aniqlash uchun biz GIK va individual ligandlarning yutilish spektrlarini, shuningdek 30 mkM konsentratsiyada GIK ning ligandlar bilan aralashmasini o'lchadik. So'ng (1) formula yordamida  $K(\lambda)$  parametrining qiymatini aniqladik. 7-rasmda GIK va uning sulgin va sulfapiridazin bilan komplekslarining yutilish spektrlariga misollar keltirilgan.



**7-rasm. GIK, sulfanilamid preparatlari va ularning GIK bilan komplekslarining yutilish spektrlari.** Eritmadagi moddalarning konsentratsiyasi 30 mkM. Optik zichlikning qiymati chap ordinata o'qida,  $K(\lambda)$  qiymati o'ng ordinata o'qida ko'rsatilgan. A) 1 – GIK, 2 Sulgin, 3 – kompleks GIK+Sulgin, 4 –  $K(\lambda)$ ; B) 1 – GIK, 2 – Sulfapiridazin, 3 – kompleks GIK+Sulfapiridazin, 4 –  $K(\lambda)$ .

Sulgin uchun 240-320 nm to‘lqin uzunligi oralig‘ida  $K(\lambda)$  ning o‘rtacha qiymati  $1,00 \pm 0,04$  ya’ni, bu holda boshlang‘ich komponentlarning oddiy aralashmasi olingan. Shu bilan birga, sulfapiridazin uchun to‘lqin uzunligi 240-340 nm oralig‘ida  $K(\lambda) = 0,64 \pm 0,01$ , ya’ni bu holda biz eritmada “GIK-sulfapiridazin” supramolekulyar kompleksini hosil bo‘lganiga guvoh bo‘lamiz. O‘rganilayotgan 10 ta ligand uchun  $K(\lambda)$  koeffitsiyentining olingan o‘rtacha qiymatlari 2-jadvalda keltirilgan. Sulfanilamidlarning strukturalarini tahlil qilish shuni ko‘rsatadiki, ular terpenoid halqalari va ligand molekularining aromatik bo‘laklari o‘rtasidagi ion bo‘lmagan o‘zaro ta’sir tufayli GIK bilan supramolekulyar komplekslar hosil qilishi mumkin.

## 2-jadval

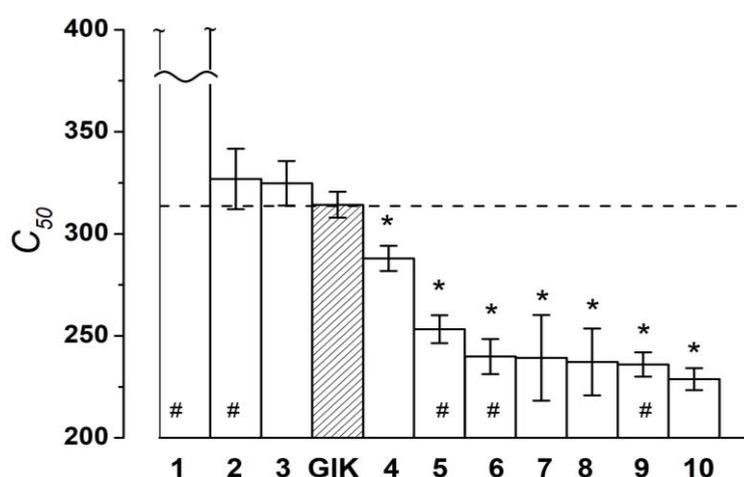
**Glitsirret kislotasi sulfanilamid preparatlari bilan komplekslarining  $K(\lambda)$  o‘rtacha qiymatlari, dozaga bog‘liq ta’sirining  $C_{50}$  va Xill koeffitsientlari ( $h$ ) qiymatlari.**

№	Moddalar	$K(\lambda)$	Gemoliz		RVD	
			$C_{50}$ (mkM)	$h$	$C_{50}$ (mkM)	$h$
	GIK		$313,6 \pm 1,5$	$17,6 \pm 0,7$	$10,5 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,2$
1	GIK+Sulfapiridazin	$0,64 \pm 0,01^{\#}$	>500		$16,2 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,1$
2	GIK+Ftalazol	$0,72 \pm 0,04^{\#}$	$324,5 \pm 0,9$	$17,4 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,3$
3	GIK+Etazol	$0,96 \pm 0,02$	$324,0 \pm 1,8$	$17,1 \pm 0,7$	$10,9 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,2$
4	GIK+Sulfadimezin	$0,93 \pm 0,06$	$288,3 \pm 1,4$	$17,3 \pm 3,1$	$4,9 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,1$
5	GIK+Streptotsid	$0,82 \pm 0,04^{\#}$	$252,8 \pm 0,9$	$16,3 \pm 0,5$	$9,4 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,2$
6	GIK+Sulfametoksazol	$0,68 \pm 0,02^{\#}$	$237,8 \pm 1,8$	$19,9 \pm 1,2$	$7,0 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,2$
7	GIK+Sulgin	$1,00 \pm 0,04$	$236,8 \pm 0,9$	$11,8 \pm 0,3$	$10,8 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,2$
8	GIK+Norsulfazol	$0,97 \pm 0,03$	$235,0 \pm 0,5$	$14,0 \pm 0,3$	$12,4 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,1$
9	GIK+Sulfalen	$1,14 \pm 0,01^{\#}$	$235,0 \pm 1,5$	$16,6 \pm 0,9$	$14,2 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,1$
10	GIK+Sulfatsil	$0,93 \pm 0,04$	$226,1 \pm 4,7$	$21,6 \pm 6,4$	$10,7 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,1$

Birinchi bosqichda biz GIK va sulfanilamid preparatlarining o‘zi bilan alohida tajriba o‘tkazdik. Aniqlanishicha, GIK eritrotsitlarning gemoliziga olib keladi va  $C_{50} = 313,6 \pm 1,5$  mkM da yarim maksimal ta’sir ko‘rsatadi. Shu bilan birga, sof shaklda o‘rganilgan sulfanilamid preparatlarining hech biri eritrotsitlar yaxlitligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatmadi va 500 mkM gacha bo‘lgan konsentratsiyalarda ushbu moddalar mavjudligida aniqlangan gemoliz darajasi ~ 2-3% dan oshmadi.

$C_{50}$  qiymatining oshishi GIK ning gemolitik faolligining zaiflashishiga olib keladi. Bizning tajribalarimizda sulfapiridazin bilan kompleks hosil bo‘lishi (№1-modda, 2-jadval, 8-rasm) GIK ning gemolitik faolligini deyarli to‘liq neytrallashga olib keldi ( $C_{50} > 500$  mkM). Ftalazol va etazol bilan GIK kompleksi uchun kamroq darajada zaiflashtiruvchi ta’sirni kuzatdik (№ 2 va 3-moddalar, 2-jadval, 8-rasm). Streptotsid (sulfanilamid, № 5-modda) – bu ishda o‘rganilgan barcha boshqa sulfanilamid preparatlarini sintez qilish uchun asos bo‘lib xizmat qilgan boshlang‘ich birikma. Streptotsid uchun kompleks hosil bo‘lishi spektrofotometrik

tarzda tasdiqlangan va bu GIK ning gemolitik faolligining sezilarli darajada oshishiga olib keladi (8-rasm). Sulfametoksazol va sulfalen (6 va 9-moddalar) bilan kompleks hosil bo‘lishi ham spektrofotometrik tarzda tasdiqlangan (2-jadval) va GIK ning gemolitik faolligini xuddi shunday rag‘batlantirishga olib keldi. Shuningdek sulgin, norsulfazol va sulfatsil (moddalar № 7, 8 va 10) uchun komplekslar hosil bo‘lishining spektral belgilarini topmagan bo‘lsak ham, ular suvli eritmada mavjud, chunki komplekslarning gemolitik faolliigi dastlabki GIK faolligidan sezilarli darajada yuqori bo‘lib chiqdi. Sulfadimezin (4-modda va 8-rasmda) statistik jihatdan sezilarli darajada, lekin streptotsid bilan solishtirganda GIK ning gemolitik faolligini ancha kam rag‘batlantirdi va spektrofotometriyaga ko‘ra uning uchun kompleks hosil bo‘lishi aniqlanmadi.



**8-rasm. GIK va uning sulfanilamid preparatlari bilan supramolekulyar komplekslarining eritrotsitlarning yarim maksimal gemolizini keltirib chiqaradigan konsentratsiyaga ta'siri.**

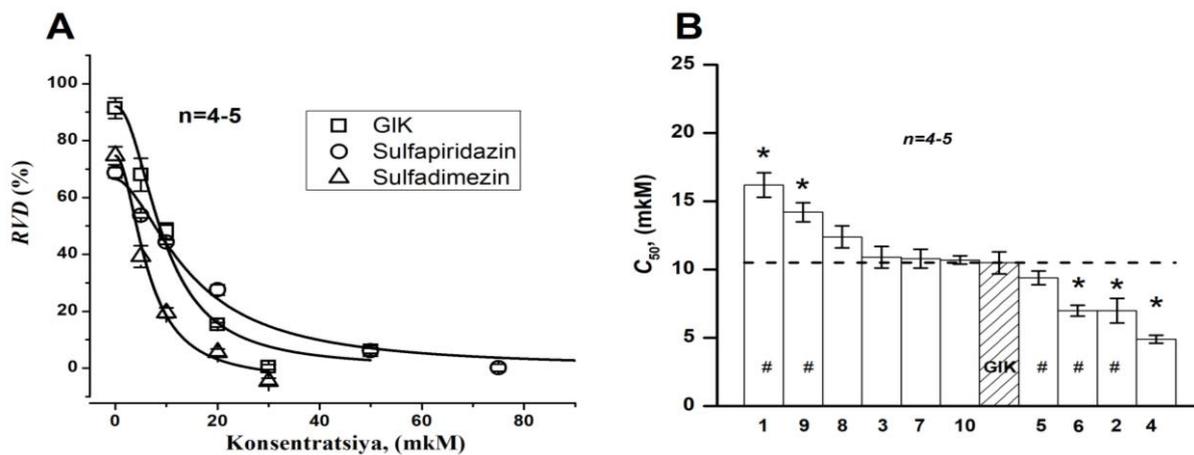
# belgisi  $K(\lambda)$  1 dan 10% yoki undan ko‘proq foizga farq qiluvchi moddalarni belgilaydi. 4 ta tajribadan olingan o‘rtacha qiymatlar  $\pm$  SE ko‘rsatilgan. Yulduzchalar (\*)  $P < 0,05$  da GIK uchun  $C_{50}$  qiymatidan statistik jihatdan sezilarli darajada farq qiladigan qiymatlarni belgilaydi.

Keyingi tajribalar davomida biz birinchi navbatda sulfanilamid preparatlarining timotsitlar hajm boshqarilish tizimiga ta'sirini o‘rgandik. Nazoratda gipoosmotik stress sharoitida 15 daqiqa davomida inkubatsiya qilingan timotsitlarda hujayra hajmining kamayishi  $76,3 \pm 1,3\%$  ni tashkil etdi ( $n=20$ ). 25 mkM gacha bo‘lgan konsentratsiyalarda sulfanilamid preparatlarining ta'siri nazoratdan sezilarli darajada farq qilmadi. 100 mkM konsentratsiyada sulfanilamid preparatlari ta'sirida RVD ning qiymati oz bo‘lsada nazoratdan sezilarli darajada farq qilganligi qayd etildi.

Inkubatsiya muhitiga sof GIK qo‘shilishi bilan timotsitlarning o‘z hajmini boshqarish qobiliyatini to‘liq ingibirlashga olib keldi:  $C_{50} = 10,5 \pm 0,8$  mkM va Xill koeffitsiyenti  $2,7 \pm 0,4$  (9 B-rasm). GIK sulfanilamid preparatlari bilan komplekslarining dozaga bog‘liq ta'sirini o‘rganishda ularning barchasi sof GIK kabi timotsitlardagi RVD ni ingibirlashga qodir ekanligi aniqlandi. GIK ning sulfanilamidlar bilan supramolekulyar komplekslarining ingibitiv ta'sirining

umumiy ko‘rinishi o‘xshash edi, buni 9 (A) rasmda ko‘rish mumkin, ammo miqdoriy jihatdan effektlar farq qilar edi. 9-rasmdan ko‘rinib turibdiki, GIK+Sulfadimezin kompleksi RVD parametrini yuqori samaradorlik bilan kamaytiradi, GIK+Sulfapiridazin kompleksining ta‘siri esa GIK bilan solishtirganda zaifroq edi.

Sulfanilamidlarning RVD ga ta‘siri hamda shu ligandlarning GIK ning gemolitik faolligiga ta‘siri bilan taqqoslash shuni ko‘rsatadiki, ikkala ta‘sir ham bir-biridan juda farq qiladi. Xususan, sulfapiridazin ikkala faoliyat turini zaiflashtirgan, sulfametoksazol va sulfadimezin ularni kuchaytirgan bo‘lsada, sulfalin GIK ning hajm boshqarilish tizimini ingibirlashni zaiflashtirdi va aksincha, uning gemolitik faolligini kuchaytirdi. Ftalazol uchun diametral teskari ta‘sir kuzatildi.



**9-rasm. Gipoosmotik stress sharoitida timotsitlar hajm boshqarilish tizimiga GIK va uning sulfanilamid preparatlari bilan komplekslarining dozaga bog‘liq ta‘siri.** A) RVD parametrining o‘rtacha qiymatlarining GIK va uning komplekslari konsentratsiyasiga bog‘liqligi. Yaxlit egri chiziqlar 2-jadvalda keltirilgan parametrlarga mos keladigan Xill tenglamasi yordamida chizilgan. B) Sulfanilamid preparatlari bilan glitsirret kislota komplekslarining yarim maksimal samarali konsentratsiyalari. Shtrixlangan ustun sof GIK uchun natijani ko‘rsatadi; qolgan moddalarni belgilash 8-rasmdagi kabi.

GIK ning sulfanilamidlar bilan kompleks hosil bo‘lishining ushbu ikki turdagi biologik faollikka ta‘sirining yaqqol turlicha yo‘nalganligi, va shuningdek Xill koeffitsiyenti qiymatlaridagi keskin farq (gemoliz uchun 16–22 va hajm boshqarilishi uchun 1,5–2,7) ularning mexanizmlarida printsiplial farq mavjudligidan dalolat beradi. Yuqorida aytib o‘tganimizdek, GIK ta‘sirida gemoliz kolloid-osmotik mexanizm orqali radiusi taxminan 2,3 nm bo‘lgan suv bilan to‘ldirilgan poralarning shakllanishi natijasida sodir bo‘ladi (Fayziev et al. 2022). Shu bilan birga, hajm boshqarilishini ingibirlash hajmga bog‘liq anion kanali (HBAK) faolligini ingibirlash natijasidir (Файзиев и др. 2021). Xill koeffitsiyentining 1,5–2,3 qiymati GIK uchun ( $h=2,7$ ) ga yaqin bo‘lib, kompleks hosil bo‘lganda RVD ni ingibirlash mexanizmi o‘zgarishini va GIK yoki uning sulfanilamid kompleksining kamida ikkita molekulasini HBAK bilan bog‘lashni talab qilishini ko‘rsatadi.

## XULOSALAR

1. Glitsirret kislota (GK) eritrotsitlarning ommaviy lizisini keltirib chiqarishi va timotsitlar hujayra hajm boshqarilishi (RVD) ni butunlay ingibirlashi aniqlandi. C-3 (asetoksiglitsirret, korich va metoksikorich kislota efirlari) va C-30 (metil efiri) pozitsiyalaridagi murakkab efirlarning hosil bo'lishi GK ning gemolitik faolligini yo'qolishiga olib keladi va uning RVD ni ingibirlash faolligini keskin kamaytiradi, ya'ni C-3 pozitsiyasidagi OH guruhi va C-30 pozitsiyasidagi COOH guruhi GK biologik faolligining kritik determinantlari ekanligi aniqlandi.
2. Spektrofotometrik usulda GK alkaloidlar va geterohalqali aminlar bilan barqaror komplekslar hosil qilishi aniqlandi. 2-aminotiazol va 2-aminobenzotiazol bilan kompleks hosil bo'lishi GK ning gemolitik faolligini oshirdi, 3-amino-1,2,4-triazol, lupinin, epilupinin, psevdofedrin va efedrin bilan bog'lanishi esa uni zaiflashtirdi. Barcha o'rganilgan azotli ligandlar bilan kompleks hosil bo'lishi GK ning RVD ingibirlash faolligining keskin zaiflashishiga va bunda 8-oksixinolin va 2-aminobenzotiazol komplekslari uchun yarim maksimal ingibirlash dozasini ikki baravar oshishiga olib keldi.
3. Spektrofotometrik usulda GK sulfanilamid preparatlari bilan barqaror komplekslar hosil qilishi aniqlandi. Sulfanilamid azot atomidagi o'rinbosarlarning qutbliligi va zaryadining xilma-xilligi komplekslarning barqarorligini ta'minlovchi kuch ligandlarning terpenoid halqalari va aromatik bo'laklari orasidagi qutbli emas, balki noionik gidrofob o'zaro ta'sirlanish ekanligini ko'rsatadi.
4. Sulfapiridazin bilan kompleks hosil bo'lishi GK ning gemolitik faolligini neytrallashtirishi, streptotsid, sulfametoksazol, sulgin, norsulfazol va sulfalin esa GK gemolitik faolligini sezilarli darajada kuchaytirishi aniqlandi. Sulfapiridazin va sulfalin GK ning timotsitlar hajm boshqarilishini ingibirlash faolligini zaiflashtirdi, streptotsid, sulfametoksazol, ftalazol va sulfadimezin esa uni kuchaytirdi.
5. Kompleks hosil bo'lishning gemoliz va hajm boshqarilishiga ta'sirining yaqqol turlicha yo'nalganligi va shuningdek Xill koeffitsiyenti qiymatlaridagi keskin farq (gemoliz uchun 16-22 va hajm boshqarilishi uchun 1,5-2,7) ularning mexanizmlarida printsiptial farq mavjudligidan dalolat beradi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОФИЗИКИ И  
БИОХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА УЗБЕКИСТАНА**  

---

**ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ**

**РАХИМОВА МАНЗУРА БОЗОР ҚИЗИ**

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ  
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОБЪЕМ-ЗАВИСИМЫЕ  
КЛЕТОЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ**

**03.00.02 – Биофизика и радиобиология**

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

**Ташкент – 2025**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2023.3.PhD/B966.

Диссертационная работа выполнена в Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.ibb-nuu.uz](http://www.ibb-nuu.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

Научный руководитель:

**Мерзляк Петр Григорьевич**  
доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

**Эргашев Нурали Аъзамович**  
доктор биологических наук

**Мухторов Алишер Абдугафор ўғли**  
доктор философии по биологическим наукам

Ведущая организация:

**Институт иммунологии и геномики  
человека**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 по присуждению ученых степеней при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел. 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (зарегистрированной за № \_\_\_\_). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел: (99871) 246-68-96. e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru); [mamurjon2281@mail.ru](mailto:mamurjon2281@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(реестр протокола рассылки № « \_\_\_\_ » от \_\_\_\_\_ 2025 года).



*[Handwritten signature]*

**Сабилов Равшан Заирович**  
Председатель Научного совета  
по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

*[Handwritten signature]*

**Позилев Маъмуржон Комилжонович**  
Ученый секретарь Научного совета  
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

*[Handwritten signature]*

**Ахмеджанов Искандар Гулямович**  
Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В живых организмах система регуляции объема клеток играет ключевую роль во многих физиологических и патофизиологических процессах. Помимо нормальных физиологических процессов, таких как пролиферация, апоптоз и миграция, контроль объема важен в патофизиологических процессах, как например увеличение объема кардиомиоцитов и глиальных клеток при ишемии и гипоксии, набухание тканей при септическом шоке, гипонатриемии, при лактоацидозе и диабетическом кетоацидозе. Кроме того, контроль объема клеток важен для центральной нервной системы, поскольку объем черепа ограничен, а современное клиническое лечение инсульта направлено на снижение внутричерепного давления и объема путем введения гипертонических растворов. Система регуляции клеточного объема представляет собой сложный процесс, в котором участвуют различные ионные каналы, транспортеры и ионные насосы. Регулирование размера клеток путем блокирования или активации систем транспорта ионов в клеточных мембранах является одной из наиболее актуальных проблем медицины и фармакологии. Открытие блокаторов ионных каналов с малой токсичностью и высокой избирательностью служит теоретической и практической основой для создания новых нейропротекторных, кардиопротекторных и иммуномодулирующих препаратов.

В ведущих мировых научно-исследовательских центрах проводятся исследования по выделению биологически активных веществ из растений и созданию лекарственных средств для лечения различных заболеваний. Глицирризиновая кислота (ГК) является основным компонентом экстрактов корня лакрицы (солодки) (*Glycyrrhiza glabra*) и служит основой для разработки противовоспалительных и противовирусных лекарственных средств, в том числе против SARS-CoV-2. При пероральном введении ГК расщепляется глюкуронидазой микрофлоры кишечника с образованием агликона ГК – глицирретовой кислоты (ГлК) и именно в этом виде обнаруживается в плазме лабораторных животных и человека. ГлК обладает разнообразной биологической активностью, такой как противовирусная, противовоспалительная, противоязвенная, противоопухолевая, гипогликемическая, гиполипидемическая и другие. ГлК снижает уровень альдостерона, который вызывает гипокалиемию, отеки и гипертонию, а также подавляет функцию щитовидной железы, снижая основной обмен веществ. Сильная липофильность и низкая растворимость глицирретовой кислоты, обусловленные ее структурой, создают трудности при ее практическом применении. Важно получить новые производные глицирретовой кислоты, которые быстро растворяются и обладают высокой активностью. Хотя в литературе имеются сведения по эффектам ГлК на некоторые ионные каналы, экспериментов по изучению влияния самой ГлК, ее производных и супрамолекулярных комплексов на систему регуляции клеточного объема практически не проводилось.

В настоящее время в нашей стране проводятся масштабные фундаментальные и прикладные исследования по поиску новых эффективных и мало токсичных модуляторов ионных каналов и изучению механизмов их действия. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан подчеркивается «...стимулирование научно-исследовательской и инновационной деятельности, создание эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений»<sup>1</sup>. Исходя из этих задач, определение механизмов действия биологически активных соединений, выделенных из местного растительного сырья, на систему регуляции объема клеток, а также создание на их основе новых иммуномодулирующих и противораковых фармакологических препаратов имеет как огромное теоретическое, так и важное практическое значение.

Настоящая диссертационная работа в определенной мере служит реализации задач, намеченных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», постановлению от 14 февраля 2018 года №ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и от 6 мая 2019 года №ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», Указа Президента Республики Узбекистан от 29 октября 2020 года № УП-6097 «Об утверждении концепции развития науки до 2030 года» и в других нормативно-правовых актах, связанных с данной отраслью.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Изменение объема клеток является адаптированным сигналом для регулирования важных физиологических процессов (Hoffmann et al., 2009; Lang et al., 1998). Большинство клеток обладает эффективной системой регуляции объема для восстановления своей функциональности в ответ на физиологические сигналы, а изменения в осмосенсорике и осмосигнализации связаны с различными патофизиологическими состояниями (Lang et al., 1998; Okada 2024). Ионные каналы являются важнейшим компонентом системы регуляции клеточного объема (Delpire & Gagnon 2018; Okada et al. 2021). Сведения о влиянии ГК и ГлК на ионные каналы весьма ограничены. Так, представлены данные о блокировании анионных каналов в клетках астроцитов карбенексолоном — гемисукцинилным производным ГлК (Benfenati et al., 2009). Также показано, что карбенексолол блокирует потенциалзависимые кальциевые токи (Vessey et al., 2004), мономерные каналы Panx1 и гетеромерные каналы Panx1/Panx2 в ооцитах *Xenopus* (Bruzzone et al., 2005). Сама ГлК ингибирует

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

калиевые каналы Kv1.3 в Т-клетках Jurkat (Fu et al., 2013, ингибирует каналы щелевых контактов Cx50 и Cx46 (Bruzzzone et al., 2005; Bodendiek et al., 2010).

В странах СНГ Н.Ж. Орманов и др. (2013) обнаружили, что противовоспалительное действие ГлК связано с ее кортизолоподобными эффектами, которые проявляются через ингибирование фосфолипазы А2. Также А.В. Кошкина (2018) проанализировала гепатопротекторную, нейропротекторную, противовирусную и антибактериальную активность ГлК. Несмотря на многочисленные исследования, вопросы, касающиеся влияния глицирретовой кислоты и ее производных на регуляцию объема клеток, остаются без ответа.

Биофизические и фармакологические исследования ионных каналов в нашей Республике проводятся под руководством академиков Б.А. Ташмухамедова и Р.З. Сабирова, профессоров У.З. Мирходжаева, П.Б. Усманова, М.И. Асрарова. Ученые этой научной школы проводят исследования, посвященные изучению механизма действия различных биологически активных веществ, выделенных из растений и животных, на объемно-зависимые анионные каналы, механизма транспорта кальция в клетках сердца и гладких мышц, функции мегапор и калиевых каналов в митохондриях, системы регуляции объема нормальных и раковых клеток.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проводилось в рамках плана научно-исследовательских проектов Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана ФА-Ф5-014 «Изучение биофизического фенотипа объем-зависимых анионных каналов и их функций в механизме регуляции клеточного объема» (2017–2020 гг.); ПЗ-2017-0920-49 «Разработка новых перспективных субстанций на основе растительных экстрактов и их компонентов из местного сырья – модуляторов регуляции клеточного объема и объем-зависимого мембранного транспорта» (2018-2020 гг.); Ф-ОТ-2021-157 «Роль системы регуляции клеточного объема в пролиферации и гибели нормальных и раковых клеток и ее фармакология» (2021-2026 гг.).

**Целью исследования** является изучение влияния производных глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярных комплексов на объем-зависимые клеточные процессы.

**Задачи исследования:**

исследовать гемолитическую активность глицирретовой кислоты, ее способность подавлять регуляцию объема тимоцитов и влияние образования эфиров в положениях С-3 и С-30 на эти процессы;

установить формирование супрамолекулярных комплексов глицирретовой кислоты с алкалоидами и гетероциклическими аминами методом спектрофотометрии и исследовать влияние формирования комплексов на гемолитическую активность глицирретовой кислоты и ее способность подавлять регуляцию объема тимоцитов;

установить формирование супрамолекулярных комплексов глицирретовой кислоты с сульфаниламидными препаратами методом

спектрофотометрии и исследовать влияние формирования комплексов на гемолитическую активность глицирретовой кислоты и ее способность подавлять регуляцию объема тимоцитов;

выявить принципиальные различия в механизме влияния исследованных супрамолекулярных комплексов на гемолитическую активность глицирретовой кислоты и ее способность подавлять регуляцию объема тимоцитов;

**Объектом исследования** являлись тимоциты, выделенные из беспородных 6-8-недельных молодых белых крыс, эритроциты человека, глицирретовая кислота, алкалоиды и гетероциклические амины, сульфаниламидные препараты, производные глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярные комплексы.

**Предметом исследования** является изучение влияния глицирретовой кислоты, ее производных и супрамолекулярных комплексов на целостность эритроцитов и на регуляцию объема тимоцитов в условиях гипоосмотического стресса.

**Методы исследования.** В экспериментах использовались современные методы биофизики, биохимии и клеточной биологии. Эритроциты и тимоциты крысы выделяли стандартными методами, степень гемолиза измеряли по высвобождению гемоглобина из эритроцитов, объем тимоцитов определяли методом регистрации светопропускания клеточной суспензии. Математическая и статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерных программ Origin 5 и 8.6 (OriginLab, Northampton, MA, США).

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

впервые установлено, что эфирные производные глицирретовой кислоты в положениях С-3 и С-30 теряют присущую исходной молекуле гемолитическую активность и проявляют резко сниженную способность подавлять регуляцию объема тимоцитов при гипоосмотическом стрессе, что указывает на то, что ОН-группа в положении С-3 и СООН в положении С-30 являются критически важными детерминантами биологической активности ГлК;

спектрофотометрически установлен факт формирования устойчивых комплексов глицирретовой кислоты с алкалоидами и гетероциклическими аминами, а также с сульфаниламидными препаратами;

показано, что комплексообразование с 2-аминотиазолом и 2-аминобензотиазолом усиливает гемолитическую активность ГлК, тогда как связывание с 3-амино-1,2,4-триазолом, лупинином, эпилупинином, псевдоэфедрином и эфедрином ослабляют ее; при этом комплексообразование со всеми исследованными азотсодержащими лигандами резко ослабляет способность глицирретовой кислоты ингибировать регуляцию объема тимоцитов;

установлено, что формирование комплекса с сульфациридазином нейтрализует гемолитическую активность ГлК, тогда как стрептоцид,

сульфаметоксазол, сульгин, норсульфазол и сульфален потенцируют ее; сульфапиридазин и сульфален ослабляли ингибирующее действие ГлК на регуляцию объема тимоцитов, тогда как стрептоцид, сульфаметоксазол, фталазол и сульфадимезин потенцировали его;

показано, что выраженная разнонаправленность влияния комплексообразования на гемолиз и регуляцию объема, а также большая разница в величинах коэффициента Хилла свидетельствуют о принципиальном различии механизма этих двух видов биологической активности глицирретовой кислоты.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

установлено, что ОН-группа в положении С-3 и СООН-группа в положении С-30 являются критически важными детерминантами биологической активности глицирретовой кислоты, что имеет практически важное значение для снижения цитотоксичности молекулы;

установлено, что формирование супрамолекулярных комплексов может как снижать цитотоксичность, так и потенцировать способность глицирретовой кислоты ингибировать регуляцию клеточного объема, что открывает новый путь для синтеза перспективных препаратов на основе этой молекулы.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованием в исследовании современных методов биофизики, биохимии и клеточного биологии, а также современного оборудования, проведением анализа результатов при помощи современных компьютерных программ. Достоверность результатов основывается на их обсуждении на республиканских и международных конференциях и публикацией результатов исследований в рецензируемых научных журналах.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении молекулярных детерминант биологической активности глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярных комплексов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что не цитотоксичные активные производные глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярные комплексы могут быть использованы в качестве перспективных препаратов нового поколения, относящихся к классу эффективных иммуномодуляторов, в профилактике и лечении заболеваний, связанных с ионными каналами и патологией клеток иммунной системы.

**Внедрение результатов исследований.** На основании полученных научных результатов о влиянии глицирретовой кислоты, ее производных и супрамолекулярных комплексов на объем-зависимые клеточные процессы:

результаты, полученные при изучении влияния производных глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярных комплексов на целостность эритроцитов и регуляцию объема тимоцитов, были использованы в научном исследовании по теме «Химическая модификация терпеноидных соединений (госсиполовой, глицирризиновой, глицирретовой, бетулиновой кислот и их аналогов), полученных из растений, и изучение их структуры и структурно-

зависимой биологической активности», выполненном в Лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений Института биоорганической химии АН Руз (Справка Академии наук Республики Узбекистан от 21 июня 2024 года № 4/1255-1380) для выяснения биологических эффектов некоторых терпеноидных соединений и их производных на регуляцию объема тимоцитов при гипоосмотическом стрессе и на выход гемоглобина из эритроцитов в изоосмотических условиях. В результате установлено, что исследованные препараты частично ингибируют систему регуляции клеточного объема и обладают средней и высокой эффективностью;

результаты, проясняющие механизм гемолитического и РУО-ингибирующего действия глицирретовой кислоты и ее производных были использованы в зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором и Scopus Cite score при исследовании влияния природных биологически-активных соединений на клеточные мембраны: (Biomedicine & Pharmacotherapy, 2025, V. 184, 117875, Scopus Cite Score – 12,8, IF – 7,5; Steroids, 2025, V. 221, 109653, Scopus Cite Score – 4,3, IF – 2,3; Journal of HerbMed Pharmacology, 2023, V. 13(1) 137–143, Scopus Cite Score – 2,4). Использование научных результатов дало возможность охарактеризовать действие биологически активных веществ, относящихся к различным группам, на эритроциты человека и систему регуляции объема тимоцитов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 3 международных и 4 республиканских научных конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, 5 из которых в республиканских и 1 в зарубежном журнале.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, пять глав, заключительной части, выводов и списка использованной литературы. Объём диссертации (с оглавлением, сокращениями и списком использованной литературы) составляет 106 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

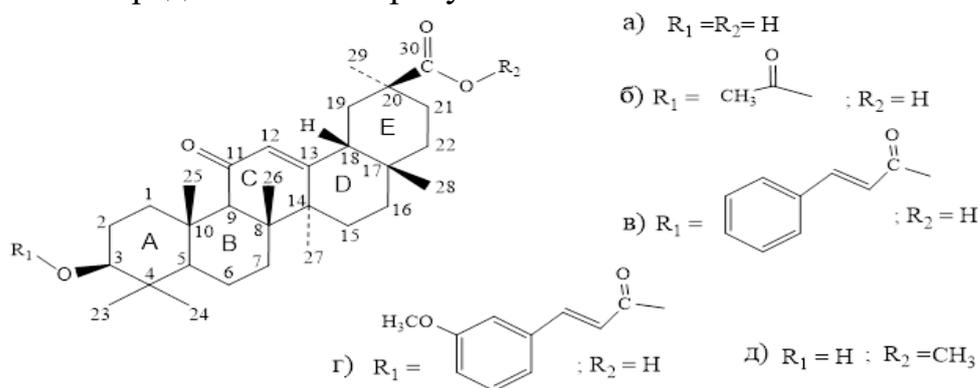
**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, характеризуются цель и задачи исследования, объект и предмет, излагаются степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются достоверность полученных результатов, научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной «**Общие свойства производных глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярных комплексов**» приведены сведения о структуре, классификации и биологической активности глицирретовой кислоты, ее супрамолекулярных комплексов и производных. Кроме того, проанализированы структура и функции тимоцитов и эритроцитов, представлены механизмы системы регуляции размера клеток. Представлены литературные данные о влиянии производных и комплексов глицирретовой кислоты на систему регуляции объема клетки.

Вторая глава диссертации, озаглавленная «**Материалы и методы определения контроля объема клеток и высвобождения гемоглобина из эритроцитов**» подробно описаны вещества и растворы, использованные в исследовании при выделении тимоцитов из молодых, белых крыс и определении их жизнеспособности, а также современные оптические методы, использованные при регистрации изменений клеточного объема по светопропусканию суспензии клеток, степени пролиферации тимоцитов, определения типа гибели клеток, а также приведены методы математической обработки и статистического анализа полученных результатов.

В третьей главе диссертации, озаглавленной «**Влияние глицирретовой кислоты и ее производных на мембраны эритроцитов и регуляцию объема тимоцитов**» представлены данные о дозозависимом влиянии ГлК и ее производных на мембраны эритроцитов в изоосмотических условиях и на регуляцию объема тимоцитов при гипоосмотическом стрессе.

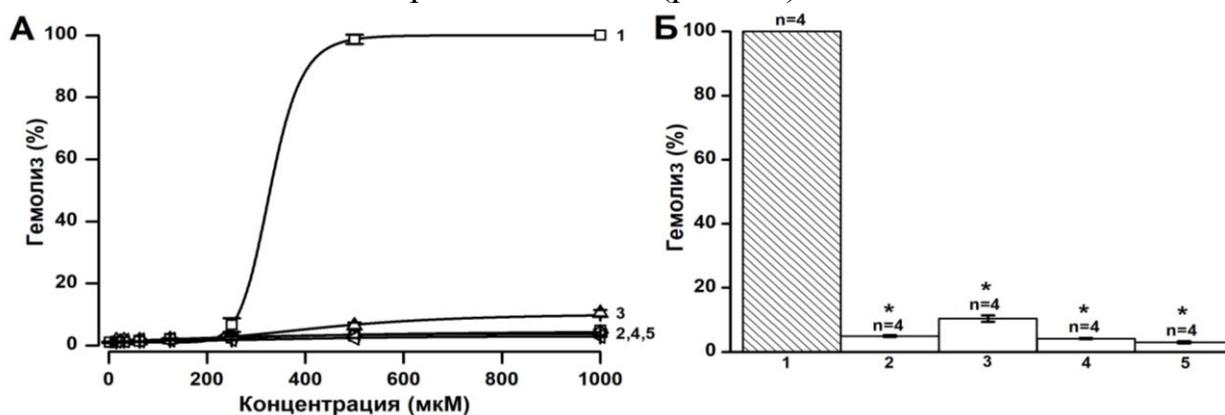
Сложноэфирные производные ГлК в положениях С-3 и С-30: 3-ацетоксиглицирретовая кислота (3-О-Ас-ГлК), 3-коричный эфир ГлК (3-О-КК-ГлК), 3-метоксикоричный эфир ГлК (3-О-МКК-ГлК), 30-метиловый эфир ГлК (30-Ме-ГлК) были синтезированы на основе методов, опубликованных в литературе. Структурные формулы изученных соединений представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1. Производные глицирретовой кислоты**

а) Глицирретовая кислота б) 3-ацетоксиглицирретовая кислота в) 3-коричный эфир глицирретовой кислоты г) 3-метоксикоричный эфир глицирретовой кислоты д) 30-метиловый эфир глицирретовой кислоты

В наших экспериментах уровень спонтанного лизиса человеческих эритроцитов составил  $1,4 \pm 0,07\%$  ( $n=4$ ). Внесение в среду инкубации ГлК приводило к полному лизису эритроцитов человека при концентрациях выше 500 мкМ. Аппроксимация результатов экспериментов по дозозависимости лизиса эритроцитов под действием ГлК уравнением Хилла показала, что это вещество обладает умеренной гемолитической активностью с эффективной концентрацией полумаксимального эффекта ( $C_{50}$ ), равной  $328,8 \pm 3,8$  мкМ и коэффициентом Хилла, равным  $10,3 \pm 0,4$  (рис. 2А). Исследование сложноэфирных производных ГлК показало, что при максимальной концентрации 1000 мкМ уровень лизиса клеток для всех исследованных веществ статистически значимо превышал контрольные величины спонтанного гемолиза. Однако, только для 30-метилового эфира ГлК при этой концентрации (1000 мкМ) можно было наблюдать лизис порядка 10% клеток после 60 мин инкубации, тогда как для всех остальных веществ максимальный лизис не превышал 2–5% (рис. 2Б).



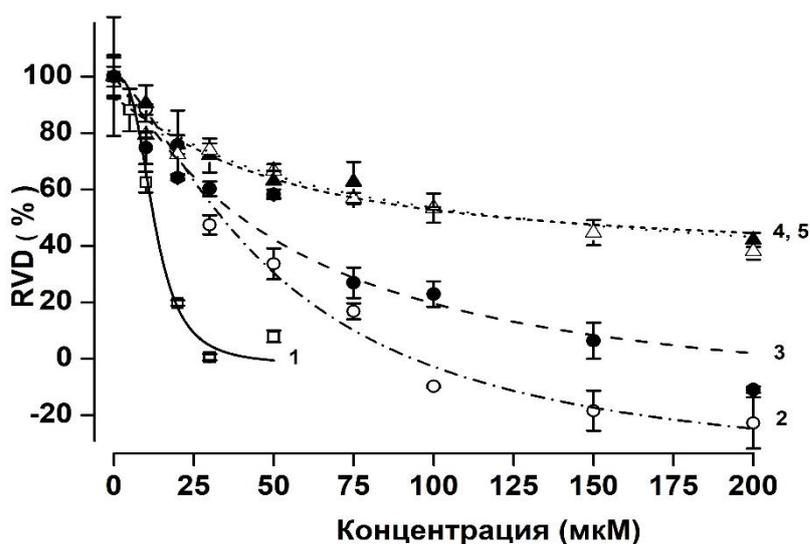
**Рисунок 2. Влияние ГлК и его производных на степень гемолиза эритроцитов.** А) График зависимости уровня гемолиза от концентрации веществ. Б) Максимальный уровень гемолиза. Цифры на графиках обозначают следующее: 1 – ГлК, 2 – 3-О-Ас-ГлК, 3 – 30-Ме-ГлК, 4 – 3-О-КК-ГлК, 5 – 3-О-МКК-ГлК. \* –  $P < 0,05$  по сравнению с контролем.

В контрольных условиях без добавления ингибиторов тимоциты эффективно восстанавливали свой объем в течение 15–20 минут после воздействия гипосмотического стресса. Регуляторное уменьшение объема клеток (РУО) характеризуется с помощью параметра RVD, который представляет собой процент восстановления объема через 15 мин после начала гипосмотического стресса. В контрольных условиях это параметр был равен  $78,2 \pm 2,3\%$  ( $n=21$ ).

Полумаксимальное подавление РУО для ГлК наблюдалось при  $C_{50} = 11,6 \pm 1,1$  мкМ. Величина коэффициента Хилла, равная  $2,9 \pm 0,6$ , может указывать на то, что, по меньшей мере, три молекулы ГлК необходимы для ингибирования регуляции объема тимоцитов. Формирование сложных эфиров в положениях С-3 и С-30 резко понижало ингибиторную активность ГлК в отношении РУО тимоцитов. Для всех исследованных производных величина  $C_{50}$  была в 4–5 раз выше, чем соответствующий параметр для

исходной ГлК. При этом, если 3-О-Ас-ГлК (уксуснокислый эфир ГлК в положении 3) и 30-Ме-ГлК (метилловый эфир ГлК по карбоксильной группе в положении 30), хоть и с меньшей эффективностью, но все же полностью блокировали регуляторное уменьшение объема, то 3-О-КК-ГлК и 3-О-МКК-ГлК, у которых в положении 3 введен более объемный радикал коричной и метоксикоричной кислоты, лишь частично были способны подавлять процесс регуляции объема тимоцитов (рис. 3).

При этом даже при максимально использованной концентрации (200 мкМ) тимоциты все еще были способны восстанавливать свой объем на 36–42%. Важно отметить, что интактная карбоксильная группа присутствует как в самой ГлК, так и во всех производных, кроме 30-Ме-ГлК. Поэтому можно предположить, что она не является достаточным структурным элементом для проявления ГлК ее ингибиторной активности, хотя простая замена кислотного протона на метильный радикал уже приводит к 4-х кратному понижению биологической активности. По своему воздействию на регуляцию объема тимоцитов исследованные соединения расположились в следующий ряд активности: ГлК > 30-Ме-ГлК > 3-О-Ас-ГлК > 3-О-КК-ГлК > 3-О-МКК-ГлК.



**Рисунок 3.** Дозозависимость действия ГлК и её производных на регуляцию объёма тимоцитов при гипоосмотическом стрессе. Приведены средние значения  $n=3$  повторений для производных и  $n=5$  повторений для ГлК. 1 – ГлК, 2 – 3-О-Ас-ГлК, 3 – 30-Ме-ГлК, 4–3-О-КК-ГлК, 5 – 3-О-МКК-ГлК. По оси ординат — значения параметра RVD, нормированные на его значение в контроле (в отсутствие ингибиторов). Сплошные и пунктирные кривые соответствуют аппроксимации уравнением Хилла.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Влияние комплексов глицирретовой кислоты с алкалоидами и гетероциклическими аминами на мембраны эритроцитов и регуляцию объема тимоцитов**» представлены данные о дозозависимом влиянии комплексов ГлК с алкалоидами и гетероциклическими аминами на целостность эритроцитов и РУО тимоцитов при гипоосмотическом стрессе.

Одним из проявлений токсичности веществ является их способность разрушать красные кровяные клетки. В данной работе изучено влияние

комплексов ГлК с различными аминами в качестве органических катионных лигандов на процесс гемолиза эритроцитов человека.

Использованные нами лиганды относятся к аминогруппе, которые при протонировании атома азота образуют органический катион и должны образовывать комплексы с анионом ГлК [Дикусар 2011]. С другой стороны, если неионные взаимодействия между терпеноидными кольцами ГлК и лигандами достаточно сильные, они могут стабилизировать ионные пары и приводить к их сохранению в водных растворах. Этому может способствовать и выраженная гидрофобность ГлК. Это явление можно трактовать как формирование супрамолекулярных комплексов. Для установления факта формирования таких комплексов ГлК с использованными лигандами в водных растворах, мы измерили спектры поглощения ГлК и индивидуальных лигандов, а также полученных комплексов при концентрации 30 мкМ. Затем мы рассчитали параметр  $K(\lambda)$  путем деления величины поглощения комплекса на сумму поглощения ГлК и лиганда по формуле (1):

$$K(\lambda) = A_{\text{К}}(\lambda) / [A_{\text{ГлК}}(\lambda) + A_{\text{Л}}(\lambda)] \quad (1)$$

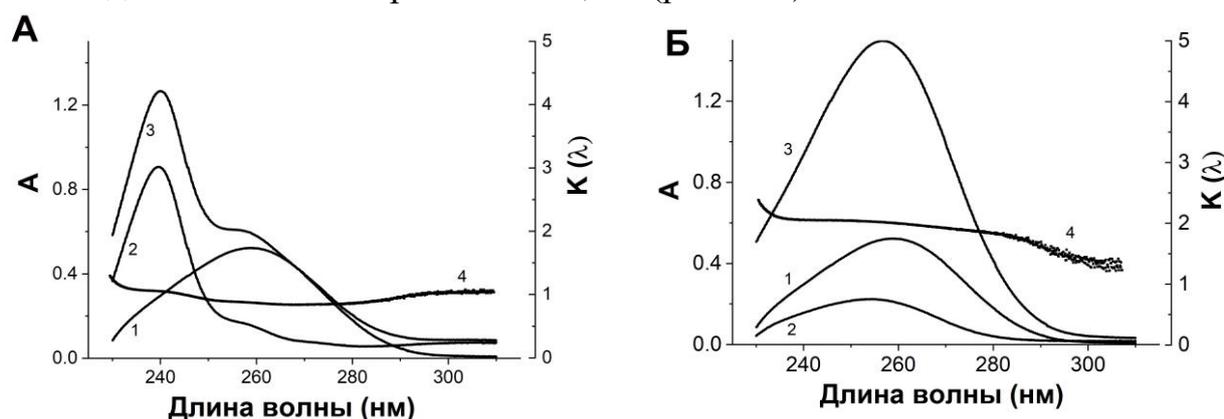
Здесь  $A_{\text{К}}(\lambda)$ ,  $A_{\text{ГлК}}(\lambda)$  и  $A_{\text{Л}}(\lambda)$  – величины поглощения для комплекса, для ГлК и для лиганда при данной длине волны ( $\lambda$ ), соответственно.

При этом, если коэффициент  $K(\lambda)$  равен единице, то мы, скорее всего, имеем дело с простой смесью ГлК и лиганда, т.е. полученная комплекс полностью диссоциирует на индивидуальные компоненты. В том случае, если  $K(\lambda)$  отличается от единицы (в большую или меньшую сторону), то мы имеем дело с отклонением от аддитивности оптической плотности, что является свидетельством образования супрамолекулярного комплекса в растворе. В качестве порогового уровня мы использовали отклонение от аддитивности на 10%. На Рисунке 4, приведены примеры спектров поглощения ГлК и ее комплексов с 8-оксихинолином и 2-аминотиазолом. Для 8-оксихинолина усреднённое значение  $K(\lambda)$  в диапазоне длин волн 230–310 нм равно  $0,95 \pm 0,09$ , т.е. в данном случае полученная комплекс полностью распадается (диссоциирует) на исходные компоненты.

В то же время для 2-аминотиазола  $K(\lambda) = 1,89 \pm 0,17$  в диапазоне длин волн 240–300 нм, т.е. в данном случае мы имеем дело с формированием в растворе супрамолекулярного комплекса. Полученные средние значения коэффициента  $K(\lambda)$  для 10-ти исследованных лигандов приведены в Таблице 1.

Формирование супрамолекулярных комплексов может приводить как к усилению, так и к ослаблению биологической активности ГлК. Первоначально мы провели эксперименты по определению гемолитической активности индивидуальных веществ, и установили, что ГлК вызывает гемолиз эритроцитов с полумаксимальным эффектом при  $C_{50} = 341,5 \pm 7,4$  мкМ, тогда как ни один из исследованных лигандов в чистом виде не оказывал заметного влияния на целостность эритроцитов, и уровень

гемолита, определенный в присутствии этих веществ, в концентрациях вплоть до 1000 мкМ не превышал ~2,1% (рис. 5 А).



**Рисунок 4. Спектры поглощения ГлК, алкалоидов, гетероциклических аминов и комплексов.** Концентрация веществ в растворе 30 мкМ. На левой оси ординат указана величина относительного оптического поглощения, на правой оси ординат указана величина  $K(\lambda)$ . А) 1 – ГлК, 2 – 8-оксихинолин, 3 – ГлК+ 8-оксихинолин, 4 –  $K(\lambda)$ ; Б) 1 – ГлК, 2 – 2-аминотиазол, 3 – ГлК+2-аминотиазол, 4 –  $K(\lambda)$ .

**Таблица 1.**

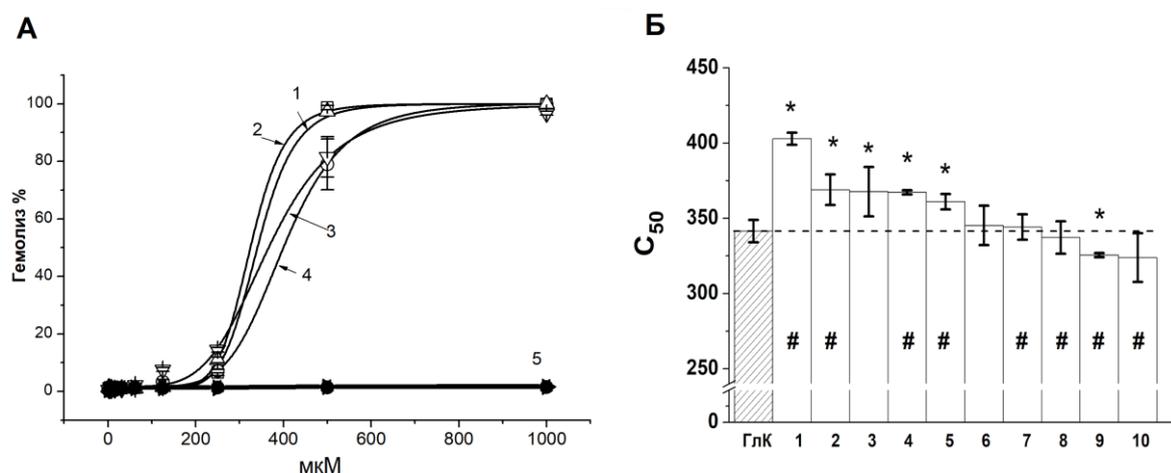
**Величины  $K(\lambda)$ , усредненные в указанном диапазоне длин волн. Формирование комплекса отмечено знаком «+» если значение  $K(\lambda)$  отличается от единицы более, чем на 10%.**

	Название	$K(\lambda)$	$\lambda$ (нм)	Комплекс
1	ГлК+3-амино-1,2,4-триазол	1,95±0,29	240–300	+
2	ГлК+Лупинин	0,57±0,2	240–300	+
3	ГлК+Эпилупинин	0,99±0,35	230–340	–
4	ГлК+Псевдоэфидрин	1,11±0,37	240–300	+
5	ГлК+Эфедрин	1,13±0,06	240–300	+
6	ГлК+8-оксихинолин	0,95±0,09	230–310	–
7	ГлК+Цитизин	0,38 ±0,03	240–330	+
8	ГлК+2-аминопиримидин	0,67±0,04	230–330	+
9	ГлК+2-аминотиазол	1,89±0,17	240–300	+
10	ГлК+2-аминобензотиазол	0,88±0,03	240–300	+

В то же время пять из исследованных солей имели величину  $C_{50}$  выше, чем для ГлК, т.е. формирование супрамолекулярного комплекса приводило к ослаблению гемолитической активности исходной ГлК. Гемолитическая активность комплекса ГлК с 2-аминотиазолом была заметно выше, чем для самой глицирретовой кислоты. Определенные в эксперименте величины  $C_{50}$  суммированы на диаграмме на рисунке 5Б. На этом же рисунке формирование супрамолекулярного комплекса (данные Табл. 1) отмечено знаком «решетка». За исключением вещества №3 (эпилупинин), все лиганды, статистически значимо изменяющие гемолитическую активность ГлК, формируют супрамолекулярные комплексы, подтвержденные спектрофотометрически. В то же время, формирование такого комплекса не гарантирует наличие эффекта на уровне гемолитической активности, как это

установлено для веществ №7 (цитизин), №8 (2-аминопиримидин) и №10 (2-аминобензотиазол).

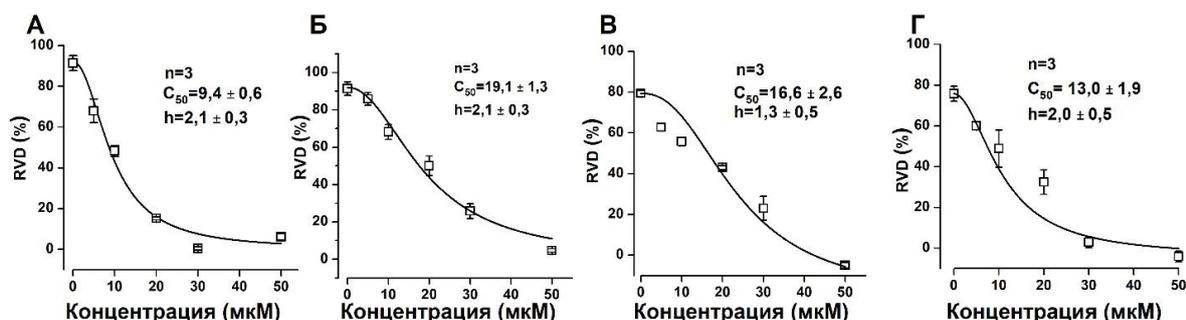
Повышение величины  $C_{50}$  соответствует ослаблению гемолитической активности ГлК, что можно трактовать как уменьшение количества свободной ГлК, которая имеет более высокую гемолитическую активность по сравнению с комплексом. В то же время, комплекс с 2-аминотиазолом (вещество № 9) оказался более активным, чем исходная ГлК, возможно, благодаря присутствию атома серы в гетероциклическом кольце. Средняя активность комплекса с 2-аминобензотиазолом (вещество № 10) была близка к активности комплекса с 2-аминотиазолом (вещество № 9), что согласуется с этим предположением, хотя отличие для этого комплекса не достигло уровня статистической значимости.



**Рисунок 5. Влияние ГлК, алкалоидов, гетероциклических аминов и комплексов на степень гемолиза эритроцитов.** А) График зависимости уровня гемолиза от концентрации веществ. 1 – ГлК, 2 – ГлК+2-аминотиазол, 3 – ГлК+лупинин, 4 – ГлК+3-амино-1,2,4-триазол, 5 – все лиганды в чистом виде. Б) Концентрация, вызывающая полумаксимальный гемолиз. Цифры на графиках обозначают комплексы также как и в таблице 1. Звездочками (\*) отмечены значения, статистически значимо отличающиеся от величины  $C_{50}$  для ГлК при  $P < 0,05$ .

В следующей серии экспериментов было изучено влияние этих же комплексов ГлК на РУО тимоцитов при гипоосмотическом стрессе. Первоначально мы проводили эксперименты при 20 и 30 мкМ.

При концентрации 20 мкМ величина RVD была равна в контроле  $91,4 \pm 3,7\%$ , а в присутствии ГлК величина RVD снижалась до  $15,2 \pm 0,8\%$ . Комплексы ГлК при этой концентрации оказали слабое влияние на РУО, что означает, что комплексообразование незначительно уменьшало эту активность ГлК. В последующих экспериментах эти вещества тестировались в концентрации 30 мкМ. Величина RVD в присутствии ГлК составила  $0,4 \pm 0,4\%$ , что означает, что клетки полностью переставали контролировать объем. Образование комплекса при этой концентрации (30 мкМ) снижало эффективность ГлК. В тоже время сами по себе лиганды (алкалоиды и гетероциклические амины) в концентрации 30 мкМ практически не влияли на систему регуляции объема клеток.



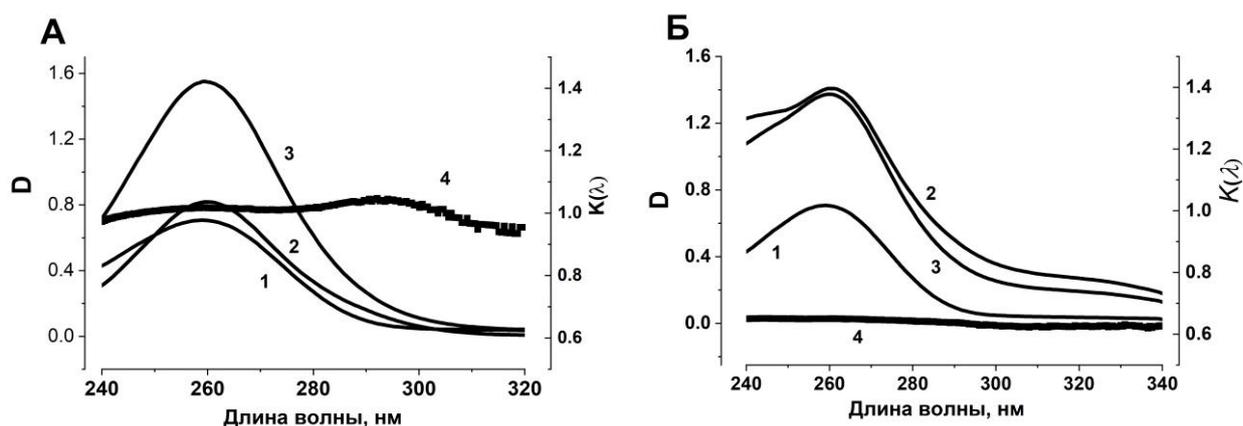
**Рисунок 6. Дозозависимые эффекты комплексов глицирретовой кислоты с некоторыми алкалоидами и гетероциклическими аминами.** А) Глицирретовая кислота Б) ГЛК + 8-оксихинолин В) ГЛК + 2-аминобензотиозол Г) ГЛК + 2-аминотиозол. Аппроксимация концентрационно-зависимого эффекта веществ уравнением Хилла.

Подробное исследование дозозависимости эффектов комплексов ГЛК с сильным и умеренным эффектом на РУО показало, что значения  $C_{50}$  для ГЛК+8-оксихинолина и ГЛК+2-аминобензотиозола примерно в два раза, а для ГЛК+2-аминотиозола в полтора раза больше, чем для ГЛК, что означает, что для одного и того же (полу)максимального ингибирования требуется в полтора–два раза большая концентрация комплекса (рис. 6). Таким образом, комплексообразование с азотсодержащими лигандами приводит к резкому ослаблению РУО-ингибирующей активности ГЛК.

В пятой главе диссертации, озаглавленной «Влияние комплексов глицирретовой кислоты с сульфаниламидными препаратами на мембраны эритроцитов и регуляцию объема тимоцитов» представлены данные о дозозависимом влиянии комплексов глицирретовой кислоты с сульфаниламидными препаратами на мембраны эритроцитов и регуляцию объема тимоцитов в условиях гипосмотического стресса.

Так же, как и в предыдущей главе для комплексов с азотсодержащими лигандами, для установления факта формирования комплексов ГЛК с сульфаниламидами, мы измерили спектры поглощения ГЛК и индивидуальных лигандов, а также смеси ГЛК с лигандами при концентрации 30 мкМ. Затем мы определили величину параметра  $K(\lambda)$ , используя формулу (1). На рисунке 7 показаны примеры спектров поглощения ГЛК и его комплексов с сульгином и сульфациридазином. Для сульгина усреднённое значение  $K(\lambda)$  в диапазоне длин волн 240–320 нм равно  $1,00 \pm 0,04$ , т.е. в данном случае получена простая смесь исходных компонентов.

В то же время, для сульфациридазина  $K(\lambda) = 0,64 \pm 0,01$  в диапазоне длин волн 240–340 нм, т.е. в данном случае мы имеем дело с формированием в растворе супрамолекулярного комплекса ГЛК-Сульфациридазин. Полученные средние значения коэффициента  $K(\lambda)$  для 10-ти исследованных лигандов приведены в таблице 2. Анализ структур сульфаниламидов показывает, что они могут формировать супрамолекулярные комплексы с ГЛК за счет неионных взаимодействий между терпеноидными кольцами и ароматическими фрагментами молекул лигандов.



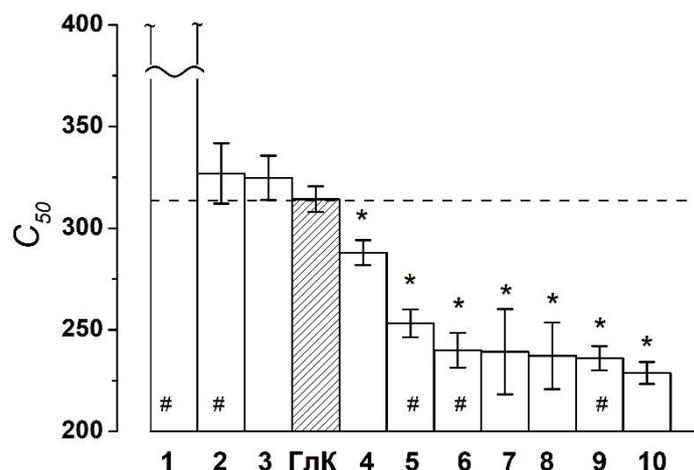
**Рисунок 7. Спектры поглощения ГлК, сульфаниламидных препаратов и их комплексов с ГлК.** Концентрация веществ в растворе 30 мкМ. На левой оси ординат указана величина оптической плотности, на правой оси ординат указана величина  $K(\lambda)$ . А) 1 – ГлК, 2 – Сульгин, 3 – комплекс ГлК+Сульгин, 4 –  $K(\lambda)$ ; Б) 1 – ГлК, 2 – Сульфапиридазин, 3 – комплекс ГлК+Сульфапиридазин, 4 –  $K(\lambda)$ .

На первом этапе мы провели эксперименты с препаратами ГлК и сульфаниламидов по-отдельности. Установлено, что ГлК вызывает гемолиз эритроцитов с полумаксимальным эффектом при  $C_{50} = 313,6 \pm 1,5$  мкМ. В то же время, ни один из изученных препаратов сульфаниламидов в чистом виде не оказывал существенного влияния на целостность эритроцитов, а степень гемолиза, определенная в присутствии этих веществ в концентрациях вплоть до 500 мкМ, не превышала ~2–3%.

**Таблица 2**

**Величины  $K(\lambda)$ ,  $C_{50}$  и коэффициенты Хилла ( $h$ ) дозозависимого действия комплексов глицирретовой кислоты с сульфаниламидными препаратами**

№	Название	$K(\lambda)$	Гемолиз		P <sub>50</sub>	
			$C_{50}$ (мкМ)	$h$	$C_{50}$ (мкМ)	$h$
	ГлК		313,6±1,5	17,6±0,7	10,5±0,8	2,7± 0,2
1	ГлК+Сульфапиридазин	0,64±0,01 <sup>#</sup>	>500		16,2±0,9	1,6±0,1
2	ГлК+Фталазол	0,72±0,04 <sup>#</sup>	324,5±0,9	17,4±0,3	7,0±0,9	1,8±0,3
3	ГлК+Этазол	0,96±0,02	324,0±1,8	17,1±0,7	10,9±0,8	2,3±0,2
4	ГлК+Сульфадимезин	0,93±0,06	288,3±1,4	17,3±3,1	4,9±0,3	1,8±0,1
5	ГлК+Стрептоцид	0,82±0,04 <sup>#</sup>	252,8±0,9	16,3±0,5	9,4±0,5	2,0±0,2
6	ГлК+Сульфаметоксазол	0,68±0,02 <sup>#</sup>	237,8±1,8	19,9±1,2	7,0±0,4	1,6±0,2
7	ГлК+Сульгин	1,00±0,04	236,8±0,9	11,8±0,3	10,8±0,7	2,0±0,2
8	ГлК+Норсульфазол	0,97±0,03	235,0±0,5	14,0±0,3	12,4±0,8	2,2±0,1
9	ГлК+Сульфален	1,14±0,01 <sup>#</sup>	235,0±1,5	16,6±0,9	14,2±0,7	1,5±0,1
10	ГлК+Сульфацил	0,93±0,04	226,1±4,7	21,6±6,4	10,7±0,3	1,9±0,1



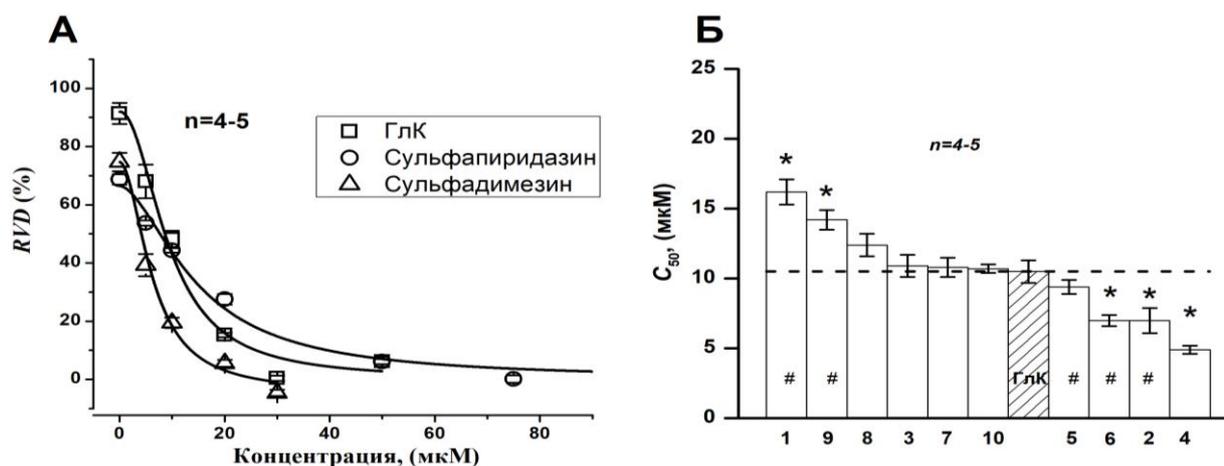
**Рисунок 8. Влияние ГлК и комплексов сульфаниламидных препаратов с ГлК на степень гемолиза эритроцитов.** Символом # отмечены вещества с  $K(\lambda)$ , отличающимся от 1 на 10% и более процентов. Указаны средние величины из 4 экспериментов  $\pm$  SE. Звездочками (\*) отмечены значения, статистически значимо отличающиеся от величины  $C_{50}$  для ГлК при  $P < 0,05$ .

Повышение величины  $C_{50}$  соответствует ослаблению гемолитической активности ГлК. В наших экспериментах, образование комплекса с сульфацилом (вещество №1 в таблице 2 и на рис. 8) приводило к практически полной нейтрализации гемолитической активности ГлК ( $C_{50} > 500$  мкМ). В меньшей степени ослабляющий эффект мы наблюдали также и для комплекса ГлК с фталазолом и этазолом (вещества №2 и 3 в таблице 2 и на рис. 8 В). Стрептоцид (сульфаниламид, вещество №5) является исходным соединением, послужившим основой для синтеза всех остальных сульфаниламидных препаратов, исследованных в данной работе. Образование комплекса для него подтверждается спектрофотометрически (табл. 2), и это приводит к значительному усилению гемолитической активности ГлК (рис. 8). Формирование комплекса с сульфаметоксазолом и сульфаленом (вещества № 6 и 9) также было подтверждено спектрофотометрически и приводило к аналогичной стимуляции гемолитической активности ГлК (рис. 8). В то же время, хотя мы не обнаружили спектральных признаков формирования комплексов для сульгина, норсульфазола и сульфацила (вещества № 7, 8 и 10), они видимо все же существуют в водном растворе, так как гемолитическая активность комплексов оказалась существенно выше, чем активность исходной ГлК. Сульфадимезин (вещество №4 в таблице 2 и на рис. 8) статистически значимо, но намного меньше стимулировал гемолитическую активность ГлК по сравнению со стрептоцидом, а формирование комплекса для него не было обнаружено по данным спектрофотометрии.

В следующей серии экспериментов мы сначала исследовали влияние самих сульфаниламидных препаратов на систему регуляции объема тимоцитов. В контроле уменьшение объема тимоцитов, инкубированных в течение 15 минут в условиях гипоосмотического стресса, составило

76,3±1,3% (n=20). При концентрациях до 25 мкМ действие сульфаниламидных препаратов достоверно не отличалось от контроля. Уменьшение параметра *RVD* под действием сульфаниламидных препаратов в концентрации 100 мкМ было уже заметно и достоверно отличалось от контроля.

Внесение в среду инкубации чистой ГлК вызывало полное подавление способности тимоцитов регулировать свой объем с  $C_{50} = 10,5 \pm 0,8$  мкМ и коэффициентом Хилла  $2,7 \pm 0,4$  (рис. 9Б). При изучении дозозависимого влияния комплексов ГлК с сульфаниламидными препаратами было установлено, что все они, также как чистая ГлК, способны подавлять РУО тимоцитов. Общая картина ингибирующего действия супрамолекулярных комплексов ГлК с сульфамидами была схожей рис. 9А, однако количественно эффекты отличались. Из рисунка 9 видно, что комплекс ГлК+Сульфадимезин уменьшает параметр *RVD* с большей эффективностью, чем сама ГлК, тогда как действие комплекса ГлК+Сульфапиридазин было слабее по сравнению с ГлК.



**Рисунок 9. Дозозависимое влияние ГлК и ее комплексов с сульфаниламидными препаратами на систему регуляции объема тимоцитов в условиях гипоосмотического стресса. А) зависимость средних величин параметра *RVD* от концентрации ГлК и ее комплексов. Сплошные кривые соответствуют аппроксимации уравнением Хилла с параметрами, приведёнными в таблице 2. Б) Полумаксимальные эффективные концентрации комплексов ГлК с сульфаниламидными препаратами. Заштрихованный столбик показывает результат для чистой ГлК; Остальное также как рис.8.**

Сравнение влияния сульфаниламидов на РУО с влиянием этих же лигандов на гемолитическую активность ГлК показывает, что оба эффекта сильно отличаются друг от друга. Так, хотя сульфапиридазин ослаблял оба типа активности, а сульфаметоксазол и сульфадимезин усиливали их, сульфален ослаблял ингибирование ГлК регуляции объема, и наоборот, усиливал ее гемолитическую активность. Для фталазола наблюдался диаметрально противоположный эффект. Выраженная разнонаправленность влияния комплексообразования ГлК с сульфаниламидами на эти два вида биологической активности, а также большая разница в величинах

коэффициента Хилла (16–22 для гемолиза и 1,5–2,7 для регуляции объема) свидетельствуют о принципиальном различии их механизма. Как мы показали ранее, гемолиз под действием ГлК происходит по коллоидно-осмотическому механизму как результат формирования водонаполненных пор радиусом около 2,3 нм (Faiziev et al. 2022). В то же время, подавление регуляции объема является следствием ингибирования активности объем-зависимого анионного канала (ОЗАК) (Файзиев и др. 2021). Значение коэффициента Хилла 1,5–2,3 близко к таковому для ГлК ( $h=2,7$ ) и говорит о том, что механизм подавления РУО не меняется при комплексообразовании и требует связывания не менее двух молекул ГлК или его сульфаниламидного комплекса с ОЗАК.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что глицирретовая кислота (ГлК) вызывает массовый лизис эритроцитов и полностью подавляет регуляцию клеточного объема (РУО) тимоцитов. Формирование сложных эфиров в положениях С-3 (эфиры уксусной, коричной и метоксикоричной кислот) и С-30 (метиловый эфир) приводит к потере гемолитической активности ГлК и резко снижает ее РУО-ингибирующую активность, что свидетельствует о том, что ОН-группа в положении С-3 и СООН в положении С-30 являются критически важными детерминантами биологической активности ГлК.

2. Спектрофотометрически установлено, что ГлК образует устойчивые комплексы с алкалоидами и гетероциклическими аминами. Комплексообразование с 2-аминотиазолом и 2-аминобензотиазолом усиливает гемолитическую активность ГлК, тогда как связывание с 3-амино-1,2,4-триазолом, лупинином, эпилупинином, псевдоэфедрином и эфедрином ослабляют ее. Комплексообразование со всеми исследованными азот-содержащими лигандами приводило к резкому ослаблению РУО-ингибирующей активности ГлК с двукратным увеличением дозы полумаксимального ингибирования для комплексов с 8-оксихинолином и 2-аминобензотиазолом.

3. Спектрофотометрически установлено, что ГлК образует устойчивые комплексы с сульфаниламидными препаратами. Разнообразие полярности и заряда заместителей при сульфаниламидном атоме азота свидетельствует о том, что не полярные, а гидрофобные неионные взаимодействия между терпеноидными кольцами и ароматическими фрагментами лигандов обеспечивают стабильность комплексов.

4. Установлено, что формирование комплекса с сульфациридазином практически нейтрализует гемолитическую активность ГлК, тогда как стрептоцид, сульфаметоксазол, сульгин, норсульфазол и сульфален значительно потенцируют гемолитическую активность ГлК. Сульфациридазин и сульфален ослабляли ингибирующее действие ГлК на регуляцию объема тимоцитов, тогда как стрептоцид, сульфаметоксазол, фталазол и сульфадимезин потенцировали его.

5. Выраженная разнонаправленность влияния комплексообразования на гемолиз и регуляцию объема, а также большая разница в величинах коэффициента Хилла (16–22 для гемолиза и 1,5–2,7 для регуляции объема) свидетельствуют о принципиальном различии механизма этих двух видов биологической активности глицирретовой кислоты.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND  
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**  

---

**INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY**

**RAKHIMOVA MANZURA BOZOR QIZI**

**EFFECT OF GLYCYRETHIC ACID DERIVATIVES AND  
SUPRAMOLECULAR COMPLEXES ON VOLUME-DEPENDENT  
CELLULAR PROCESSES**

**03.00.02 – Biophysics and radiobiology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

**Tashkent – 2025**

The dissertation of PhD has been registered with number B2023.3.PhD/B966 at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three (Uzbek, Russian and English (Resume)) languages has been placed on the website of the Scientific Council ([www.ibb-nuu.uz](http://www.ibb-nuu.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Merzlyak Petr Grigorevich</b> doctor of biological sciences
<b>Official opponents:</b>	<b>Ergashev Nurali Azamovich</b> doctor of biological sciences  <b>Mukhtorov Alisher Abdugafar o'g'li</b> doctor of philosophy in biological sciences
<b>Leading organization:</b>	<b>Institute of Immunology and Human Genomics</b>

The dissertation will be defended on \_\_\_\_\_ 2025 year \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2019.B.01.13 at the Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan at the following address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 246-68-96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Institute of Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan (registration number № \_\_\_\_). Address: 100174, Tashkent city, Olmazor district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 246-68-96. e-mail: [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru); [mamurjon2281@mail.ru](mailto:mamurjon2281@mail.ru)

The abstract of the dissertation has been distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025.  
(Protocol at the register № \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025).



**Sabirov Ravshan Zairovich**  
Chairman of Scientific Degrees swarding  
Scientific Council, D.B.Sc., academician

**Pozilov Ma'murjon Komiljonovich**  
Scientific secretary of Scientific Degrees Awarding  
Scientific Council, D.B.Sc., professor

**Axmedjanov Iskandar Gulyamovich**  
Chairman of the academic seminar under the  
Scientific Council Awarding Scientific Degrees, D.B.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

**The aim of the research work** is the study of the influence of glycyrrhetic acid derivatives and its supramolecular complexes on volume-dependent cellular processes.

**The objects of the research work:** thymocytes isolated from outbred 6-8-week old young white rats, human erythrocytes, glycyrrhetic acid, alkaloids and heterocyclic amines, sulfanilamide drugs, derivatives of glycyrrhetic acid and its supramolecular complexes.

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

it was first shown that ester derivatives of glycyrrhetic acid at positions C-3 and C-30 lost the hemolytic activity inherent to the original molecule and sharply reduced the ability to inhibit thymocyte volume control under hypoosmotic stress; this indicates that the OH groups at position C-3 and the COOH groups at position C-30 are critical determinants of the biological activity of GA;

the fact of the formation of stable complexes of glycyrrhetic acid with alkaloids and heterocyclic amines, as well as with sulfonamide drugs, was established spectrophotometrically;

it has been shown that complex formation with 2-aminothiazole and 2-aminobenzothiazole enhances the hemolytic activity of GA, whereas binding with 3-amino-1,2,4-triazole, lupinine, epilupinine, pseudoephedrine and ephedrine weakens it; at the same time, complex formation with all the studied nitrogen-containing ligands sharply weakens the ability of glycyrrhetic acid to inhibit the regulation of thymocyte volume;

it was established that the formation of a complex with sulfapyridazine neutralizes the hemolytic activity of GA, while streptocide, sulfamethoxazole, sulgin, norsulfazole and sulfalene potentiate it; sulfapyridazine and sulfalene weakened the inhibitory effect of GA on the regulation of thymocyte volume, while streptocide, sulfamethoxazole, phthalazole and sulfadimezine potentiated it;

it has been shown that the pronounced multidirectional influence of complex formation on hemolysis and volume regulation, as well as the large difference in the values of the Hill coefficient, indicate a fundamental difference in the mechanism of these two types of biological activity of glycyrrhetic acid.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the influence of glycyrrhetic acid, its derivatives and supramolecular complexes on volume-dependent cellular processes:

The results obtained in the study of the effect of glycyrrhetic acid derivatives and its supramolecular complexes on the integrity of erythrocytes and the regulation of thymocyte volume were used in a scientific study on a topic "Chemical modification of terpenoid compounds (gossypol, glycyrrhizin, glycyrrhetic, betulinic acids and their analogues) obtained from plants and the study of their structure and structure-dependent biological activity". (Reference of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated June 21, 2024 No. 4/1255-1380) to clarify the biological effects of some terpenoid compounds and their derivatives on the regulation of thymocyte volume under hypoosmotic stress

and on the release of hemoglobin from erythrocytes under isoosmotic conditions. As a result, it was established that the studied drugs partially inhibit the cell volume regulation system and have medium and high efficiency;

The results clarifying the mechanism of hemolytic and RVD inhibiting action of glycyrrhetic acid and its derivatives were used in foreign scientific journals with a high impact factor in the study of the effect of natural biologically active compounds on cell membranes: (*Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2025, V. 184, 117875, Scopus Cite score – 12,8; *Steroids*, 2025, V. 221, 109653, Scopus Cite score – 4,3; *Journal of HerbMed Pharmacology*, 2023, V. 13(1) 137–143, Scopus Cite score – 2,4). The use of scientific results made it possible to characterize the effect of biologically active substances belonging to various groups on human erythrocytes and the system of regulation of thymocyte volume.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an Introduction, five Chapters, Conclusions, and the List of Publications. The/ total volume is 106 pages.

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

**I bo'lim (I часть; I part)**

1. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Мерзляк П.Г., Курбанназарова Р.Ш., Гафуров М.Б., Сабилов Р.З. Влияние глицирретовой кислоты и ее супрамолекулярных комплексов с азотсодержащими лигандами на лизис эритроцитов // Узб. Биол. ж. – 2021 – № 4. – С. 8-13. (03.00.00., №5.)

2. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Сабилов Р.З. Глициррет кислотасининг айрим алкалоидлар ва гетероҳалқали аминлар билан ҳосил қилган комплексларини ҳужайра ҳажм бошқарилишига таъсири // Хоразм маъмун академияси ахборотномаси – 2022 – № 3 - Б. 70-74. (03.00.00., №12.)

3. Rakhimova M.B., Esanov R.S., Merzlyak P.G., Gafurov M.B., Kurbannazarova R.Sh., Matchanov O.D., Sabirov R.Z. Effect of glycyrrhetic acid derivatives on regulation of thymocyte volume // Bulletin of experimental biology and medicine – 2023. – V.175. №1: – P. 34-38. (Scopus Cite Score-1.5)

4. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Файзиев Д.Д., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Курбанназарова Р.Ш., Сабилов Р.З. Сравнение влияния глицирретовой кислоты, полученной разными способами, на процесс регуляции объема тимоцитов // Узб. Биол. ж. – 2023 – № 2: – С. 19-24. (03.00.00., №5.)

5. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Курбанназарова Р.Ш., Сабилов Р.З. Влияние супрамолекулярных комплексов глицирретовой кислоты с сульфаниламидными препаратами на мембраны эритроцитов // Узб. Биол. ж. – 2024 – №5: – С. 3-9. (03.00.00., №5.)

6. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Курбанназарова Р.Ш., Сабилов Р.З. Влияние супрамолекулярных комплексов глицирретовой кислоты с сульфаниламидными препаратами на регуляцию объема тимоцитов // Узб. Биол. ж. – 2025 – №1: – С. 35-41. (03.00.00., №5.)

**II bo'lim (II часть; II part)**

7. Рахимова М.Б., Хамидова О.Ж., Эсанов Р.С., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Сабилов Р.З. Глициррет кислотасининг алкалоидлар билан тузларининг ҳужайра ҳажм бошқарилишига таъсири. «Биофизика ва биокимё муаммолари – 2020» илмий конференцияси материаллар, Тошкент 2020-йил 22 май, Б.126

8. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Сабилов Р.З. Глициррет кислотаси ва алкалоидлар ҳосил қилган тузларининг ҳужайра ҳажм бошқарилишига таъсири. Международная конференция “Наука и инновации” Ташкент 26 ноября 2020 г., С. 188-189.

9. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Сабилов Р.З. Глициррет кислотаси ва унинг айрим

алкалоидлар ҳамда гетероҳалқали аминлар билан ҳосил қилган тузларининг хужайра ҳажм бошқаришига концентрацияга боғлиқ таъсири. «Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021» илмий конференцияси материаллар, Тошкент 2021-йил 21-май, Б.101

10. Rakhimova M.B., Esanov R.S., Merzlyak P.G., Kurbannazaova R.Sh., Gafurov M.B., Sabirov R.Z. Effects of glycyrrhetic acid and its supramolecular complexes with nitrogen-containing ligands on the release of hemoglobin from human red blood cells. XIV international symposium Actual Problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds October 7-8, 2021.Tashkent, Uzbekistan P.193

11. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Сабиров Р.З. “Изоосмотик шароитда одам эритроцит хужайраларидан гемоглобин чиқишига ва хужайра ҳажм бошқарилишига глициррет кислота ҳосилаларининг таъсири” Ёш олимлар халқаро илмий конференцияси «Фан ва инновация»: 25.11.2021 г. Тошкент. Б.119-120.

12. М.Б. Рахимова, Р.С. Эсанов, Д.Д. Файзиев, П.Г. Мерзляк, М.Б. Гафуров, Р.Ш. Курбанназарова, Р.З. Сабиров “Сравнение влияния глицирретовой кислоты, полученной разными способами, на процесс регуляции объёма тимоцитов”. «Биофизика ва биокимё муаммолари – 2023» илмий конференцияси материаллар, Тошкент 2023-йил 19-май, Б. 76-77.

13. Рахимова М.Б., Эсанов Р.С., Мерзляк П.Г., Гафуров М.Б., Курбанназарова Р.Ш., Сабиров Р. Влияние супрамолекулярных комплексов глицирретовой кислоты и сульфаниламидных препаратов на регуляцию объёма тимоцитов. «Биофизика ва биокимё муаммолари – 2024» илмий конференцияси материаллар, Тошкент 2024-йил 24-май, Б. 108-109.