

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА
МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ
ТАБИАТШУНОСЛИК ФАКУЛТЕТИ**

«УМУМИЙ КИМЁ ВА КИМЁВИЙ ТЕХНОЛОГИЯЛАР» КАФЕДРАСИ

Абулов Форрух Юлдош ўғлининг

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ

**Мавзу: Лагохилус инебрианс ўсимлигидан лагохилин
дигтерпеноидини ажратиб олиш**

Илмий раҳбар:

проф. Долимов Д.

Умумий кимё ва кимёвий

технологиялар кафедраси мудири:

Доц.Абдурахмонова Ў.

Гулистон - 2014

Фойдаланилган қисқартиришлар

ИҚ- Инфрақизил

УБ- Ультрабинафша

ЯМР-Ядро магнит резонанси

ПМР- Протон магнит резонанси

ГК- глицирризин кислотаси

ЛГ- лагохилин

Мундарижа

Кириш.....	4
Адабиётлар таҳлили.....	6
ИБОБ. Лагохилин ва унинг ҳосилалари.....	9
1.1.Лагохилус ўсимликларининг турларининг табиатда учраши ва хусусиятлари.....	9
1.2.Лагохилин дитерпеноидининг тузилиши.....	14
1.3. Лагохилин дитерпеноидининг кимёси.....	20
1.4. Лагохилин дитерпеноидининг ҳосилалари ва уларнинг хусусиятлари.....	22
1.5. Лагохилин ва унинг ҳосилаларининг гемостатик фаоллиги.....	30
1.6. Лагохилин ва унинг ҳосилалари асосида олинган дори воситалари, уларнинг қўлланилиши.....	34
II. Олинган натижалар таҳлили.....	37
2.1.“Lagochilus inebrians” ўсимлигидан лагохилинни ажратиб олиш.....	37
III. Тажриба қисми.....	41
3.1. Лагохилус ўсимлигинида лагохилин миқдорини ўрганиш.....	41
3.2. Лагохилус инебрианс ўсимлигидан техник лагохилин ажратиб олиш.....	41
3.3. Техник лагохилинни ацетонда эритиб тоза лагохилинни ажратиб олиш.....	42
Хулосалар.....	44
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....	45

К И Р И Ш

Ўзбекистонда доривор ўсимликларнинг хилма-хил турлари ўсади. Уларнинг ичида *Lagochilus* туркумига кирувчи ўсимликлар алоҳида аҳамиятга эга. Бу туркум ўсимликлардан *Lagochilus inebrians* тури кенг микёсда ишлатилади.

Lagochilus ўсимликлари ичида кенг тарқалган тури бу *Lagochilus inebrians* –маст қилувчи лагохилусдир(гангитувчи бозулбанг). Лагохилус ўсимлигининг асосий таъсир этувчи моддаси – лагохилин дитерпеноиди бўлиб, у тўрт атомли спирт [1]. *Lagochilus* турига мансуб ўсимликларнинг кўпчилиги қон тўхтатиш хусусиятга эга.

Lagochilus туридаги ўсимликлар ўзининг шифобахш хусусияти билан қадимдан маълум. Улар Шарқнинг машхур, самарали қон тўхтатувчи доривор ўсимликлари қаторига киритилган бўлиб улар асосидаги препаратлар турли қон кетишини тўхтатишда самарали қўлланилади.лагохилиннинг сувли дамламаси ва спиртли эритмаси кучли қон тўхтатиш, қон босимини туширувчи, аллергияни даволовчи ва бошқа фойдали хусусиятларга эга.

Лагохилус препаратларига бўлган талаб йилдан йилга ортиши билан бирга, ёввойи ҳолда ўсувчи лагохилус ўсимлиги табиий захираси тубдан камайиб бормоқда ва ҳозирги кунда у Қизил китобга киритилган. Шунинг учун ушбу ажойиб эндемик ўсимликни териш ҳам чекланган. *Lagochilus* мастқилувчи ўсимлиги Қизил китобга киритилган ва йилига 2 тонна атрофида йиғиштириб олишга рухсат берилган [7,8]Ҳозирги кунда *Lagochilus* маст қилувчи турини маданийлаштирилган ҳолда етиштирилмоқда.

Ўсимликлардан олинган дори воситалари тиббиётда катта аҳамиятга эга. Табиий дори воситаларининг асосий ютуғи, уларни нозик ва танлаб таъсир этишидир. *Lagochilus inebrians* ўсимлиги асосида 10 дан ортиқ дори воситалари яратилган. Хусусан, ампула ҳолидаги кучли қон тўхтатиш хусусиятига эга бўлган вена қон томирига юбориладиган

“Лагоден” препарати, таблетка ҳолидаги “Инебрин”, “Лаговин” ва “Глилагин” дори воситалари яратилган.

Мавзунинг долзарблиги: Лагохилус ўсимлигини маданийлаштириш орқали кўпайтириш, уларнинг кимёвий таркибини қиёсий ўрганиш, унинг асосий таъсир этувчи моддаси асосида янги дори-дармонлар олиш, самарали кон тўхтатувчи бирикмаларни яратиш кимёгарлар олдидаги долзарб масалалардан бири ҳисобланади. Лагохилин дитерпеноидига бўлган талаб йилдан йилга ортиб борапти шунинг учун лагохилин дитерпеноидини Лагохилус инебрианс ўсимлигидан тез ва самарали ажратиб олиш усуллари яратиш.

Ишни мақсади: Лагохилус инебрианс ўсимлигидан лагохилин дитерпеноидини ажратиб олиш.

Вазифалари:

- Лагохилус ўсимлигини майдалаш ва тозалаш.
- Ишқор эритмаси билан ишлов бериш ва қуритиш.
- Қуритилган ўсимликни дихлорэтан билан қиздириш ва филтрлаш.
- Дихлор этанда эриган лагохилиндан Техник лагохилин олиш.
- Техник лагохилиндан тоза лагохилин олиш.

Адабиётлар таҳлили

Лабгулдошлар оиласига мансуб *Lagochilus* тури муҳим аҳамият касб этади. Дунё флорасидаги *Lagochilus* ўсимлигининг 44 та тури Т.И. Цукерваник томонидан ўрганилиб, маълум бир системага туширишга ҳаракат қилинган. Шулардан Ўрта Осиё ҳудудида 25 та ва Ўзбекистон ҳудудида 17 та тури учрашини аниқланган [1].

Lagochilus ўсимликлари тури ичида, биринчи бўлиб, И.Э. Акопов томонидан лагохилус мастқилувчи қайнатмаси қон қуйилиши жараёнига кучли таъсир этиши аниқланган[2.3.4].

Lagochilus ўсимлиги турлари фармакологияси ўрганилиши натижасида - лагохилус мастқилувчи сувли ва спиртли қайнатмалари гемостатик хусусиятдан ташқари тинчлантирувчи, гипотензив, спазмалитик, шокка қарши, нурланишга қарши физиологик фаол хусусиятларга эга эканлиги аниқланган [5.6.].

Lagochilus мастқилувчи ўсимлиги Кизил китобга киритилган ва йилига 2 тонна атрофида йиғиштириб олишга рухсат берилганлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд [7.8.].

Ҳозирги кунда *Lagochilus* маст қилувчи турини маданийлаштирилган ҳолда етиштирилмоқда. Япроқлари ва гулларини кимёвий текширишда, маданий ҳолда етиштирилган *Lagochilus* маст қилувчи таркибида ёввойи ҳолда ўсувчи турига нисбатан 2% кўп миқдорда лагохилин борлиги аниқланган. [9].

Lagochilus ўсимлиги кимёси нисбатан кам ўрганилган бўлиб, фақатгина лагохилус мастқилувчи тури нисбатан яхши ўрганилган. Г.В. Лазурьевский ва О.С. Содиқовларнинг илмий ишлари асосида ушбу ўсимликлар таркибида алкалоид бирикмалар ҳам тутиши аниқланган[6].

М.М. Абрамова Г.В. Лазурьевскийлар томонидан 1948 йилда ўсимликдан 0,03% алкалоидлар йиғиндиси олинган ва унинг таркибидан кристалл тузилишли мода ажратиб олинган. Ушбу кристалл моддани

лагохилин деб аташган ҳамда уни алкалоидлар синфига киритишган [9] . Кейинчалик М.М. Абрамовнинг илмий ишлари асосида лагохилин алкалоидларга мансуб эмаслиги, унинг 4 атомли спирт эканлигини аниқлашган [10.11].

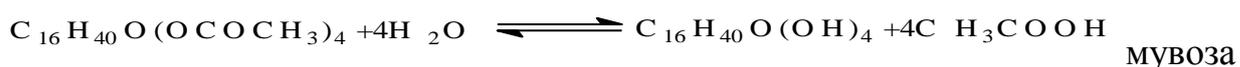
Lagochilus ўсимлиги алкалоид тутувчиларга мансублилиги адабиётларда бир қанча муаллифлар ишларида нисбатан кенг ёритишган [12.13]. М. Уткин ва Ф. Проскуринлар лагохилус маст қилувчидан стахидинни ажратиб олишган ва лагохилус ўсимлиги ўзида азот бирикмалари тутган деган хулосага келинган [14].

М.М. Абрамов лагохилус маст қилувчини ўрганиш жараёнида, июл, август ойлари Lagochilus ўсимлигини йиғиштириб олиш учун қулай фурсат эканлиги аниқланган. [15].

М.М. Икрамов тадқиқотларида ҳам ушбу натижалар қайд қилинган.[16].

Lagochilus ўсимлигидан кўпгина экстрактив моддалар ажратиб олинган бўлиб, уларнинг фоиз миқдорлари қуйидагича (ўсимликнинг қуруқ массасига нисбатан): протеин (7,31-14,87%), ёғлар (0,97-6,87%), азот (1,17-2,38%), қанд моддаси (1-5,4%), лимон кислотаси (4,02-7,73%) эканлиги тўғрисида маълумотларни келтирилган [17].

М.М. Абрамовнинг илмий изланишларида лагохилус маст қилувчи ўсимлиги таркибида лагохилин моддаси эркин ҳолатда кам миқдорда бўлиб, асосан ацетил бирикмалари ҳолида учраши аниқланган. Асосий физиологик таъсир қилувчи модда ҳам лагохилиннинг тетраацетати бўлиб, лагохилин унинг гидролиз маҳсулоти ҳисобланган. Ўсимлик таркибида бу иккита модда ўзаро қуйидагича:



натда бўлади деб тахмин қилинган [18].

М.М. Абрамов томонидан лагохилинни дихлорэтан ёрдамида Lagochilus ўсимлигидан экстракция қилиб олиш усули ишлаб чиқилди [19]. Лекин ушбу усулнинг камчилиги лагохилин унумининг камлигида бўлиб, асосий миқдори

тетраацетатлар ҳолида экстрактда қолиб кетади. Экстрактда қолган лагохилинни эфир ёки бензол билан экстракция қилиб тетраацетат ҳолатида ажратиб олиш мумкинлиги аниқланган [19].

Лагохилиннинг тузилишини ўрганишда О.С.Чижов замонавий физик-кимёвий усуллардан фойдаланиб, 1970 йил лагохилиннинг нисбий тузилиши аниқланган [20].

Масс-спектр таҳлили натижаларига кўра лагохилиннинг молекуляр массаси 356 ва брутто формуласи $C_{20}H_{40}O_5$ эканлиги аниқланган. Лагохилин ва унинг тетраацетилининг ПМР спектрида учта метил гуруҳи мавжудлиги аниқланган. Улардан икkitаси тўртламчи ва биттаси учламчи углерод атоми билан боғланганлиги аниқланган [21].

Халқ табобатининг асрлар давомида йигилган билимлари ҳозирги илмий тиббиётнинг асоси бўлиб, С.П.Боткин, И.П.Павлов ва бошқа олимлар улардан мунтазам равишда фойдаланишган. И.Э.Акоповнинг маълумот беришича қон тўхтатувчи ўсимликлар сифатида 502 та ўсимлик ўрганилган бўлиб, улар 268 авлод ва 97 оилани ташкил этади. Улардан мураккабгулдошлар 59 та (11,7%), лабгулдошлар 55 та (10,3%), атиргулдошлар 34 та (6,7%), айиктовондошлилар 29 та (5,7%), дуккакдошлар 20 та (4%) ва ҳақозалар ташкил этади. [4-5].

Қон тўхтатувчи восита сифатида купгина ўсимликлар ҳам ишлатилади [6]. ўрта осиеда 7000 дан кўпроқ ўсимликлар бўлиб улардан доривор хусусиятлари бўйича 700 таси ўрганилган [7]. бозулбанг туркуми вакилларида маст қилувчи бозулбанг ўсимлигининг кимёвий таркиби ҳақидаги дастлабки маълумотлар олимлар Т.И.Цукерваник, Г.В. Лазурьевский ва О.С.Содиқовларнинг илмий ишларида батафсил келтирилган. кейинчалик бу туркум вакилларида кимёвий таркиби кўплаб олимлар томонидан чуқур ўрганилган [8].

I БОБ. Лагохилин ва унинг ҳосилалари

1.1. Лагохилус тури ўсимликларининг табиатда учраши ва хусусиятлари.

Lagochilus туридаги ўсимликлар Эрон, Афғонистон, Химолай тоғлари, Кавказ ва Монголиянинг Тувин вилоятида учрайди.

Ўрта Осиё флораси турли ўсимликларга бой бўлиб, апрел май ойларида Lagochilus ўсимлиги Тянь-Шан ва Памир-Олой тоғ тизмаларини қоплайди. Lagochilus тури ташқи кўринишидан қиёсланиб, қуён лаби номини олган (Юнон тилидан “lagos” -қуён, “cheilos” -лаб).

Lagochilus туридаги ўсимликлар текисликлардан тортиб, тоғларнинг юқори чўққиларигача бўлган кенг экологик ҳудуди ўз ичига олади. Унинг кўпгина вакиллари Ўрта Осиёдаги қуруқ, тоғ олди ва ўрта қутбнинг иссиқ шароитларида ўсади. Бироқ унинг айрим турларини денгиз сатҳидан 3200 м баландликларида ҳам учратиш мумкин. Lagochilus ўсимлигини апрел ойининг охиридан то ноябр ойигача кўм-кўк ҳолатида кўришимиз мумкин бўлади. Ушбу ўсимлик ёш майса ҳолида ва ҳатто ўсиш даврининг охириги паллаларида ҳам аччиқ бўлишига қарамай, майда шохли хайвонларга озуқа бўлади. У ёз кунларида атрофидаги бошқа ўсимликлар куйиб битганда ҳам кўм-кўклигини сақлаши билан қурғоқчиликка чидамлидир. 1962 йилда Тошкент вилоятида Т.П.Пулатова томонидан ва 1963 йилда Самарқанд вилоятида М.И.Икрамовлар томонидан ёввойи ҳолда ўсувчи Lagochilus ўсимлигини уруғини экиш йўли билан маданийлаштиришга уринишлар бўлган [12, 13]. Бунда ёввойи ҳолда ўсувчи Lagochilus ўсимлигини уруғи 22% дан 45% гача униб чиқиши кўрсатилган. Lagochilus ўсимлигини чуқур кимёвий таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики, у ўз таркибида қон тўхтатишга таъсир этувчи модда–лагохилин тутади ва у асосан барглари ҳамда гулларида учрайди. Ўсимликни ер устки қисмида барг, гул ва тана қисмларида лагохилин тенг миқдорларда тарқалмаган. Ўсимликни мутлок қуруқ ҳолдаги баргларида лагохилин -1,98%, ҳосил берувчи таналарида - 0,84-1,87% ва шохчаларида кам миқдорда -0,15% бўлиши аниқланган.

Изланишлар натижасида, ёввойи ҳолда ўсувчи *Lagochilus* ўсимлигига нисбатан маданийлаштирилган ўсимлик таркибида 20% гача кўп миқдорда лагохилинни сақлаши аниқланган. Усимлик таркибида лагохилиндан ташқари, баргларида эфир мойи, ҳид-таъм берувчи моддалар, каротин, аскорбин кислотаси, кальций, магний ва бошқа моддалар ва шохчалари ҳамда илдизида турли маза, ҳид, таъм берувчи моддалар ҳам борлиги аниқланган [14].

Lagochilus тури ўсимлиги Лабгулдошлар оиласига мансуб. Т.И.Цукерваник томонидан келтирилган маълумотларга кўра, дунё флорасида бозулбанг ўсимлигининг 44 тури тарқалган бўлиб шулардан 25 тури ўрта осиеда ва 17 тури эса ўзбекистонда учрайди.

Бозулбанг (*Логохилус опьянящий*).

Бозулбанг. Гангитувчи бозулбанг
(сархушлантирувчи, қуёнлаб).

Зайцегуб. Логохилус опьянящий.

Lagochilus inebrians Vge.

Назла-ўт айрим вилоятларда.

Маст қилувчи ялпиз (*intoxicating mint*), Туркистон ялпизи (*Turkestan mint*)



Ясноткадошлар-Lamiaceae (лот.*Lagochilus inebrians*) – Марказий Осиеда ўсувчи ярим бута, тиканли, деярли шарсимон, **лабгулдошлар** (Labiatae) оиласига мансуб. Баъзида ўсимлик маст қилувчи ялпиз (*intoxicating mint*), ёки Туркистон ялпизи (*Turkestan mint*) деб ҳам номланади. *Lagochilus* маст қилувчи грекчадан **lagos** ва **cheilos** сўзларидан олинган бўлиб, “қуён” ва “лаб/юз” ва **inebrians** маст қилувчи маъноларини англатади. Бу ном гулнинг юқори қисмидаги гултожининг морфологиясига таъсир қилади.



Биологик хусусиятлари.

Lagochilus inebrians Vge – бозулбанг (лагохилус) ўсимлиги поялари билан 20 см дан 80 см гача баландликда бўлади. Илдиз пояли, стерженли дарахтга айланувчи; кўп пояли, дарахти тик, шохли, қуюқ баргли, туклари горизонтал, 1 – 3 бўғимли асоси ёғочли, оддий ва сершоҳ, юқори қисми барглар билан қопланган, пастки қисмида оппоқ ажойиб пўстлоқ билан қопланган. Барглари катта тухумсимон, асоси понасимон, 3 – 5 бўлакли, катта тухумсимон куракли, кураклари қиррали ва тишли, пояларининг пастки қисмида барглари узунлиги 1,5 – 2 см, тепа қисмида 2 – 5 мм; пояси 2 – 3 бўғимли калин туклар билан қопланган; барглари иккала тарафдан қопланган 1 – 2 бўғимли туклар ва безчаларидан иборат[4].

Гуллари юқоридаги барглар қўйинларида 4-6 тадан бўлади. Гуллари пуштиранг, поясининг тепа қисмига думалоқсимон тўпгул бўлиб йиғилади. Гултожи оқ ёки пуштиранг томирли бўлади. Гултожи қизғиш иккилабли, гулкосасидан 1,5 баробар катта. Юқоридаги лаблари ёриқ (қуённинг лабларига ўхшаш). Пастки лаблари чўзинчоқ, 3 куракли, ўртадаги куракдан йирикрок, ўртадагиси чуқур кесик. Гулкосаси воронкасимон, 5 томирли, 5 та гулбаргдан иборат, 5 марта қайрилган йирик учбурчак тишли, тепасида ўткир учли тикани бор. Меваси тепа қисмида 4 та кичик жигарранг чўзинчоқ ўткир учбурчакли кесик ёнғоқчалардан иборат, сўнг гулкосасининг ўзи қолади. Май – июнь ойларида гуллайди. Август – сентябрь ойларида етилади.



Географик тарқалиши.

Ўзбекистоннинг Самарқанд вилоятининг Нарпай тумани Зирабулоқ ва 60 йиллик номи билан аталадиган қишлоқ атрофида шағалли тош сой буйида ҳамда Нуробод туманида дала жойларда ариқ бўйи ва ичларида (ёмғир сувлари ариқ қилиб кетган жойлар назарда тутилади) ёвойи ҳолда ўсади. Навоий вилоятининг Хатирчи тумани Акмал Икромов жамоа хўжалиги Навандак қишлоғи, Мирдош қишлоғида сой буйи ва жилға ҳамда тошлоқ жойларида ўсади. Бухоро ва Қашқадарё вилоятларида ҳам учрайди. Чимкент вилоятининг собиқ Фрунзе давлат хўжалигида ўстирилган Бу ўсимликнинг кенг тарқалган жойлари Самарқанд вилоятининг қуйидаги жойларида: Фориш, Қўшработ, Гужумсой, Бозоржой, Жуш, Нурота, Мирдаш, Лангар, Лабтуб кабилардир. Ўзбекистон ва Тожикистондаги Помир – Олтой тоғларида кенг тарқалган. Тоғ олди текисликларида ва тошқотмалар пастки тоғ этакларида, сув оқимларида ва шағалли ёнбағирларда, қуруқ бошоқли ўтлар ва пичанли ўтлар даштларида ўсади. Ўзбекистонда Туркистон ва Зарафшон тизмалари ораликларида, Қоратов тоғларида, Оқтов, Нурота, Кулжуктов ҳамда Туркманистоннинг бир неча районларида ўсади[3].

Лагохилус усимлигини кимёвий таркиби.

Доривор ашёнинг асосий массасини гулқосаси ташкил қилади. Барглари мўрт, кумуш-кўк рангли, иккала тарафи билан қопланган, кучсиз ёқимли хидли, малҳами кучайтирилган, мазаси эса аччиқдир. Намлиги 13 % дан кўп

эмас, кули умумий 11 % гача, ўсимликнинг бошқа органларида – 3 % дан кўп бўлмайди, парчаланувчи қисмлари 2 %, органик аралашмалари – 1 % дан кўп эмас, минерал аралашмалари – 1 % дан кўп бўлмаслигига этибор қаратилади. Лагохилин ашё таркибида 0,5 % дан кам бўлмаслиги керак. Қуруқ жойларда сақланади.

Лагохилус ўсимлигининг кимёвий таркибида витамин К1, 0,6-1,97 % тўрт атомли дитерпен спирт – лагохилин, 0,67 % флавоноид гликозидлари, 44-77 мг % аскорбин кислота, 6-7 % органик кислоталар, 5-10 мг % каротин, 9,66-12,42 % смола, 2,58-2,78 % ошловчи ва бошқа моддалар ҳамда калций ва темир тузлари бўлади. Лагохилус барги таркибида лагохилин, 0,03 % эфир мойи, 11-14 % ошловчи моддалар, органик кислоталар, 7-10 мг % каротин ва 77-100 мг % витамин С бўлади[6].

Лагохилус усимлигини тиббиётда ишлатилиши.

Тиббиётда барг ва гулларида фойдаланилади Кимёвий ва фармакологик нуқтаи назардан энг тўлиқ ўрганилгани *L.inebrians Bunge* -маст қилувчи бозулбанг ўсимлиги бўлиб, ундан олинган препаратлар қон тўхтатувчи седатив гипотензив ва аллергияга қарши восита сифатида ишлатилади.

1956 йилдан тиббиёт амалиётида *Lagochilus* ўсимлигининг қайнатма ва дамламалари қон тўхтатувчи восита сифатида қўлланилиб келмоқда. Экспериментал ва клиник йўллар билан уларнинг гемостатик таъсиридан ташқари, седатив, гипотензив, спазмолитик ва дезалларгик (аллергияга қарши) сингари хоссаларга эга эканлиги ҳам кўрсатилган [10]Маҳсулотнинг доривор препаратлари бачадондан, ўпкадан қон оқишини, бурун қонашини ва геморроидан қон оқишини тўхтатиш, гемофилия ҳамда, Верльгоф касаллигини даволаш учун ишлатилади. Лагохилуснинг фармакологик ҳолатларини биринчи бўлиб Самарқанд тиббиёти институтининг фармакология кафедрасида ўрганилган[7]. Лагохилус гуллари ва баргларида олинадиган настой ва настойка қон ивушини тезлаштиради. Улар шунингдек тинчлантирувчи таъсир кучига ҳам эга.

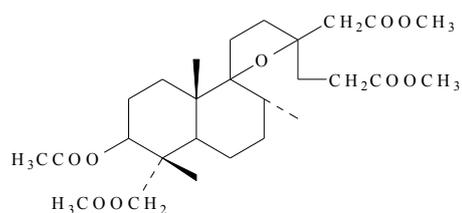
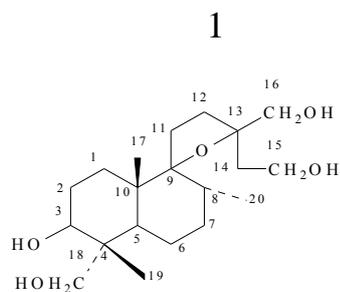
Лагохилуснинг сувли ажратмаси гипотензив ва тинчлантирувчи таъсир, экспериментал томир тортишида томир тортишига қарши хусусиятга, кучли захарланиш, кофеин, коразал, комфара, ареколин ва никотин кабиларга, тери рецепторлари таъсирланишини, тепки касаллигининг оғриқлигини камайтириш кучларига ҳам эга. Улар кўз ички қон босимини пасайтиради, кўриш ўткирлигини ва рангларни ҳис қилишни оширади шунингдек оғриқли ва узоқ давом этадиган менструацияга, хирургик операциялардан олдин, гемофилияда фойдаланиш учун тавсия қилинади. Ички ва муҳим препаратлари гематомада қон кетишини камайтиради ва акселерациядан ҳимоя қилади. Улар глаукомани даволашда, ревматизм, невралгия, экзема, ... ва иссиқ ҳароратда физикал қобилятни оширишда фойдаланилади[9].

Лагохилус препаратлари ошқазон ширасининг ҳазм қилиш қобилятини, умумий ва яқка кислоталикни оширади.

1.2 Лагохилин дитерпеноидининг тузилиши

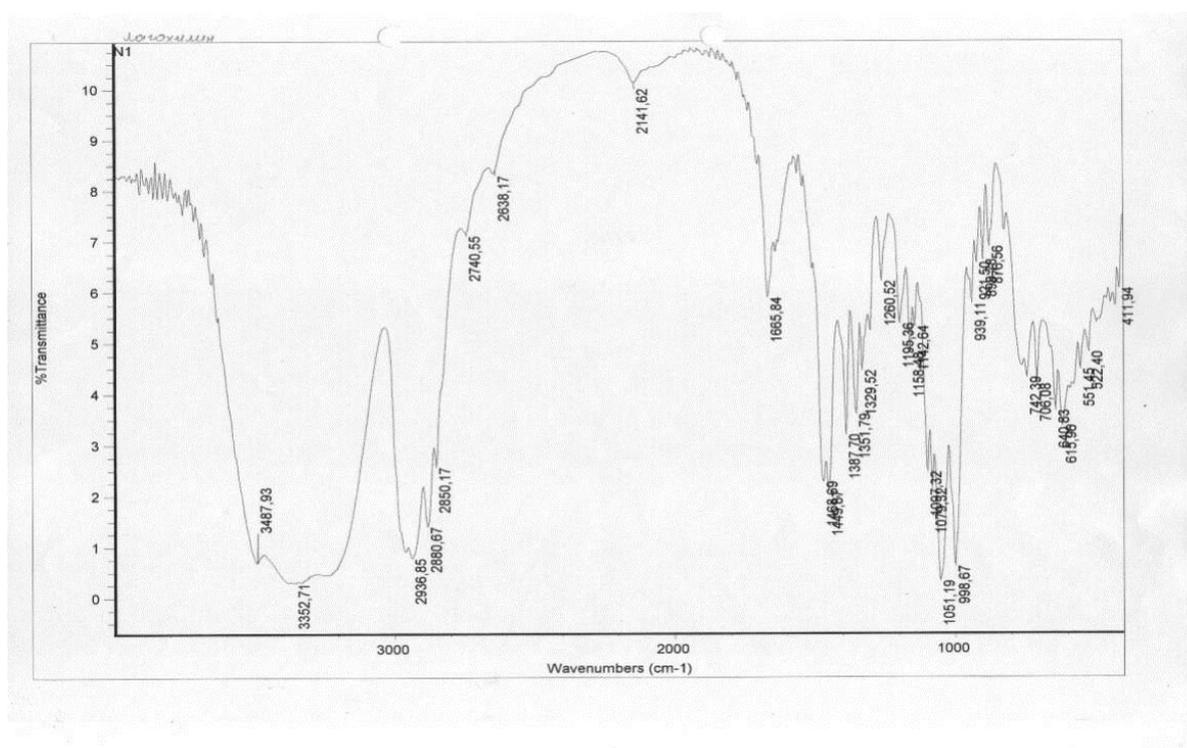
Биринчи бўлиб Lagochilusни кимёвий тадқиқ қилиш ишлари Г.В. Лазурьевский ва О.С. Содиковлар томонидан амалга оширилган бўлиб, унинг таркибида алкалоид борлиги аниқланиши билан бошланган. 1948 йилда М.М. Абрамов ва Г.В. Лазурьевскийлар ўсимликдан 0,03% кристалл тузилишли бирикма -лагохилинни ажратиб олиб, уни алкалоид деб аташди[9]. Кейинроқ М.М. Абрамов лагохилин тўрт атомли спирт бўлиб у алкалоид эмас деган хулосага келди. У лагохилиннинг элемент таҳлили натижасида, унинг таркиби $C_{24}H_{40}O_2(OH)_4$ эканлигини ва тўртта гидроксил гуруҳи мавжудлиги аниқланган. М.М. Абрамовнинг кейинги тадқиқотларида Lagochilus ўсимлиги таркибида эркин ҳолдаги лагохилин (1) ва унинг –тетраацетат (2) кўринишидаги эфири борлиги аниқланди [9].

Лагохилиннинг тузилиши узоқ вақт давомида аниқланмасдан қолди. 1970 йилда О.С. Чижов ходимлари билан табиий бирикмалар тадқиқотини замонавий физик-кимёвий усулларни қўллаш орқали лагохилин (1) нинг тузилишини ва нисбий конфигурациясини аниқлашга муваффақ бўлди. . [10].

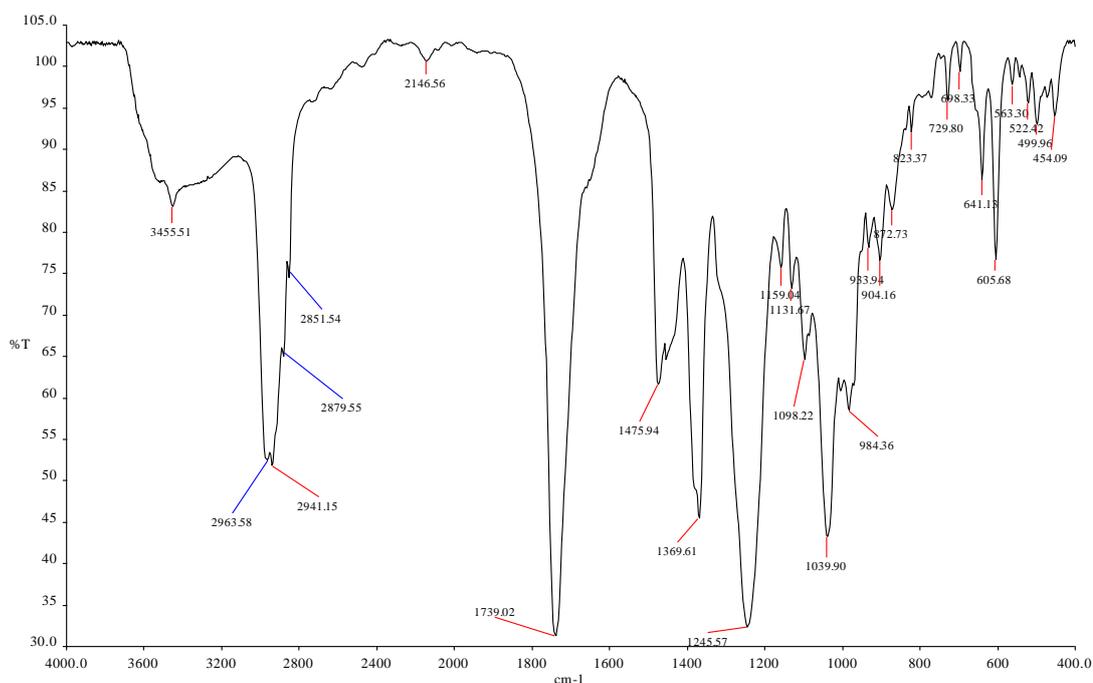


2

Масс-спектроскопиктаҳлил натижаларига кўра, лагохилин 356 молекуляр оғирлигига эга бўлиб, унинг брутто формуласи эса $C_{20}H_{36}O_5$ тўғри келиши аниқланган. Лагохилиннинг тетраацетат ва тетрабензоат ҳосилаларини олиш ва уларнинг ИҚ-спектрларини таҳлил қилиш орқали, лагохилинда гидроксил гуруҳлари мавжудлигини ва унинг ҳосилалари ИҚ-спектрида гидроксил гуруҳларига оид тебранишлар йўқ эканлиги ва молекуладаги бешинчи кислород атоми эпокси гуруҳ эканлиги аниқлаган. [10].



Лагохилиннинг ИҚ-спектри.



Тетраацетиллагохилин ИК-спектри

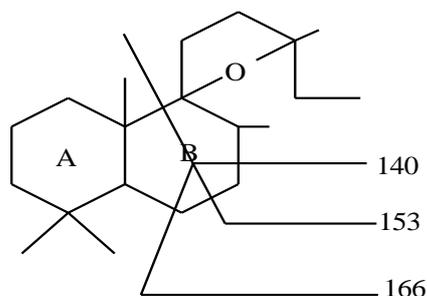
Лагохилин ва унинг тетраацетати ПМР-спектрлари таҳлиliga кўра унинг молекуласида 3 та метил гурухи борлиги ва ундан икkitаси тўртламчи углерод атоми билан боғланганлигини, учинчиси эса учламчи углерод атоми билан боғланганлигини кўриш мумкин. Спектрда бирламчи ва иккиламчи спирт гурухларига кирувчи протонлар борлиги ихам аниқланган[11]. Лагохилин молекуласида электрон булутлар таъсирлашиш константаси ва кимёвий силжиш, экваториал жойлашган бита иккиламчи спирт гурухиб орлигини ва бошқа учта гидроксилгурухи эса бирламчидир. Келтирилган маълумотларни тасдиқлаш учун лагохилининг ^{13}C ЯМР спектри ўрганилган. Олимлар тадқиқотлари орқали лагохилин учта метил гурухи билан: C_{10} , C_4 аксиал ва C_8 - экваториал, А/В- транс-конформацияга эга эканлиги аниқланган. Бироқ, аввалига C_8 дагметилгурухи аксиал жойлашганлиги кўрсатилган бўлса, лагохилиннинг рентгенографик таҳлил натижалари унинг экваториал ҳолатда жойлашганлигини кўрсатган.

Масс-спектр таҳлили натижаларига кўра лагохилиннинг молекуляр массаси 356 ва брутто формуласи $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_5$ эканлиги аниқланган. Лагохилин ва унинг тетраацетилининг ПМР спектрида учта метил гурухи мавжудлиги

аниқланган. Улардан иккитаси тўртламчи ва биттаси учламчи углерод атоми билан боғланганлиги аниқланган [21].

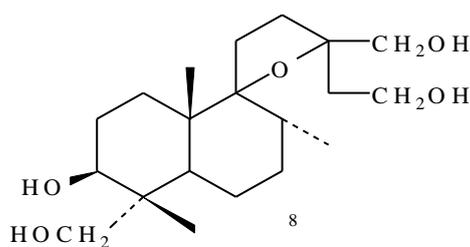
ПМР спектри солиштирма анализ натижаларига кўра тетраацетиллагохилинва ди-о-ацетил-о-изопропилиденлагохилин, бир жуфти иккиламчи гидроксил гуруҳи ва фазовий қийналган оксиметилен гуруҳидан тузилган, иккинчи жуфти эса иккинчи оксиметил гуруҳи ва β -оксиэтил гуруҳидан тузилганлиги кўрсатилган [22].

Лагохилиннинг масс-спектрометрик фрагментларга парчаланиши гринделан парчаланишини эслатадиган молекуляр ион интенсив чўққиси ҳосил бўлиши ва диагностик фрагментлар В-ҳалқа узилиши ҳисобига ҳосил бўлади деб кўрсатилган [23].



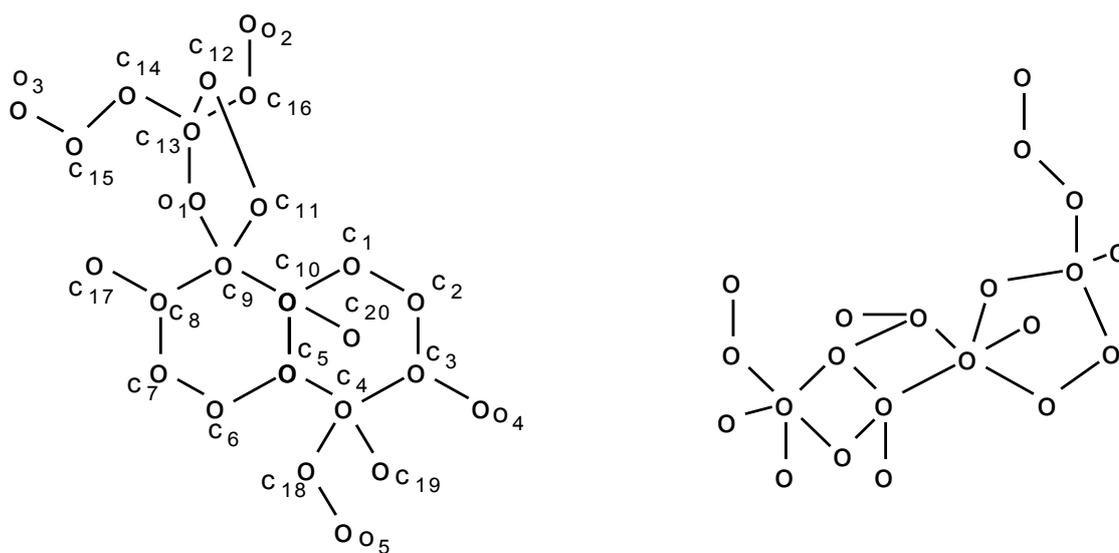
Ушбу кўрсаткичлар лагохилиннинг (46) тузилишини тасдиқлайди. Ушбу тузилиш лагохилин молекуласида еттита ассиметрик марказ борлигини ва 128 стереоизомерлар бўлиши мумкинлигини кўрсатади. C_8 ва C_{10} атомлар протонлари спин-спин таъсирлашуви константаси, ушбу протонлар экваториал ҳолатда жойлашганлигини кўрсатади. C_8 ва C_{10} атомлардаги метил гуруҳлари дейтерийланган хлороформдан бензолга ўтишда кучли майдон тарафига силжиши асосида уларнинг аксиал ҳолатда жойлашганлиги кўрсатилган [24].

Рентген тузилиш анализи натижаларига асосан C_8 атоми метил гуруҳи экваториал йўналишга ва C_{13} -S конфигурацияга эга эканлиги ҳақида маълумот келтирилган [25].



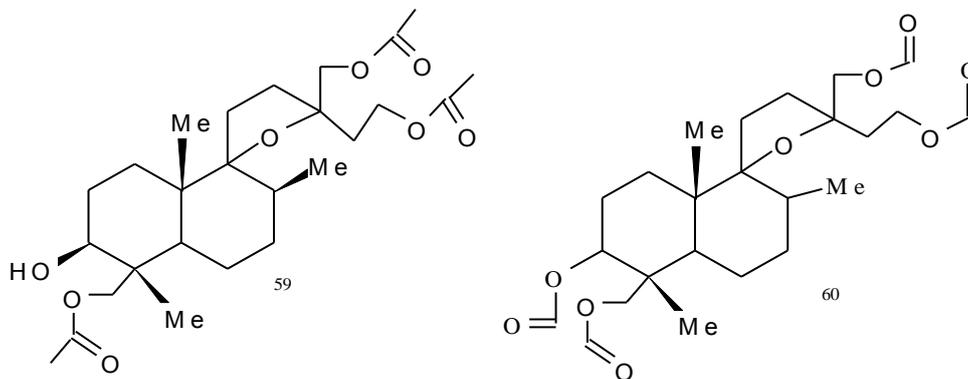
Лагохилини молекуласинирентген нурлари ёрдамида ўрганиш борасида Ўзбекистон Республикаси ФА.академик О.С.Содиқов номли биоорганик кимё институти ходимлари томонидан ҳам бир қатор тадқиқотлар амалга оширилган. Ушбу ишларда кўрстилишича лагохилин асосан моногидрат ҳолида чўкмага тушади. Тушган кристалл моноклиник шаклга эга бўлиб умуман сувда эримайди [28]. Улар лагохилин ангидриди олиш учун учта усулни кўрсатишган: 1) абсолют эритувчилардан кристаллга тушириш; 2) 120⁰С да бутилацетат эритмасидан кристаллга тушириш ва 3) дегидратация қилиш. [26]. Лагохилин ва унинг ангидридининг кимёвий ҳамда фазовий тузилишини тадқиқ қилиш ишларидавом эттирилмоқда.

Қизиқарлиси шуки, лагохилининг моногидрат ва ангидрид формаларининг суюқланиш ҳароратлари бир хил-168-169⁰С. Рентген анализ натижасида лагохилин молекуласи учун қуйидаги фазовий тузилиш таклиф қилинган [27].

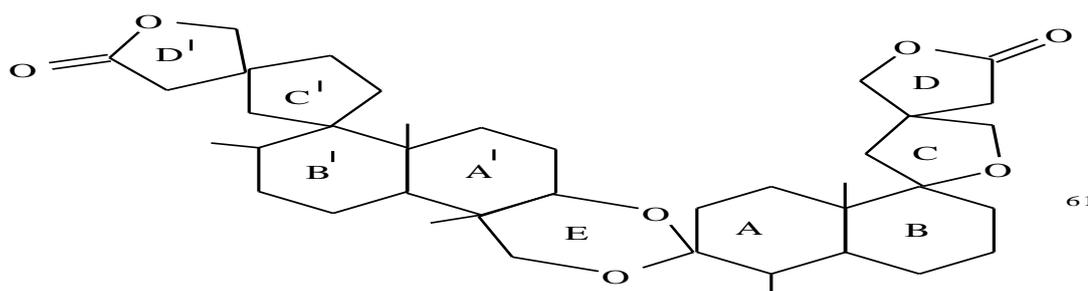


Лагохилин молекуласининг конформацияси

Бундан ташқари лагохилиннинг 3-ацетил(49) ва тетраформиат(50) ҳосилаларининг кристаллари фазовий тузилиши ўрганилиб, 3-ацетил(49) кристаллида молекулалар ўзаро водород боғлар ҳисобига ушланиб туриши ва тетраформиатда (50) Ван-дер-Ваалс кучлари таъсирида бўлиши аниқланган [27].



Лагохилинни Рене никели катализатори иштирокида дегидрогенлаш маҳсулоти бўлган лагохирзин олишда қўшимча маҳсулот сифатида лагохирзиннинг димери 18-норгидроксиметилен-3-0-3^I, 3-0-18^I-дилагохирзин(41) ҳам ҳосил бўлишини аниқланган. У физик-кимёвий кўрсаткичлари билан лагохирзиндан фарқ қилади. Ушбу модда тузилишини ПМР спектри ва рентген усулида аниқланган, қуйида унинг фазовий тузилиши келтирилади. [28].



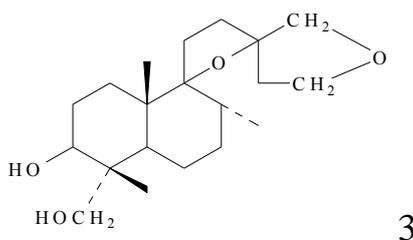
Ушбу бирикма суюлтирилган кислоталар таъсирига чидамли, ишқорий муҳитда гидролизга учрайди. [28]

М.М. Абрамов томонидан ишлаб чиқилган ўсимликдан лагохилинни ажратиб олиш усулини такомиллаштириб, лагохилинни ўсимликдан ажратиб олишнинг нисбатан унумли усулини ишлаб чиқилган [29,30].

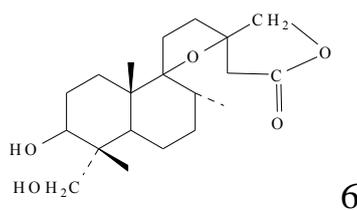
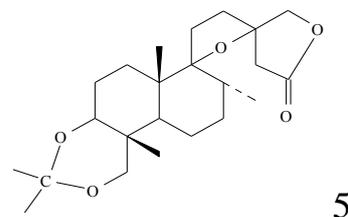
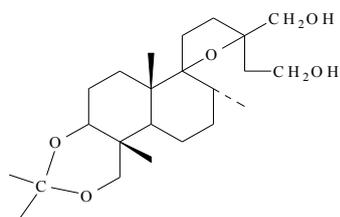
Ушбу физик-кимёвий таҳлил усуллари орқали лагохилиннинг кимёвий тузилиши аниқланган бўлиб энди унинг кимёвий хусусиятлари тўғрисида тўхталиб ўтсак.

1.3 Лагохилиннинг кимёвий хоссалари

Лагохилин 10% ли хлорид кислотаси аралашмаси билан қиздирилганда ангидролагохилин (3) га айланади:



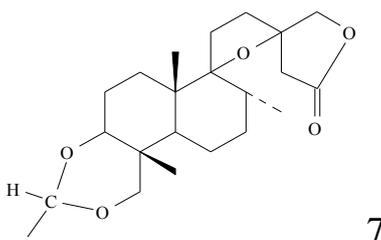
Лагохилин ацетон билан сувсиз мис сульфат иштирокида 3,18-О-изопропилиденлагохилин (4) ни ҳосил қилади, перманганат калий билан оксидланганда, изопропилиденлагохирзин (5) га ўтади, кислотали гидролиз қилинганда лагохирзин (6) ҳосил бўлади.



Лагохирзин

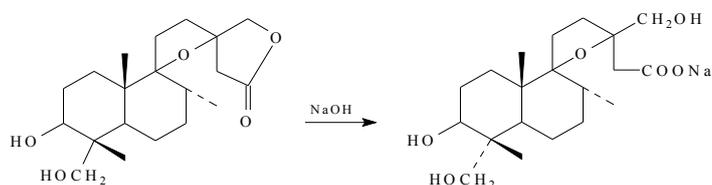
(6)

нисиркаальдегиди билан реакцияга киришганда лагохирзидин (7) ҳосил бўлади.



Қаттиқ юнгли Лагохилус (*Lagochilus hirsutissimus*) ўсимлиги таркибидан асосан дитерпеноид лактон – лагохирзин ажратиб олинган. Лагохирзин уч хил турдаги Лагохилус ўсимликлари таркибидан топилган: булар л. каттиқюнгли, л. Хурпайган ва л. гипсли. Ушбу ўсимликлар тақибда унинг миқдори 0,2-0,3% ни ташкил қилади. Ушбу турдаги Лагохилус ўсимликларининг табиий захиралари чекланган ва улар лагохирзин олиш учун ҳомашё сифатида етарли эмас [6].

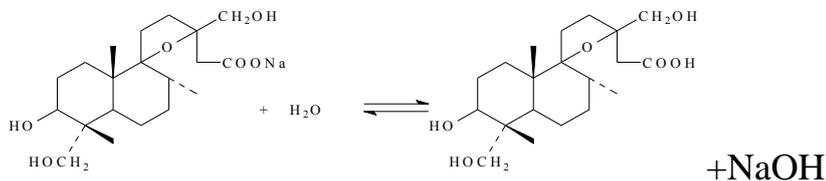
Лагоден(9), лагохирзин кислотасининг натрийли тузи ҳисобланиб, лагохирзинни ўювчи натрий билан таъсирлашиши орқали ҳосил бўлади.



6

8

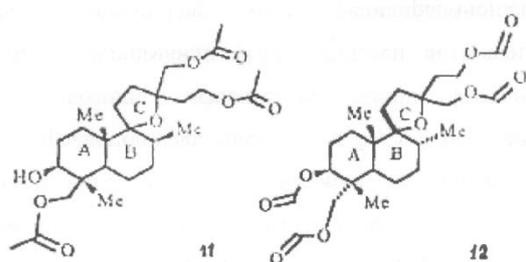
Препарат сувли аралашмаларда лагохирзин кислотаси (10) ва ишқор ҳосил бўлиши билан кам даражада гидролизланади.



8

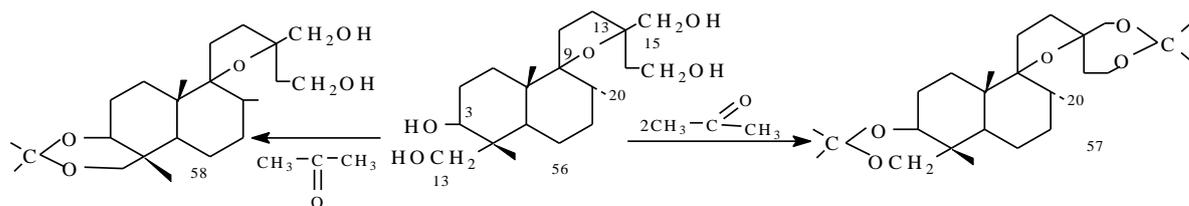
9

РСА маълумотлари бўйича, лагохилиннинг гидроксил гуруҳлари асосидаги ҳосилалари: триацетиллагохилин (11) ва тетраформиат (12) лагохилин бўлиб,



улардан биринчиси *Lagochilus pubescens* ўсимлигидан ажратиб олинган ва иккинчиси лагохилинни кимёвий модификация қилиш орқали синтез қилиб олинган [12-13].

Лагохилиннинг моно- ва ди-о-изопропилиден ҳосилаларини олиш.

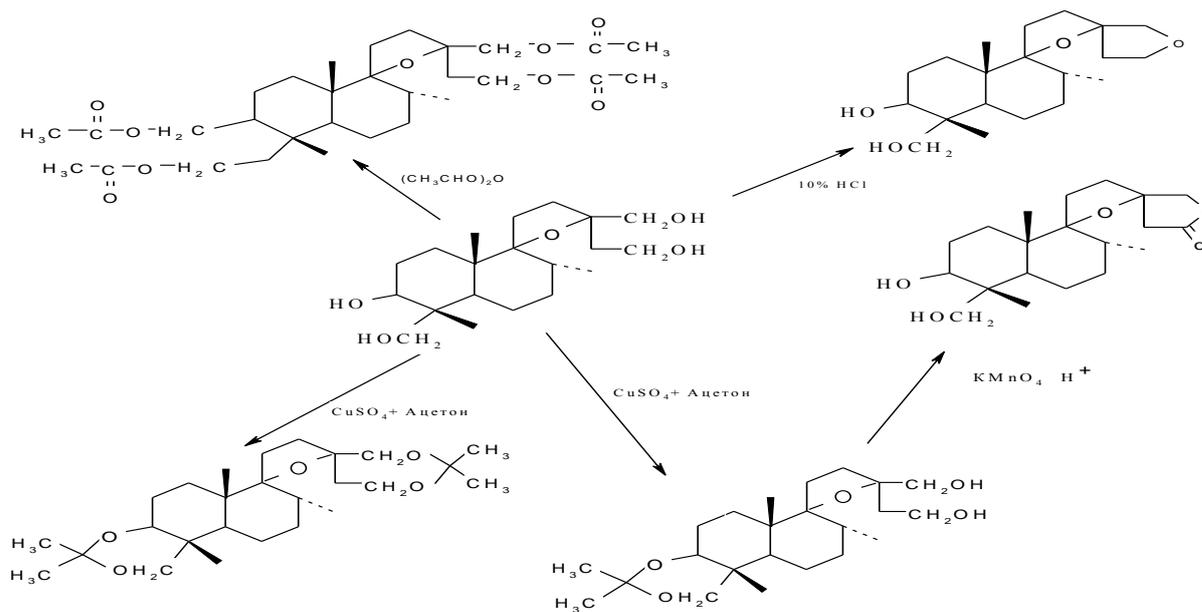


1.4 Лагохилин дитерпеноидининг ҳосилалари ва уларнинг хусусиятлари.

Ишимизнинг кейинги босқичи лагохилин асосида олдиндан маълум бўлган усулга асосан унинг бир қатор ҳосилаларини синтез қилиш. Лагохилиннинг ҳосилаларининг синтези 1- схема бўйича олиб борилди.

1-схема

Лагохилин ҳосилалари синтези



Синтез килинган бирча комплекс бирикмалар сувда эрувчанлиги яхши бўлиб, купгина органик эритувчиларда эримаслиги билан характерланади. Ишнинг асосий мақсадларидан бири ҳам лагохилин ва унинг айрим ҳосилаларининг сувда эрувчан ҳосилаларини синтез қилишдан иборат эди. Бунга асосий сабаблардан бири адабиётлардан ҳам маълумки лагохилин ва унинг ҳосилаларининг сувда эрувчанлиги ёмонлиги сабабли уларнинг биологик фаолликлари, хусусан гемостатик фаолликлари чегараланган.

Шунинг учун ҳам диссертация ишимизнинг кейинги босқичида синтез қилинган физик-кимёвий хусусиятлари билан биргаликда уларнинг биологик яни қон тўхтатиш хусусиятини ўрганиш ва шу билан бирга синтез қилинган бирикмалар гемостатик фаоллиғи билан уларнинг тузилиши орасидаги боғлиқлик қонуниятларини ўрганиш ҳисобланади.

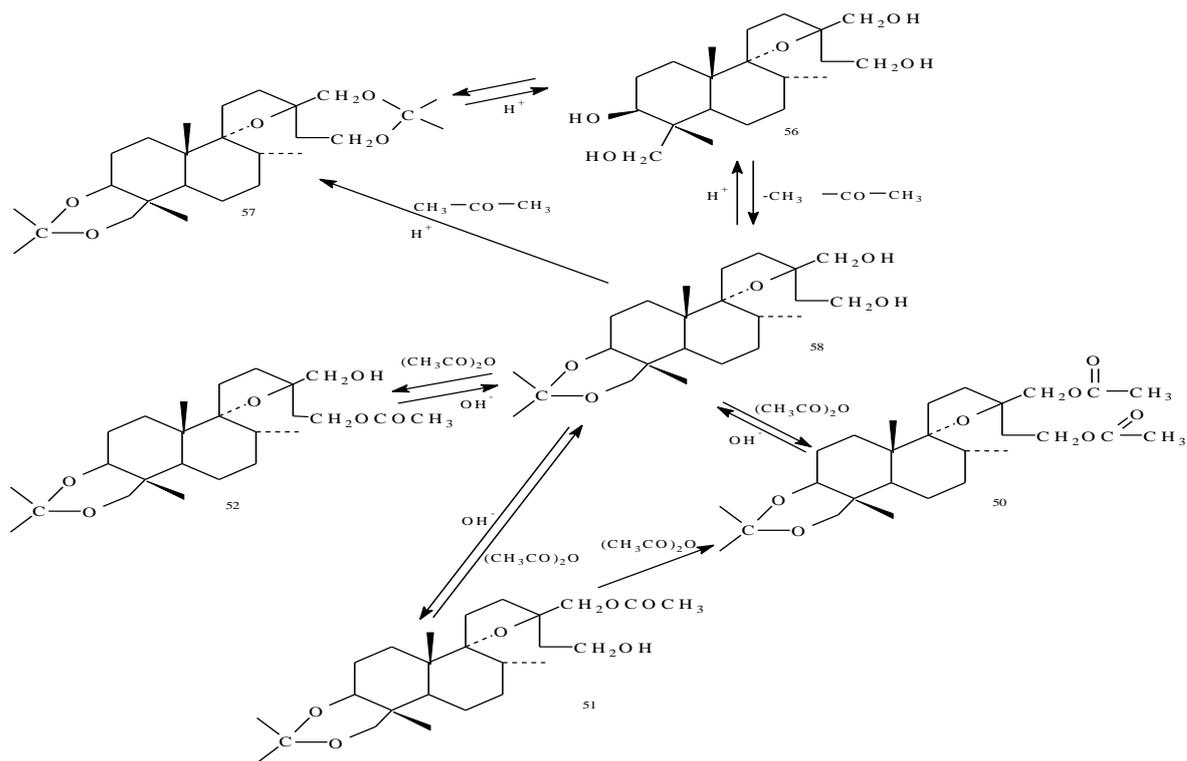
Адабиётларда лагохилин ва унинг ҳосилаларининг гемостатик фаоллиғи уларнинг тузилиши билан боғлиқлик қонуниятлари ўрганилган бўлиб, бу лагохилиннинг гидроксил гуруҳларидаги алмашинган ўринбосарлар табиати ва алмашинмаган гидроксил гуруҳларининг сонига боғлиқлиги кўрсатилган [33].

Бизга қизиқарли тарафи шу бўлдики, ушбу бирикмалар гемостатик фаоллиғи комплекс бирикмалар таркибида бўлган пайтда қандай ўзгаради, уларнинг олдинги ҳолатдаги “тузилиш фаоллиғи” сақланиб қоладими ёки бу қонуниятлар сувда эрувчанлиғи ошиши билан ўзгарадими. Шунинг учун олинган комплекс бирикмаларнинг гемостатик фаоллиқлари ўрганилди. Комплекс бирикмаларнинг гемостатик фаоллиғи ЎзР ФА академик О.С.Содиқов номидаги биоорганик кимё институти фармакология лабораториясида Выпова Наталя Леонидовна бошчилигида ўрганилди. Олинган натижалар қуйидаги келтирилган.

Лагохилин олишнинг энг самарали усулларида бири бу электрокимёвий экстракция усули ҳисобланади. Электрокимёвий усул, сув-органик муҳитда, графит анод ва никел катод оралиғида ҳосил бўладиган ўзгармас ток майдонида, уч хонали электролизёрда олиб борилади. [30].

Lagochilus pubescens ўсимлигидан, 3,18-О-изопропилиден лагохилин(58), ди-О-изопропилиден лагохилин(47), 15,16-ди-О-ацетил-3,18-О-изопропилиден лагохилин (50), 15-моно-О-ацетил-3,18-О-изопропилиден лагохилин(41), 16-моно-О-ацетил-3,18-О-изопропилиден лагохилин(42) ҳосилалари ажратиб олинган [30]. 2-схема.

Лагохилиннинг изопропилиден ва ацетил ҳосилаларини олиш. 2-Схема.

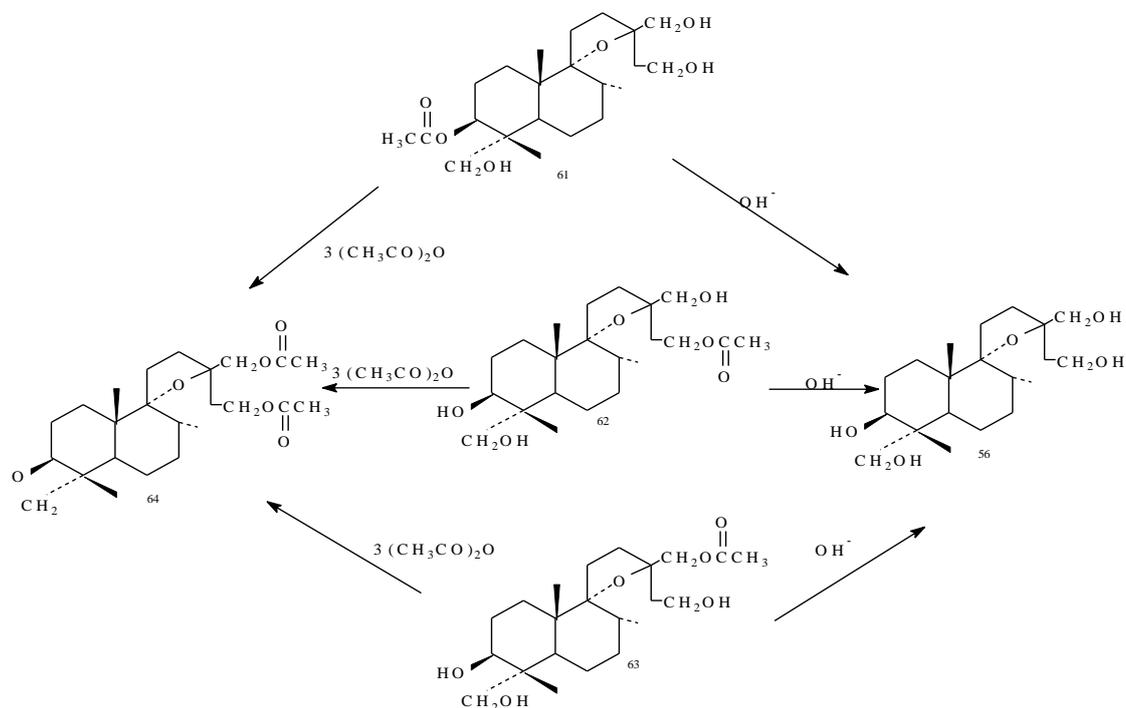


Лагохилин молекуласи тўртта гидроксил гуруҳи ҳисобига олинган ацетил ҳосилаларининг 15 та изомер шакли мавжуд бўлиши мумкин. Булар 4-моно, 6-ди, 4-три, 1-тетраацетиллагохилин.

Ушбу қатордаги моддаларнинг айримлари, лагохилус ўсимликларидан ажратиб олинган 3-моно-о-ацетил(41) мўл миқдорда сирка ангидриди иштирокида ацетиллашда лагохилиннинг тетраацетил ҳосиласи(44) олинади. Ацетил ҳосилаларини ишқорий гидролиз қилиш натижасида лагохилинга(36) айлантирилади. (3 схема).

Тетраацетиллагохилин биринчи бор М.М. Абрамов томонидан *Lagochilusinebrians* ўсимлигидан ажратиб олинган ва тавсифлаб берилган [10]. Бу бирикма мойсимон бўлиб, оптик фаол бирикма ҳисобланади. Тетраацетиллагохилин(44) *Lagochiluspubescens*, *Lagochilus proscorjakovi* ўсимликларидан кам миқдорда ажратиб олинган [31-33].

3-моно-,15-моно-,16-моно-О-ацетиллагохилинларнинг ўзгаришлари.



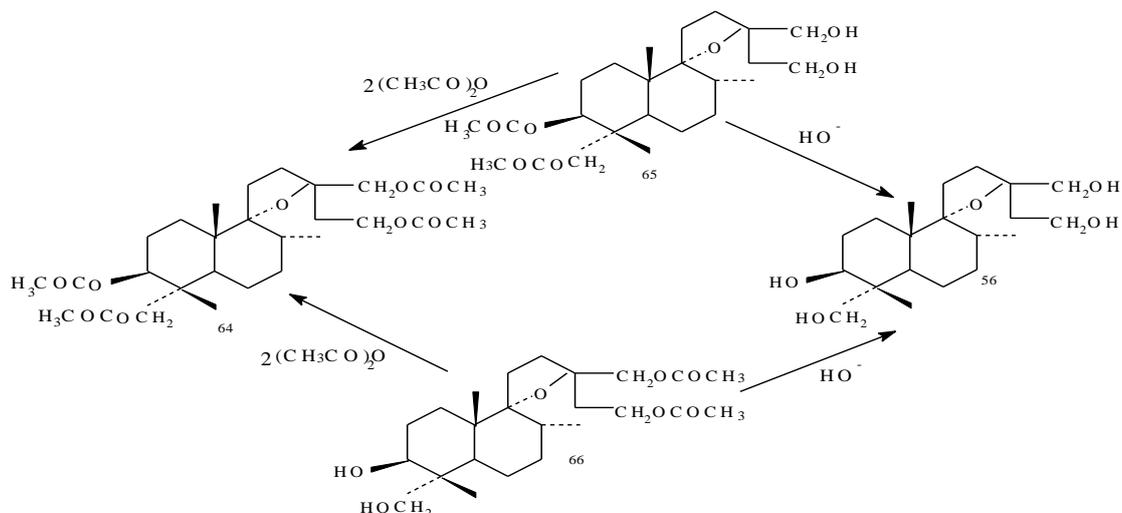
Lagochilus pubescens va *Lagochilus nebricans* ўсимликларидан 3-, 15- ва 16-моно-О- ацетиллагохилинлар ажратиб олинган ва тузилишлари исботланган.

Lagochilus pubescens ўсимлигидан лагохилиннинг 3,18 ва 15,16-ди-О-ацетил ҳосилалари топилган ва уларнинг тузилиши аниқланган (4-схема).

Lagochilus nebricans ўсимлигидаги диацетиллагохилинлар бензоат ҳосиласи ҳолида ажратиб олинган ва характерланган [32].

Лагохилус ўсимлигида лагохилин асосан турли хил ацетил ҳосилалар кўринишида бўлганлиги сабабли, лагохилиндаги тўртта гидроксил гуруҳларнинг реакцион фаоллиги (ациллаш реакцияси) қай даражадалигини аниқлаш учун бир гуруҳ олимлар қатор тадқиқотлар олиб боришган. Ушбу реакцион фаоллик қуйидаги кетма-кетлик кўринишида бўлши аниқланган: $C_{15} > C_{16} > C_{18} > C_3$ [34].

Ди-О-ацетиллагохилиндан лагохилин ва тетра-О-ацетил ҳосилаларини олиш.



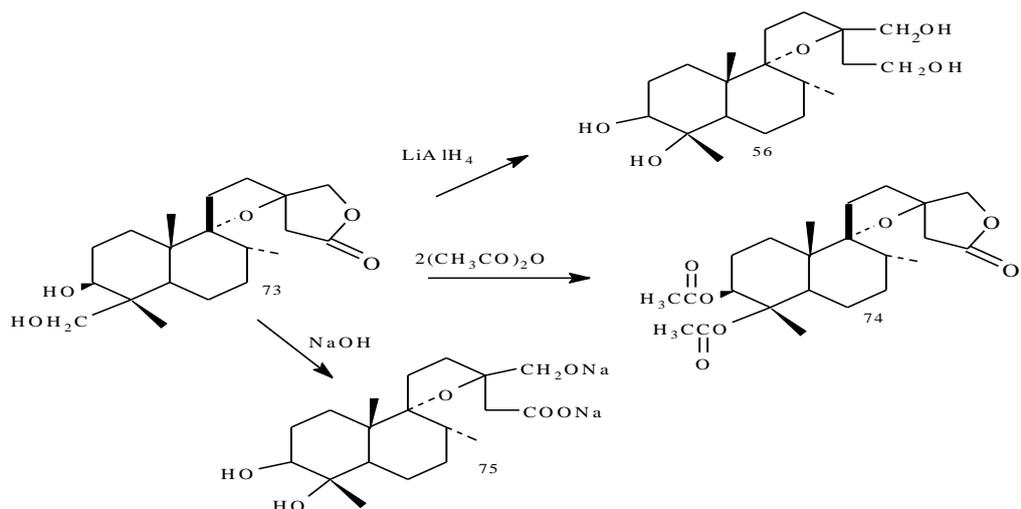
Лагохилус ўсимлигидан олинган дитерпеноид лактонлар.

Ўзбекистон Республикасида учрайдиган *Lagochilushirsutissimus*, *Lagochilussetulosus* ва *Lagochilusgypsaceus* ўсимликларидан лабдан қаторига оид дитерпеноид лактон бирикмалар ажратиб олинган ва уларнинг кимёвий тузилиши аниқланган.

Бу қатор бирикмаларининг биринчи вакили лагохирзин, юқорида кўрсатилган ўсимликларда 0,2-0,3 % миқдорда мавжудлиги аниқланган. Лагохирзин ишқор таъсирида сувда эриб, кислота таъсирида яна сувда эрмайдиган модда ҳосил қилиши сабабли, у лактон қаторига киритилган. Бу моддада лактон гуруҳи борлиги ИҚ спектр (1790 см^{-1}) ёрдамида ҳам исботланган. Лагохирзин литий алюмогидрид таъсирида қайтарилганда лагохилин ҳосил бўлади. Лагохирзиннинг ди-О-ацетил ҳосиласи(74)нинг олиниши, унинг молекуласида 2 та гидроксил гуруҳи борлигини кўрсатади.(5-схема)

5-Схема.

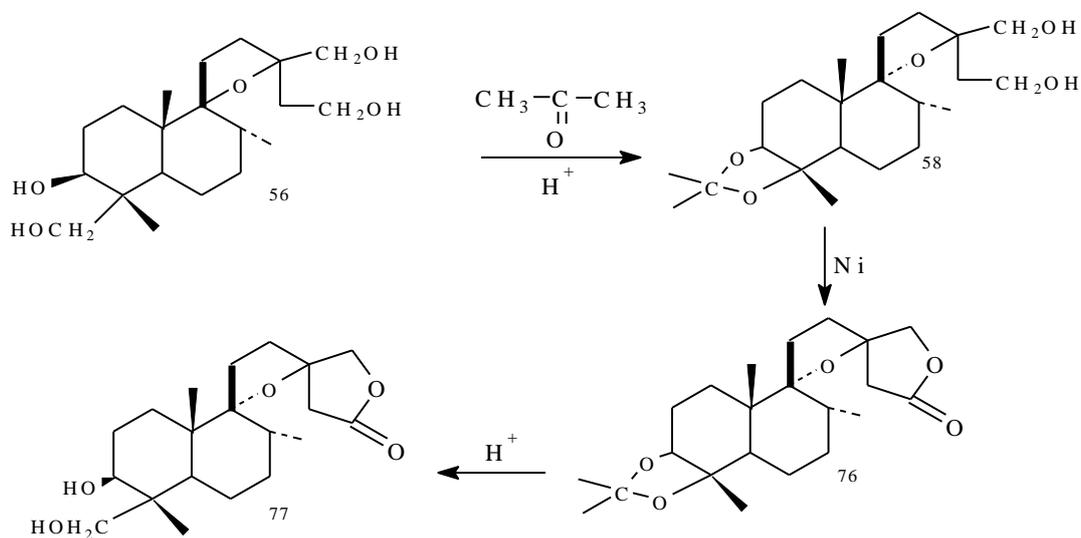
Лагохирзин асосидаги кимёвий ўзгартиришлар.



Лагохирзиннинг кимёвий ва фазовий тузилиши, ПМР ҳамда масс-спектрларини таҳлил қилиш натижасида исботланган. Унинг кимёвий тузилишининг узил- кесил исботи учун, лагохирзин лагохилиндан синтез қилиб олинди (6-Схема) .[35]

6-Схема.

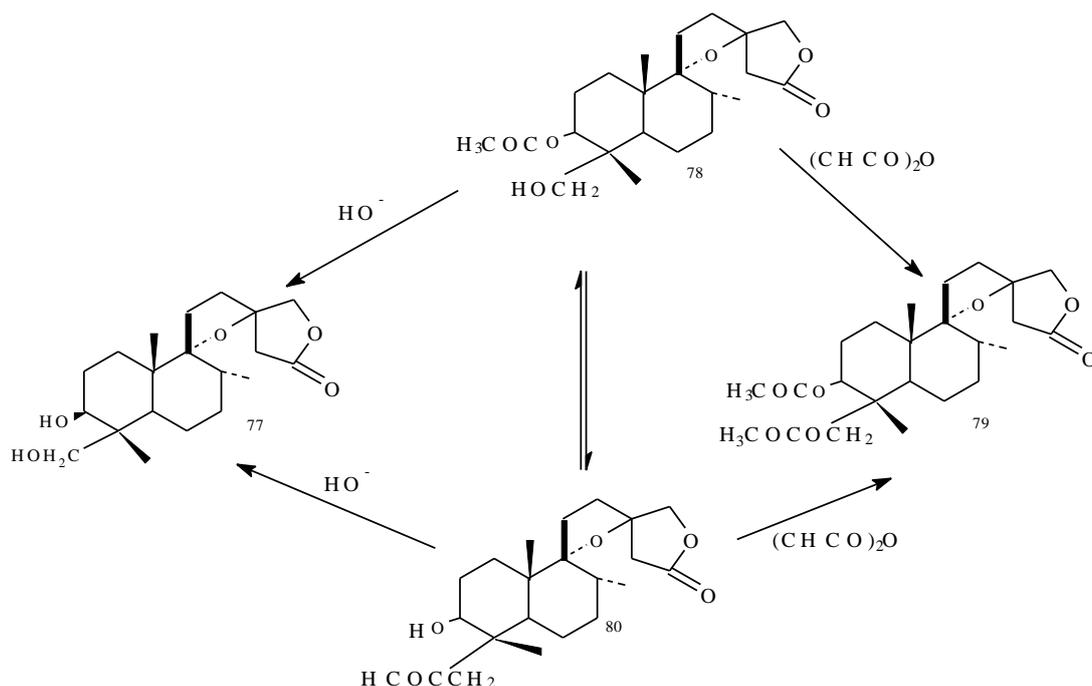
Лагохирзиннинг олиниши.



Lagochilushirsutissimus ўсимлигида лагохирзин билан бир вақтда 3,18-ди-О-ацетилагохирзин (49), 3-моно-О-ацетиллагохирзин (48) ва 18-моно-О-ацетиллагохирзин (80) моддаларининг мавжудлиги кўрсатилган (7-Схема).

7-Схема.

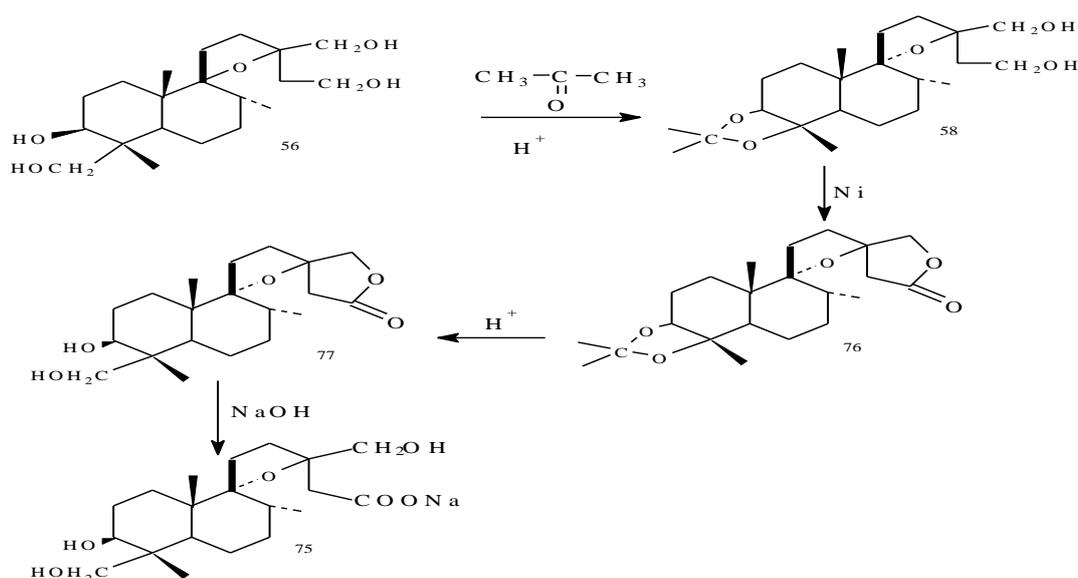
Лагохирзин асосидаги кимёвий ўзгартиришлар.



Лагохирзин ишқор таъсирида туз ҳосил қилади. У фармакологик текширишларда юқори гемостатик фаолликка эгаллиги аниқланган [36]. Ушбу препарат - лагоден деб номланди. Аммо лагохирзин юқорида келтирилган ўсимликлар турида жуда кам (0,2%) учраши ва бунинг устига ўсимликлар табиий захиралари анча кам.

8-Схема

Лагоден синтези.



Шунинг учун лагохирзин лагохилус ўсимликлари кўпгина турларида (7тур), нисбатан кўп миқдорда (1-2%) учрайдиган лагохилиндан синтез қилиб олиш технологияси ишлаб чиқилган. (8-схема) [35]

8- схемага кўра, лагохилин(46) ацетон иштирокида 3,18-моно-О-изопропилиденлагохилин(48)га айлантирилади ва у Ni Рене катализатори иштирокида 3,18-моно-О- изопропилиденлагохирзин (46)га айлантирилади. Бу модда кислотали шароитда гидролизга учратилиб лагохирзин(47) олинади ва охирги маҳсулот ишқор таъсирида лагоден (45)га айлантирилади. Реакция унуми 15-20%. Ушбу жараёнда реакция унуми пастлигига сабаб, дегидрогенлаш реакциясида мураккаб аралашмалар ҳосил бўлади. чунки лагохилин молекуласидаги 4 та гидроксил гуруҳлари ҳаммаси маълум даражада дегидрогенлашга учрайди.

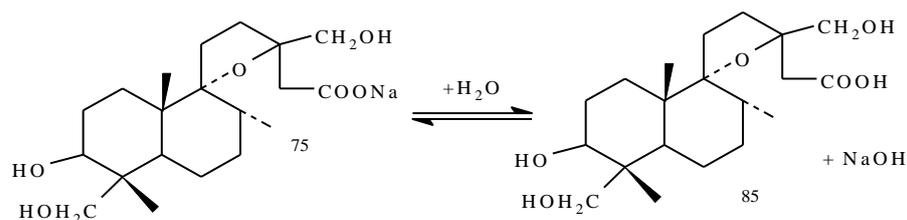
Лагохилин чумоли кислота билан осон реакцияга киришиб, тўрт алмашинган мураккаб эфир ҳосил қилади[37].

3,18-гидроксил гуруҳларини ҳимоялаш мақсадида лагохилиннинг кетонларва алдегидлар билан ҳосил қилган бирикмаларининг аҳамияти катта. Шунинг учун лагохилиннинг альдегид ва кетонлар иштирокида моно- ва икки алмашинган ҳосилаларини олинган. Ушбу реакцияларда катализатор сифатида сувсиз CuSO_4 ёки конц. H_2SO_4 ишлатилган. Уларни ажратиб олишда силикагелли колонкалардан фойдаланилган [37].

Лагоден препаратини синтез қилишда дастлабкимоддалардан бири бўлган 3,18-моно-О-изопропилиденлагохилин(58)ни юқори унум билан олиш технологияси ишлаб чиқилган. Ушбу жараёнда ди-О-изопропилиденлагохилин ҳам ҳосил бўлади. Реакция аралашмасига маълум даражада сув қўшилиши ди-О-изопропилиден (50)ни гидролизланиб моно ҳолатига ўтишига олиб келади. Бунда ҳосил бўлган 3.18-моно-О-изопропилиденлагохилин (49) циклогексан ёрдамида реакция муҳитидан ажратиб олинади. Реакция унуми 80-90%. [38]

Лагохилинхосиласи – лагохирзин NaOHнинг спиртли эритмаси билан ўзаро таъсиринатижасида лагохирзин кислотасининг Naли тузи олинишини юқорида кўрсатиб ўтилган эди.

Лагоден-оқ кристалл модда бўлиб, сувда яхши, этил спиртида ёмон эрийди ва органик эритувчиларда эримайди. Лагоден кучсиз лагохирзин кислотаси ва кучли ишқор NaOH асосидаги туз бўлганлиги учун сувда қисман гидролизга учрайди, ҳамда ишқорий муҳит ҳосил қилади.



Лагоден-ўзининг қон тўхтатиш хусусияти жиҳатидан ўзига ўхшаш гемостатиклар ичида юқори самарадорлиги билан ажралиб туради [38] ва у 1986 йилдан бошлаб амалий тиббиётда кенг қўлланилишга рухсат этилган.

1.5 Лагохилин ва унинг ҳосилаларининг гемостатик фаоллиги.

Лагохилин ва унинг ҳосилалари кўпчилиги асосан сувда яхши эримаса ҳам бошқа органик эритувчиларда гемостатик фаоллик намоён қилиши аниқланган.

Лагохилин диметилсульфоксидда (ДМСО) эритилиб, венага юборилганда қон қуйилиши XIII факторга таъсир қилиши аниқланган. Итларда лагохилин эритмаси вена ичига юборилганда 30 минутдан кейин қон қуйилиши ва бу жараён 90 минут давом этиши аниқланган [39].

3,18-О-изопропилиденлагохилин итларда вена ичига юборилганда 60 минутдан кейин қон қуйилишини мувофиқлаштириши ва давомийлиги 3 соат бўлиши аниқланган. у асосан қон қуйилишининг I- фазаси протромбин ҳосил бўлишини фаоллаштиради ва лагохилинга нисбатан кучсизроқ гемостатик эканлигини аниқланган. Ди-О-изопропилиденлагохилин 3,18-О-изопропилиденлагохилинга нисбатан ҳам кучсиз гемостатик фаоллик намоён қилишини аниқлашган [40].

3,18-О-изопропилиденангидролагохилин гемостатик фаолликка эга эмас, лекин 0,2% ли моно ва ди-О-ацетиллагохилинлар сувли эритмалари венага юборилганда сезиларли даражада гемостатик фаоллик намоён қилиши аниқланган. Улар тахминан Lagochilus ўсимлиги дамламаси гемостатик фаоллигига яқин фаоллик намоён қилиши аниқланган. Жумладан, 0,1% лиги эса нисбатан камроқ фаолликнамоён этган [40]. Аммо, маълум муддатга ушбу 0,2 ва 0,1% ли эритмалар сақланганда чўкма ҳосил бўлиши кузатилган.

Лагоден-сувдаги эритмаси гемостатик фаолликка эга бўлиб, у қон қуйилишининг I ва II фазалари-протромбин ва тромбин ҳосил бўлиш жараёнини тезлаштириши ҳамда, 5-10 минут ичида қон қуйилиши ва давомийлиги 2 соат давом этишини аниқлашган.

Аммо ушбу препарат камчилиги унинг нафақат таннархининг баландлиги, балки технологик жараёни мураккаблигида ҳамдир.

Ҳозирги кунда сувда эрувчан юқори гемостатик фаолликка эга бўлган, маҳаллий хом-ашё асосида олинадиган, таннархи нисбатан арзон бўлган гемостатик препаратлар (Лагодендан ташқари) республикада умуман ишлаб чиқарилмайди. Шунинг учун сувда осон эрувчанликка эга булган гемостатикларни яратиш ва уларни ишлаб чиқаришга қўйиш ҳозирги замон биоорганик кимё фанинининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Лагохилин асосида беш босқичли синтез асосида унинг сувда эрувчан ҳосиласи синтез қилинган ва унга Лагоден деб ном берилган. Лагоден –ок рангдаги уч молекула сув билан кристалланган кукун бўлиб, сувда яхши эрийди, этил спиртида кам эрийди ва органик эритувчиларда эримайди. Сувда яхши эриганлиги туфайли «Лагоден» препаратини вена қон томири орқали организмга юбориш мумкин. Лагоден икки хил дори шаклида ишлаб чиқилган:

1) вена қон томирлари орқали юбориш учун мўлжалланган 10 мл ампулаларда 0,5% сувли эритмаси кўринишида;

2) яраланган жойларга сепиш учун 0,5 г флаконларда кристалл кукун кўринишида [24].

Лагоден умумий ва капиллярлардан қон кетишида ишлатилади. Унинг таъсири I ва II фазадагитромбопластинларни фаоллаштириш ва уларни протромбинни тромбинга ўтказиб, тромбани қуюқлаштиришга олиб келиш хусусияти билан белгиланади. Лагоденни терапевтик самараси, вена қон томирига киритилгандан 5-10 минут ичида таъсир этади.Лагоден ўткир ва сурункали (ошқозон-ичак, геморойд, бачадон, жигар, лимфатик, бош мия ва суюқ тўқималарида) паренхиматоз қон кетишларида ва бурундан қон оқишида тавсия этилади. Бундан ташқари, жарроҳликда асосан қон айланиш системаси бузилганда.

Лагоден препарати концентрациясига боғлиқ ҳолда, яраларга самарали таъсир этади. Тажрибалар асосида яраларга Лагоденни 2,5% аралашмаси берилиши билан қон тўхтатиш вақтини 38% га, йўқотиладиган қон ҳажмини 52% га қисқартирганлиги аниқланган. 5% ли Лагоден эритмаси қон тўхтатиш вақтини 2 мартага, йўқотиладиган қон ҳажмини 3,4 мартага қисқартиради.Лагоденни 10% ли эритмаси йўқотилаётган қонни 6 баробар, қон оқиш вақтини эса, 2,5 марта камайтиради [14].

Табиий бирикмалар кимеси кафедрасида яна бир янги қон тўхтатувчи хусусиятга эга бўлган, Лагоден тутган тола, тампон ва пленка кўринишидаги материаллар олинган. У заҳарли эмас, биологик муҳитда енгил шимиб олиш хусусияти билан маълум бўлган гемостатик воситаларга нисбатан 40-70% гача самарали эканлиги кўрсатилган. Қон тўхтатувчи хусусиятлиполимер материал сувда эрувчи кичик молекулали ацетилцеллюлоза таркибига 5-10% миқдорида «Лагоден» препарати киритилиши йўли билан олинган [25].

Лагохилус ўсимлиги фармакологияси тадқиқотларининг кўрсатишича, ўсимликнинг 10 дан ортиқ тури қонни тўхтатиш хусусиятига эга, 5 хил тури эса таъсир этмайди. Агарда, ушбу ўсимлик тури лагохилин ёки унинг ҳосилаларини ўзида тутган бўлса қон тўхтатиш хусусиятига эга бўлади, агарда ушбу бирикмалар бўлмаса, қонни суюлтириш хусусиятига эга булиши аниқланган [26].

Лагохилин, 3,18-о-изопропилиден лагохилин, ди-о-изопропилиден лагохилин, ангидро лагохилин, 3,18-о-изопропилиден ангидро лагохилин, тетра-о-ацетил лагохилин, лагохилиннинг ацетил ҳосилаларининг Лагоденга нисбатан қон тўхтатиш жараёнига таъсирини ўрганиш бўйича бир қатор тадқиқотлар ўтказилган. Натижалар шуни кўрсатдики, лагохилинга нисбатан моно изопропилидан ҳосиласи камроқ гемостатик фаоллик намоён қилса, унинг моно изопропилиден ҳосиласи қон тўхтатиш хусусиятига эга эмас. Ангидролагохилин қон тўхтатиш фаоллиги лагохилин ва лагоденга нисбатан кам бўлсада 3,18-о-изопропилиденангидролагохилинда ҳеч қандай фаоллик аниқланмаган. Лагохилин ацетатлари (моно- ва диацетатлар аралашмаси) 0,2% ли сувли аралашмада қон тухтатиш жараёнини мувофиқлаштириш хусусиятига эга, лекин Лагоденга нисбатан анча паст гемостатик фаолликни кўрсата олиши аниқланган [14].

Юқорида келтирилган мисоллар, лагохилин молекуласида C_{15} ва C_{16} ҳолатда гидроксил ёки карбоксил гуруҳларга эга бўлса бу бирикмалар юқори даражадаги қон тўхтатиш хусусиятига эга бўлиши, агарда C_{15} ва C_{16} гидроксил гуруҳлар бошқа функционал гуруҳларга алмашинган бўлса, лагохилин қатори дитерпеноидлари қон тўхтатиш хусусиятига эга бўлмаслиги аниқланган. C_3 ва C_{18} ҳолатлардаги гидроксил гуруҳлар изопропилиден ёки бензилиден гуруҳларига алмашинган бўлса нисбатан фаоллиги камроқ бўлишлиги аниқланган. Бундан келиб чиқадики, қон тўхтатиш жараёнида лагохилиннинг гидроксил гуруҳларининг роли катта бўлади.

Лагохилус туридаги ўсимликлар гемостатик хусусиятидан ташқари седатив, гипотензив, дезаллергик хусусиятларга ҳам эга.

Янги доривор воситаларини яратишнинг самарали йўлларида бири, доривор моддаларни молекуляр комплексларга яъни полимер ёки кичик молекуляр биорегуляторлар билан боғлаш орқали захарлилик даражасини камайтириш, таъсир дозасини ҳам бир неча баробарга камайтириш орқали амалга ошириш мумкинлиги тўғрисида адабиётларда маълумотлар

келтирилган. Янги дори воситалари таркибидаги комплекс ҳосил қилувчи бирикма дори воситаси мембраналар орқали ташилишида транспорт воситасини ўташи билан бирга уларнинг таъсир кучи самарасининг бир неча баробарга ошишини ҳам таъминлайди.

Шунинг учун комплекс ҳосил қилувчи бир қатор хусусиятли гидрофил (доривор модда билан боғланувчи) ва гидрофоб (транспорт) қисимларига эга бўлиши талаб этилади. Ана шундай хусусиятларни ўзида мужассам этган бирикмалардан бири ширин мия илдизи (солodka) асосий таъсир этувчи бирикмаси ҳисобланган глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг тузларидир. Шунинг учун биз ГК ва унинг тузларининг тузилиши, биологик хоссаларига батафсил тўхталиб ўтишга қарор қилдик.

1.6 Лагохилин ва унинг ҳосилалари асосида олинган дори воситалари, уларнинг қўлланилиши.

Lagochilus inebrians (лагохилус) ўсимлигидан дамлама тайёрлаш

20 г барглари олинади ва 1 стакан сувга солинади, 15 минут давомида иситилади, 45 минут давомида хона ҳароратида совутилади, 2 – 3 қават донадан филтрланади ва қайнаган сув солинади. Тинчлантирувчи восита сифатида 1 ош қошиқдан 2-6 марта қабул қилинади. Хроник қон кетишида, доза оширилади 2 ош қошиқдан 3-5 мартадан овқатдан олдин ичилади. Докали салфеткаларни ҳўллашда ва қонаётган жойларга 2 – 5 минутга материални қўйилади. Жараён қонаш даражасига қараб кунига 3-5 марта такрорланади. Лагохилус дамаламаси гуллар ва барглardan 70 % спирт билан 1:10 нисбатда тайёрланади. 3 ҳафта мобайнида ичилади. Кунига 2-3 марта овқатдан олдин 25-30 томчидан ичилади. Қоронғу ва куруқ жойда сақланади.

Қуруқ экстрактлардан олинadиган доривор препаратлари.

Ўсимликлардан олинadиган препаратларга: настойка, қайнатма, дамлама, экстракт, экстракт-концентрат, таблетка ва ҳаказолар киради. Экстрактлар деб, ўсимлик хом-ашёсидан биологик фаол моддаларни сув, спирт, эфир ёки бошқа ажратувчилар ёрдамида ажратиб олинган ва ажратувчиси қисман, баъзан бутунлай буглатилган ажратмага айтилади.

Экстрактлар суюқ, қуюқ ва қуруқларга бўлинади. Булардан энг кўп ишлатилинадигани қуруқ экстракт ҳисобланади. Қуруқ экстрактлар – бу доривор ўсимлик хом-ашёсидан олинadиган концентрланган ажратма бўлиб, таркибида 5 % гача намлик сақлайдиган сочилувчан кукун ҳисобланади. Қуруқ экстрактлар ишлаб чиқариш: ажратма олиш, ёт моддалардан тозалаш, бўғлатиш ёки қуриштириш, майдалаш, элаш, баҳолаш ва қадоқлаш каби технологик босқичлардан иборат. Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университетида гангитувчи бозулбангнинг қуруқ экстрактлари иссиқ матерация усулида олинган .

Lagochilus inebrians Vge – бозулбанг (лагохилус) ўсимлигидан 2 хил усулда: 1. сувда экстракция қилиб(таблетка қурилишидаги) инебрин қуруқ экстракти олинади, 2. дихлорэтан билан экстракция қилиниб лагохилин моддаси ажратиб олинган, лагохилин моддасидан купгина доривор препаратлар таблетка қурилишидаги (Глилагин), вена қон томири ичига қўлланиладиган дорилар ампулада (Лагоден, Лаговин) олинган. Булардан ташқари гемостатик геллар, салфетка, коллаген пленка қўрилишидаги дори шакллари ҳам яратилган [34-36].

Lagochilus inebrians Vge – бозулбанг (лагохилус) ўсимлигини ёғлар асосида, ёгсимон (Лаголипид) суюқлиги бачадондан, ўпкадан, бурундан, геморроидан, стоматологияда (милқдан), теридаги яралардан қон оқшини тўхтатишда ҳамда теридаги аллергияларда суриладиган ёғлари ва мазлари олинмоқда.



Инебрин қуруқ экстрактини олиш.

Тубидумалоқ колбага солинган 100г бозулбанг гангитувчи ўсимлигининг хомашёси устига 1000мл тозаланган сув солинади ва қайнаб



турган сув ҳаммомига 30⁰⁰ дақиқага қуйилади сўнгра 725 мл сувлиэкстракт қоғоз филтр орқали Бюхнер воронкасида филтрланади. Ҳосил бўлган филтратни чинникосачага қуйилади ва қолган қолдиқ вакуум қуритгич жавонида 45-50⁰ с ҳароратд ақуритилади майдаланади ва

тешигининг диаметри 250 мкм ли элак орқали эланади. Гангитувчи бозулбанг гули ва баргидан эса 14.4 гр инебрин қуруқ экстракти ҳосил бўлади. Инебрин-ўзига хос хидли аччиқ таъмли гигроскопик тўқ жигар рангли кукун сувда осон спиртда эса қийин эрийди. эфир бензол ацетон ва хлороформда эримайди. Қолдиқ намлиги 7.0%. оғир металллар 0.01 дан ошмаслиги керак.

“*Lagochilus inebrians*” Vge. ўсимлигидан

Инебрин субстанциясини олиш.

Унга асосан ўсимликдан 17-18 % унум билан қуруқ экстракти ажратиб олинди. Унинг таркибида лагохилин ва унинг ацетил ҳосилаларининг миқдори 1,5-2.0% ташкил қилади. Тошкент фармацевтика институти олимлари билан ҳамкорликда Инебрин субстанциясининг технологик параметрлари ўрганилиб чиқилди ва унинг физик-кимёвий хусусиятларини инобатга олиб, нам донадорлаш усулида таблетка олишни маъқул деб топилди. Бунинг учун олдиндан алоҳида-алоҳида майдаланган инебрин субстанцияси тешигининг диаметри 150 мкм бўлган элакдан ўтказилиб, тўлдирувчи модда ва ғовакловчининг ярим

микдори билан масса гидропрессда диаметри 11 мм бўлган қолипда, 120 МПа босим остида, ўртача массаси 0,5г дан таблеткалар пресслаб олинади.

II. Олинган натижалар таҳлили.

2.1. “Lagochilus inebrians” ўсимлигидан лагохилинни ажратиб олиш.

Маданийлаштирилган ва ёввойи *Lagochilus inebrians* ўсимлигидан лагохилин микдорини аниқлаш учун адабиётда келтирилган усулдан фойдаланилди [14] ва уни қисман такомиллаштирилди. Лагохилинни ўсимликдан ажратиб олишнинг умумий схемаси 2-схемада келтирилган бўлиб, унинг адабиётдагилардан фарқи шундаки, экстракция қилиб ишлатилган дихлорэтан регенерация қилмасдан туриб яна қайта экстракция жараёни учун ишлатилди.

Бу албатта биринчидан энергияни тежашга, иккинчидан тозалаш жараёнидаги эритувчи микдорининг камайишига олиб келишидан сақлаши ва яна маҳсулот унумининг ошишига олиб келиши аниқланди. Олинган натижалар яқолроқ кўриниши учун уни диаграмма кўринишида тасвирлашга ҳаракт қилинди.

“Lagochilus inebrians” Vge. ўсимлигидан лагохилинни ажратиб олиши схемаси

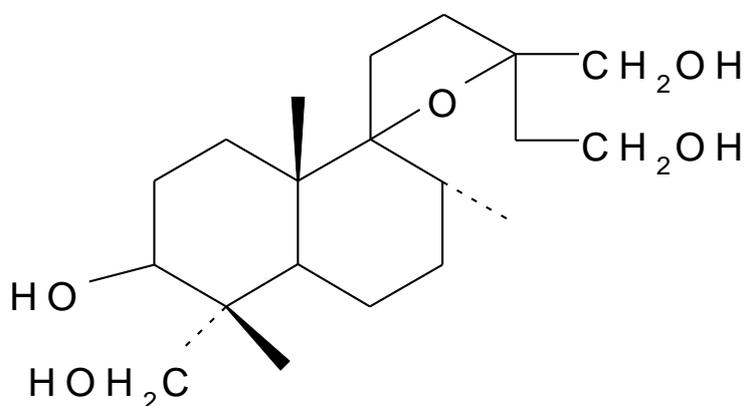


Лагохилин хоссалари.

Лагохилиннинг умумий формуласи $C_{20}H_{36}O_5$

Лагохилин структура формуласи

Лагохилин



Суюқланиш нуқтаси $168-169^{\circ}C$. Молекуляр массаси 365 гр га тенг. Оқ рангли (шаффоф), аччиқ таъмли кристалсимон модда.

Оптик фаол солиштирма бурувчанлиги $[\alpha]_D^{20} -3,3$.

Юпқа қатлам хроматографияси учун Siloful UV-264 хроматографик пластинкалардан фойдаланилади. Доғларни очилтириш учун сульфат кислотасининг 10% ли спиртли эритмасидан фойдаланилади. Хроматография учун система: этилацетат- метанол (9:1) R_f 0.30

Этил спиртда, ацетонда, диоксанда, пирдинда –эрийди:

Қиздирилганда: сув, хлороформ, дихлорэтан, анизол, концентрланган кислоталарда –эрийди.

Лагохилин ва унинг хосилаларининг айрим физик-кимёвий

катталиклари

№	Моддалар	Брутто формуласи ва ташки кўриниши М.Мас.	T _{суюқ} · C ⁰	R _f * (тизим)	/α /D 0,5% сув:э танол 1:1	Эрувчан-лиги	ИК спектри см ⁻¹
1	Лагохилин (Л)	C ₂₀ H ₃₆ O ₅ Оқ кристал 356	167-168	0,26(VI) 0,19 (I)	-	Этанол Ацетон Диоксан пиридин	1053(-O-) 2938,(CH ₃) 3336,(OH)
2	Лагохирзин (ЛЗ)	C ₂₀ H ₃₂ O ₅ Оқ кристал 352	141-142	0,53 (VI)	+76	Этанол Ацетон Пиридин	1782, (-O-) 2939, CH ₃) 3368, (OH)
3	Ангидро лагохилин (АГЛ)	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ Оқ кристал 338	97-98	0,58 (VI)	+20	Этанол Ацетон Диоксан	1648, (-O-) 2946,(CH ₃) 3466,,(OH)
4	3.18-моноизо Пропиледен- лагохилин (МИПЛ)	C ₂₃ H ₄₀ O ₅ Оқ кристал 396	150-151	0,72 (Ш)	+12	Этанол Хлорофор м диоксан	1666(-O-) 2932,(CH ₃) 3490,(OH)
5	3.18.15.16- Диизопрони лиденлагохи лин (ДИПЛ)	C ₂₆ H ₄₄ O ₅ Оқ кристал 436	118-119	0,84 (Ш)	+8	Этанол Хлорофор м Диоксан	1478(-O-) 2943,(CH ₃) 3316,,(OH)
6	Моноацетил лагохилин (МАЦЛ)	C ₂₂ H ₃₈ O ₆ Рангсиз егсимон суюклик 398	ёгсимо н	0,23 (IX)	+22	Этанол Ацетон хлороформ бензол эфир	1738(CO) 2937(CH ₃) 3453(OH)
7	Диацетиллаг охилин (ДАЦЛ)	C ₂₄ H ₄₀ O ₇ Рангсиз егсимон суюклик 440	ёгсимо н	0,38 (IX)	+20	Этанол Ацетон хлороформ бензол эфир	1739(CO) 2923(CH ₃) 3510(OH)
8	Триацетилла гохилин (ТрАЦЛ)	C ₂₆ H ₄₂ O ₈ Рангсиз егсимон суюклик 482	ёгсимо н	0,56 (IX)	+18	Этанол Ацетон хлороформ бензол эфир	1740(CO) 2934(CH ₃) 3450(OH)
9	Тетраацетил лагохилин (ТетАЦЛ)	C ₂₈ H ₄₄ O ₉ Рангсиз егсимон суюклик 524	ёгсимо н	0.61 (IX) 0,47 (VIII)	+18	Этанол Ацетон хлороформ бензол эфир	1245(COC) 1739(CO) 2963(CH ₃)

I. Этилацетат, II. Этилацетат-ацетон 5:1, III. Хлороформ-ацетон 9:1, IV. Хлороформ-ацетон 5:1, V. - Этилацетат-этанол 6:2, VI. Хлороформ-этанол 5:1, VII. Бутанол-Сирка к-та-Сув 3:1:1, VIII. Эфир-Гексан 4:1 IX. Бензол:ацетон 5:1.

III. Тажриба қисми.

Ишлатилган реагентлар: Гангитувчи лагохилус (бозулбанг) ўсимлиги, 10%ли NaOH эритмаси, ацетон, дихлорэтан, ефир.

3.1. Лагохилус ўсимлигинида лагохилин миқдорини ўрганиш.

5-жадвал

Ёввойи ва маданийлаштирилган ўсимликлардан ажратиб олинган лагохилинни қиёсий ўрганиш

Тажрибалар сони	Ўсимликнинг миқдори гр	Ёввойи ўсимликдаги лагохилин миқдори %	Маданийлаштирилган ўсимликдаги лагохилин миқдори %
1	100	1.81	2.09
2	100	1.82	2.12
3	100	1.83	2.15
4	100	1.84	2.18
5	100	1.85	2.22
Ўртача		1.83	2.15

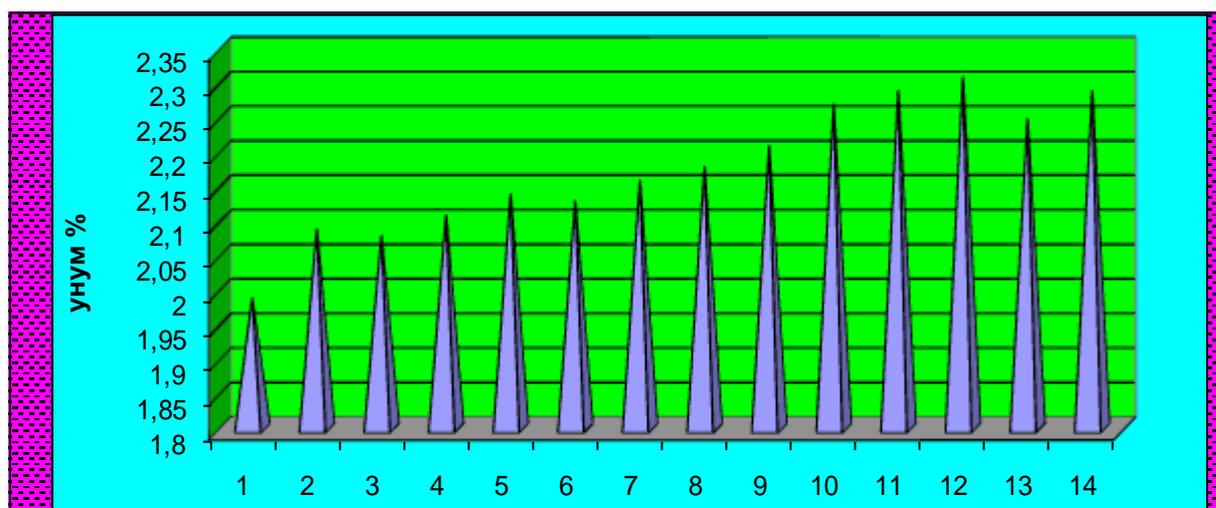
3.2. Лагохилус инебрианс ўсимлигидан техник лагохилин ажратиб олиш.

100 г гангитувчи лагохилус (бозулбанг) ўсимлиги майдаланди ва 50 мл 10%ли ишқор эритмаси билан ишланиб 24 соатга қолдирилди. Ишқор билан ишланган лагохилус маст қилувчи ўсимлиги қуритилиб таги думалоқ колбада 0.5 л дихлорэтан солиб тескари совуткич ёрдамида 3 соат давомида дихлорэтан қайнаш ҳароратида экстракция қилинди. Экстракт филтраб олинганч ўсимликни янги 250мл дихлорэтан билан қайта 2.5-3 соат давомида экстракция қилинади. Экстракт филтраб олинганч иккала дихлорэтанли экстрактлар бирлаштирилди ва совуткичда 24 соатга қолдирилди. Натижада эритмада лагохилин кристаллари чўкмага тушди. Дихлорэтанни

тозаламасдан 10-11 марта қайта ишлатишда унум ошиб бориши ва кейин эса маҳсулот унуми ошганлиги билан унинг сифатининг камайишига олиб келишини инобатга олган ҳолда, энг оптимал регенерациясиз ишлатиш миқдори 10-11 қайта эканлиги аниқланди. Ҳосил бўлган лагохилин кристаллари оч яшил рангли бўлиб 2.гр техник лагохилиндир.

1 диаграмма

Лагохилинни ўсимликдан ажратиб олиш унуми



Лагохилин кристаллари филтрланиб олинади, сўнгра олинган техник лагохилин ацетонда қайта кристаллаб тоза лагохилин кристаллари оланади.



3.3. Техник лагохилинни ацетонда эритиб тоза лагохилинни ажратиб олиш.

Техник лагохилиндан 20г олиб 300мл ацетон солиб кайтар совутгич билан жихозланган 2 огизли 1 л колбада тўлиқ эригунча киздирилди ва иссик

холатида филтрлаб олинди. 100мл ацетон хайдаб олинди ва хона шароитида 2-3 кунга колдирилди. Нинасимон лагохилин кристаллари филтрлаб олинди. Лагохилин кристаллари дистилланган сув билан 2-3 марта чайиб ювилди. Унум 17,5г (87,5%) рангсиз нинасимон кристалл лагохилин ажратиб олинди.



Унинг суюкланиш температураси $168-169^{\circ}\text{C}$ адабиётдагиларидан фарк қилмаслиги аниқланди. Юпқа қатламли хроматография усули асосида идентификация қилинда (этилацетат-гексан 4:1 системасида) $R_f-0.32$ тенглиги аниқланди.

Ажратиб олинган лагохилиннинг физик-кимёвий константалари ИҚ ва ПМР спектрлари таҳлил қилинганда уларнинг адабиётдаги константалардан фарк қилмаслиги аниқланди.

Олинган лагохилинни физик-кимёвий ва органолептик хоссалари: - суюкланиш ҳарорати $168-169^{\circ}\text{C}$; -молекуляр массаси 365 гр га тенг; -ок рангли (шаффоф), аччиқ таъмли кристалсимон модда; оптик фаол солиштирма бурувчанлиги $[\alpha]_D^{20} -3,3$; -этил спирт, ацетон, диоксан ва пирдинда –эрийди; -қиздирилганда сув, хлороформ, дихлорэтан ва концентранган кислоталарда –эриши аниқланди ва бу кўрсаткичлар адабиётдагилари билан бир хил эканлиги аниқланди.

Адабиётларда ўсимликдан лагохилинни ажратиб олиш жараёнида лагохилин ажратиб олингандан кейин қоладиган қолдиқ (маточник) таркибини ўрганиш тўғрисидаги маълумотлар жуда кам. Шунинг учун ҳам маданийлаштирилган лагохилус ўсимлигидан дихлорэтан билан экстракция

қилиш натижасида лагохилинни ажратиб олингандан кейинги дихлорэтанли маточник таркибида ҳам дитерпеноид бирикмалар бор йўқлигини аниқлаш мақсадида қолдикни хроматографик усулда ўрганиш ишлари олиб борилди.

Хулоса.

1. Лагохилус ўсимлигинида лагохилин миқдорини ўрганилди ва унинг таркибидан техник лагохилинн, техник лагохилинндан тоза лагохилинни ажратиб олинди.
2. Ажратиб олинган лагохилиннинг физик-кимёвий константалари ИҚ ва УБ спектрлари таҳлил қилинганда унинг тузилиши тасдиқланди.
3. Лагохилин дитерпеноидининг кимёси ва лагохилин дитерпеноидининг ҳосилалари ва уларнинг хусусиятлари ўрганилди.
4. Лагохилин ва унинг ҳосилаларининг гемостатик фаоллиги, лагохилин ва унинг ҳосилалари асосида олинган дори воситалари, уларнинг қўлланилиши ўрганилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Соколов С. Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия). – Москва : Недра, 1987. – С. 245-247.
2. Акопов И. Э., Ибрагимов И. И. О новом кровоостанавливающем средстве из дикорастущего лагохилуса // Фармакология и токсикология. – 1951. - № 6. – С. 39-40.
3. Акопов И. Э., Ибрагимов И. И. О кровоостанавливающем действии препаратов лагохилуса // Воен. Мед. Журнал. – 1950. - № 9. С. 23-25.
4. Акопов И. Э. Кровоостанавливающие растения. 2-е изд. перераб. и доп. – Ташкент : Медицина, 1981. – 296 с.
5. Абрамов М. М., Япарова С. А., Икрамов М. И. Сравнительная химическая характеристика дикорастущего и культурного лагохилуса опьяняющего // Узб. биол. журнал. – 1958. - № 6. – С. 55-60.
6. Лазурьевский Г. В., Садыков А. С. Итоги ориентировочного обследования растений Средней Азии на содержание алколоидов // Труды Среднеазиатского гос. ун-та. 1945. Вып. 2. Кн. I. С. 10-13.
7. Красная книга СССР. Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды животных и растений. – Москва, Лесная промышл. 1984. – 480 с.
8. Красная книга Узбекской ССР. Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды животных и растений. – Ташкент, Фан. 1984. Т.2., 150 с.
9. Абрамов М. М., Лазурьевский Г. В. Исследование алколоидов из *Lagochilus nedrians* // Докл. АН УзССР. – 1948. - № 10. – С. 7-10.
10. Абрамов М. М. О лагохилине из растения *Lagochilus nedrians* // Труды Узбекского гос. ун-та. 1955. № 56. С. 41-43.

- 11.Абрамов М. М. К вопросу химии лагохилина // Докл. АН УзССР. – 1958. - № 3. – С. 41-44.
- 12.Пулатова Т. П. Фармакогностическое изучение некоторых видов лагохилуса : Автореф. дис. канд. фарм. наук. – Тарту, 1961. – 26 с.
- 13.Пулатова Т. П., Хазанович Р. Л. К вопросу об алкалоидности некоторых видов лагохилуса и о природе лагохилина // Аптечное дела. – 1962. – Т. II. - № 6. – С. 29-32.
- 14.Проскурина Н. Ф., Уткин Л. М. О стахидрине в растении лагохилус // Медицинская промышленность СССР. – 1960. - № 9. – С. 30-31.
- 15.Абрамов М. М. О динамике накопление лагохилина в *Lagochilusinebrians* // Докл. АН. Уз.ССР. – 1954. - № 10. – С. 25-28.
- 16.Икрамов М. И. Род лагохилус Средней Азии. – Ташкент: Фан, 1976. – 183 с.
- 17.Абрамов М. М., Япарова С. А. Получение основного действующего начала из лагохилуса опьяняющего // Журнал прикл. химии. – 1963. – Т. 36. - № 11. – С. 2554-2556.
18. Абрамов М. М.. К вопросу выделения лагохилина // Журнал прикл. химии. – 1957. – Т. 30. Вып. 4. – С. 653-654.
- 19.А. С. 99459 СССР. Способ получения лагохилина // Абрамов М. М. Оpubл. в Б. И., 1954, № 12.
- 20.Чижов О. С., Кессених А. В., Яковлев И. П., Золоторев Б. М., Петухов В. А. Структура лагохилина // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1970. - № 9. – С. 1983-1991.
- 21.Чижов О. С., Рябокобылко Ю. С. Кессених А. В. Спектры ЯМР лагохилина.//Изв. АН. СССР. Сер. Хим. 1979. № 7. – с 1603-1606.
- 22.Воронцова Л. Г., Чижов О. С., Тарпонольский Б. А., Андрианов В. И. АН СССР. Сер. хим. – 1975. - № 2. – С. 338-343.
- 23.Enzell С. R., Ryhage R. Mass spectometric studies of diterpenes. 1. Carbodicyclic diterpenes // Arkiv for Kemi. – v. 23. – P. 367-399.

24. Narayanan C. R., Venkatasubramanian H. K. Stereochemical studies by PMR Spectroscopy—III. Axial and equatorial acids // *Tetrahedron Lett.*—1965.—№41.—P. 3639-3646.
25. Gafner G., Kruger G. S., Rivett D. E. A. X-Ray Crystallographic Determination of the structure of a Grindelane Diterpenoid from *Lasiocorys capensis* // *Chem. Commun.* — 1974. - № 7. — P. 249-251.
26. Yu. Ifotova, K.M. Beketov, S. A. Talipov and B. T. Ibragimov. *Polish. J. Chem.* 71, 1997. z. 1037-1044.
27. Изотова Л. Ю, Талипов С. А, Ибрагимов Б. Т, Бекбулатова Б, Исламов Р, Зайнутдинов У, Н. Спектры ЯМР ^{13}C 2, 3, 14- тризамещенных $\text{C}^{4,7}$ -6-кетостероидов и родственных соединений. // *ХПС.* 2000. № 2. с. 142-144.
28. У. Н. Зайнутдинов, С. А. Талипов, Ф. Г. Камаев, Б. Т. Ибрагимов и др. Структура 18-норгидроксиметилен - 3-о-3'; 3-о-18'-дилагохирзина - продукта дегидрирования лагохилина. // *ХПС.* № 3. 1999. с. 342-347.
29. А. С. 611328 СССР. Способ получения лагохилина // Зайнутдинов У. Н., Леус Д. Г., Ташмухамедов М. С., Асланов Х. А., Садыков А. С.
30. А. С. 1349042 СССР. Способ получения лагохилина // Сарсенбаева Г. М., Журинов М. Ж., Терентьева М. М., Асланов Х. А., Данильчук Д. Н., Зайнутдинов У. Н. и Исламов Р.
31. Мавланкулова З. И. Зайнутдинов У. Н., Асланов Х. А., 3,18-О-изопропилиденлагохилин и *Lagochilus pubescens* // *Хим. природн. соедин.* — 1976. - № 1. — С. 113-114.
32. Мавланкулова З. И, Зайнутдинов У. Н, Камаев Ф. Г, Асланов Х. А. Ацетиллагохилины из *Lagochilus pubescens* и их исследование методом ПМР спектроскопии. // *ХПС.*-1978. №1. —с82-87.
33. Мавланкулова З. И, Димчук Я. С, Пулатова Т. Н. Фитометрическое изучение *Lagochilus proscotjascovii* // *Хим. природн. соедин.* —1989.-№ 6. с. 849-850....

34. Мавланкулова З. И., Зайнутдинов У. Н., Мухамедханова С. И., Леонтьев В. Б., Асланов Х. А. Реакция ацетилирования лагохилина // Хим. природн. соедин. – 1980. - № I. С. 46-49.
35. А. С. 1293990 СССР. Способ получения лагохирзина // Исламов Р., Зайнутдинов У. Н., Асланов Х. А., Садыков А. С., Данильчук Д. Н., Янковский Б. А., Захаров В. П.
36. Казанцева Д.С, Абдурахманов.Т.Р. К фармакологий лагосола в сравнений дициноном. \\Докл. АН. Уз.ССР.1983.№5.с.33-34.
37. Зайнутдинов У. Н., Исламов Р., Шарипова Ш. Т., Асланов Х. А. Синтез некоторых производных лагохилина. // Синтез и реакционная способность органических соединений. Сб. науч. трудов. Ташкентского гос. ун-та. – Ташкент, 1983. С. 63-66.
38. 1498017 СССР. Производные трициклического дитерпениода проявляющее кровоостанавливающую активность // Зайнутдинов У. Н., Нурматова М. П., Асланов Х. А., Садыков А. С., Абдурахманов Т. Р. и Насыров С. Х.
39. Абдурахманов Т. Р. Гемостатические свойства веществ, выделенных из растений рода зайцегуб (лагохилус), произрастающих в республиках Средней Азии : Дис. д-ра мед. наук. – М., 1988. – 302 с.
40. Абдурахманов Т. Р., Мухтаров А. А., Косимов Р. А. Действие препаратов А₃, А₄ и А₅ – производных лагохилина на показатели тромбоэластограммы собак // Актуальные проблемы внутренней медицины, профилактика и реабилитация вольных в условиях первичного звена здравоохранения: Тез. докл. республ. пленума научно-терапевт. общества. – Андижан, 1984. С. 227-228.
41. Методические рекомендации по оценке аллергенных свойств фармакологических средств-Москва, 1988
42. Белинский М.А. Методы количественного анализа в биологии М., 1963 г.
43. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования М., 1975.

44. Балуда В.П. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980.
45. Инструкция по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств. Ташкент – 2000 г.
46. Гацура В.В. в кн: Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ, М., 1974.
47. Патент №2198177 РФ. Гликопептид глицирризиновой кислоты с S-бензил-L-цистеином, проявляющий анти-ВИЧ активность /Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Плясунова О.А., Покровский А.Г., Толстикова Г.А. Заявлено 30.03.01. Оpubл. 10.02.03, Б.И. №4.
48. Патент №2203285 РФ. Сапонин глицирретовой кислоты, обладающий противоязвенной активностью /Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р., Балтина Л.А., Васильева Н.Г., Исмагилова А.Ф., Базекин Г.В., Галин Ф.З., Толстикова Г.А. Заявлено 30.03.01. Оpubл. 27.04.03, Б.И. №12.
49. Патент №2238944 РФ. Дигликопептид глицирризиновой кислоты с метиловым эфиром L-валина, стимулирующий первичный иммунный ответ /Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Басченко Н.Ж., Насыров Х.М., Фридман С.М., Толстикова Г.А. Заявлено 19.05.03. Оpubл. 27.10.04, Б.И. №30.
50. Заявка №204112141/15. Способ получения глицирризиновой кислоты /Михайлова Л.Р., Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Габбасов Т.М., Данилов В.Т., Толстикова Г.А. Положит. решение от 06.12.2005.