

Мундарижа

Кириш.....	2
1. БОБ. АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ.	
1.1. Глицирризин кислотаси, уни ҳосилалари ва уларнинг хусусиятлари	7
1.2. Глицирризин кислотаси ва ҳосилаларининг биологик фаоллиги..	14
1.3. Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар ҳақида асосий Маълумотлар	19
2 БОБ. ТАДҚИҚОТДА ҚЎЛЛАНИЛГАН МЕТОДИКАНИНГ ТАВСИФИ.	
2.1. Глицирризин кислотасини ажратиб олиш усуллари.....	39
2.2. Глицирризин кислотасининг миқдорий таҳлил усуллари.	71
2.3. Глицирризин кислотаси тузилиши ва айрим физик-кимёвий хусусиятлари.....	73
3 БОБ. ТАЖРИБА ҚИСМИ.	
3.1. Техник глицирризин кислотасини олиш.	82
3.2 Тоза глицирризин кислотасини олиш.	83
3.3. Глицирризин кислотаси билан морфолинни синтези.....	87
3.4. Глицирризин кислотаси билан салицил кислотасини синтези.	92
Хулоса.	99

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ КИМЁ - ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 615.322

Тилавов Ҳусан Шомуродович

Глицирризин кислотаси ва унинг ҳосилаларини олиш усулини
яратиш

Диссертация

Магистр академик даражаси учун

5A320402 - Органик моддалар кимёвий технологияси (нозик
органик моддалар кимёвий технологияси)

Илмий раҳбар:

доц. Эргашева Д.А.

ТОШКЕНТ - 2016

Шартли қисқартмалар

- 1.ГК - глицирризин кислота**
- 2.ТГК - техник глицирризин кислота**
- 3.СК - салицил кислота**
- 4.АСК - ацетилсалицил кислота**
- 5.ПСК - пропионилсалицил кислота**
- 6.БСК - бутирилсалицил кислота**
- 7.ГКМАТ - глицирризини кислота моноаммонийли тузи**
- 8.НЯҚ – ностероид яллиғланишга қарши препаратлар**
- 9.ЦОГ - цилооксигеназа**
- 10.ALT - аланинтрасаминаза**
- 11.AST - аспартаттрасаминаза**
- 12.ИФН - интерферон**
- 13.ФМЛФ - формил метионин лейцин фенилаланин**
- 14.ПГ – простагландинлар**
- 15.ОИТС - одам иммунитети танқислиги синдроми**
- 16.СФМ - сирт фаол моддалар**
- 17.ЯМР - ядро магнит резанонси.**

КИРИШ

Ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштиришни чуқурлаштириш ва тармоқлараро саноат кооперациясини кенгайтириш иқтисодий ўсиш ва иқтисодиётни таркибий жиҳатдан ўзгартиришнинг энг муҳим манбаи ва омилидир.

Бугунги кунда дунёда рўй бераётган воқеалар мавжуд маҳаллий хомашё базаси асосида импорт ўрнини босадиган маҳсулотлар ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш мамлакатимизнинг иқтисодий мустақиллигини таъминлай олишини яққол кўрсатиб турубди.

Маҳаллийлаштириш дастурларини амалга ошириш борасида тўплаган тажрибамиз бизнинг ташқи омилларга боғлиқлигимизни камайтириш, ички талабни шакллантириш ва бозорларимизни заърур истеъмол товарлари ҳамда бутловчи маҳсулотлар билан тўлдириш, ташкил этилган ишлаб чиқариш қувватларининг тўлиқ фаолият кўрсатишини таъминлаш, валюта ресурсларини тежаш ва улардан оқилона фойдаланиш, аҳоли бандлигини таъминлаш бўйича муҳим роль ўйнашини амалда тасдиқламоқда.

Саноат ишлаб чиқаришида маҳаллийлаштирилган маҳсулотлар ҳажмининг жадал ўсиб бораётгани бунинг амалий тасдиғидир. 2005 йилда маҳаллийлаштирилган маҳсулотлар 9,2 фоизни ташкил этган бўлса, 2014 йилда бу кўрсаткич қарийб 20 фоизга етди.

Мамлакатимизда ишга солинмаган яна кўплаб резерв ва имкониятлар мавжудлигига биргина шу мисол асосида ишонч ҳосил қилиш мумкин.

Бу ўринда гап, аввола, дастлабки хомашёни ва яримтайёр маҳсулотларни янада чуқур қайта ишлаш технологияларини жорий этиш, бунинг учун нефть-газ, нефть-кимё ва кимё, енгил саноат ва электротехника тармоқларида янги комплекс ва корхоналар ташкил этиш, шунингдек, жаҳон ва минтақа бозорларида, ички бозоримизда

харидоргир бўлган тайёр тўқимачилик, чарм-пойабзал, озиқ-овқат, фармацевтика саноати, электроника ва маиший электр техника маҳсулотлари, маиший кимё товарлари, қурилиш ва пардозлаш материаллари ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш ҳақида бормоқда.

2000 йилдан буён мамлакатимизда импорт ўрнини босадиган маҳсулотлар ишлаб чиқариш ҳажми 220 бабробардан зиёд ошгани ҳам маҳаллийлаштириш ва импорт ўрнини босишга қаратилган ишларимизнинг қандай катта самара бераётганини кўрсатади.

Ҳозирги пайтда маҳаллийлаштирилган корхоналар нафақат ички бозорни тўлдирмоқда, балки улар экспорт бозорига ҳам чиқмоқда. 2014 йилда умумий қиймати 1 миллиард доллардан ортиқ ҳажмда 550 турдаги маҳаллийлаштирилган маҳсулот экспорт қилинди.

Жадал ва мутоносиб иқтисодий ўсиш, чуқур таркибий ўзгаришларни амалга ошириш ва иқтисодиётни диверсификация қилишда фаол ва аниқ йўналтирилган инвестиция сиёсати юритиш энг муҳим омил ҳисобланади.

Ўзбекистонда амалга оширилаётган инвестиция сиёсатининг ўзига хос хусусияти маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлашни таъминлайдиган, юқори технологияларга асосланган янги ишлаб чиқаришларни ташкил этишга қаратилган инвестиция лойиҳаларига устувор аҳамият берилаётганида намоён бўлмоқда [1].

Мавзунинг долзарблиги. Ҳозирги замон фармацевтика саноатининг ривожланиши ва халқ фаровонлигини ошириш, шу билан бирга табиий дори танқислигини инобатга олган ҳолда республикамызда турли хил янгидан-янги дори моддалари пайдо бўла бошлади. Шунга қарамай тиббиётда яллиғланиш, балғам кўчирувчи дори воситаларига бўлган талаблар кўпайди. Айниқса бу касалликни даволашда маҳаллий хом ашёлардан оқилона фойдаланиш, бозор иқтисодиётининг муҳим талабларидан ҳисобланади.

Маълумки, ностероид яллиғланишга препаратлар тиббиётда яллиғланиш, ўткир ва сурункали оғриқлар билан кечувчи турли патологик ҳолатларда ҳамда юрак, қон-томир тизимлари турли касалликлари, тромботик бузилишлар олдини олиш каби хусусиятлари туфайли бугунги кунда бошқа синфларга тааллуқли бўлган препаратлардан афзал туради.

Ҳозирда комплекс бирикмалар кимё соҳасининг ривожланиши натижасида сувда эримайдиган ёки кам эрийдиган препаратларни сувда эрувчан шаклга ўтказиш, даволаш самарасини сақлаган ҳолда дозасини камайтириш ҳамда терапевтик таъсирини узайтириш, захарлилиги ва салбий хусусиятларини йўқотиш учун уларнинг сувда эрувчан моддалар билан супермолекуляр комплекслари олинмоқда. Модификатор сифатида сувда эрийдигин полимерлар билан бир қаторда солюбилизациялаш хусусиятига эга бўлган қуйимолекуляр физиологик фаол табиий моддалар қўлланилмоқда.

Шундай табиий бирикмалардан бири Ўзбекистон ҳудудида кенг тарқалган ширинмия ўсимлиги глицирризин кислотаси (*Glycyrrhiza glabra*) илдизидан ажратиб олинadиган 18 β- H glisirrizin кислотаси (ГК) ва унинг ҳосилалари бўлиб, улар ошқозон-ичак яраларини, дерматит, нейродерматит, псориаз, бронхиал астма, шамоллаш ва бошқа касалликларни даволашда қўлланилади. Агар ГК ва унинг ҳосилаларини организмда эндоген интерферонни индукциялаш, ўзида бошқа моддаларни солюбилизация қила олиш хусусиятига ҳамда яллиғланиш, ошқозон-ичак яраси, аллергия ва вирусга қарши юқори фаолликка эга эканини ҳисобга олинса, янги комплекслар келажакда юқори самарали, қўшимча салбий таъсири бўлмаган дори препаратларини яратилишига асос бўлиши мумкин.

Бу борада Ўзбекистон фанлар академиясининг Биорганик кимё илмий текшириш институтининг лабораторияси билан ҳамкорликда илмий тадқиқот ишлари олиб борилиб, бунда маълум йўналишда таъсир

этадиган биологик фаол моддалар ишлаб чиқариш мақсадида қулай тоза ҳолда осон ажратиб олинадиган табиий бирикмаларни модификация қилишга йўллангандир. Айрим ҳолларда модификацияланган табиий бирикмалар биологик фаоллиги, зарарсиз хусусиятлари, арзон бир вақтда бир неча касалликларни даволаш жиҳатидан натив моддалардан устун туради.

Тиббиётда глицирризин кислотаси ва унинг бошқа моддалар билан бирикмалари яллиғланишга, йўталга ва балғам кўчирувчи дори воситаси, изониазид эса туберкулёз касаллигига қарши ишлатиладиган дори воситаси ҳисобланади. Бу дори воситаларини бирга ишлатиш эса, уларнинг фаоллигини ошириши ва изониазиднинг ножуя таъсирларини камайтириши мумкин. Ана шу хусусиятларни инобатга олиб, глицирризин кислотаси асосида юқори биологик фаол хусусиятга эга бўлган ва амалиётда қўлланаётган дори воситалари билан бириктирилган ҳолда, эффектив ва зарарсиз доривор воситалар ишлаб чиқариш ҳозирги кунда йитарли даражада истиқболга эга.

Тадқиқотнинг объекти: Глицирризин кислотаси, морфолин ва салицил кислотаси.

Тадқиқот предмети: : Глицирризин кислотаси, морфолин ва салицил кислотасини ҳосилаларини олинишини тадқиқ қилиш усуллариини ўрганиш, олинган моддаларнинг таҳлили ва хоссаларини аниқлаш.

Тадқиқот ишининг мақсади. Глицирризин кислотаси ва унинг ҳосилалари асосида янги модда олиш ва олинган моддаларнинг хоссаларини ўрганиш. Олинган моддаларнинг сифатини назорат қилиш ва физик тадқиқот усуллари билан аниқлаш.

Тадқиқот ишининг вазифаси. Глицирризин кислотаси билан салицил кислотаси ва морфолиннинг ўзаро таъсир реакциясини ва олинган моддаларнинг хоссаларини ўрганиш. Олинган моддаларнинг тузилишини физик тадқиқот усуллари билан аниқлаш.

Глицирризин кислотаси билан салицил кислотаси ва морфолиннинг ўзаро таъсир реакциясини ва олинган моддаларнинг хоссаларини ўрганиш. Олинган моддаларнинг тузилишини физик тадқиқот усуллари билан аниқлаш.

Илмий янгилиги: Глицирризин кислота билан тузилиши мантиқан ўзгариб боровчи қатор моддалар, морфолин, салицил, билан турли нисбатдаги комплекс бирикмалари синтези устида систематик тадқиқотлар ўтказилди.

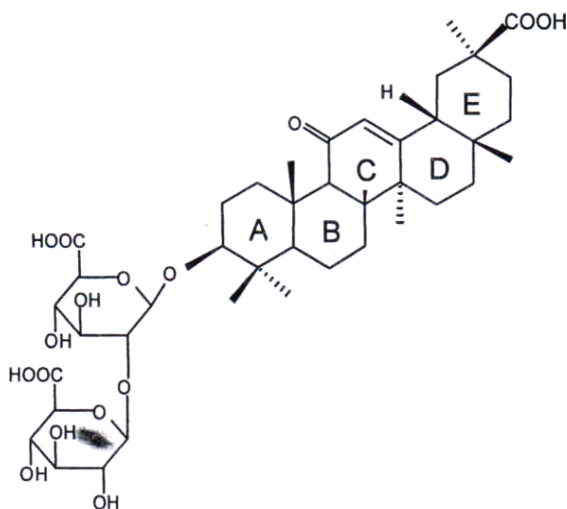
Глицирризин кислота ҳосилалари касалликларни даволашда хориждан келтирилаётган бир қатор дори воситалари ўрнини босувчи маҳаллий хом-ашё асосида яратилган юқори самарали дори воситаси бўлиши мумкинлиги тахмин қилинди.

1 БОБ. АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ

1.1. Глицирризин кислотаси, уни ҳосилалари ва уларнинг хусусиятлари

Эрамиздан 2800 йил аввал Тибет табобатида ширинмия илдизидан фойдаланилган ва у ҳозирги кунгача ўз аҳамиятини йўқотмаган. Ўрта аср шарқ табобатида ширинмия илдизи дамламаси билан даволашда эришилган натижалар Абу Али Ибн Сино томонидан умумлаштирилган [2]. Шунинг ҳам таъкидлаб ўтиш жоизки, бугунги кунда ширинмия илдизи, экстракти ва унинг таркибидаги биологик фаол моддалар кўплаб дори препаратлари ва доривор ўсимлик йиғмалари таркибига киритилган. Ширинмия илдизи экстракти таркибидаги асосий биологик фаол моддалардан бири ГК ҳисобланади.[3].

ГК ва унинг ҳосилалари тиббиётда кенг қўлланилади. Масалан, ГК нинг моноаммонийли тузи асосида яратилган таблетка дори воситаси бронхиал астма, дерматит, экземаларни даволашда ишлатилади ва у «Глицирам» савдо белгиси остида ишлаб чиқарилади [4].



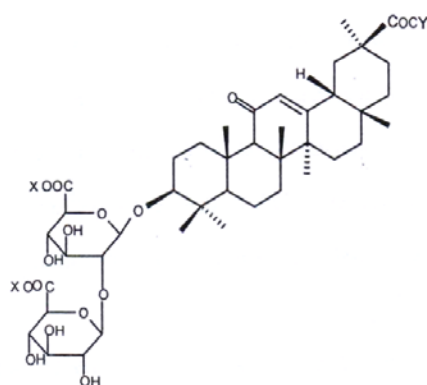
Глицирризин кислотаси

Глициррат кислотаси сукцинатининг динатрийли нордон тузи ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак ярасини даволашда муваффақиятли кўлланилмоқда . Сурункали гепатитни даволашда ГК нинг аминокислоталар билан комплексларини вена қон томири орқали инъекция қилинганда яхши натижалар олинган [5] .

ГК ширинмия ўсимлигининг 10 дан ортиқ турида учрайди ва улардан яланғоч ширинмия (*Glycyrrhiza glabra* L.), Урал ширинмияси (*Glycyrrhiza uralensis* Fish) ва Коржинский ширинмияси (*Glycyrrhiza Korshinski* G.) кўпроқ ўрганилган. ГК нинг миқдори ширинмия илдизиди 22% гача етиши мумкин ва у ширин-тахир таъм берувчи калий-кальций-магний аралаш тузлари ҳолида учрайди [6].

Ширинмия илдизи таркибидан ГК ни ажратиб олиш бўйича тадқиқотлар бир неча ўн йиллар давомида ўтказилиб, такомиллаштирилиб келинмоқда. Кўплаб тадқиқотлар ГКМАТ олишга бағишланган. ГКМАТ ни ширинмия илдизидан, ширинмия илдизи куюқ ҳамда куруқ экстрактларидан олиш усуллари ишлаб чиқилган . ГКМАТ олишни кенг тарқалган усулларида бири экстракт таркибидаги ГК ни минерал кислоталар таъсирида чўктириб, қуритилган чўкмани ацетон билан экстракция қилиш ва концентрланган аммиак билан қайта чўктириш йўли орқали ажратиб олишга асосланган [7].

ГК ацетондаги эритмасига ишқорий металлларнинг спиртли эритмаларини таъсир эттириб, ГК нинг уч алмашган тузлари олинади ва муз сирка кислотаси таъсир эттирилиб унинг бир асосли тузлари ҳосил қилинади [8].



Бунда:

- 1) $X = 2Li^+$; $Y = K^+$
- 2) $X = 2K^+$; $Y = Na^+$
- 3) $X_1Y = H^+$; $X = NH_4OH$
- 4) $XY = Al(Oi-C_3H_7)_2$

Шунингдек, ГК си тузларининг биологик фаоллигини ўрганиш мақсадида, унинг Li, Na, K, Cu, Zn, Pb, Mg, Mn, Co ва бошқа биоген металллар билан тузлари, қўш тузлари ҳамда нордон тузлари олинган [9,].

Анъанавий кислотали усулдан ташқари, ширинмия илдизи таркибидаги ГК сини 1% ли сувли аммиак билан экстракция қилиб, уни 90% ли этил спиртидан қайта чўктириш йўли билан, унинг учаммонийли тузини олиш усули таклиф этилган [10]. ГК ва ГКМАТ ни ширинмия илдизининг сувли ва куюқ экстрактларидан ажратиб олишнинг яна бир усули ионалмашиниш хроматографиясидир. Бу усул билан юқори унум (90-92%) ва тозаликдаги (92-95%) ГК ва ГКМАТ ажратиб олинган ҳамда технологик схемалари ишлаб чиқилган. Ширинмия илдизини суперкритик шароитда, юқори босимда 50 кг/см² суёқ СО₂, метанол ва органик амин (2:1 ёки 3:1 нисбатда) билан экстракция қилинганда маҳсулот унуми ва тозалик даражаси ортиши ҳамда ажратиш босқичлари камайиши таъкидланган [11] ГК молекуласининг кимёвий тузилишини икки қисмга бўлиш мумкин: углевод қисми ва тритерпен агликони. ГК нинг тритерпен агликони - глициррет кислотасини кимёвий тузилишини ўрганишга Ружичка, Джерасси ва Битонлар [12] катта ҳисса қўшишган. Литгоэ ва Триппет ГК нинг метилланган ҳосилалари гидролизи маҳсулотларининг оптик бурилиш хусусиятига қараб, молекуланинг дисахарид қисмидаги глюкоурон кислоталари ўзаро (3-, агликон билан эса α- конфигурацияда боғланган эканлигини кўрсатилган. Шуларга асосланиб, ГК учун 3-О-(2'-О-β-D-глюкуронопиранозил)-α-D-глюкуронопираназад 3β-гидрокси-11- оксо-12-ен-18β-Н, 20β-олеан-30 кислота структураси таклиф этилган. ГК структурасини ¹Н- ва ¹³С-ЯМР спектроскопияси ёрдамида ўрганилганда глюкоурон кислотанинг агликон билан боғлаган гликозид боғи β-конфигурацияга эга эканлиги аниқланган ва бугунги кунда 3β-гидрокси-11 -оксо-12-ен-18β-Н, 20β-олеан-30 кислотанинг 3-О-(2'-О-β-D-глюкуроно-пиранозил)-β-D-глюкуронопиранозидига мос келувчи структура тўғри ҳисобланади [13].

Гликозид структурасини сақлаб қолган ҳолда ГК нинг карбоксил ва гидроксил гуруҳлари бўйича турли хил эфирлари олинган . Биринчи марта Brieskorn C.H. ва Sax H. томонидан ГК нинг учметил ҳамда пента-О-ацетат ҳосилалари олинган . ГК қатор мураккаб эфирларини (учметил, учбутил, учбензил, учаллил) гликозидга ДМСО да КОН иштирокида тегишли алкилгалогенидларни мўл миқдорида таъсир эттириб олиш йўли таклиф этилган. Одатда пента-О-ацилатлар синтезини, ГК ёки унинг учметил эфирига тегишли кислота хлорангидридларини 50-80°C таъсир эттириб амалга оширилган [14].

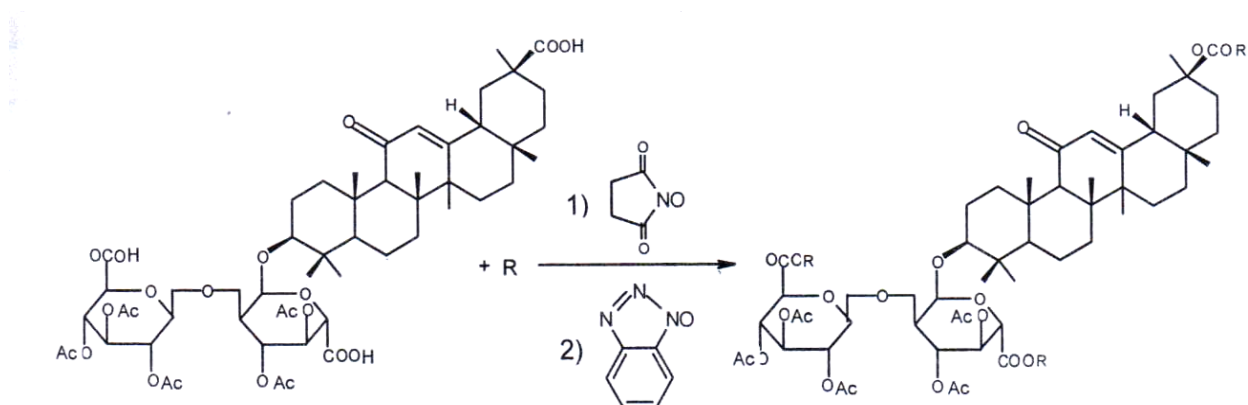
Юқори гепатопротекторлик ва яллигланишга қарши фаолликка эга бўлган ГК нинг пента-О-никотинатини синтези технологик усули ишлаб чиқилган. Бу усул ГК тузларига трибутиламин муҳитида никотин кислотаси хлорангидридини 70-80°C да таъсир эттириб олишга асосланган [15].

ГК ҳосилалари орасида янги синф бирикмалар - тритерпен глико пептидлар алоҳида ўрин тутди ва бу гликопептидлар синтезини замонавий ва классик усуллардан фойдаланиб амалга оширилган. Бунда икки типдаги гликопептидлар: фақат қанд қисмидаги карбоксил гуруҳлар ҳамда гидрофоб агликон қисмидаги ва углевод қисмидаги карбоксил гуруҳларни аминокислота эфирлари шунингдек, дипептидларнинг амина гуруҳлари билан конденсация қилинган [16].

Хлорангидридли усулда иккинчи типдаги гликопептидлар синтези амалга оширилган. Бунда ГК-О-пентацетатининг учхлорангидридига мўлроқ миқдорда аминокислоталарнинг метил ёки этил эфирлари хлоргидратларини хона ҳароратида триэтиламин иштирокида метиленхлорид эритувчисида таъсир эттириб олинган. Реакция унуми 35-60% ташкил этган [17].

Фаоллиги оширилган эфирлар усулида углевод гидроксиллари ҳимояланмаган ГК ни оптик тоза аминокислоталар ва дипептидларининг алкил (метил-, этил-, н-пропил- н-бутил-) эфирлари гидрохлоридларини

гидроксисукцинимид (1) ёрдамида конденсация қилиш йўли орқали ГК си гликопептидлари олинган.



Бунда R = Met(OMe); Leu(OMe); Ala(OMe); Glu(OMe); Glu-Leu(OMe); Glu-Asp(OMe); L-Phe(OMe); L-Val(OMe); L-iLeu(OMe)

1-схема. ГК гликопептидлари ҳосилалари синтези

Эритувчи сифатида ТГФ ёхуд диоксанга оз миқдорда триэтиламин ёки N- метилморфолин қўшиб фойдаланилган. Аминокислота ва дипептид метил эфирлари гликопептидларининг унуми 60-75% ни ташкил этган . Этил, н-пропил, н-бутил ва учламчи бутил эфирлари гликопептидлари унуми нисбатан кам бўлган (32-60%) [18].

Бундан ташқари муаллифлар, реакцияда N-гидроксибензотриазол (2) қўлланилганда гликопептидларни юқори унум билан олиш мумкинлигини таъкидлашган. ГК гликопептидлари ОИТС-вирусларига қарши фаоллик намоён этиши аниқланган . Гидрофоб (тритерпен) ва гидрофил (углевод) қисмдан иборат 18β-Н-ГК ажойиб физж-кимёвий хоссалар - сирт фаоллик ва гел ҳосил қилиш хоссаларини намоён қилади [19].

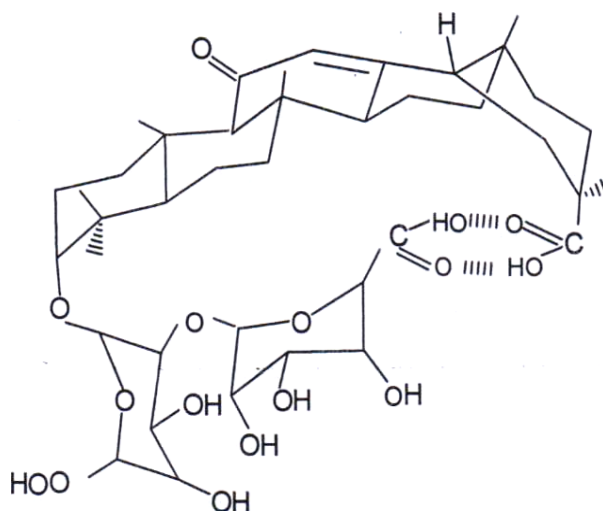
18β-Н-ГК ва тузларининг солубилизирлаш фаоллиги муҳим аҳамиятга эга. Сувда деярли эримайдиган гидрокортизон, преднизолон, урацил, нистатин каби дори воситалари 18β-Н-ГК нинг моноаммонийли тузи иштирокида сувли эритмага ўтади. ГК тузларининг сувли эритмалари учун мицелла ҳосил қилишнинг критик концентрациялари аниқланган ва у

аммонийли ҳамда калийли тузлари учун кичик қийматга эга экани кўрсатилган. Мицелла ҳосил бўлиши эритмада солубилизация жараёнининг ҳал қилувчи омили ҳисобланади. МҚК ўзида турли микдордаги сирт фаол моддалар (СФМ) тутган эритмаларнинг ҳажм ёки сирт хоссаларини ўлчаш йўли билан аниқланади[20].

Изланишлар натижасида мицелла ҳосил қилишнинг бошлангич нуқтаси ГКМАТ учун $2,125 \cdot 10^{-3}$ моль/л (0,2%) концентрацияли эритмада бошланиши кўрсатилган. ^{13}C -ЯМР ва сканирловчи электрон микроскопия ёрдамида $18\alpha\text{-H}$ ва $18\beta\text{-H-ГК}$ бир хил сирт фаолликга эга экани, лекин стереоизомерлар гель ҳосил қилиш хусусияти бўйича бир-биридан фарқ қилиши аниқланди. Масалан, $18\beta\text{-H-ГК}$ хатто 0,1% дан кичик концентрацияда ва $\text{pH} < 4,5$ бўлганда ҳам барқарор гель ҳосил қилади. $18\beta\text{-H-ГК}$ нинг концентрланган (92%) эритмаси $50\text{-}60^\circ\text{C}$ да гель ҳосил қилиши қайтмас жараёндир. Аксинча, $18\alpha\text{-H-ГК}$ гель ҳосил қилиш хусусиятига эга эмас. Шунингдек, карбоксил гуруҳлари ҳимояланган $18\beta\text{-H-ГК}$ ҳосилаларининг сувли эритмалари ҳам гель ҳосил қилмайди [21].

$18\beta\text{-H-ГК}$ нинг гель ҳосил қилишдек ажойиб хусусияти, унинг кимёвий Тузилиши билан боғлиқдир. ^{13}C -ЯМР усули билан ГК нинг мицелляр ҳолатда циклик конформацияга эга бўлиши мумкинлиги кўрсатилган. Бу ҳолатда циклик конформация турғунлиги агликон қисми ва глюкурон қисмидаги карбоксил гуруҳларнинг ўзаро ички молекуляр таъсири ҳисобига бўлади, деб тахмин қилинган [22].

1-расмда кўрсатилганидек, ҳалқа ичидаги бўшлиқ «меҳмон-мезбон» курунишидаги комплекс ҳосил бўлиши учун қулайдир, аммо $18\alpha\text{-H-ГК}$ молекуласи стерик омиллар туфайли шундай ассоциат ҳосил қилиш хусусиятига эга эмас [23].



1-Расм 18β-Н ГК нинг тахминий циклик конформацияси.

Лекин, математик моделлаш натижаларига кўра, 18β-Н ГК ҳам циклик ассоциат ҳосил қилмаслиги назарий жиҳатдан кўрсатилди ("2.2.4.-2.2.5.").

ГК водород боғлар ҳисобига «меҳмон-мезбон» кўринишидаги клатрат ҳосил қилади ва бунда «мезбон» сифатида ГК, «меҳмон» сифатида эса дори воситаси иштирок этади. ГК нинг кўш бирикма ҳосил қилиш хусусияти, унинг тиббиётда қўлланиладиган бир қатор дори препаратлари билан комплексларини олиш, молекуляр капсуллаш самараси ҳисобига уларнинг фаоллигини ошириш ва даволаш индексини кенгайтириш мақсадида қўлланилган [24].

РФ ФА Урал бўлими Бошқирдистон илмий маркази Кимё институти ходимлари томонидан 18β-Н-ГК нинг ностероид яллиғланишга қарши препаратлар билан комплекс бирикмалари олинган. Бу препаратлар АСК, бутадион, ортофен, бруфен, индомегацинлар бўлиб, улар иммунодепрессив хусусияти, сувда кам эрувчанлик, ошқозон ичак йўлига ульцероген таъсир каби қўшимча салбий таъсирга эга бўлган дори воситаларидир. Синтез қилинган бирикмалар юқорида келтирилган салбий таъсирлардан холи эканлиги таъкидланган [25].

1.2. Глицирризин кислотаси ва ҳосилаларининг биологик фаоллиги

Республикаимизнинг шўрҳок ҳудудларида ёввойи ҳолда ўсувчи ва қисман маданийлангтирилган ширинмия ўсимлик таркибидаги асосий биологик фаол модда ГК нинг тузилиши, физик-кимёвий хоссалари яхши ўрганилган, бир қатор биологик фаол ҳосилалари синтез қилинган ва тиббий амалиётда кенг қўлланиб келинмоқда[26].

Ширинмия ўсимлиги, ГК, унинг ҳосилалари ва ГК нинг дори препаратлари билан олинган супрамолекуляр комплексларининг физик-кимёвий ҳамда биологик фаоллигига бағишланган кўплаб мақолалар ва бир қатор монографиялар чоп этилган. ГК ва унинг ҳосилалари яллиғланишга, вирусга (шу жумладан ОИТС вирусига), аллергияга, онкологик касалликларга, умумий захарланишга қарши ҳамда иммунотроп ва гепатопротектор фаолликларга эга эканлиги таъкидланган. Масалан, ГКМАТ ошқозон-ичак ярасини даволашда ҳамда куйган терининг регенерация жараёнини тезлаштиришда самарали таъсирга эга экани маълум [27].

Ширинмия илдизи наркотик боғлиқликга эга кишиларнинг ўпкасидаги турли патологик касалликларни профилактикасида самарали эканлиги кўрсатилган .

ГК ва унинг ҳосилалари стероид гормонларнинг метаболизмига таъсир этади. ГК тутган препаратларни юқори дозаларда, сурункали қабул қилинганда организмда сув-туз алмашинувига, хужайра ичида Na^+ кўпайиши ва K^+ микдорини камайишига, қон босими ошишига сабабчи бўлади. Бу ГК, глициррет кислотаси ва стероид гормонларнинг структурасидаги ўхшашлик билан боғлиқ [28].

Ошқозон яраси, аллергия ва яллиғланишга қарши фаоллиги. ГК нинг ошқозон яраси ва яллиғланишга қарши юқори фаоллик намоён қилишига асосий сабаб, унинг агликон қисми худди кортизонга ўхшаш таъсир қилишидир. ГК яллиғланишнинг формальдегидли, гистаминли, брадекининли ва каррагенинли моделларида текширилганда гидрокортизонга

тенг фаолликни намоён этган . Шунингдек, аллергия касалликлар ривожда иштирок этувчи ацетилхолин, гистамин ва бошқа бирикмаларга ГК ҳамда глициррет кислотаси антогонист экани, уни қатор аллергия касалликларни даволашдаги (аллергия дерматит, экзема, бронхиял астма) самарадорлигини таъминлайди [29].

ГК таъсирида буйрак усти қобиғи экзоген гормонлари фаоллашиб, хужайра мембранасида фосфолипаза A_2 фаоллигини пасайиши ва унинг натижасида глутаминтрансминаза фаоллиги ортиши аниқланган . ГК ва унинг ҳосилалари арахидон кислотаси метаболизмида E_2 ПГ ни ҳосил бўлишини фаоллашган макрофаглар таъсирида ингибирлайди. ГК нинг яллиғланишга қарши фаоллиги унинг яллиғланиш медиаторига таъсири билан боғлиқ [30].

ГК нинг моноаммонийли, монокалий-дилитий, мононатрий-дикалий, учизопропил алюминийли тузлари яллиғланишга қарши юқори фаолликка эга бўлиб, 100мг/кг дозадаги "Ортофен" нинг самарадорлигига тенг [31].

ГК ни кимёвий модификация қилиш орқали унинг яллиғланишга қарши юқори фаолликка эга бўлган ҳосилалари олинган. ГК нинг мураккаб эфирлари, жумладан, ГК пента-О-никотинати, пента-О-цинномати, пента-О-салицилати ва уч-о-ацетатлари икки марта кам миқдорда ГК га тенг яллиғланишга қарши фаолликни намоён қилган. ГК пента-О-никотинати "Ниглизин" препарати субстанцияси бўлиб, у антиэкссудатив таъсирга эга ва яллиғланишнинг пролефратив босқичини тўхтатади. Унинг яллиғланишга қарши фаоллиги "Бутадион" ва "Гидрокортизон" дан устун ва "Преднизолон" га тенг. "Ниглизин" яллиғланишга қарши стероид препаратларга нисбатан кам заҳарли бўлиб, буйрак усти қобиғини стимуллайди [32].

ГК ҳосилалари орасида унинг амидлари, гликопептидлари ва уреидлари яллиғланишга қарши юқори фаолликка эга бўлиб, яллиғланишнинг айрим моделларида "Бутадион", "Преднизолон" ва "Ортофен" препаратларга нисбатан юқори самара кўрсатади. Юқорида келтирилган препаратлардан фарқли равишда, ГК амидлари кам заҳарли ёки

заҳарли таъсирга эга бўлмаган синфга мансублиги (LD_{50} 5000-8000мг/кг) алоҳида аҳамиятга эга.

Мочевинанинг турли ҳосилалари ва ГК асосида олинган бирикмалар, кўп ҳолларда ГК га нисбатан яллиғланишга қарши юқорироқ фаолликга эга, лекин мочевина ҳосиласида ўринбосар радикалининг узайиши пролефратив таъсирнинг камайишига олиб келади. ГК нинг ҳимояланган гликопептидлари ҳам яллиғланишнинг турли моделларида юқорида санаб ўтилган бирикмаларга ўхшаш биологик фаолликни намоён қилади [33].

ГК ва НЯҚП лар (АСК, Ортофен, Индометацин, Бутадион ва бошқалар) Асосида олинган комплекс бирикмаларнинг яллиғланишга қарш фаоллигини ўрганишга бағишланган ишларда қизиқарли маълумотлар келтирилган. Масалан, комплекс бирикмалар препаратларнинг ўзига нисбатан бир неча бор кичик дозаларда яллиғланишга қарши фаолликни намоён қилиб, уларнинг терапевтик таъсири кенглиги (LD_{50}/ED_{50}) НЯҚП лардан 3-11 марта юқори эканлиги кузатилган . Оғриқ қолдириш самараси бўйича комплекслар НЯҚП лардан 2-4 марта кучли бўлиб, кўшимча салбий таъсири эса 2-14 мартага камайган . Эътиборлиги шундаки, комплекс бирикмалар НЯҚП ларда бўлмаган янги хусусиятларни намоён этган, яъни у-интерферон индукциясини кучайтирган. Бу эса ГК си НЯҚП ларни яллиғланиш ўчоғига аниқ етказилишини таъминлаб, уларнинг специфик ва носпецифик яллиғланишга қарши фаоллигини кучайтиради, деб тахмин қилиш имконини беради [34].

ГК ва ҳосилаларининг гепатопротектор ҳамда заҳарланишга қарши фаоллиги. Халқ табобатида, хусусан, Хитой ва Тибет табиблари томонидан ширинмия илдизи экстракти ёки қайнатмаси қадимдан кўзиқорин заҳарини нейтраллаш ва овқатдан заҳарланишни даволашда фойдаланилган. Ҳозирда ширинмия илдизининг бундай таъсирини унинг таркибида икки молекула глюкоурон кислотаси қолдиғи тутган ГК мавжудлиги билан тушунтирилади. Кислотанинг ҳимояловчи таъсири жигарда ишлаб чиқарилувчи глюкоурон

кислотасининг захарланишга қарши фаоллигидан уч марта юқори эканлиги аниқланган [35].

Ҳозирги кунда ГК ни нафақат овқатланиш, балки дори истеъмоли ёки бошқа ҳолларда юзага келувчи захарланшца, шамоллаш ва юқумли касалликлар таъсирида юзага келган интоксикация ҳолларида ҳам қўллаш тавсия этилмоқда . Шунинг учун қўрғошин тузлари билан захарланганда даволовчи восита сифатида ГК нинг калийли тузидан, кадмий хлорид ва ацетальдегиднинг хужайрага нисбатан захарли таъсирини кесишда, сичқонларга вена орқали юборилганда уларни қарахт ҳолга келтириб бир соат ичида нобуд этувчи липополисахаридлар таъсиридан ҳимоялашда ГК сидан фойдаланилади. Стрихнин, никотин, кофеин ва сулема каби моддаларнинг катта миқдори билан захарланган ҳайвонларга ГК ёки унинг тиамин билан ҳосил қилган комплексидан маълум миқдорда (30-100 мг/кг) бериш орқали улар ҳаётини сақлаб қолишга эришилган. ГК нинг пантенол ва цистеин билан 1:1 нисбатдаги комплекс бирикмаларини ҳам гистамин, никотин ва сулема таъсирида захарланишга нисбатан антидот сифатида қўллаш тавсия этилади . ГК нинг 2-тиоурацил, 6-амино-2-тиоурацил, 4-амино-2-тиоурацил, 6-метил- 2-тиоурацил, 5-окси-6-метилурацил ва 5-аминоурациллар билан олинган комплекс бирикмалари натрий нитрит таъсирини кесувчи цистаминга нисбатан 2,6-17,4 марта кучли антидот эканлиги кўрсатилган [36].

Ширинмия илдизи дамламасини қабул қилиш касалланган жигарнинг биокимёвий таҳили кўрсаткичларини тикланиши аниқланган . ГК in vitro шароитида кучли гепатопротектор фаолликка эга: аллилформиат, линол кислотаси, галактозамин ва углерод (IV) хлорид каби токсинлар тўғридан-тўғри ҳайвонларга таъсир эттирилганда, ҳайвон жигари гепатоцитларини зарарланишдан ҳимоя қилгани кўрсатилган. ГК нинг метионин билан комплексини қўллаш ҳайвонларда сурункали гепатит ривожини тўхтатиши аниқланган [37]. Муаллифлар профилактик мақсадда экспериментал ҳайвонларга ГК юборилганда D-галактозамин, липополисахарицлар ва

конкавалин А таъсирида чақирилган гепатитнинг тўхташи ҳамда қон зардоби ва плазмасидаги аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST) ферментларининг ингибирланишни таъкидлашган. ГК нинг гепатопротектор таъсир механизми лактатцегигрогеназининг ингибирланиши, зардобдаги трансаминаза ва аминотрансфераза ферментлари ҳамца жигарда ёғ пероксидлари миқдорини камайиши билан боғлиқ [38].

Гепатопротектор таъсирини структурага боғлиқлигини ўрганиш мақсадида ГК нинг моделлаштирилган гликозидлари синтези амалга оширилган. ALT ва AST ферментларининг фаоллигини баҳолаш орқали ўтказилган тажрибаларца ГК молекуласи қанц қисмидаги сўнгги D-глюкурон кислотаси қолдиғининг алмаштирилиши ёки дисахарид қисмида D-глюкурон кислотаси бўлмаслиги цитопротектив таъсирнинг йўқолишини кўрсатган . Муаллифлар гепатитнинг турли шакллариини даволашда истиқболли гепатопротектор сифатида ГК-О-пентаникотинати таклиф этиб, унинг фаоллиги "Карсил" ҳамда "Силибор" каби препаратларга тенглигини, айрим ҳолларда эса бирмунча устун эканлигини таъкидлашган [39].

Иммун системасига таъсири. ГК кичик миқдорда иммуностимулятор сифатида, катга миқдорларда эса (6,5 г/кг гача) иммуносупрессор фаолликни намоён қилади . Унинг таъсирида одам лимфоцитлар културасида антитана, сичқон қораталоғидан ажратилган хужайра културасида эса Т- ва В-лимфоцитлар ишлаб чиқарилишини стимулланиши, макрофагларнинг фагоцитози ва лизоцим фаоллиги ҳамда антитаналар титрининг ошиши кўрсатилган [40].

ГК нинг муҳим хусусиятларидан яна бири, инсон моноцит хужайралари ва қорин бўшлиғи лимфоцитлари - макрофаглар културасида у-интерферон ҳосил бўлишини стимуллашидир. Унинг бу хусусияти, инфекцияга қарши истиқболли носпецифик иммуностимулятор сифатида қараш имконини беради. ГК ва левомецетиннинг комплекс бирикмаси сичқонларга юборилганда (25-100мг/кг), уларнинг стафилаккок ва бошқа

инфекцияларга сезгирлиги ортиши ҳамда сичқонлар талоғидаги антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар кўпайишини стимуллаши аниқланган [41].

ГКМАТ нинг сульгин, сульфадемизин, анальгин ва бошқа препаратлар асосида олинган комплекс бирикмаларининг интерферон индукция қилиш самарадорлиги ГКМАТ га нисбатан 2-5 марта кучайиши кузатилган .

ГК ва глициррет кислоталари γ-нурлари таъсир эттирилган сичқонларда ҳужайра иммунитети тикланишида самарали эканлиги ва ГК ни радиация таъсир эттирилган сичқонлар қорин бўшлиғига (5мг/кг) юборилганда талок ва тимуснинг тикланишини стимуллаши ва шу органларда ДНК биосинтезини ривожлантириши аниқланган [42].

1.3. Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар ҳақида асосий маълумотлар

Маълумки, тиббий амалиётда турли яллиғланиш касалликларини даволашда стероид препаратлари билан бир қаторда НЯҚП лар ҳам кенг ишлатилади. Улар яллиғланиш касалликлари, ўткир ва сурункали оғриқлар билан кечувчи турли патологик ҳолатларда, шунингдек операция олдида ва операциядан кейин оғриқ қолдирувчи сифатида ҳамда айрим қон-томир касалликларнинг профилактикасида қўлланилиши таъкидланган [43].

Бундай препаратларнинг биринчиси ацетилсалицил кислота бўлиб, у илк бор 1898 йилда тиббий амалиётда қўлланилган ва ҳозиргача миллионлаб беморларнинг соғлигини тиклашда ишлатилмоқда. Шу туфайли барча НЯҚП ларнинг самарадорлигини таққослаш учун АСК дан стандарт сифатида фойдаланилади [44].

Узоқ йиллар давомида НЯҚП хавфсиз ва кам заҳарли препаратлар деб ҳисоблаб келинган. Аммо ўтган асрнинг 50-йилларидан бошлаб адабиётларда НЯҚП ни беморларга қўллаш вақтида кузатилган қатор кўшимча салбий таъсирлари ҳақида кўпгина маълумотлар чоп этила бошланди. Ўтказилган ҳар томонлама тадқиқотлар юқоридаги маълумотларни тасдиқлади [45].

АСК нинг тромбоцитлар агрегациясини олдини олиш хусусияти амалиётда кўп учрайдиган тромбоэмболик ҳолатларни профилактика қилишда кенг қўллашга асос бўлди . АСК анальгетик восита сифатида ҳам кенг қўлланилади ва фақат АҚШ нинг ўзида ушбу препаратга йиллик талаб 16000т таблеткани ташкил этади [46].

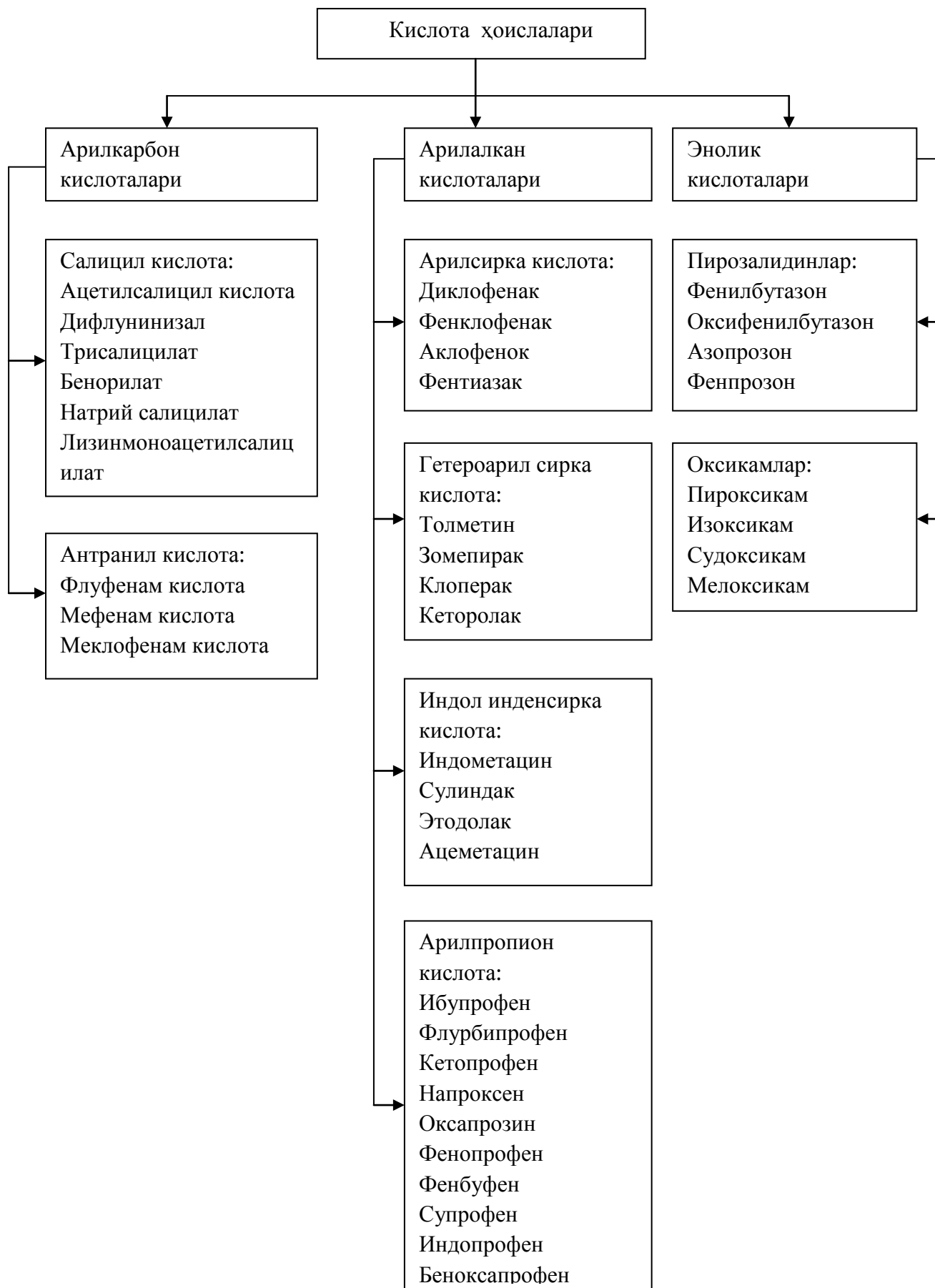
Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, ҳар куни ўттиз миллиондан ортиқ киши ва стационар шароитда даволанаётган беморларнинг 20% НЯҚП қабул қилади [47]. НЯҚП оғриқ қолдириш, иситма тушириш, безгакка қарши, яллиғланиш ривожланишининг олдини олиш каби фаолликларга эга бўлгани туфайли шундай аломатлар билан кечадиган касалликларни даволашда кенг фойдаланилади [48].

Албатта, НЯҚП ларнинг хавфсизлиги беморлар учун ўта муҳимдир, айниқса аёллар ва турли касалликлар билан огриган кекса ёшдаги беморлар уларни бошқа синф дорилар билан бирга қўллаши натижасида НЯҚП ларнинг қўшимча салбий таъсирлари ошиш эҳтимоллиги янада катта [49].

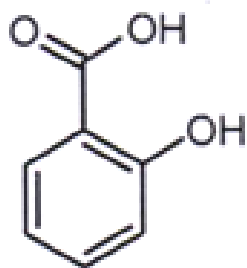
Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар синфланиши. Сўнгги ўн йилларда НЯҚП сафи кўплаб янги дори воситалари билан бойисада, юқори самарали, қўшимча салбий таъсири бўлмаган янги дори воситаларини яратиш устида турли изланишлар олиб борилмоқца . Ҳозирда тиббиётда қўлланилаётган 50 дан ортиқ НЯҚП кимёвий тузилиши, функционал гуруҳлари ва таъсир этувчи модда миқдориغا қараб қуйидаги учта асосий гуруҳга синфланган:

1) кислота ҳосилалари бўлган НЯҚП; 2) карбоксил гуруҳи тутмаган НЯҚП лар ва 3) аралаш НЯҚП лар. Кислота ҳосилалари бўлган НЯҚП. Гуруҳлар ичида кенг қамровли НЯҚП лар кислота ҳосилалари бўлиб, уларни ўз навбатида уч поғонага бўлиш мумкин.

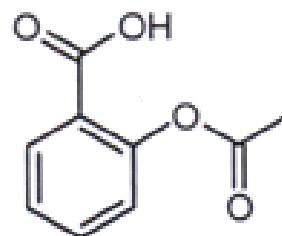
2-Схема. Кислота ҳосилалари бўлган НЯҚП



Кислота гуруҳи тутган НЯҚП ларнинг биринчи погонасига арилкарбон кислоталари ҳосилалари киради. Салицил кислотаси ҳосилалари шу гуруҳдаги кенг қўлланиладиган дори воситаларидан биридир.



Салицил кислота



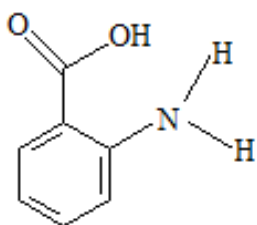
Ацетилсалицил кислота

1763 йилда Лондон қироллик жамияти журнали Стоуннинг «Безгакни даволашда тол пўстлогининг муваффақиятли қўлланилиши» тўғрисидаги мақоласини чоп этган . Француз фармацевти Леру 1829 йилда биринчи бор тол пўстлоғи экстрактидан салицилин гликозидини ажратиб олган ва кейинроқ Италияда салицилин гликозидидан тоза ҳолда салицил кислотаси ажратилган. Герланд ва Герцард 1852-1853 йилларда синтетик йўл билан салицил кислотаси ва ацетилсалицил кислотасини синтез қилишган. Орадан 40 йил ўтиб немис кимёгари Гофман ацетилсалицил кислотасининг жуда содда синтези усулини таклиф қилди [51].

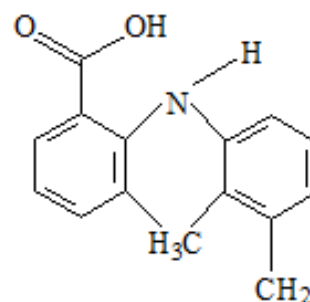
АСК ревматоид артрит, шунингдек, ювенил артритини даволашда қўлланиладиган препаратлардан бири ҳисобланади. Сўнгги йилларда ревматологияга бағишланган қўлланмаларда берилган тавсияларга мувофиқ, ревматоидли артритда яллиғланишни даволашни айнан АСК дан бошлаш керак. Лекин АСК нинг яллиғланишга қарши самарадорлиги юқори дозаларни қабул қилгандагина намоён бўлишини эътиборга олинса, у кўпгина беморларга салбий таъсир қилиши мумкин . НЯҚП лар кичик дозада қўлланилганда ҳам ошқозон-ичак йўли шиллиқ қаватини жароҳатлаши,

эрозия ва ошқозон яраланишига олиб келиши ҳамда ички қон кетишига сабаб бўлиши мумкин [52].

Адабиётларда АСК қабул қилган айрим беморларда препаратнинг гастротоксикликка мослашуви ҳақида маълумотлар бор, аммо бу жараённинг механизми тўлиқ ўрганилмаган . Микрокапсулалаш услубида олинган ва ичакда эрувчи қобик билан қопланган АСК таблеткаларининг гастротоксик хусусияти сезиларли даражада ўзгармаслиги аниқланган [53].



Антраил кислотаси

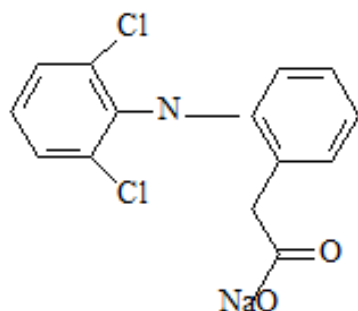


Мефенам кислотаси

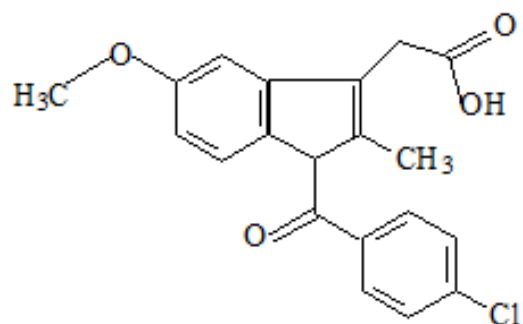
Антранил кислотаси ҳосилаларининг яллиғланишга қарши фаоллиги, салицил кислотаси ҳосилаларига нисбатан бир мунча сустроқ бўлиб, улар кўпроқ қисқа муддатли даволаш жараёнларида оғриқ қолдирувчи ва антипиретиклар сифатида қўлланилади [54].

1-схемада кўрсатилган иккинчи поғона, арилалкан кислоталари гуруҳига арилсирка, гетероарилсирка, индол, инденсирка ҳамда арилпропион кислоталари киради. Сирка кислота ҳосилалари ичида натрий диклофенак, кеторолак ва индометацин, пропион кислотаси ҳосилалари ичида эса ибупрофен тиббиётда кенг қўлланиладиган препаратлардан ҳисобланади [55]. Ушбу препаратлар кимёвий тузилиши жиҳатидан бир-бирига ўхшаш бўлишига қарамай, улар яллиғланишга қарши ва оғриқ қолдириш таъсири самараси жиҳатдан бир-биридан фарқланади. Масалан, натрий диклофенак ва индометацин ибупрофенга нисбатан яллиғланишга қарши кучли таъсирга эга, кеторолак эса НЯҚП синфдаги энг кучли оғриқ қолдирувчи препаратлардан биридир. Мушак орқали юборилган 30 мг кеторолакнинг оғриқ қолдириш таъсир кучи 12 мг морфин таъсирига мос келса-да, морфин каби препаратга

кўникиш ҳосил қилмайди, аммо кеторолак қўлланилганда ошқозон-ичак йўлига салбий таъсир қилиши эҳтимоли мавжуд [56].



Натрий диклофенак



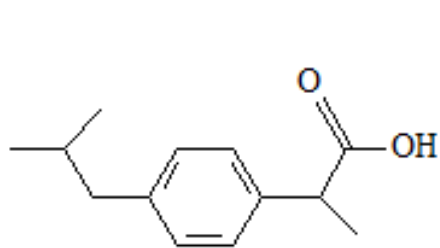
Индометацин

Натрий диклофенак индометацин даражасида яллиғланишга қарши фаоллик кўрсатади ва дунёда энг кўп қўлланиладиган НЯҚП ҳисобланади [57].

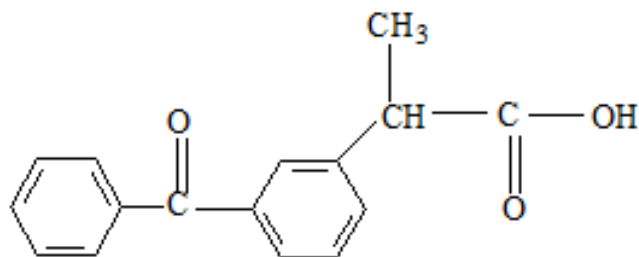
Натрий диклофенак қабул қилинганда бошқа НЯҚП лардан фойдаланилганга нисбатан камроқ қўшимча салбий таъсир кузатилади. Аммо препаратни узоқ муддатли даволаш курсида қўлланилганда, у ошқозон-ичак йўлига ульцероген таъсир қилиши мумкин ва шунинг учун беморлар клиник назоратда бўлиши кераклиги ҳақида маълумотлар мавжуд [58].

Индометацин самарали НЯҚП лардан бири ҳисобланади ва унинг Альцгеймер касаллигида ҳам самарали восита эканлиги ҳақида маълумотлар чоп этилган. Лекин препарат буйракдаги қон оқимини қийинлаштириши боис, у диуретик ва антигипертензив дори воситаларининг таъсирини камайтириши мумкин. Индометацинга хос нохуш таъсирлар- нейротоксик, нефротоксиклик ва аллергия реакциялар бўлиб, унинг гастротоксик хусусияти АСК га нисбатан юқори. Индометацин таъсирида айрим инфекция касалликлар аломатлари сезилмаслиги мумкин, шунинг учун инфекция касалликлар билан оғриган беморларга бу препарат тавсия этилмайди. Юқорида келтирилган камчиликларга қарамай, ҳозирги кунда индометациннинг турли дори шакллари (суртма ва гель) ревматик

касалликларни даволашда самарали воситалардан бири ҳисобланади ва тиббий амалиётда кенг қўлланилмоқда [59].



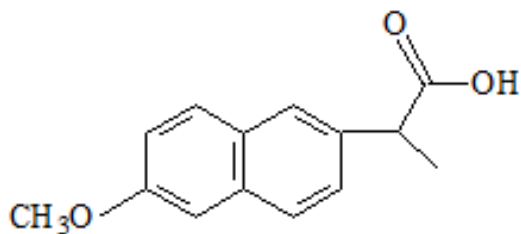
Ибупрофен



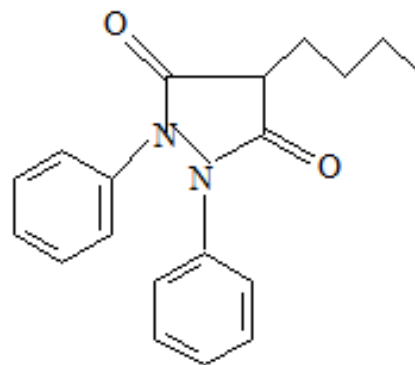
Кетопрофен

Яллиғланишга қарши таъсир кучи бўйича Ибупрофен биринчи гуруҳнинг бошқа препаратларидан кучсиз ва унинг бир кунлик дозаси 1200 мг дан ошганда қоникарли даражада самара беради. Препаратнинг иситма тушириш ва оғриқсизлантириш таъсири унинг яллиғланишга қарши фаоллигидан юқорирак, шунинг учун у ревматоид артрити ва остеоартрознинг енгил шаклларида оғриқ қолдирувчи препарат сифатида қўлланилади [60].

Кетопрофен эса яққол яллиғланишга қарши ва кучли оғриқ қолдирувчи таъсир намоён қилади. Ревматоид артрити ва остеоартроз билан оғриган беморларда ўтказилган клиник текширишлар шуни кўрсатдики, у самарадорлиги бўйича индометацин ва диклофенакдан қолишмайди. Кетопрофен 50-100 мг дозада "парацетамол-кодеин" ёки "аспирин-кодеин" комбинацияларига нисбатан кучли оғриқ қолдириш хусусиятини намоён қилади. Препаратнинг нохуш таъсири асосан ошқозон-ичак йўлининг диспепсик бузилиши кўринишида намоён бўлади ҳамда айрим ҳолатларда буйрак ва жигар функцияларининг бузилиши ҳам кузатилади [61].



Напроксен



Фенилбутазон

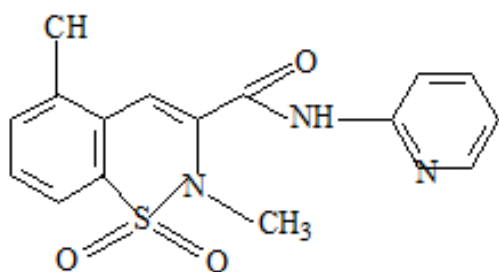
Ушбу гуруҳдаги препаратлардан яна бири напроксендир. Унинг яллиғланишга қарши фаоллиги секин амалга ошса ҳам (юқори самарадорлиги 2-4 хафтадан сўнг намоён бўлади), ибупрофендан кучли ҳисобланади. Напроксен самарали иситма тушириш ва оғриқ қолдириш хусусиятига эга [62].

Учинчи поғонага мансуб оксикамлар, пирозолидиндионлар ва энолик кислота ҳосилалари ҳам юқоридаги бошқа препаратларга ўхшаб бир қатор афзаллик ҳамда камчиликларига эга. Масалан, Фенилбутазон (Бутадион) организмдан сийдик кислотасини ҳайдаш бўйича АСК дан устунроқ.

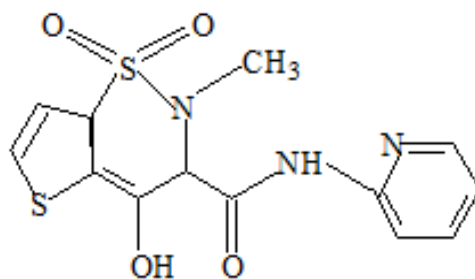
Фенилбутазоннинг кенг қўлланилишини чеклаб қўйган ягона сабаб эса, уни қабул қилган беморларнинг қарийб 45% учрайдиган салбий таъсирлар бўлиб, буларнинг ичида энг хавфлиси иликка депрессив таъсиридир, унинг оқибатида гематотоксик реакциялар, апластик анемия, агранулоцитознинг вужудга келиши ва аксарият ҳолларда беморнинг ўлимига сабаб бўлишидир . Бундан ташқари Фенилбутазон қабул қилинганда у ошқозон-ичак йўли, Марказий нерв системаси ва жигарнинг зарарланишига, организмдан суюқлик чиқиши сустлашуви ҳамда терида турли тошмалар ҳосил бўлишига сабаб бўлиши мумкин [63].

Оксикамлар гуруҳига тегишли Пироксикамни мушак орқали юборилганда тез ва самарали оғриқ қолдирувчи хусусият намоён бўлади, яллиғланишга қарши таъсири 1-2 хафта қабул қилингандан сўнг кучайиши

кузатилади. Бу дори воситасинининг камчилиги, уни узоқ вақт 30 мг ва ундан ортиқ миқдорда қабул қилинганда индометацинга нисбатан кучли гастротоксик таъсиридир, бундан ташқари гематоксик, нефротоксик ва аллергия реакциялар кузатилиши мумкин [64].



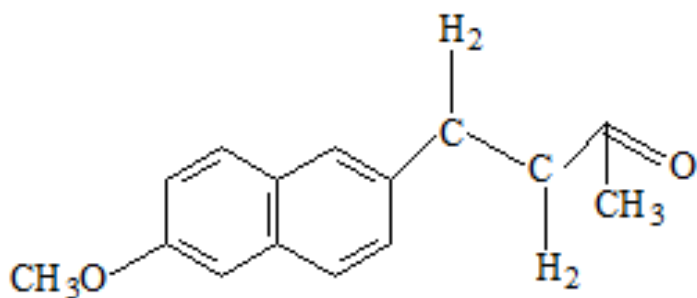
Проксикам



Мелоксикам

Шу гуруҳнинг яна бир вакили - Мелоксикам эса Пироксикамдан фарқли равишда циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) ферментининг селектив ингибитори ҳисобланади. У яллиғланиш жараёнини шаклланишида қатнашувчи простагландинлар (ПГ) ҳосил бўлишини тўхтатади, циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) ферментига кам таъсир этади ва шу билан бирга буйракдаги қон оқимини бошқарувчи, ошқозон ҳимоя шиллиқ пардасини ишлаб чиқувчи ва тромбоцитлар агрегациясида қатнашувчи ПГ лар синтезига деярли таъсир қилмайди. Мелоксикамни ревматоид артрити билан оғриган беморларга қўлланилганда, унинг яллиғланишга қарши фаоллиги Пироксикам ва Натрий диклофенакдан кам эмаслиги, лекин ошқозон-ичак йўли ҳамда буйракда оз даражада қўшимча нохуш реакцияларни чақириши аниқланган [65].

Карбоксил гуруҳи тутмаган НЯҚП лар (2 схема). Буларнинг ичида Набуметон асос хоссасига эга бўлган ягона дори воситасидир, у мелиоксамга ўхшаб ЦОГ-2 ферментини селектив ингибирлайди ва ошқозон-ичак йўли орқали тез сўрилиб, жигарда ярим чиқарилиш даври тахминан 24 соатга тенг бўлган фаол метаболит ҳосил бўлади.



Набуметон

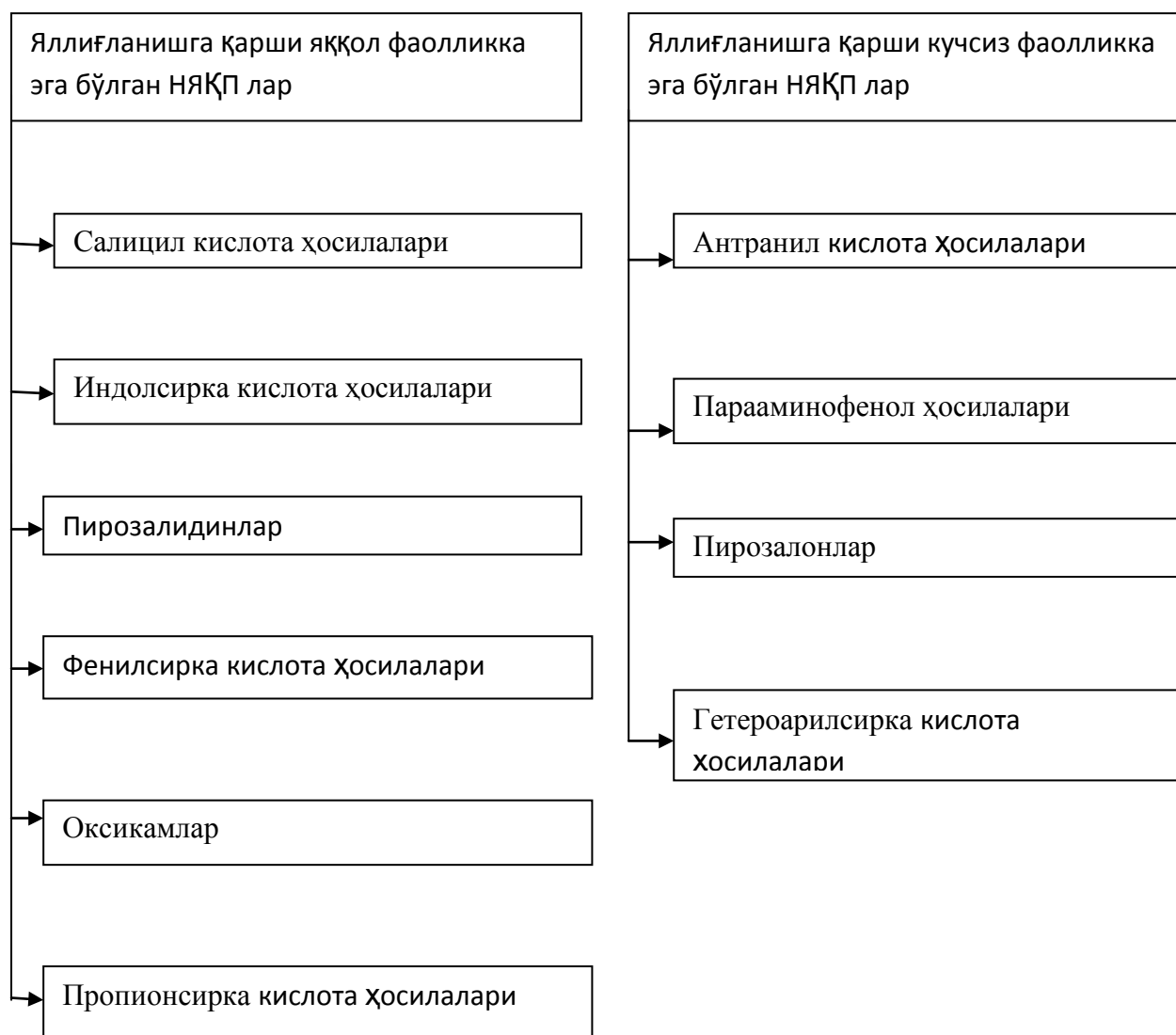
Ушбу синф моддаларининг ошқозон-ичак йўлига салбий таъсир даражаси бошқа НЯҚП ларга нисбатан камроқ кузатилади .



3-схема. Таркибида карбоксил гурухи тутмаган НЯҚП лар.

Сульфонамид ҳосилалари-целекоксиб ва рофекоксиб кислота тузилишига эга бўлмаган замонавий НЯҚП лардир. Улар ЦОГ-2 ферменти-нинг селектив ингибиторлари бўлиб, тромбоцитлар агрегациясига таъсир этмайди ва тромбоксан синтезини тўхтатмайди, оғриқ қолдирувчи ва яллиғланишга қарши яққол таъсирга эга [66]. Аралаш НЯҚП лар (3 схема). Ҳозирги вақтда бир қатор аралаш НЯҚП лар ишлаб чиқарилиб, тиббиётда кенг қўлланилмоқда. Улар таркибида НЯҚП дан ташқари қўшимча дори компонентлари бўлиб, ўзларининг специфик хусусиятлари билан оғриқ қолдириш таъсирини кучайтириши, препаратларнинг салбий таъсирини

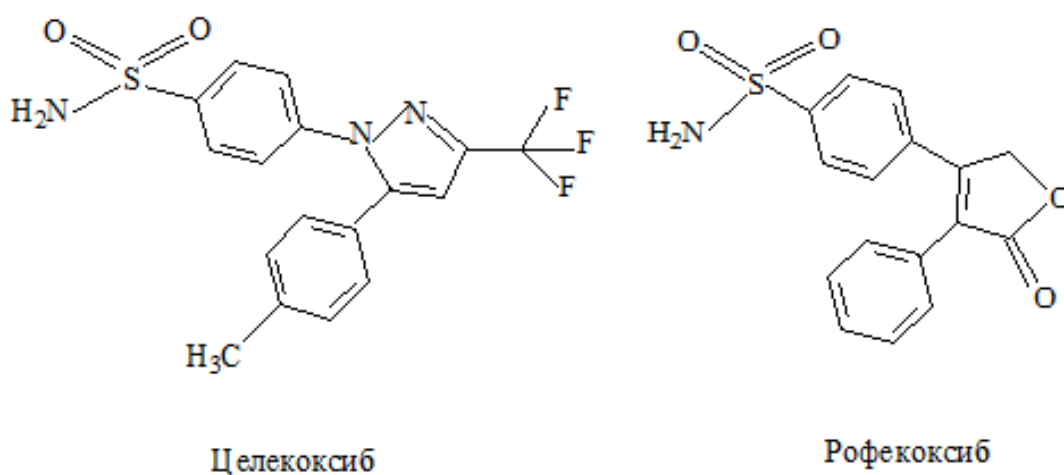
камайтириши ва уларнинг ошқозон-ичак йўлида осон сўрилишини таъминлайди. Аралаш НЯҚП лар таркибига қўшимча моддалар сифатида кофеин, аскорбин кислотаси, лимон кислотаси, натрий бикарбонат ва бошқа моддалар қўшилади [67]. Таркибдаги кофеин бош мия қон томирларининг тонусини меъёрга келтириб, қўлланилган дозада марказий нерв системасини фаоллаштирмай, қон оқимини тезлаштиради, препаратларнинг анальгетик таъсирини кучайтиради, парацетамолнинг сўрилишини яхшилади. Натрий бикарбонат АСК нинг ульцероген таъсирини камайтириб, унинг сўрилишини кучайтиради ва ошқозондаги эркин хлорид кислотани нейтраллайди [68]. Бундан ташқари НЯҚП ларни уларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги бўйича икки гуруҳга ажратиш мумкин



4-схема. НЯҚП ларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги бўйича гуруҳланиши.

Биринчи гуруҳга яллиғланишга қарши юқори фаолликка эга бўлган препаратлар, иккинчи гуруҳга эса яллиғланишга қарши кучсиз фаолликка эга бўлган препаратлар киритилган бўлиб, улар кўпинча «нонаркотик анальгетиклар» ёки «анальгетик-антипиретиклар» деб аталади . Бу препаратлар кимёвий тузилиши яқин бўлишига қарамай, терапевтик самарадорлиги ва салбий таъсири бўйича бир-биридан фарқланади. Индометацин индолсирка кислотасининг ҳосиласи бўлиб, ЦОГ-1га нисбатан яққол селективлик намоён қилиши кўп ҳолларда организмга салбий таъсир этади ва қийин ўзлаштирилади. Шу кимёвий гуруҳга мансуб бўлган Этодолак препарати эса ЦОГ-2 ферментини фаоллигини қисман танлаб таъсир этувчи ингибитори бўлиб, у қадар кучли салбий таъсирга эга эмас [69].

Шунингдек, НЯҚП ларни циклооксигеназа ферменти изомерларини специфик танлаб ингибирлаш даражасига қараб ҳам синфлаш мумкин (1-жадвал). Лекин, кўпгина НЯҚП лар ферментнинг иккала изоформаси (ЦОГ-1 ва ЦОГ-2) фаоллигини ингибирлайди [70].



Ностероид яллиғланишга қарши препаратларни қон плазмасидаги ярим яшаш муддатига кўра шартли равишда қисқа яшовчи (6 соатдан кам) ва узок яшовчи (6 соатдан кўп) гуруҳга ажратиш мумкин [71]. Аммо НЯҚП ларнинг

қон плазмасидаги ярим яшаш даври билан клиник самарадорлиги орасида аниқ боғлиқлик кўринмайди. Қисқа яшовчи препаратлар узоқ вақт давомида яллиғланиш зонасида, масалан, бўғимлар орасида юқори концентрацияда тўпланиши мумкин, шунинг учун кўпгина ҳолларда қисқа яшовчи препаратларни 1-2 маротаба қабул қилиш самарадорлиги уларни кўп маротаба қабул қилгандаги самарадорлик билан баробардир[71].

Бунинг сабабини НЯҚП нинг синовиал суюқлик ва тўқималардаги кинетик параметрлари қон зардобидан сезиларли фарқланиши мумкинлиги ҳамда бу ҳолатда НЯҚП ларнинг ярим яшаш даври синовиал суюқликда кам аҳамият касб этишига ва бу хусусияти билан қон системасидан сезиларли фарқланади. Бунда узоқ яшовчи препаратларнинг синовиал суюқликдаги концентрацияси зардобдаги билан мувозанатда бўлади ва кейин эса, зардобдаги концентрациядан сезиларли даражада ортиб кетиши мумкин. Бу хусусият қисқа яшаш даврига эга НЯҚП ларнинг клиник самарадорлигини узоқ сақланишини изохлаш имконини беради [72].

Ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг таъсир механизми. Барча НЯҚП лар яллиғланишга қарши фаоллиги бўйича глюкокортикоидлардан (ГК) кучсиз. ГЛКлар фосфолипаза A_2 ферментини ингибирлайди, фосфолипидлар метаболизмини ҳамда ПГ лар ва яллиғланишнинг асосий медиатори бўлган лейкотриенлар ҳосил бўлишини тўхтатади [73].

Аммо ГЛКлар қатор қўшимча салбий таъсирлар чақириши мумкин, яъни кальцийни организмдан чиқарилишини тезлаштириши, остеопороз ва регенерация жараёнларини секинлаштириши, қон ивиши, тромб ҳосил бўлиш эҳгамоллигини орттириши, организмни инфекцияларга қарши курашиш қобилятини сусайтириши, шунингдек, узоқ вақт давомида қабул қилинганда, буйрак усти безлари қобилигининг функциясини сусайтириб, бутунлай ишдан чиқариши мумкин. Шунинг учун ГЛК лар фақат аниқ ташҳис

кўйилганда ва касаллик белгилари мавжуд бўлгандагина тайинланиши ҳамда врачлар назоратида амалга оширилиши лозим [74].

Набуметондан ташқари барча НЯҚП лар фармакологик хусусияти, биологик фаоллиги, таъсир механизми бўйича ўхшаш, лекин улар терапевтик ва қўшимча салбий таъсирларининг бор ёки йўқлигига қараб бир-биридан фарқланади. Аксарият НЯҚП лар ошқозон-ичак йўлида яхши адсорбцияланади, қон томирларига тушиб альбумин билан мустахкам боғланади, яллиғланиш марказида тўпланади ва яллиғланмаган тўқимага нисбатан томирларнинг ўтказувчанлигини орттириб, муҳит рН кўрсаткичини пасайтиради [75].

1971 йил J.Vane биринчи бор АСК ва индометацин кичик концентрацияларда ўзининг яллиғланишга қарши, оғриқсизлантириш ва иситма тушириш таъсирини ПГ лар биосинтезида иштирок этувчи ЦОГ ферменти фаоллигини ингибирлаши ҳисобига амалга оширилишини аниқлади [76].

Аслида эса, ҳозирги вақтгача барча синтез қилинган НЯҚП лар *in vitro* шароитида, арахидон кислотаси метаболизмида қатнашувчи ЦОГ ферментини ингибирлайди ва ПГ - эндопероксидсинтетаза комплекси бошқа ферментларнинг фаоллигига (фосфолипаза A_2 , липооксигеназа, изомераза) деярли таъсир қилмайди[77].

Сўнгги йиллардаги изланишлар натижасида ПГ синтезини тартибга солишда НЯҚП ларнинг таъсир механизми тўғрисидаги тушунчаларнинг тўлиқ эмаслиги ва НЯҚП томонидан ингибирланадиган ЦОГ нинг камида иккита изомери мавжуд эканлиги аниқланди. ЦОГ-2 ферментининг кашф қилиниши НЯҚП таъсир механизмига сезиларли даражада аниқлик киритиш имконини берди. Биринчи изофермент - ЦОГ-1 ошқозон-ичак йўли шиллик қавати бутунлигини, тромбоцитлар функциясини ва буйракдаги қон оқимини тартибга солувчи ПГ лар ишлаб чиқарилишини назорат қилади[78].

Иккинчи изофермент - ЦОГ-2 эса нормал шароитда организмда бўлмайди, у яллиғланиш реакцияларини иницирловчи баъзи тўқима

омиллари ҳамда цитокинлар таъсирида ҳосил бўлиб, оғриқ ва яллиғланиш медиаторлари бўлмиш ПГ лар синтезида иштирок этади.

НЯҚП ларнинг ЦОГ ферментларини ингибирлаш фаолликлари нисбати (ЦОГ-1/ЦОГ-2) уларнинг потенциал захарлилиги тўғрисида фикр юритишга асос бўла олади. Бу қиймат қанчалик кичик бўлса, препарат ЦОГ-2 га нисбатан селективлиги юқори ва шу билан бирга захарлик хусусияти кам бўлади. Аммо сўнгги йиллардаги кўплаб клиник изланишлар, ПГ лар синтезининг яққол ингибирланиши билан НЯҚП ларнинг оғриқ қолдириш ва яллиғланишга қарши фаоллиги орасида боғлиқлик йўқлигини кўрсатди [79].

Маълумки, PGE_2 ва PGI_2 ошқозон шиллиқ пардасини ҳимоялайди, бу эса уларнинг ошқозонда хлорид кислота ишлаб чиқарилишини камайтириши ва цитопротектив моддалар синтезини ошириш хусусияти билан боғлиқ. Бундан ташқари ПГ ренин секрециясида ва сув - электролит мувозанатини ушлаб туришда муҳим ўрин тутди. Лекии ПГ синтезининг ингибирланиши, айниқса буйраги хаста беморларда буйрак функциясининг турли хил бузилишларига олиб келиши мумкин [80].

НЯҚП ларнинг фақат кичик дозадаги терапевтик самараси ПГ лар гипотезасига мос келади, лекин катта дозалардаги ҳолат бу механизмни тушунтириб бера олмайди. Масалан, АСК нинг яллиғланишга қарши дозаси ПГ синтезини ингибирлаш учун зарур бўлган дозадан бир неча баробар катта; ЦОГ фаоллигини жуда кучсиз ингибирлайдиган натрий салицилат ва бошқа ацетилланмаган салицилатлар яллиғланишга қарши фаоллиги бўйича ПГ лар синтезининг кучли ингибиторлари фаоллигидан қолишмайди [81].

Ацетилланмаган салицилатларнинг ошқозон-ичак йўлига нисбатан кам захарлилиги, тромбоцитларга таъсири йўқлиги ва АСК нинг салбий таъсирига нисбатан ўта таъсирчан беморларнинг ушбу препаратларни бемалол қабул қилишини айнан шу хусусиятлари белгилайди. Хусусан, АСК ҳамда натрий салицилат бош миянинг латерал қисмига юборилганда, улар яллиғланиш оқибатида ҳосил бўладиган шиш ривожини тўхтатиши аниқланган. Бу ҳолат системали антипростагландин самараси билан боғлиқ

эмас, чунки салицилатлар ва индометациннинг қондаги айнан шу микдори яллиғланишга қарши таъсир кўрсатмаган. Келтирилган маълумотлар шундан далолат берадики, салицилатлар периферик яллиғланиш ривожининг нейроген механизмини тўхтатади. Бу изланишлар натижасида ЦОГ-3 ферменти изоформаси асосан бош мия қобиғи хужайраларида мавжудлиги, у оддий анальгетик парацетамол таъсирида ингибирланиши аниқланган ва унинг таъсир механизми қисман ўрганилган [82].

Адабиётларда келтирилган маълумотларига кўра, салицилатлар хужайрада ўстирилган ЦОГ-1 генининг индуцирланган ИЛ-1 экспрессиясини ингибирлайди. Бундан ташқари, маълум тажриба шароитларида баъзи НЯҚП лар Т-лимфоцитларнинг пролифератив фаоллиги ва ИЛ-2 синтезини кучайтириши хужайра ичидаги кальций микцорининг ошишига, шунингдек, хемотаксис ва нейтрофиллар агрегацияси, лейкоцитлар томонидан гипохлор кислотаси ва супероксидли радикаллар ҳосил бўлиши, фосфолипаза С фаоллиги ва моиоцитлари ИЛ-1 синтезининг ингибирланишига олиб келади [83].

ПГЕ₁ нинг турғун аналоги - мизопростол НЯҚП ларнинг нейтрофилларни фаоллашишини ингибирлаш таъсирини кучайтиради. НЯҚП ларнинг ушбу фармакологик таъсирини аниқловчи молекуляр механизми охиригача ўрганилмаган. Анион липофил молекула бўлган НЯҚП лар биомембрананинг фосфолипидли қўшқаватидан ўтиб, унинг қовушқоқлигини ўзгартиради деб тахмин қилинади. Бу ўз навбатида мембрана оқсиллари ва фосфолипидлар ўзаро таъсирлашувининг бузилишига олиб келади ҳамда яллиғланишнинг дастлабки босқичларида лейкоцитларнинг хужайрадаги фаоллашишининг олдини олади. Бу таъсир гуанозин учфосфатни боғловчи оқсилни (О-оқсил) фаоллаштирувчи сигналлари узатилишини тўхташи ҳисобига амалга ошиши мумкин [84].

Маълумки, О-оқсил анафилотоксин ва хемотоксик пептид-формил-метионин-лейцин-фенилаланин (ФМЛФ) таъсирида лейкоцитлар фаоллашиши жараёнини бошқаришда муҳим ўрин тутади. Бу лигандларни лейкоцитларининг специфик мембрана рецепторлари билан боғланиши улар

конформациясининг ўзгаришига олиб келади. Конформация янгидан қайта тиклангач, сигнал мембрана орқали О-оксилга узатилади ва натижада у хужайра ичидаги гуанозин учфосфатни боғлаб олиш хусусиятига эга бўлади. Бу О-оксил конформацияси ўзгаришига сабаб бўлади ва натижада фосфолипаза А₂, фосфолипаза С ферментларнинг фаоллиги индукцияланишига ҳамда лейкоцитларнинг функционал фаоллигини таъминлаш учун зарур бўлган иккиламчи месенджерлар (диацилглицерол, арахидон кислотаси, инозитол учфосфат) ҳосил бўлишига олиб келади. НЯҚП лар гуанозин учфосфат билан О-оксил боғланишини тўхтатиш хусусиятига эга, бу эса анафилотоксиннинг хемотоксик самаралари йўқ бўлишига, ФМЛФ ва хужайра фаоллашуви бостирилишига олиб келиши тадқиқотларда кўрсатилган. Ўз навбатида, арахидон кислотаси хужайра фаоллашуви вақтида мембрана фосфолипидларидан озод бўлади ва гуанозин учфосфат билан О-оксил боғланишини кучайтиради, яъни НЯҚП таъсирига акс таъсирни беради [85].

Шундай қилиб юқорида келтирилган маълумотлар асосида, НЯҚП ларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги икки мустақил механизмга асосланади деб тахмин қилиш мумкинки:

НЯҚП кичик концентрацияда арахидонат-ЦОГ комплекси билан ўзаро таъсирлашиб, тургун ПГ ҳосил бўлишини олдини олади; юқори концентрацияда эса арахидонатни О-оксил билан ассоциат ҳосил қилишини ингибирлайди ва хужайра фаоллашуви олдини олади [86].

Салицил кислотаси ва АСК терапевтик концентрацияларда Т-лимфоцитлардаги транскрипция омили (NF-kB) фаоллашувини бостириши аниқланган. Маълумки, транскрипциянинг индуцирланувчи омили NF-kB эукариотик хужайралар цитоплазмасида мавжуд бўлиб, у яллиғланишга қарши стимуллаш, бактериал липополисахарид, ИЛ-1, ЎНФ ва бошқалар таъсирида фаоллашади. Бу фаоллаштирувчи сигналлар NF-kB ни цитолазмадан ядрога транслокация бўлишига олиб келади ва бунда NF-kB ДНК билан боғланиб бир қатор генларнинг транскрипциясини бошқаради.

Ҳосил бўлган генларнинг кўпчилиги яллиғланишнинг ривожланишида ва иммун реакцияларида иштирок этувчи молекулалар цитокининлар ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ- β , ФНО- α ва хужайра адгезияси молекулалари синтезини кодлайди [87].

Оғриқсизлантириш хусусияти. Оғриқни даволаш бутун инсоният тарихи давомида тиббиётнинг долзарб ва қийин вазифаларидан бири бўлиб қолмоқда. Адекват бўлмаган оғриқ қолдириш соғайиш даврининг узайишига, даволанишнинг қимматлашуви ва ундан келиб чиқадиган оқибатнинг ёмонлашуви, кардиоваскуляр оқибатларнинг ривожланишига (артериал гиертензия, юрак ритми бузилиши ва бошқалар) олиб келади. Ўткир, сурункали ва қайтарилувчи оғриқ аксарият ҳолларда "ревматик касалликлар" деб аталувчи таянч-ҳаракат аппарати касалликларининг асосий клиник симптоми ҳисобланади. "Ревматик" оғриқлар жуда кенг тарқалган бўлиб, ер юзидаги аҳолининг 30% ида учрайди. Клиник амалиётда оғриқни қолдириш учун дори воситаларининг бир неча синф вакиллари, яъни: оддий анальгетиклар, -ностероид яллиғланишга қарши препаратлар марказий анальгетиклар ҳамда билвосита анальгетик таъсирга эга бўлган кўплаб дори воситаларидан фойдаланилади [88].

НЯҚП лар ўткир ва сурункали оғриқларни даволашда, айниқса таянч-ҳаракат аппарати яллиғланиши ривожланиши билан боғлиқ оғриқларни даволашда асосий ўрин тутди, ва амалиётда кенг равишда самарали фойдаланиб келинаётган дори воситалари қаторига кирази. Деярли барча НЯҚП лар яллиғланишни тўхтатишга керакли концентрациядан паст миқдорда оғриқ қолдириш хусусиятига эга. НЯҚП ларнинг анальгетик самараси кўпчилик ҳолатларда оғриқнинг мушак, бўғимлар ҳамда пайларда кучсиз ва ўртача интенсивликда пайдо бўлган ҳолларида, шунингдек бош ёки тиш оғриганида намоён бўлади. Кучли оғриқларда кўпчилик НЯҚП лар кам самарали бўлиб, оғриқ қолдириш таъсири кучи бўйича морфин гуруҳи препаратларига нисбатан сустдир. Айни вақтда олиб борилган изланишлар

натижасига кўра, НЯҚП ларнинг жуда юқори анальгетик фаоллиги буйрак санчиши ва хирургик амалиётдан кейинги оғриқларда намоён бўлади [89].

Буйракда туз ҳосил бўлиши касаллиги билан оғриган беморларнинг буйрак санчишида НЯҚП ларнинг самарадорлиги унда ПГ-Е2 синтези тўхташи, буйракдаги қон оқими ва сийдик ҳосил бўлишининг камайиши билан боғлиқ. Бу эса буйрак ва сийдик йўлидаги босимни камайишига олиб келади ва узок вақт оғриқсизлантириш самарасини беради. НЯҚП ларнинг наркотик анальгетиклардан афзаллиги шуки, улар нафас олиш марказига таъсир қилмайди, эйфория ва дорига кўникишни чақирмайди, шунингдек, санчикли оғриқларда спазмоген таъсирга эга эмас [90].

Иситма тушириш самараси. НЯҚП лар фақат инфекцион касалликлар натижасида юзага келган тана ҳароратининг кўтарилиши ва безгакда иситма тушириш самарасини намоён қилади. Маълумки кўпгина цитокининлар ИЛ-1 α/β , ИЛ-6, ФНО- α/β ва бошқалар эндоген пироген фаоллигига эга. ИЛ-2 ва ИФН- γ юқорида қайд этилган бир ёки бир неча цитокинлар синтезини кучайтириб, безгакни индуцирлаши мумкин. Безгак, яллиғланишни ривожлантирувчи цитокинлар таъсирида ПГ синтезини индуцирланиши билан боғлиқ бўлгани учун, НЯҚП ларнинг антипиретик самараси унинг антицитокин ва антипростогландин фаоллиги билан белгиланади деб тахмин қилинади. НЯҚП лар нормал тана ҳароратига таъсир қилмайди ва шу билан "гипотермик" воситалардан (хлорпромазин ва бошқа препаратлардан) фарқ қилади [91].

Антиагрегацион самараси. НЯҚП ларнинг, хусусан АСК нинг антиагрегацион самарасини ўрганиш ишлари бир неча ўн йиллар давомида олиб борилган. АСК ва камроқ даражада бошқа НЯҚП лар таъсирида, тромбоцитларнинг турли тромбоген стимуллари бўлган коллаген, норадреналин, арохидонат ва АДФ га агрегацион жавоби сусаяди. Бу АСК нинг томир торайтириш ҳамда тромбоцитлар агрегациясига ёрдам берувчи тромбоксан A_2 синтезини тўхтатиши билан боғлиқ. АСК нинг тромбоксан A_2 синтезига таъсири механизми серин аминокислотаси қолдиқларининг

кайтмас ацетилланиши, тромбосан А₂ синтезида муҳим ўрин тутган ЦОГ ва гидропероксид фаоллигини ингибирланиши билан тавсифланади [92].

Тромбоцитларнинг АСК га сезгирлиги ўрганилиб, АСК ни кунига бир марта 100 мг қабул қилиниши тромбосан В2 нинг (тромбосан А₂ гидролизи маҳсулоти) қон зардобдаги концентрациясини бир соат мобайнида 98% тушириши ва кунига фақат бир марта 30 мг АСК қабул қилинганда тромбосан А₂ синтези самарали камайиши аниқланган. Булар эса қон томир тизимларида тромботик бузилишларни профилактика қилишда АСК дан фойдаланиш учун асос бўла олади . Кўпгина НЯҚП лар, *in vitro* шароитида, тромбоцитлар агрегациясини тўхтатиш хусусиятига эга эканлигига қарамай, клиник текширишлар натижасида стенокардия, миокард инфаркти, миёда қон айланишининг транзитор бузилишлари ва бошқа касалликларда АСК нинг самарали экани кўрсатилганлиги учун тиббий амалиётида АСК антиагрегант сифатида кенг қўлланилмоқда [93].

Антиагрегацион таъсиридан ташқари АСК қон қуюлиш механизмига, қон уюлишишг К витаминга боглиқ омиллар синтезини тўхтатиши, фибринолизни стимуллаш, тромбоцит ва лейкоцитларда арахидон кислотаси метабодазмининг липоксигеназа йўли билан боришини тўхтатади деб таъкидлаш мумкин [94].

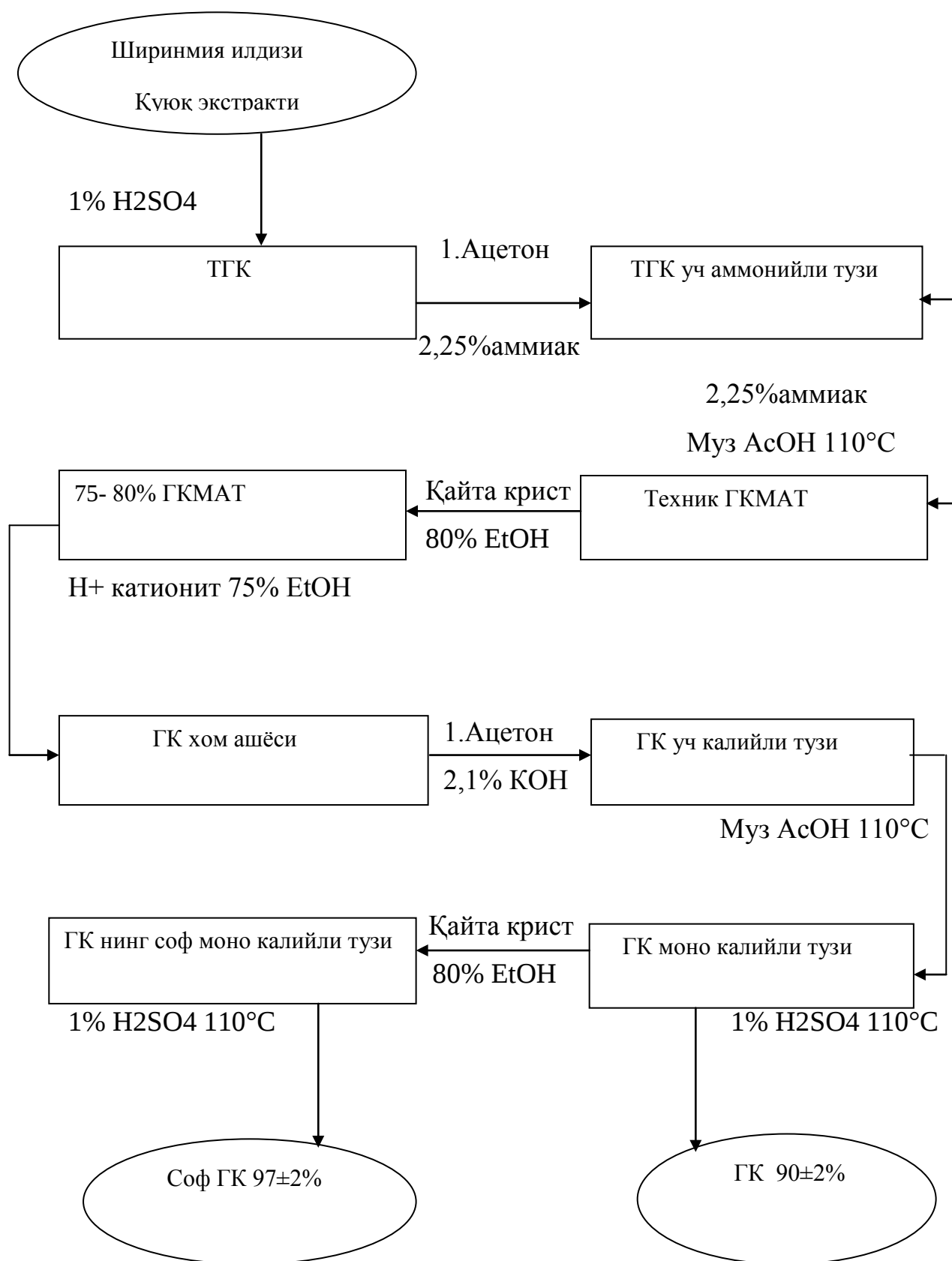
Илмий адабиётда келтирилган юқоридаги маълумотлар асосида шуни айтиш мумкинки, ҳозирда фармацевтика саноати томонидан яллиғланишга қарши 50 дан ортиқ ностероид препаратлар ишлаб чиқарилса-да, бу дори воситалари турли қўшимча салбий таъсирга эга бўлиш билан бирга, улардан бирортаси оғриқ қолдириш ва яллиғланишни даволаш самараси жиҳатидан аспирин ёки парацетамолдан устун эмас. Шунинг учун, аспириннинг салбий таъсирга эга эканлигини эътиборга олиб, жуда кам дозада яллиғланишга нисбатан самарали таъсир этувчи, мавжуд препаратларга нисбатан кам салбий таъсирга эга бўлган дори воситаларини яратиш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан ҳисобланади.

2 БОБ. ТАДҚИҚОТДА ҚЎЛЛАНИЛГАН МЕТОДИКАНИНГ ТАВСИФИ

2.1. Глицирризин кислотасини ажратиб олиш усуллари.

Глицирризин кислотаси уч асосли кислота бўлганлиги сабабли уч алмашилган тузлар ҳосил қилади. Унинг литий, натрий, калий ва амонийли тузлари олинган. Уларни олинишида асосан техник глицирризин кислотанинг ацетон ёки спиртдаги эритмасига металллар гидроксидларнинг ва аммиакнинг спиртли эритмасига таъсир эттирилиб олинади. Ҳосил бўлган тузлар муз сирка кислотасида эритилса, бир алмашилган туз ҳолатига ўтади. Бунда углевод қисмидаги карбоксил гуруҳ туз ҳолатидан кислота ҳолатига ўтади.

ГК ни ажратиб олиш учун ҳозирда хусусий фирмалар томонидан ишлаб чиқарилаётган ширинмия илдизининг қуюқ экстрактидан фойдаланилмоқда. Бунинг учун аввалдан маълум услубдан фойдаланган ҳолда, ширинмия илдизи қуюқ экстрактига H_2SO_4 нинг 1% эритмаси билан ишлов бериб, ТГК ни чўктирдик ва чўкмани нейтрал муҳитга келгунча дистилланган сув билан ювиб, қуритилди. Олинган кўнғир рангли аморф кукун кўринишга эга бўлган ТГК унуми бошлангич ширинмия илдизи қуюқ экстрактига нисбатан 35-40% ташкил этган. ТГК дан соф ҳолда ГК ажратиб олиш чун биз муаллифлар [95] таклиф этган услублардан фойдаланилган.



5-схема. Кристалл ҳолатда соф ГК олиш усули.

Ушбу услубга биноан, аввал ТГК 3 марта ацетон билан экстракция қилинади ва концентирланган аммиак таъсир эттириб, ГК нинг уч аммонийли тузи олинади. Тузни муз сирка кислотаси билан қайнатиб олиниб, ҳосил бўлган ГКМАТ 80% ли этил спиртидан қайта кристалланади. Олинган ГКМАТ нинг унуми ТГК нинг уч аммонийли тузига нисбатан 88% ташкил этади. Сўнгра 8-схемага мувофиқ равишда, аввал ГКМАТ дан ГК хом ашёси олинади, ундан босқичма-босқич ГК нинг учкалийли ва моно калийли тузларини олиниб, уни H_2SO_4 нинг 1% эритмаси билан гидролиз қилиш натижада тозалик даражаси ЮССХ бўйича 97% бўлган соф ГК ни ажратиб олинади.

Охирги босқичда соф ҳолда ажратиб олинган кристалл ГК нинг суюқланиш ҳарорати ($T_{\text{суюқ}}=222\pm 2^\circ\text{C}$) ва қутбланган нурни буриш кўрсаткичи ($[\alpha]_{\text{D}25} = +60^\circ\pm 2^\circ$; $c=0,05\%$; этил спиртида) адабиётларда [96] келтирилган кўрсаткичларига мос келишини кўрсатди. Шунини таъкидлаш лозимки, юқоридаги услуб бўйича ширинмия ллдизи экстракгидан соф ГК ажртиб олиш унуми одатда 8-10% ташкил этади ва бу маҳсулотнинг таннархини сезиларли даражада ортишига олиб келади.

Глицирризин кислота тузларидан калий глицирризат, натрий Глицирризат ва аммоний глицирризатлар яхши ўрганилган. Аммоний глицирризат сирка кислота ёрдамида кристаллизацияланганда осон ажралади, шунинг учун биологик текширишларда кўпроқ аммоний глицирризат ишлатилади [97].

Глицирризин кислотасини тозалашда полиамид ёрдамида адсорбциялашдан фойдаланилган. Уни 36%ли сувли эритмаси ацетилцеллюлоза, полиакрилонитрил ёки спирт ёрдамида мембрана орқали ультрафилтрация қилиб тозалаш натижасида 93% ли глицирризин кислотаси олинган. Айрим адабиётларда глицирризин кислотасини тозалаш учун алюминий оксид сорбенти ҳамда Н- бутанол ва фосфатли буфер ёрдамида хроматография усулида тозалаш тавсия этилган [98]. Хроматоспектрофогометрик усулда қизилмия ўсимлиги таркибини

ўрганишда юпқа қатламли хроматография усули тавсия этилган. Бунинг учун бензол-метанол (8:2), хлороформ-сирка кислотаси (1:1) системалари, ҳосил бўлган доғларни тасдиқлашда УБ нурлари қўлланилган[99].

Глицирризин кислотасининг метоксимагнийли тузи, глицирризин кислотасининг абсалют метил спиртидаги эритмасига магний кукунини таъсир эттирилиб синтез қилинган. Изопропилоксиалюминийли тузи эса, глицирризин кислотасининг сувсиз изопропил спиртдаги эригмасига алюминий гидроксидини таъсир эттириш йўли билан олинган [100].

Глицирризин кислота асосида табобат учун аҳамиятга эга бўлган бир қатор азот тутувчи бирикмалари синтез қилиниб, уларни физиологик фаолиятини ўрганиш мақсадида бир қанча ишлар амалга оширилган. Булар асосан гликопептидлар бўлиб, аминокомпонент сифатида аммоний гуруҳ тутувчи турли органик моддалардан фойдаланилган[101]. Юқорида келтирилган синтезларга ўхшаш пентаацетилглицирризин кислотасининг гептадецилалейн, нониламин, гексиламин, циклогексиламин, пиперидин, анилин, морфолин ва моноэтанолламин билан амидлари ҳам синтез қилинган. Реакциялар пентаацетилглицирризин кислотасининг уч хлор ангидридига тегишли аминокбирикма таъсир эттириш орқали амалга оширилган. Шунингдек бу жараёни олиб боришда адабиётларда, сувсиз диоксанда, куруқ бензолда, триэтиламин иштирокида синтез қилинганлиги ҳам кенг ёритилган[102].

Глицирризин кислотаси уч асосли кислота бўлганлиги сабабли уч алмашилган тузлар ҳосил қилади. Унинг литий, натрий, калий ва амонийли тузлари олинган. Уларни олинишида асосан техник глицирризин кислотанинг ацетон ёки спиртдаги эритмасига металллар гидроксидларнинг ва аммиакнинг спиртли эритмасига таъсир эттирилиб олинади. Ҳосил бўлган тузлар муз сирка кислотасида эритилса, бир алмашилган туз ҳолатига ўтади. Бунда углевод қисмидаги карбоксил гуруҳ туз ҳолатидан кислота ҳолатига ўтади.

Глицирризин кислотасининг серин, лейцин, валин, тирозин, глютамин каби аминокислоталарнинг этил эфирлари билан гликопептидлари синтез қилинган. Глицирризин кислотасининг айрим гликопептидлари гидроксил гуруҳларни химояламасдан туриб N - гидроксibenзтриазол (II) ва циклогексилкарбодиамид иштирокида аминокислоталарнинг эфирлари билан конденсация қилиб олинган. Ҳозирги кунда глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи- глицирам қизилмия илдизининг минерал кислоталари, селектив моддалар, сорбентлардан тозалаб олинади. Олинган тоза глицирамнинг ташқи кўриниши оқ кристалл, ширин мазали, ҳидсиз, сувда енгил эрийди, 95% ли спиртда қийин эрийди[103].

Маълумотларга асосан, глицирризин кислотасининг ЯМР спектрал натижаларидан келиб чиққан ҳолда, ҳосилаларини β - конфигурацияли глюкоурон кислотасининг гликозид боғида жойлаштирилган бўлиб, агликон орқали бириктирилган ва I- структурага тўғри келадиган 3-0-(2-0- β -Д-глюкуроно пиранозил)- β -Д глюкуронопиранозид 3 β -гидрокси-11-оксо 12-ен-18 β -н, 20- β -олеан кислотага тўғри келади. Изланишлар натижасида глицирризин кислотасининг гидрофоб тритерпен ва гидрофил углевод қисмларидан иборат бўлиши ва уларнинг ҳар хил физик кимёвий хусусиятларни намоён қилишига сабаб бўлади. Айниқса сирт активлик хусусиятига асосланиб, тузилишидаги 18 β -н-глицирризин кислота, стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дори моддалар, ацетилсалицил кислота, ортофен, бутадион ва бошқалар билан бирикмалар ҳосил қилиши адабиётларда келтирилган. Фармацевтик таҳлилда моддалар чинлигини аниқлашда кимёвий реакциялардан ташқари физик- кимёвий усуллари кўп қўлланилади, булардан бири юпқа қатламли хроматография усулида дори воситаларини таркибидаги ёт моддалардан тозалашда ва чинлигини аниқлашда ишлатилади [104].

2.2. Глицирризин кислотасининг микдорий тахлил усуллари.

Қизилмия илдизидан олинган курук экстракт таркибидаги глицирризин кислотасининг микдорий тахлилини олиб бориш усуллари келтирилган. Бунинг учун, аниқ микдорда 1,0 г препаратдан тортиб олиниб бир неча маротаба 50 мл уч фоизли хлор кислотасининг ацетондаги эритмаси билан экстракциялаб, сўнгра ацетонли эритмани аммиак ишқори билан $pH = 8,3 - 8,6$ (фенолфталеин индикатори билан) келтирилиб, тушган сарғиш чўкмани филтрлаб олинади. Сўнгра чўкмани 50 мл ацетон билан 3 -4 маротаба, ювиб, қолган филтрдаги чўкмани 50 мл сув билан ювиб ҳажмини 250 млгача етказилади [105].

Ҳосил бўлган А-эритмадан 100 мл ўлчаб олиниб устига 20 мл нейтралланган тимол - фталеинни формалдегиддаги эритмасидан қўшиб, икки минут чайқатилгандан сўнг, тимол - фталеин индикатори иштирокида 0,1 М натрий ишқори билан сариқ рангли эритмани зангори рангга ўтгунча титрланади. Кейинги босқичда 10 мл А эритмадан 500 мл ўлчов колбасига ўтказиб ҳажмини сув билан белгисигача етказилади (Б эритма). Ҳосил бўлган эритмани $X = 258$ нм тўлқин узунлигида оптик кўрсаткичи аниқлаб олинади [106].

Қизилмия илдизидан ажратиб олинган ликуразид, ликвиритин, уралозид, изоликвиритин препаратларини 0,05 М натрий ишқоридаги эритмалари тайёрланиб спектрофотометрик усулда $X_{\lambda} = 440$ нм тўлқин узунлигида юқори нур ютиш кўрсаткичи ўлчаб аниқланади. Бунда ликуразид микдори 94 - 98 %, ликвиритин 59 - 72 % ни ташкил этади Қизилмия илдизи таркибидаги флавоноидлар микдорини хроматоспектрофотометрик усулда, айрим адабиётларда келтирилган, қизилмия илдизини ишқорий эритмасини силуфол пластинкасининг старт чизигига томизиб, этил ацетат - сирка кислота - сув (4:1:2) системада кўтариб, пластинкада моддани кўтарилиб тўпланган ерини қириб олиб, ишқорда қайта экстракция қилиб, сўнгра

спектрофотометрик усулда $\lambda = 440$ нм тўлқин узунликда оптик кўрсаткичи аниқланган [107].

Маълумотларда келтирилишича техник ГКни ажратиб олиш учун илдиз экстрактига минерал кислотаси таъсир эттириб кислотани чўктириш усулидан фойдаланилган. Ушбу усул бўйича ширинмиянинг майдаланган илдизи сув билан экстракция қилинади. Экстракт бўғлатилиб қуюқлаштирилади ва концентрланган сульфат кислота ёрдамида техник ГК чўктирилади. Чўкма дастлаб сақичсимон кўринишга эга бўлади. Сув билан бир неча марта майдалаб ювилгандан сўнг кукун ҳолига келади.

Шуни айтиб ўтиш керакки, концентрланган сульфат кислота ишлатилганда ГКнинг бир қисми гидролизланиб кетиши мумкин. Чўкмани сув билан ювиш жараёнида маълум миқдор ГК сув билан ювилиб кетади. Юқоридаги мулоҳазаларни ҳисобга олиб И.А.Муравьев ва В.Д.Понамарёвлар техник ГКни чўктириш учун 1%ли нитрат кислотасидан фойдаланишни таклиф қилишган.

Экстрактга кислота эритмасини аралаштириб туриб муҳит кучсиз кислотали бўлгунча, яъни чўкма ажралиши тўхтагунча кўшилади. Бунда дастлаб оқ рангли чўкма туша бошлайди ва дарҳол жигарранг тусга кириб қолади. Чўкмани зич матода филтраб, оқиб тушаётган ювинди сув нейтрал ҳолатга келгунча совуқ сув билан ювилади. Молекулаларининг орасига ГКнинг молекуласи жойлашиб уларни бир-бири билан таъсирини камайтиради. Бунинг натижасида молекулаларнинг қутблилиги ортиб сувда эрувчанлиги яхшиланади. ГКнинг гидрофоб қисми препаратнинг гидрофоб қисми билан, гидрофил қисми эса препаратнинг қутбди томони билан боғланади ва ўзига хос мицелла ҳосил қилади. Сувда эритилганда гидрофоб қисмлар мицелла ичида қолади. Маълумки, ГК аксарият ҳолларда унинг тузларига минерал кислоталар таъсир эттириб олинади. Реакция суви муҳитда борганлиги учун гел ҳосил бўлиб, соф ҳолда кислотани ажратиб олиш анча мушкул. Шунинг учун тажрибаларда ГЦдан фойдаланишга қарор қилинган. Чунки ГЦнинг унуми бошқа тузларга нисбатан юқори. Шунингдек,

ГЦ доривор восита сифатида табобатда ишлатиладиган препарат хисобланади. Унинг эрувчанлиги ГКга нисбатан яхши.

Глицирризин кислотасининг микдори, чўктириш усулига асосланиб, гравиметрик усулда аниқланган. Бунинг учун, қизилмия илдизининг сувли эритмасини тозалаб спирт билан 40- 75 % гача суюлтириб филтрланади, сўнгра филтрат таркибидаги спиртни сув ҳаммомида хайдаб олинади. Қолдиқни минерал кислоталарда эритиб глицирризин кислотасини чўктирилади. Чўктириш учун 2-3 % хлорид ва сульфат кислоталар ишлатилади. Қолдиқ яна спиртта эритилади ва филтрлаб, спирт хайдаб олиниб, учирилиб, доимий оғирликгача қурилади ва микдори тортиб олиниб, кейинги босқичда қолдиқ аммиакда эритилиб филтрланади ва юқорида келтирилган усул бўйича, сув ҳаммомида қуритилиб, сўнгра тортиб глицирризин кислотасининг аммонийли тузини микдори аниқланади[108].

Юқорида келтирилган микдорий таҳлил усуллари билан бир қаторда, глицирризин кислотасининг микдорини гравиметрик усулга асосланиб титриметрик усулда аниқланади. Бунда аввал глицирризин кислотасини сульфат кислотада чўктириб, кислота микдорини ишқор ёрдамида титрлаган. Сульфат кислота микдорини эса, алоҳида алиқвот қисмини барий тузи ёрдамида чўктириб аниқлаган[109].

Глицирризин кислота микдорини хроматографик усулда тасдиқлангандан сўнг микдори аниқланган. Бунинг учун қизилмия илдизининг сувли эритмасини бутил спирт -этил спирт – аммиакли (6:1:3) системада кўтариб родамин 3 Ж эритмаси билан бўяб аниқланган. Ажратиб олинган эритмадан глицирризин кислотасининг оғирлик усулида микдори таҳлил қилинган

Баъзи адабиётларда техник глицирризин кислотасини ажратиб олиш учун, қизилмия илдизининг қуруқ экстрактига минерал кислотаси таъсир эттириб, сўнгра чўктириш усулида олиб борилган. Ушбу усул бўйича қизилмиянинг майдаланган илдизи сув билан экстракция қилинди. Экстракт бўғлатилиб қуюқлаштирилган, сўнг концентирланган сульфат кислота

ёрдамида техник глицирризин кислота чўктирилган. Чўкма дастлаб сақичсимон кўринишга эга бўлиб, сув билан бир неча марта ювилгандан сўнг лиофил куритгичида -10°C ҳароратда куритиб кукун ҳолига келтирилган[110].

Шуни айтиб ўтиш керакки, конц сульфат кислотаси ишлатилганда глицирризин кислотасининг бир қисми гидролизланиб кетиши мумкин. Чўкмани сув билан ювиш жараёнида маълум микдор глицирризин кислота сув билан ювилиб кетади, чунки у қисман (1:60) сувда эрийди.

Юқоридаги мулоҳазаларни ҳисобга олиб техник глицирризин кислотасини чўктириш учун 1%ли нитрат кислотасидан фойдаланишни таклиф қилишган. Адабиётлардаги маълумотларга таяниб глицирризин кислотасини сақич ҳолатда эмас, балки кукун кўринишида олиш учун 1% ли сульфат кислотасидан фойдаланилган [111].

Экстрактга кислота эритмасини аралаштириб туриб мухити кучсиз кислотаси бўлгунча, яъни чўкма ажралиши тўхтагунча кўшилди. Бунда дастлаб оқ рангли чўкма туша бошлади, ва дархол жигарранг тусга кириб қолди. Чўкмани зич матода фильтрлаб, оқиб тушаётган ювинди сув нейтрал ҳолатга келгунча совуқ сув билан ювилди. Бунда дастлаб глицирризин кислотаси ва айрим рангсиз моддалар соф ҳолда чўкмага тушди. Ҳосил бўлган чўкма аста-секин бошқа рангли моддалар билан адсорбцияланиб унинг рангини қуюқлаштирди. Чўкма куритилганда кўнғир рангли ғоввак модда ҳосил бўлди. Ун ҳолатигача майдаланганда жигарранг тусга кирди. Олинган глицирризин кислотани тозалиги 75 % ни ташкил этди. Тоза глицирризин кислотасини олиш мақсадида сульфат кислотанинг сувлик эритмаси билан қайта кристаллаш усули яна уч маротаба қайтарилиб, сўнггра тозалиги 92 % глицирризин кислотасини олишга эришилган [112].

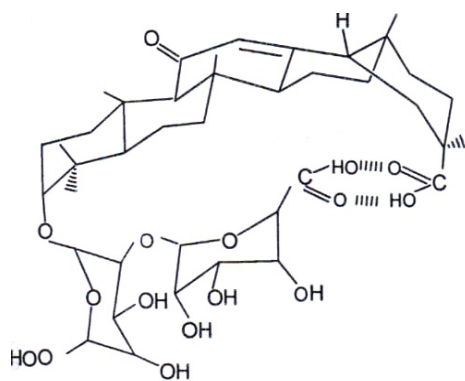
Юқорида ажратиб олинган глицирризин кислотасидан 0,001 моль (0,822г) тортиб олиниб, ясси тубли колбага солинди, сўнггра сув ва спиртнинг 1:1 аралашмасида $60 - 65^{\circ}\text{C}$ да эритиб, эритма устига 0,001 моль (0,137 г) изониазид кўшиб реакцион жараёнини ҳар 20 минут оралиғида юпқа

катламли хроматография усулида назорат натижаларига асосланган ҳолда бир соат давомида магнит аралаштиргичида айлантириб туриш мақсадга мувофиқ деб топилди. Ҳосил бўлган реакцион аралашмани паст босимда 1/3 хажмгача концентрандига ва қолган массани -10°C ҳароратда бир соат давомида лиофиль куруттичда курутилди. Олинган изоглицирризиднинг унуми 94,0 - 95,0 % ни ташкил этган[113].

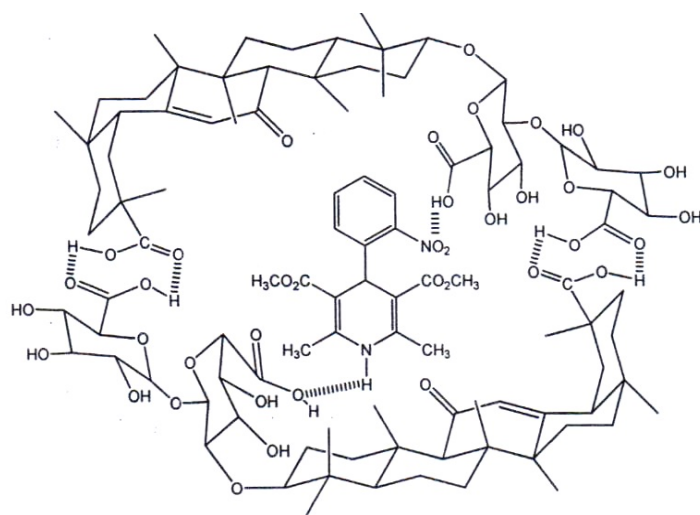
Л.А.Балтина ГКМАТ таркибидаги аммоний иони молекуланинг агликон қисмидаги карбоксил гуруҳи билан боғланган деган тахминни олдинга сурган, лекин Г.Г.Запесочная томонидан ЯМР- ^{13}C - спектроскопияси ёрдамида қилинган таҳлил натижасига кўра, ГК нинг агликон қисмидаги карбоксил гуруҳи орқали бир алмашган туз ҳосил бўлиши мумкин эмаслиги айтилиб, аксинча, ГК нинг бир алмашган тузлари ҳосил бўлишида молекула таркибидаги икки глюкурон кислотасининг карбоксил гуруҳлари бир вақтнинг ўзида иштирок этишини тахмин қилинган, яъни Г.Г.Запесочная томонидан келтирилган маълумотлар ўтказган потенциометрик титрлаш натижаларига кўра, ГКМАТ таркибидаги карбоксил гуруҳлар аммиак молекуласи билан нейтралланмайди, балки "меҳмон-мезбон" кўринишидаги бирикма ҳосил қилади ёки титрлаш жараёнида натрий иони аммоний ионини сиқиб чиқаради деб тахмин қилиш имконини беради[114].

Таъкидлаб ўтилганидек, $18\alpha\text{-H-GK}$ дан фарқли равишда, гидрофоб (тритерпен) ва гидрофил (углевод) қисмдан иборат $18\beta\text{-H-GK}$ сиртфаоллик ва гель ҳосил қилиш хоссаларини намоён қилади. ^{13}C -ЯМР усули билан ГК нинг мицелляр ҳолатда циклик конформацияга эга бўлиши мумкинлиги кўрсатилган. Бу ҳолатда циклик конформация турғунлиги агликон қисми ва глюкурон қисмидаги карбоксил гуруҳдарнинг ўзаро ички молекуляр таъсири ҳисобига бўлади, деб тахмин қилинган [115]. Ҳалқа ичидаги бўшлиқ«меҳмон-мезбон» кўринишидаги комплекс ҳосил $18\beta\text{-H-глицирризин}$ кислотасининг $18\beta\text{-H-глицирризин}$ кислотасининг нифедипин тахминий циклик структураси билан 2:1 нисбатдаги комплекси бўлиши учун қулай. $18\beta\text{-H-GK}$ нинг НЯҚП лар (бутадион, ортофен, бруфен, индометацин) билан

комплекслари олинганда, НЯҚП га хос бўлган салбий (иммунодепрессив хусусияти, сувда кам эрувчанлик, ошқозон-ичак йўлига ульцероген таъсир) таъсирлар кузатилмаган. Бундан ташқари, ГК ва унинг ҳосилалари олинган комплекслар таркибидаги дори препаратларининг таъсирини кучайтириш ҳамда қўлланиш микдорини камайтириш хусусиятини эътиборга олиб, ГК нинг бир қатор органик бирикмалар билан супрамолекуляр комплекслари олинган [116].



2-расм. 18 β -Н-ГК нинг тахминий
Циклик структураси



18 β -Н-ГК нинг нифедипин билан
комплекси.

ГК ва унинг ҳосилалари асосида дори препаратларининг модификация қилинишига асосий сабаб, уларнинг яққол солюбилизация хоссасига эга эканлигидадир. Сувда кам ёки деярли эримайдиган кўплаб дори препаратларининг субстанциялари ГК таъсирида сувда эрийди. ГК нинг солюбилизация қилиш хоссаси унинг турли органик моддалар билан эритмада молекулалараро ўзаро таъсири содир бўлиши билан боғлиқ[117].

Глицирризин кислотасининг бир алмашинган NH_4 ли тузларини олиш усули. 60 гр техник глицирризин кислотасини 600 мл ацетон

билан 3 соат давомида қайнатилади. Сўнг аралашмани хона хароратигача совутиб, ҳосил бўлган ацетонли эритмани бошқа идишга ўтказилади. Қолдиққа 300 мл ацетон қўшиб яна 3 соат қиздирилади.

Совуган ацетонли эритмани аввалгиси билан бирлаштирилади ва аралаштириб туриб pH 8 га етгунча концентрланган NH_4OH ни томчилатиб қўшилади. Ҳосил бўлган сариқ тусли чўкмани сув насоси ёрдамида филтрлаб, филтрнинг устида икки марта 10 мл ацетон билан ювилади.

Ажратиб олинган глицирризин кислотасининг уч аммонийли тузига 5 ҳажм муз сирка кислотаси қўшиб, тўла эриб кетгунича сув ҳаммомида қиздирилади. Эритманинг совиши жараёнида глицирризин кислотасининг бир аммонийли тузи сарғиш кристаллар шаклида ҳосил бўлади.

2.3. Глицирризин кислотаси тузилиши ва айрим физик-кимёвий хусусиятлари

Глицирризин кислотасининг брутто формуласи $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}$, молекуляр массаси 823, қайнаш температураси 210-217 °C. Глицирризин кислотаси гликозидларга ўхшаш модда бўлиб, тритерпен сапонинларга киради. У қандга нисбатан 40 марта ширин, гидролизланганда қанд ўрнида икки молекула глюкурон кислота ҳамда бир асосли глицирритин кислота ҳосил қилади. Глицирризин кислотанинг сувдаги эритмаси чайқатилса, сапонинлар сингари турғун кўпик ҳосил қилади, лекин қизилқон таначаларини эритмайди, яъни қонни гемолиз қилмайди. Фақат гидролиз натижасида ҳосил бўлган аглюкони - глицирретин кислота, гемолиз реакциясини беради.

Глицирризин кислотасининг ЯМР спектрал натижаларидан келиб чиққан ҳолда, ҳосилаларини β - конфигурацияли глюкурон кислотасининг гликозид боғида жойлаштирилган бўлиб, агликон орқали бириктирилган ва I- структурага тўғри келадиган 3-О-(2-О- β -Д-глюкуроно пиранозил)- β -Д-глюкуронопиранозид 3 β -гидрокси-11-оксо 12-ен-18 β -н, 20- β -олеан

кислотага тўғри келади. Изланишлар натижасида глицирризин кислотасининг гидрофоб тритерпен ва гидрофил углевод қисмларидан иборат бўлиши ва уларнинг ҳар хил физик кимёвий хусусиятларни намоён қилишига сабаб бўлади. Айниқса сирт активлик хусусиятига асосланиб, тузилишидаги 18 β -н-глицирризин кислота, стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дори моддалар, ацетилсалицил кислота, ортофен, бутадиион ва бошқалар билан бирикмалар ҳосил қилиши адабиётларда келтирилган.

Асосий кимёвий ўзгаришлар глицирризин кислотанинг агликон қисми глицирризин кислотасининг тузилишига боғлиқдир. Масалан глицирризин кислотасини тритерпенлар синфига мансублиги ушбу кислотанинг дегидрирланиши орқали исботланган. Реакция ҳосилаларини тузилиши таҳлили асосий модда { 3-0-(β -0- β -Д глюкуронопиранозил)- λ -0 - глюкуронопиранозид-3- β -гидрокси-11-оксо-12-йен-18 β Х, 20 β -олеан-30-кислотаси эканлигини кўрсатди.

ГК икки қисмдан иборат бўлиб: биринчи қисми гидрофоб, яъни агликон – тритерпен қисми ҳисоблана, иккинчи қисми гидрофил, яъни канд – глюкурон кислоталар тутган қисми ҳисобланади. Агликон тузилиши жиҳатидан, айрим томонидан глюкокортикоид гормонларига ўхшашлиги бор.

Глицирризин кислотасини тузилишида асосан тритерпен ҳалқаси билан, агликон скелетининг учинчи углерод боғига гликозид (икки молекула глюкурон кислотаси) ўзаро бир-бири билан кетма-кет боғланган. Глицирризин кислотанинг таркибида иккита қисм, яъни гидрофоб (тритерпен), гидрофил (глюкурон) қисмлари мавжуд бўлиб, улар актив ғалвирсимон сифат таркибида эга. Глицирризин кислотасини бу хусусияти, ички молекуляр водороднинг карбоксил группасини агликон ва карбоксил группани тугалланган глюкурон кислотасининг молекуласини мавжудлигига боғлиқ.

Глицирризин кислота асосида табобат учун аҳамиятга эга бўлган бир қатор азот тутувчи бирикмалари синтез қилиниб, уларнинг физиологик фаолиятини ўрганиш мақсадида бир қанча ишлар амалга оширилган. Булар асосан гликопептидлар бўлиб, аминокомпонент сифатида аммоний грух тутувчи турли органик моддалардан фойдаланилган. Юқорида келтирилган синтезларга ўхшаш пентаацетилглицирризин кислотасининг гептадецилалейн, нониламин, гексиламин, циклогексиламин, пиперидин, аналин, морфолин ва моноэтанолламин билан амидлар ҳам синтез қилинган. Реакциялар пентаацетилглицирризин кислотаси уч хлор ангидридига тегишли аминабирикма таъсир этириш орқали амалга оширилган. Шунингдек адабиётларда, сувсиз диоксанда, қуруқ бензолда, триэтиламин иштирокида синтез қилинганлиги ҳам кенг ёритилган. Пентаацетилглицирризин кислотасини модификациялаш мақсадида унинг диазокетонлари орқали N - ацетиламинотиазол ва N -тиомочевина билан ҳосилалари олинган. Бунда диазотирловчи восита сифатида диазометандан фойдаланилган. Глицирризин кислотасининг айрим гликопептидлари гидроксил гурухларини химояламасдан туриб N-гидроксибензтриазол (II) ва циклогексилкарбодиамид иштирокида аминокислоталарнинг эфирлари билан конденсация қилиб олинган.

Глицирризин кислотасини ЯМР спектрлар натижаларига асосланиб, ^1H ва ^{13}C боғлари орқали β - конфигурация гликозидинг боғлаш, глюкоурон кислотаси билан агликон қисми боғланмаси тўғри келади. Глицирризин кислотасининг агликони - 18 β -Н-кислотадан, 18 β -Н кислотаси изомерининг олиниши исботланган. Унинг кимёвий хусусиятларига асосланиб, глицерат кислотасини қизилмия илдизидан 93,7% тоза изомери 18 β -Н глицирризин кислота ажратиб олишга эришилган. Изланишлар натижасида гидрофоб тритерпен 18 β -Н- глицирризин кислотаси ва гидрофил углевод қисмининг физик- кимёвий хоссаси унинг актив гел ҳолатига ўтишидир. Адабиётларда келтирилган маълумотларга асосан глицирризин кислотаси тритерпен тузилишга эга бўлган ва таъсир этиш хусусиятига яқин бўлган дори

воситаларидан гидрокортизон, преднизолон, урацил, нистатинга нисбатан сувда яхши эриш хусусияти билан фарқ қилади. Концентрацияси 0,1% дан юқори бўлган 18 β -Н-глицирризин кислотасининг эритмаси гел ҳолатида бўлганда унинг рН-4,5 дан катга бўлади. Концентрацияси 9,2% бўлган глицирризин кислотасининг гел ҳолати 50-60 °С да ҳам суюқ ҳолатга қайтмайди, қаршисидаги а ҳолатда ҳам шу ҳолат кузатилади, бундай ҳолатда карбоксил гуруҳлар химояланган бўлади (Чекръпкина АА, Ванкова Н.А, 1984), ЯМР спектри орқали анализ қилинганда, гликозидлаш мицеллалар ҳолатини ўзгартириш, циклик конформацияга, унинг стабиллиги эса ички молекулаларни карбоксил гуруҳлари орқали, агликон глюкурон кислота ҳолатга ва охиридага углерод фрагментига боғлиқ бўлади. 18 β -Н-глицирризин кислотаси очиқ қўлланганда стероид бўлмаган, яллиғланишга қарши ишлатиладиган моддалар, аспирин, ортофен, бутадиион ва индометацин каби, E1 E2 простагландинларга бир хил таъсир қилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган[118].

Салицил кислотасининг физик-кимёвий хоссалари.

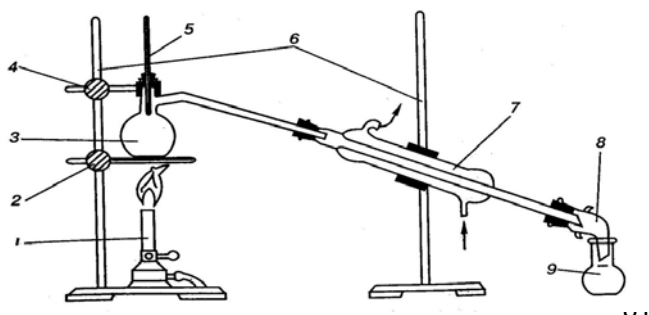
Салицил кислотасининг химиявий формуласи $C_6H_4(OH)COOH$, рангсиз кристалл модда. Этанолда, диэтил эфирда яхши эрийди. Сувда ёмон эрийди (1/8 г.л 20 °С да). Молекуляр массаси 138,12 г/моль, зичлиги 1,44 г/см³, қайнаш температураси 159 °С, суюқланиш температураси 211 °С. Бизга керакли бўлган модда салицил кислотасини тозалаш учун қайта кристаллаш усулидан фойдаландик. Қайта кристаллаш усули–қаттиқ моддаларни саноатда, лаборатория шароитида тозалаш усуллариининг энг муҳимидир. У ҳароратга кўра моддалар эрувчанлигининг ҳар хиллигига асосланган. Кристаллантириш– бирор қаттиқ моддани маълум бир эритувчида қайноқ ҳолда эритиб, совутилганда асосий модданинг аралашмалардан тозаланиб, яна қаттиқ ҳолга ўтишидир. Унда тозаланиши керак бўлган модда иссиқ ҳолда танланган эритувчида эритилади ва иссиқ ҳолда филтрланади, эрмаган аралашмалардан шу ҳолда ажратиб олинади. Филтрат совитилади. Совитилганда модда яна қайта кристалл ҳолида чўкмага тушади. Бу усул

билан ҳарорат ортиши билан эрувчанлиги ортадиган каттиқ моддалар тозалаб олинади

Морфолинни физик-кимёвий хоссалари.

Морфолинни химиявий формуласи $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{O}$, рангсиз гигроскопик суюқ модда. Сувда, ацетонда, диэтил эфирда яхши аралашади. Молекуляр массаси 87.1 г.моль, зичлиги $1,007 \text{ г/см}^3$, суюқланиш температураси -5°C , қайнаш температураси 129°C . Бизга керакли бўлган модда морфолинни оддий ҳайдаш усули билан тозалаб олдик. Бу усул моҳияти шундаки, суюқлик қайнаш ҳароратигача қиздирилади ва унинг буғлари совитқичда конденсатланиб, дистиллят ҳосил қилади. Оддий ҳайдаш усули қайнаш ҳарорати 40°C дан 180°C гача бўлган суюқликлар учун қўлланилади. Юқори ҳароратда кўпгина органик суюқликлар қисман парчалангани учун бу усулдан улар учун фойдаланиб бўлмайди. Оддий ҳайдаш усули а) суюқликлар аралашмасини ажратиш учун, б) суюқликни унда эриган каттиқ моддадан ажратиб олиш, в) тўйинган эритма ҳосил қилиш, в) суюқлик миқдорини пасайтириш учун, г) суюқликнинг қайнаш ҳароратини маълум бир атмосфера босимида аниқлаш учун қўлланилади. Суюқликларни тозаллигини аниқлаш, уларни идентификациялаш учун ҳам ҳайдаш усулидан фойдаланилади. Тоза моддалар $1-2^\circ\text{C}$ оралиқда ҳайдалади. бу унинг ҳақиқий эканлигини исботлайди. Оддий ҳайдаш усулини амалга ошириш учун қуйидаги асбоблар: ҳайдаш колбаси, совитқич, аллонж, термометр, йиғгич колбалар ишлатилади, бундан ташқари иссиқлик манбаи: газ горелкаси ёки электр плиталар бўлиши шарт (расм).

3-Расм. Суюқларни оддий ҳайдаш учун ишлатиладиган асбоб: 1) Бунзен горелкаси, 2) зажим асбест қоғози билан, 3) ҳайдаш колба (Вюрц колбаси), 4)



лапка, 5) термометр, 6) штативлар, 7) Либих совитқичи, 8) аллонж, 9) йиғгич колба ҳайдаш колбаси сифатида ҳар хил сиғимли юмалоқ

тубли колбалар насадкалари билан, ноксимон колбалар, ёнаки трубкали колбалар бўлиши мумкин.

3 БОБ. Тажриба қисми

3.1. Техник глицирризин кислотасини олиш.

Техник ГКни ажратиб олиш учун илдиз экстрактига минерал кислотаси таъсир эттириб кислотани чўктириш усулидан фойдаландик.

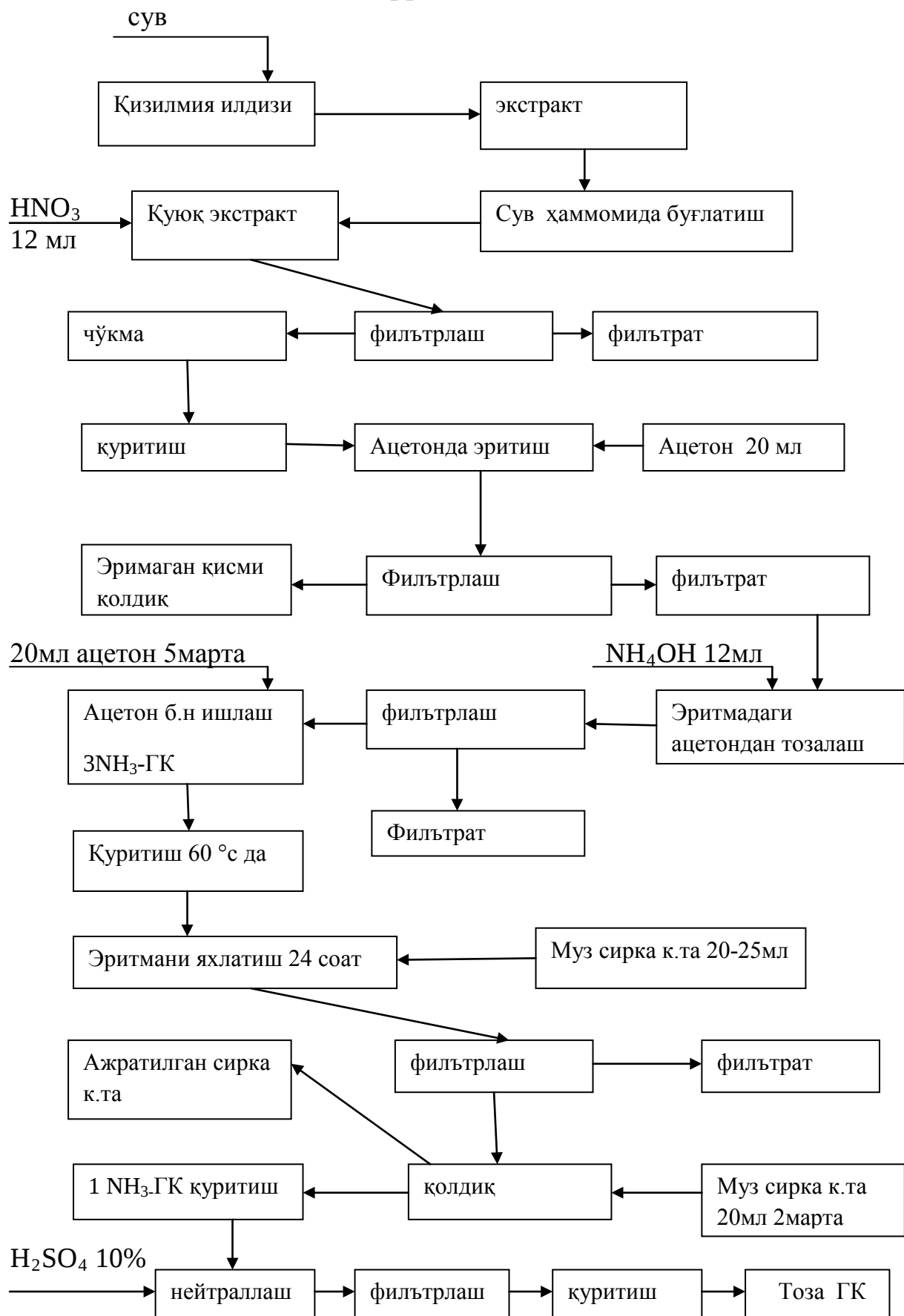
100 гр ҳавода қуритилган ва майдаланган шириня илдизини 1л ҳажмли туби юмолоқ колбада 500-600 мл сув билан 6 соат давомида енгил қайнатиб турган ҳолатда қиздирдик. Хона хароратигача совутгандан кейин эритмани зич матодан ўтказиб, қолган қолдиққа яна аввалги миқдорда сув қўшиб юқоридаги жараёни такрорладик. Совутган эритмани филтрлаб, дастлабки филтрат билан бирлаштирдик ва ҳажми 200 млга етгунча сув ҳаммомида буғлатдик. Ҳосил бўлган қуюқ экстрактга чўкма ажралиши тўхтагунча аралаштириб туриб 1% ли нитрат кислота эритмасини қўшдик. Жигарранг тусли аморф чўкмани зич матодан филтрлаб олиб. Ҳавода қурутдик. Унуми-10гр (10%).

Фикримизча, дастлаб ГК ва айрим рангсиз моддалар соф ҳолда чўкмага тушади. Ҳосил бўлган чўкмага аста секин бошқа рангли моддалар адсорбцияланиб унинг рангини қуюқлаштиради. Чўкмани қуритганимизда қўнғир рангли ғовок модда ҳосил бўлди. Уни қуқун ҳолатигача майдаланганда жигарранг тусга кирди.

Шуни айтиб ўтиш керакки, концентрланган сульфат кислота ишлатилганда ГКнинг бир қисми гидролизланиб кетиши мумкин. Чўкмани сув билан ювиш жараёнида маълум миқдор ГК сув билан ювилиб кетади, чунки у қисман (1:60) сувда эрийди.

Мана шу маълумотларга таяниб биз ўз ишимизда техник ГКни сақич ҳолатда эмас, балки қуқун кўринишида олиш учун 1% ли нитрат кислотасидан фойдаландик.

3.2Тоза глицирризин кислотасини олиш.

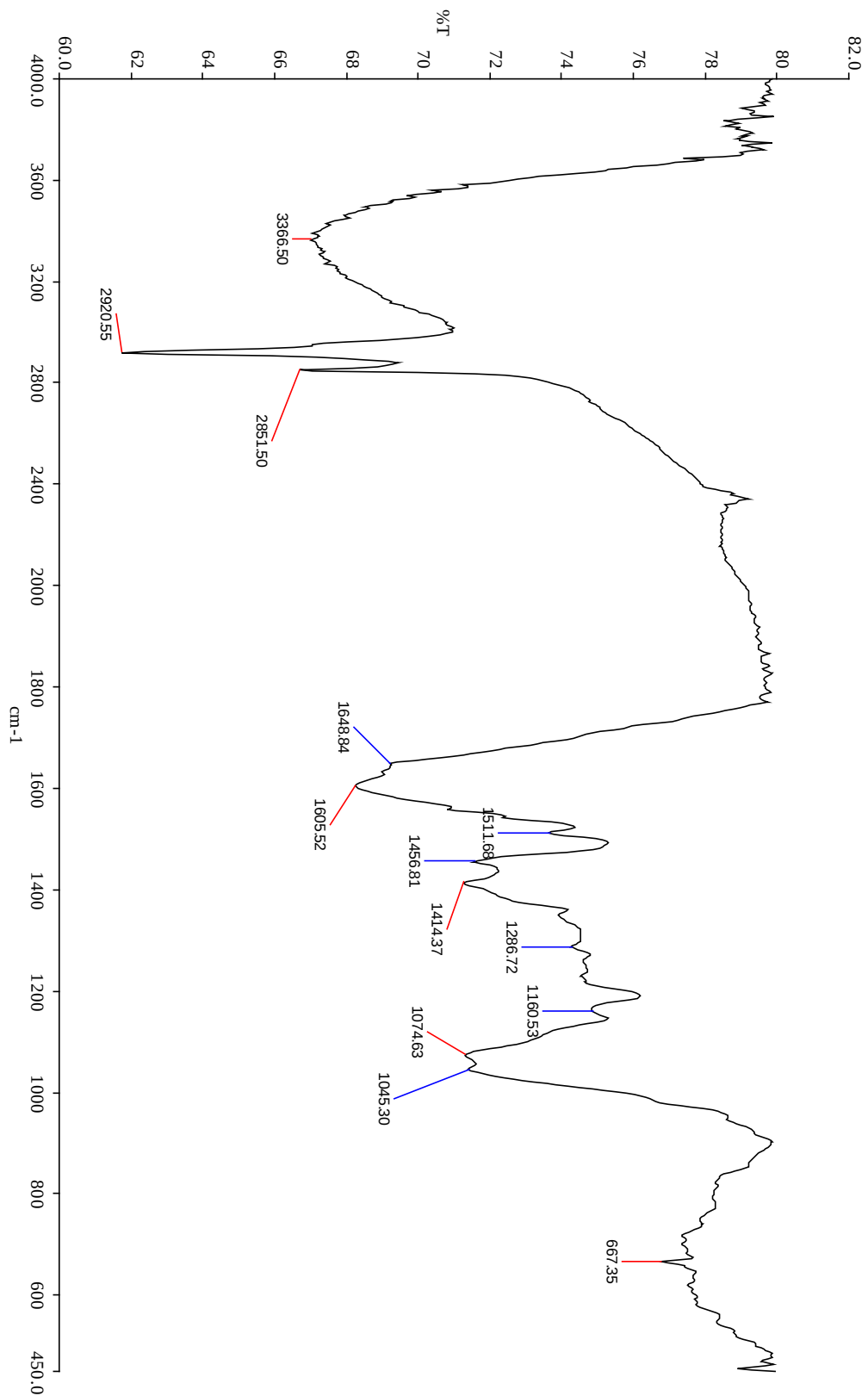


6-схема. Тоза глицирризин кислотасини ажратиб олиш

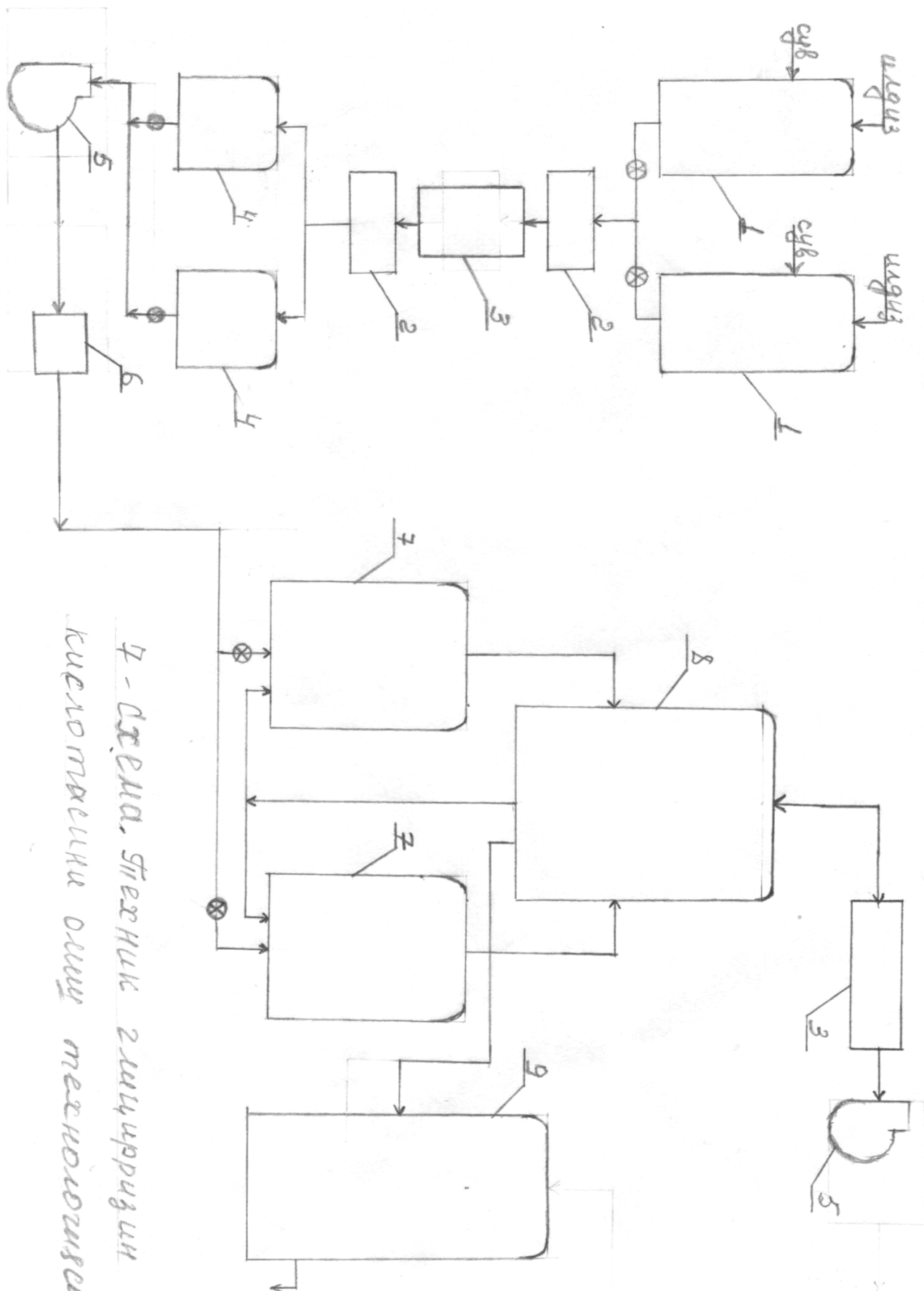
Ушбу схемага асосан тоза глицирризин кислотасини олиш учун майдаланган (3-5 мл) қизилмия илдизидан 100 гр олдик. Унинг устига 500 мл сув солиб, 1,5-2 соат (темп. 60-70°C) қиздирдик. Кейин уни филътрлаб ажратиб олдик. Бу ҳолатни 4-5 марта такророладик. Шунда жами экстрактни йиғиб, сув ҳаммомида эритмани учдан бир қисми колгунича буғлатдик. Натижада қуюқ экстракт ҳосил бўлди. Бу қуюқ экстрактга 12 мл нитрат кислота (1% ли) қўшиб яхшилаб аралаштирдик ва 1,5-2 соат тиндириб, филътрлаб олдик. Қолган чўкмани қуритдик ва кейин 20 мл ацетон билан эритдик. Бу эритмани филътрлаб олиб, филътратга 12 мл аммоний гидроксиддан (25%ли) pH 6-8 га келгунича қўшдик. Шунда натижада глицирризин кислотасининг уч алмашинган $3NH_3$ -ГК ҳосил бўлади.

Шундан сўнг бу моддани ацетон билан (20 мл) 4-5 марта ювдик ва уни 60°C да қуритдик. Ундан кейин унга 20-25 мл муз сирка кислотадан қўшдик ва уни совитишга холодильникка 24 соат қўйдик. Шундан сўнг уни филътрлаб олиб, уни яна муз сирка кислота билан 2 марта (20 мл дан) ювиб олдик. Шунда натижада глицирризин кислотасининг бир алмашинган $1NH_3$ -ГК ҳосил бўлади. Кейин биз уни қуритишга қўйдик. Ундан кейин 70°C да биз уни 10 % ли H_2SO_4 билан нейтралладик. Шундан сўнг экстрактни филътрлаб чўкмасини ажратиб олиб, уни қуритиб оламиз. Натижада 1,8-2 гр тоза глицирризин кислотаси ҳосил бўлди.

Илмий тадқиқот ишида олинган намунани таҳлил қилишда ИҚ-спектр таҳлиллари Perkin-Elmer фирмасининг System-2000 Fure ИҚ спектрометри ёрдамида таҳлил қилинди.



4-расм. Глицирризин кислотасини ИҚ-спектрометрик усулда олинган таҳлил натижалари



7 - сепаратор, стержень запорный
кулачковый или механический.

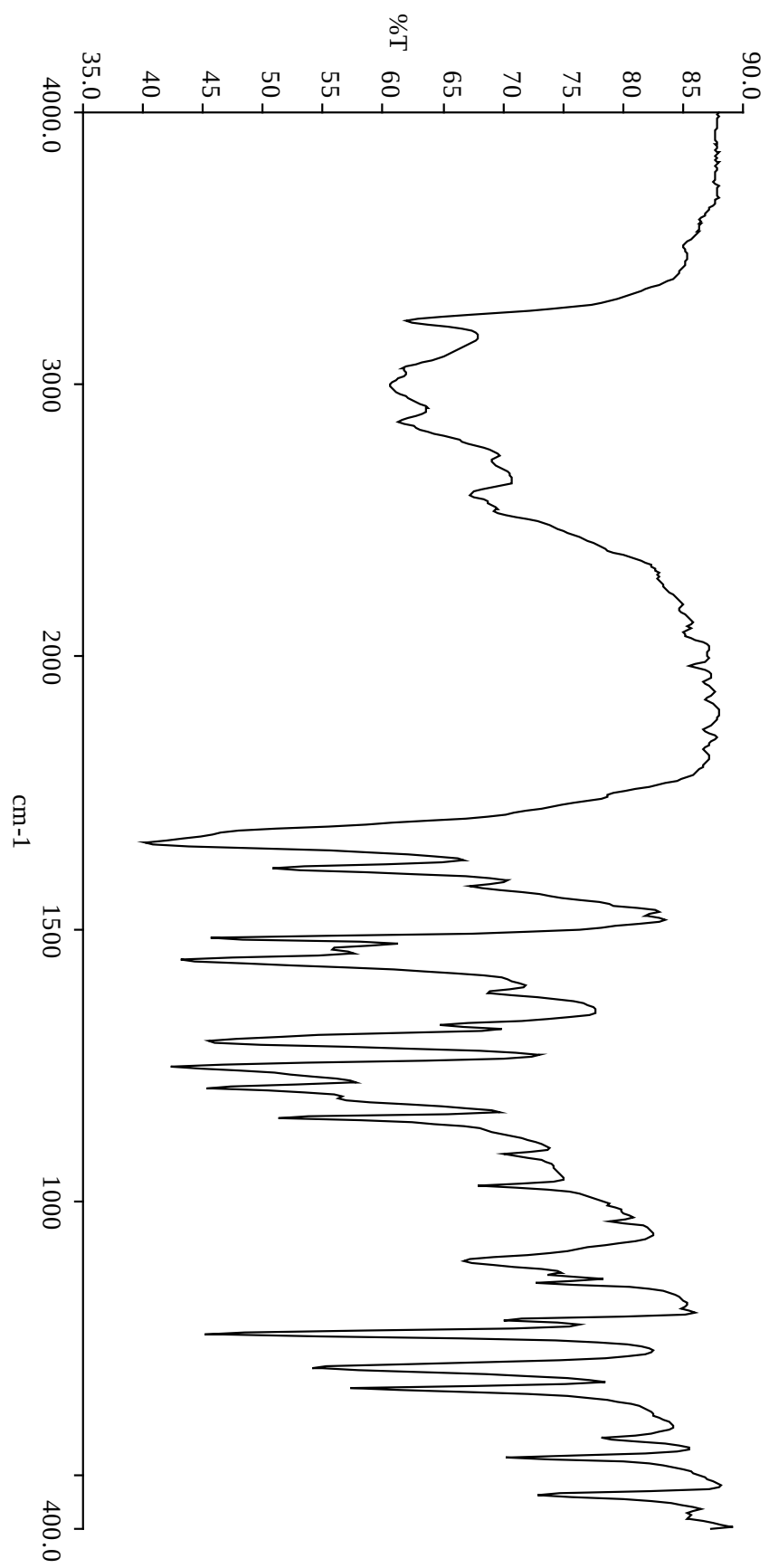
7-схема. 1) Экстракция идиши. 2) Фильтр. 3) Совутгич. 4) Экстрактни йиғгич. 5) Насос. 6) Баланслагич. 7) Буғлатгич. 8) Экстрактни буғ ажралиш камераси. 9) Тайёр экстрактни йиғгич.

Ушбу 7- схемада дастлаб 1-идишларга қурутиб майдаланган қизилмия илдизидан 500 кг дан соламиз. Кейин устидан 3т сув соламиз ва 90 °С да 6 соат қиздирамиз. Ундан кейин ҳосил бўлган экстрактни биринчи филтрдан, сўнг совутгичдан 60 °С гача совутиб ундан сўнг иккинчи филтрдан ўтказиб 4-идишларга йиғамиз. Бунда ҳосил бўлган экстрактни унуми 4-6 % ни ташкил қилади. Ундан сўнг иккинчи босқичда дастлабки идишлардаги илдизнинг устига 1,5- 2 т сув соламиз ва 4-соат қиздиришимиз. Ҳосил бўлган экстрактни дастлабки жараёни такрорлаб 4 -идишга йиғамиз. Ундан кейин 4- идишдаги экстрактни насос билан баланслагич орқали бўғлатиш идишига юборилади. Бу идишда экстрактни бўғлтиб 8-идишга юборилади ва 7-идишлар орқали циркуляция қилиниб турилади ва 8- идишдан сувини совутгич орқали чиқарилиб юборилади. Бўғлатиш жараёни бир соат давом этади. Тайёр бўлган экстракт 9-идишга йиғилади. Бунда ҳосил бўлган экстракт 75 % ни ташкил этади. Охириги босқичда 9-идишдаги тайёр экстракт 2 соат давомида стерилизация қилинади.

3.3. Глицирризин кислотаси билан морфолинни синтези.

Биз глицирризин кислотаси билан морфолинни бирикмаларини ўргандик. Ушбу ишда глицирризин кислотасини морфолин билан ўзаро таъсир реакциясини ўрганиш борасидаги ишлар амалга оширилди. Дастлаб тоза глицирризин кислотасини ажратиб олдик. Морфолинни атмосферада ҳайдаш усули билан тозаладик.

Олинган морфолин намунасини таҳлил қилишда ИҚ-спектр таҳлиллари ёрдамида таҳлил қилинди.



5- расм. Морфолинни ИҚ-спектрометрик усулда олинган таҳлил
натижалари

Глицирризин кислотаси билан морфолинни 2;1, 2;2, 2;4 нисбатда ўзаро таъсир реаксияси, эрувчан муҳитда эритувчи 30-50 °C температура интервалида ўргандик. Эритувчи сифатида сув, этил спирти танланди.

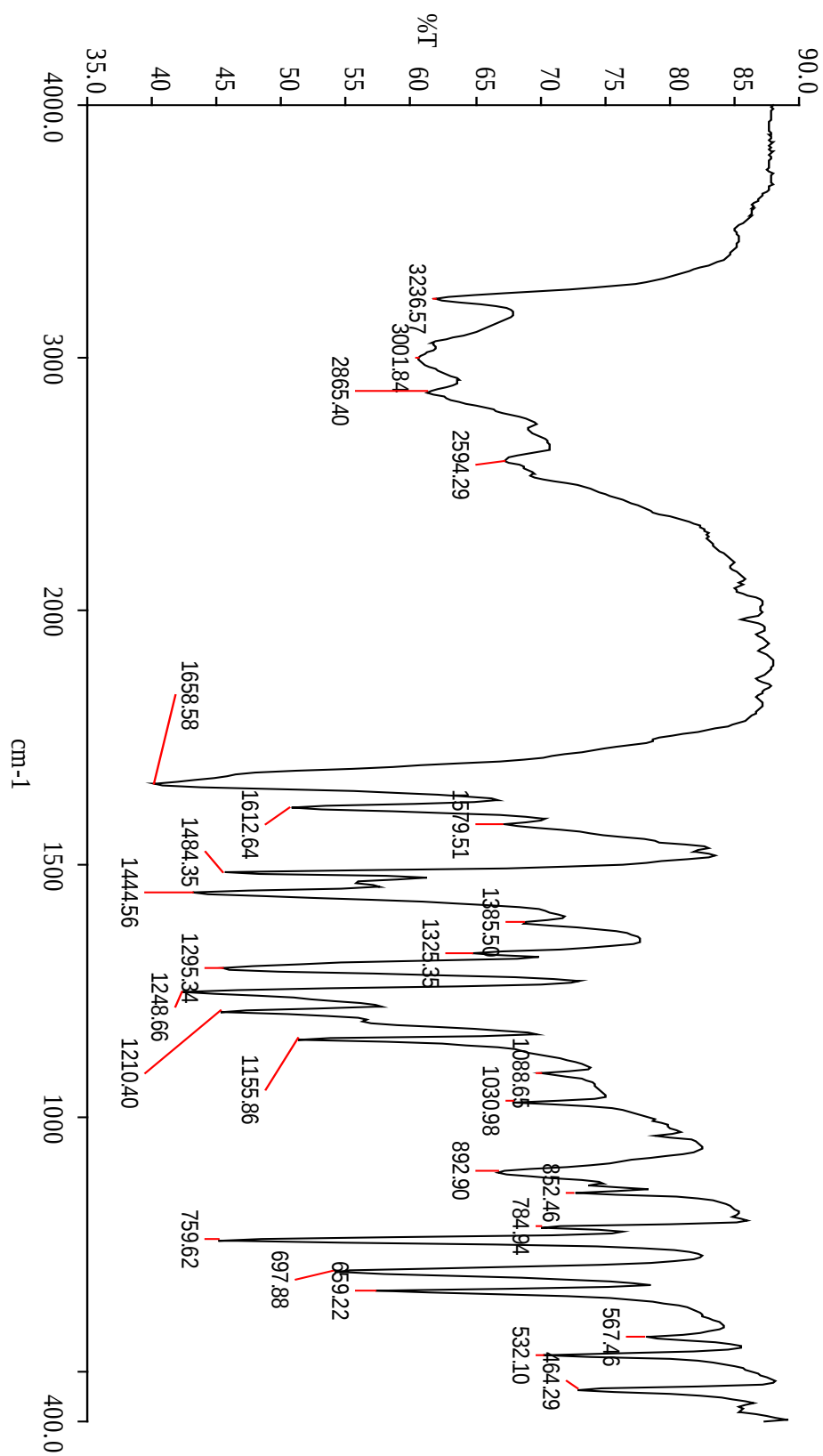
Олинган маҳсулот ацетонда, спиртда, 1,4-диоксанда эримади, сувда эрийди.

Глицирризин кислотаси билан морфолинни молекуляр комплексларнинг баъзи физик-кимёвий хоссалари.

Жадвал-1

Модда номи	T _{суюқ} °C	Эрувчанлик				Нисбат
ГК+Мор	115±2	Ацетон	Спирт	Сув	1,4- диоксан	1:1
		—	—	+	—	
	118±2	—	±	+	—	1:2
	122±2	±	±	+	—	1:4

Илова: (+)-эрийди,
(±)-кам эрийди,
(-)-эримайди.



6-расм. глицирризин кислота ва морфолин асосида суюкланмада олинган
модданинг ИҚ-спектри

Бунинг учун реакцияда иштирок этувчи реагентларнинг ҳам ИҚ-спектри олинди. глицирризин кислота ва морфолиннинг олинган моддаларининг спектрларини бир бири билан таққослаш натижасида эритувчи муҳитида ва суюқланмада синтез қилинган бирикмаларнинг ютилиш спектрлари деярли бир хил эканлиги, фақат эритувчидаги спектрнинг 2865 см^{-1} соҳасида янги ютилиш чизиқлари борлиги аниқланди.

3.4. Глицирризин кислотаси билан салицил кислотасини синтези.

Биз глицирризин кислотаси билан салицил кислотани бирикмаларини ўргандик. Ушбу ишда глицирризин кислотасини салицил кислота билан ўзаро таъсир реакциясини ўрганиш борасидаги ишлар амалга оширилди. Дастлаб тоза глицирризин кислотасини ажратиб олдик. Салицил кислотани қайта кристаллаш усули билан тозаладик.

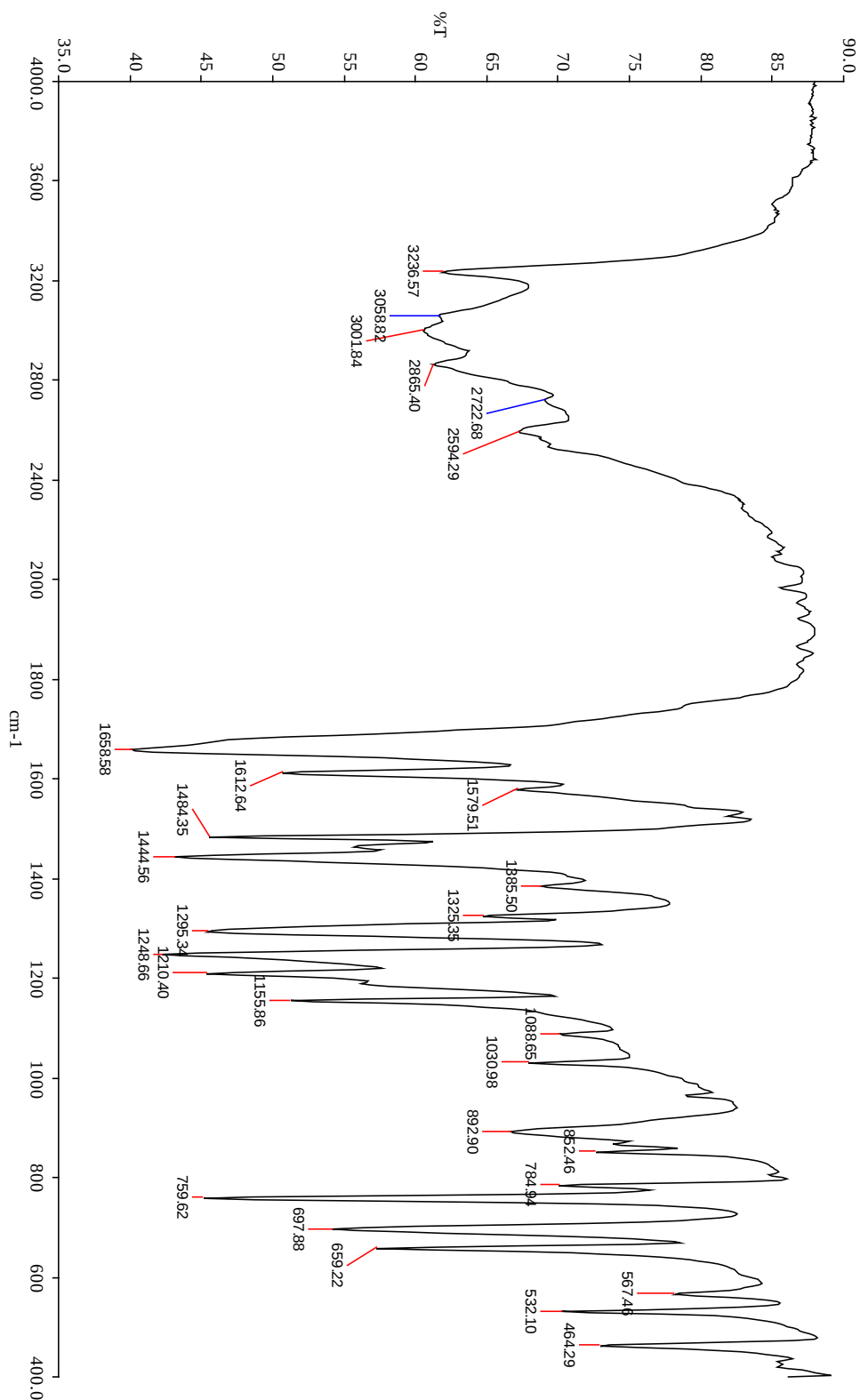
Глицирризин кислотаси билан салицил кислотанинг ўзаро таъсир реакцияси эритувчи ва суюқланмада ўргандик. Эритувчи муҳитида ўрганилганда, глицирризин кислотаси билан салицил кислотани 2:1, 2:2, 2:4 нисбатда умумий эритувчи сифатида этил спирти - сув ва ацетон - сув муҳитида олиб бордик.

Реакцияга температура ва реагентлар нисбати таъсири ўрганилди. Реакция хона температурасида содир бўлмаслиги аниқланди. Шу сабабли жараён $40-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ температура интервалида ўрганилди. Олинган маҳсулот $152\text{ }^{\circ}\text{C}$ да суюқланади, эритувчилардан сувда, ацетонда эрмайди, этил спиртида, 1,4-диоксанда хона ҳароратида кам эрийди, қиздирилганда эрийди.

Глицирризин кислотаси билан олинган молекуляр комплексларнинг баъзи физик-кимёвий константалари.

Шунингдек глицирризин кислотаси билан салицил кислотани суюқланмадаги реакцияси ҳам ўрганилди. Олинган маҳсулот ацетонда,

спиртда, 1,4-диоксанда эрийди, сувда эримайди. Олинган модданинг структураси ИҚ-спектрал усули билан таҳлил қилинди.



7- расм. глицирризин кислота ва салицил кислота асосида сууюқланмада олинган модданинг ИҚ-спектри

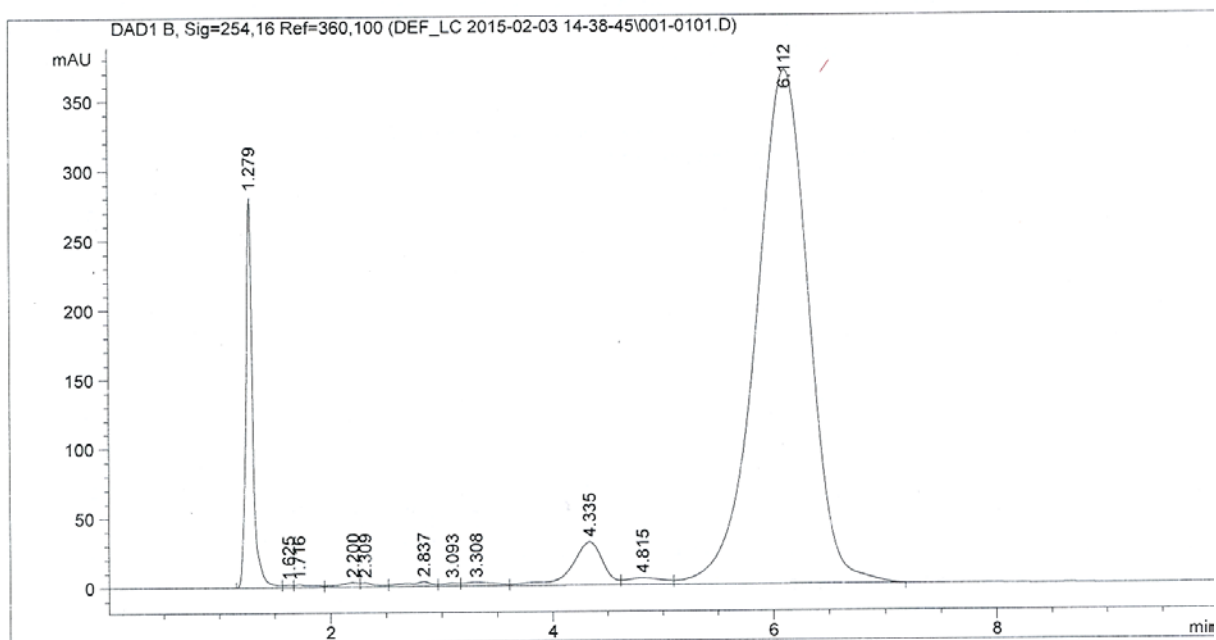
Бунинг учун реакцияда иштирок этувчи реагентларнинг ҳам ИҚ-спектри олинди. глицирризин кислота ва салицил кислотанинг олинган моддаларининг спектрларини бир бири билан таққослаш натижасида эритувчи муҳитида ва суюқланмада синтез қилинган бирикмаларнинг ютилиш спектрлари деярли бир хил эканлиги, фақат эритувчидаги спектрнинг 3411 см^{-1} соҳасида янги ютилиш чизиқлари борлиги аниқланди.

Жадвал-2

Модда номи	$T_{\text{суюқ}}^{\circ\text{C}}$	Эрувчанлик				Нисбат
		Ацетон	Спирт	Сув	1,4-диоксан	
ГК+СК	152±2					1:1
		+	+	—	±	
	156±2	+	+	—	+	1:2
	162±2	+	+	—	+	1:4

Илова: (+)-эрийди,
 (±)-кам эрийди,
 (-)-эримайди.

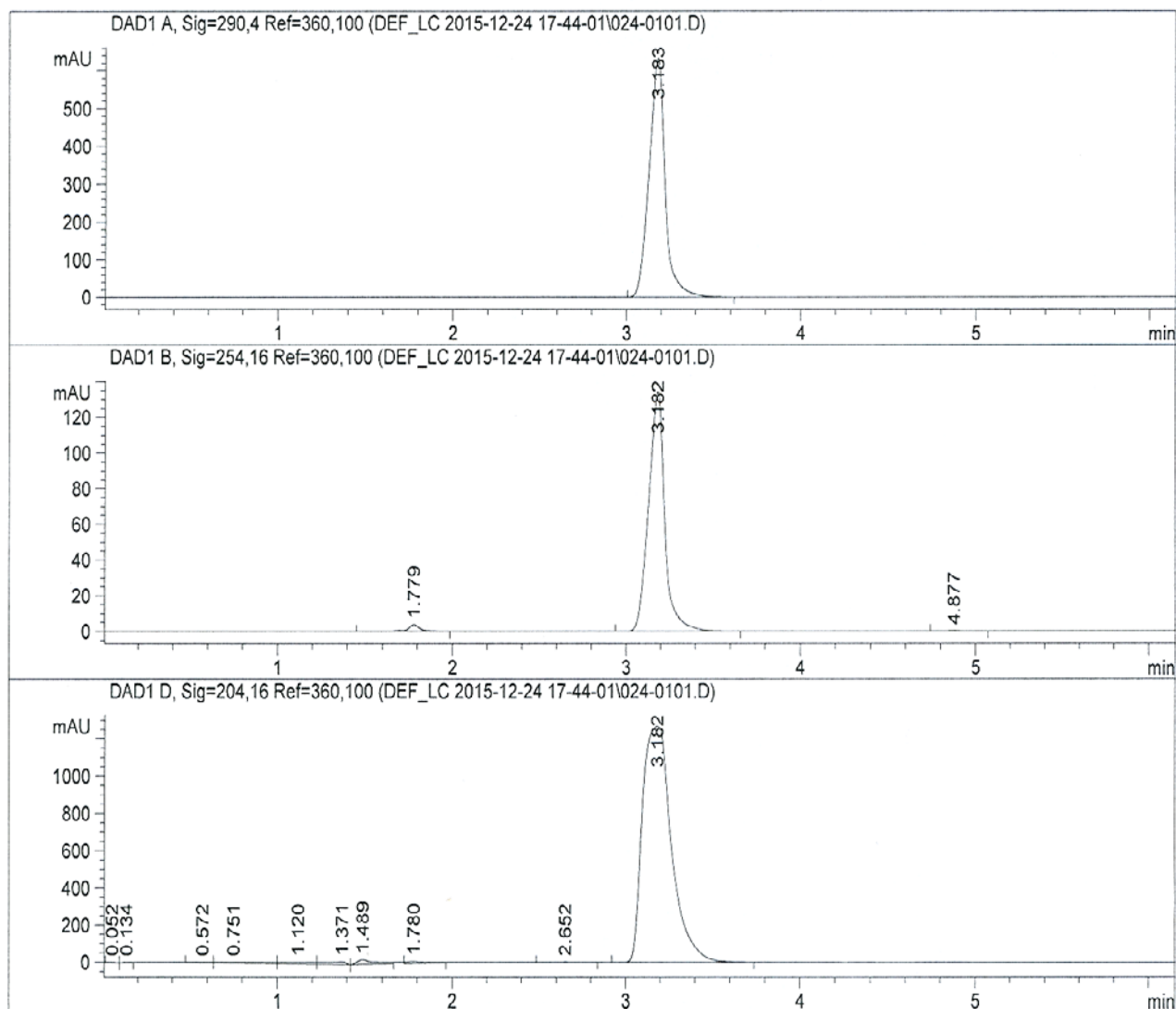
Бундан ташқари бу натижаларни яна тасдиқлаш асосида Хроматограф Agilent Technologies 1200. Колонка (4,6x250 мм) Zorbax Eclipse XDB-C18, $3,5\mu\text{m}$. Эритувчи А: CH_3CN ва В: 0,01 М H_3PO_4 , pH=2,5. Насос дастури: А 0,6% - 0-0,5 мин, 6% - 4 мин, 30% - 12 мин, 60% - 16 мин. Оқим тезлиги 1 мл/мин, тулқин узунликлари 204, 254 ва 290 нм. да таҳлил олиб борилди. Дастлаб стандарт глицирризин кислотаси юқори самарали суюқлик хроматография (ЮССХ) усулида анализ қилинди.



8- расм. Стандарт Глициризин кислотасининг хроматографияси.

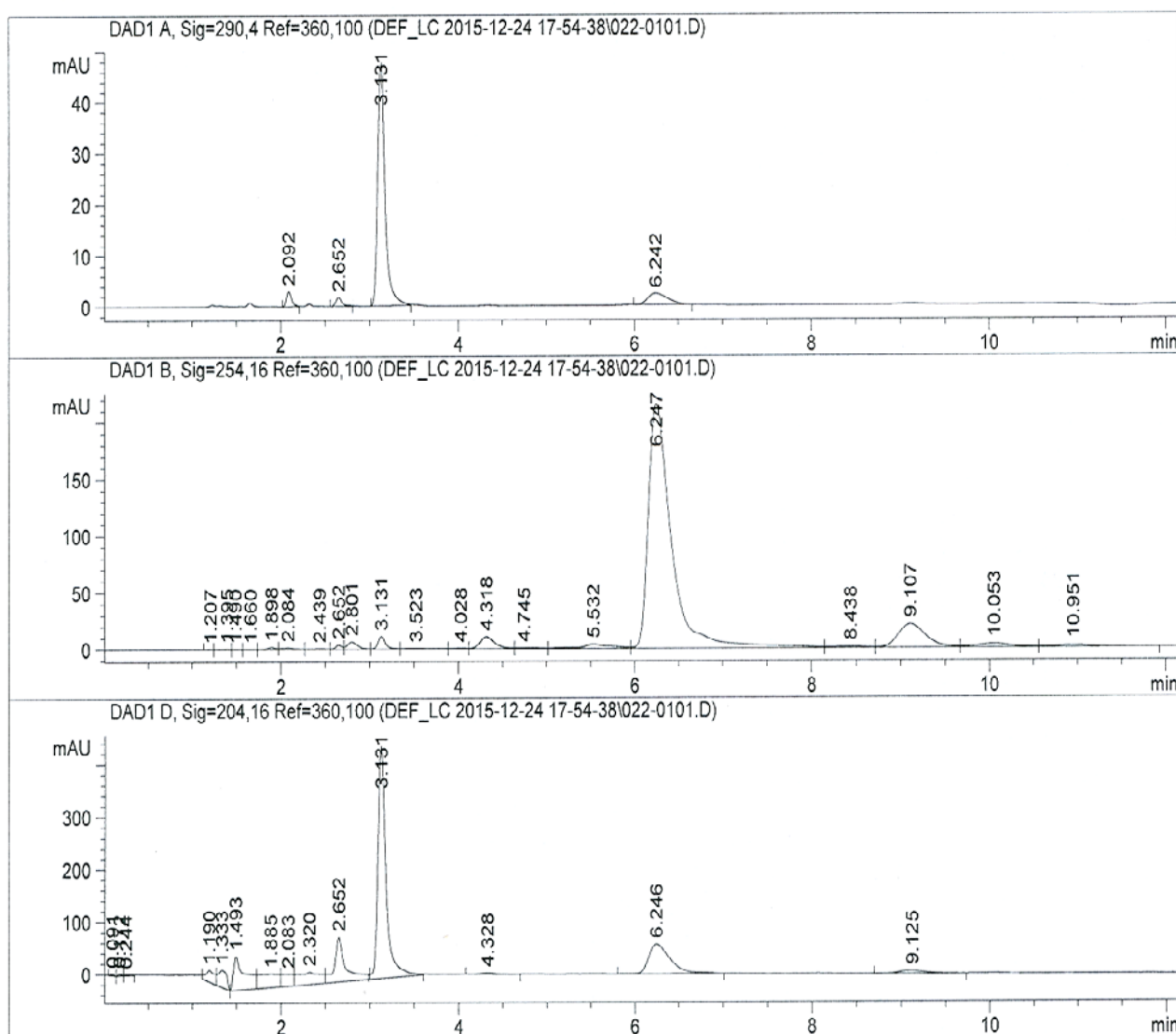
8-расмда кўринадики анализ жараёнида стандарт глициризин кислотаси 6,11 минутлар атрофида чиқди.

Салицил кислотанинг ҳам стандарт анализи таҳлил қилинди.



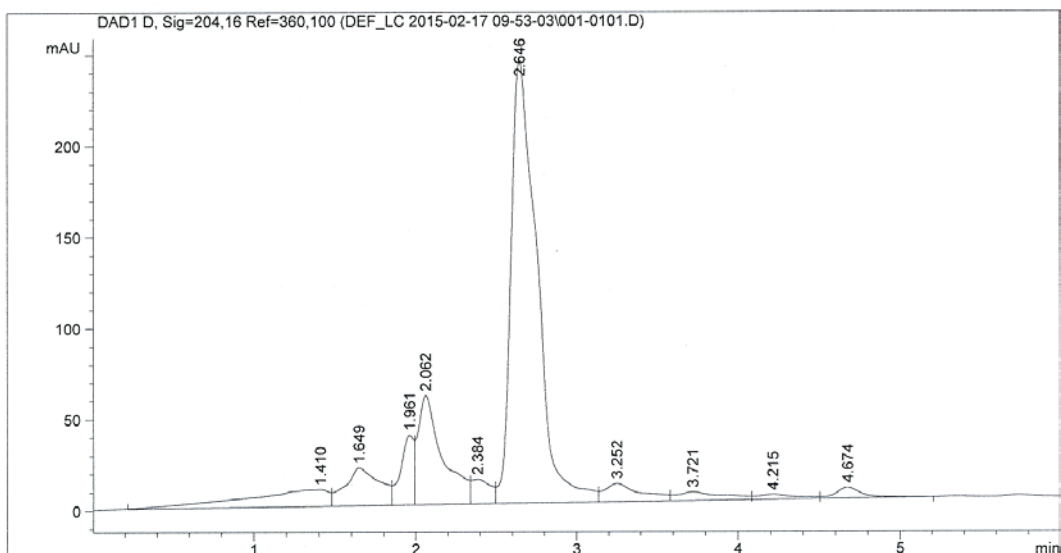
9-Расм. Стандарт салицил кислотасининг хроматографияси.

9-расмда кўринадикки анализ жараёнида стандарт салицил кислотаси 3,1 минутлар атрофида чикди. Анализ уч хил тулқин узунликда курилди. Бунда учала анализда ҳам салицил кислота номоён бўлди. 204 нм тулқин узунлигида модданинг концентрацияси юқори чикди, аммо кераксиз моддалар борлиги, 290 нм да эса модда тозалигини хроматограммада кўришимиз мумкин.



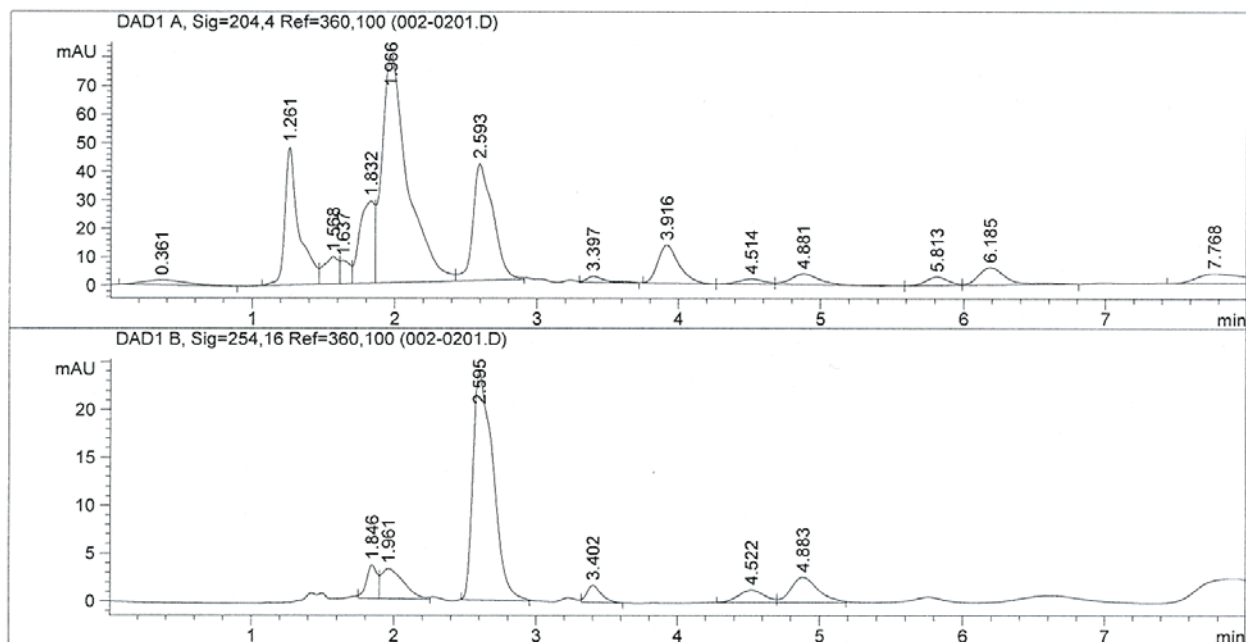
10-Расм. Глициризин кислотаси ва салицил кислотаси ҳосиласининг хроматографияси.

. 10-расмда кўринадики анализ жараёнида салицил кислотаси 3,1 минутда ва глициризин кислотаси 6,2 минут атрофларида чиққанлиги аниқланди ва синтез муваффақиятли амалга ошди деб ҳисоблашимиз мумкин.



11- расм. Стандарт морфолиннинг хроматографияси.

11- расмда кўринадики анализ жараёнида стандарт морфолин 2,64 минутлар атрофида чиқди. Анализ 204 нм тулқин узунликда кўрилди. Бунда анализда ҳам морфолин номоён бўлди. 204 нм тўлқин узунлигида модданинг концентрацияси юқори чиқди, аммо кераксиз моддалар борлигини хроматограммада кузатишимиз мумкин.



12 расм. Глициризин кислотаси ва морфалин хосиласининг хроматографияси.

. 12-расмда кўринадикки анализ жараёнида морфолин 2,6 минутда ва глициризин кислотаси 6,2 минут атрофларида чиққанлиги аниқланди ва синтез муваффақиятли амалга ошди деб ҳисоблашимиз мумкин.

ХУЛОСА

“Глицирризин кислотаси ва унинг ҳосилаларини олиш усулини яратиш” мавзусида олиб борилган тадқиқотлардан келиб чиқиб, минтақамизда кўп ўчрайдиган ўсимликлардан биологик фаол бўлган моддаларни олиш ва уларни ҳар томонлама ўрганишни тақоза этмоқда. Жумладан ширинмия илдизидаги биологик фаол моддалардан бири ҳисобланган глицирризин кислотасини олиш ва уни ҳосилаларини ўрганишда қуйидагиларни хулоса қилиш мумкин.

- 1.Ширинмия илдизидан техник глицирризин кислотаси ажратиб олиш жараёни ўрганилди..
- 2.Техник глицирризин кислотасидан тоза глицирризин кислотаси ажратиб олинди ва унинг икоспектр анализлари таҳлили ўрганилди.
- 3.Тоза глицирризин кислотаси билан морфолин ва салицил кислотаси ҳосилалари олиш усули ўрганилди.
- 4.Олинган ҳосилаларининг икоспектр ва юқори самарали суюқлик хроматография таҳлиллари ўрганилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

- 1.И.А.Каримов. “Мамлакатимизни 2014 йилда ижтимоий-иқтисодий ривожлантириш якунлари ва 2015 йилга мўлжаллан иқтисодий дастурнинг энг муҳим устувор йўналишларига бағишланган Вазирлар Маҳкамасининг мажлисидаги маъруза”. 2015 йил 16 январь.
- 2.Авиценна. Канон врачебной науки. Ташкент: ФАН, 1956. -210 с.
- 3.Накамура И, Арига К. Заявка 56-97298. Япония.1981 (РЖХ -1982. - №20. Разд. О. №161 П).
- 4.Толстикова Т. Г., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. На пути к низкодозным лекарствам // Вестник российской академии наук. - Москва, 2007. - Т.77. - №10. - С.867- 874.
- 5.Толстиков Г.А, Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка биоразнообразие, химия, применение в медицине / - Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. - 311 с.
- 6.Ruzicka L., Jeger O. Lage der carboxylgruppe bei der Glycyrrhetisaure // Helv. Chim Acta. -Zurich, 1943.-V. 26.-P. 2278-2282.
- 7.Балтина Л.А, Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р. Флехтер О.Б, Муринов Ю.И, Давыдова В.А, Зарудий Ф.С, Исматилова А.Ф, Толстиков Г.А. Способ получения глицирризиновой кислоты из Глицирама. Фармакологические свойства // Хим. -фарм. журнал. Москва, 2001. - Т.35. -№1. - С. 38-41.
- 8.Кондратенко Р.М., Балтина Л.А, Мусгафина С.Р. Макарова Н.В, Насыров Х.М, Толстиков Г.А. Способ получения кристаллической глицирризиновой кислоты из промышленного Глицирама. Иммуномоделирующие свойства // Хим. -фарм. журнал. Москва, 2001. - Т.35. - №2. - С. 38-42.
- 9.Муравев И.А., Кулешова С.А., Сиверская Е.Б. Противовоспалительные и ранозаживляющие свойства 1% мазей натриевой соли 18-дегидроглицерритиновой кислоты в эксперименте // Экспериментальная-и клиническая фармакология. - Москва, 2001. - Т.64. - №4. - С.50-52.

- 10.Исаев Ю.Т. Глицирризин кислотаси ҳосилалари ва уларнинг биологик фаоллиги. Кимё фан. ном.... дис. - Тошкент. 2000. - 56-57 б.
- 11.Толстиков Г.А, Балтина Л.А, Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота// Биоорганическая химия. - Москва, 1997. - Т.23. - № 9. - С. 691-709.
- 12.Djegrassi C., Osiecki J., Closson W. Constitution of the ester obtained by oxidation of methylglycyrrhetate acetate // Am. Chem. Soc.- New York, 1959. - V. 81. - P. 458- 460.
- 13.Beaton J.M., Spring F. S. Configuration of the carboxyl group in glycyrrhetic acid // J. Chem. Soc. London, 1955. - №9. - V.456. - P. 3126-3129.
- 14.Lithgoe B., Trippeths. S. Constitution of the disaccharide of glycyrrhizic acid // J. Chem. Soc. -London, 1950. - №8. - P.1893-1898.
- 15.Fuggerberger-Heinz R., Franz J. // Peanta. Meol. Berlin, 1984.-V. 50.-P. 409-413.
- 16.Ирисметов М.И, Джиембаев Б.Ж., Арыстанова Т.А., Барамысова Г.Т. Химия и применение природной глицирризиновой кислоты и ее производных. - Алматы. Тылым". 2002.- 350 с.
- 17.Синтез гликопептидов глицирризиновой кислоты и их иммуномодулирующие свойства. Балтина Л.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.З, Лазарева Д.Н, Толстиков Г.Д. Давмдова В. А // Хим.-фарм. журнал. - Москва, 1991. -Т.24. -№2.-С. 119-121.
- 18.Рыжова С.А. Синтез гликопептидов глицирризиновой кислоты - новых иммуномодуляторов и анти ВИЧ средств: Дис.... канд. хим. наук. - Уфа 1994.72-74 с.
- 19.Балтина Л.А., Рыжова С.А, Васильева Е.В., Толстиков Г.А. Синтез тритерпеновых гликопептидов, содержащих алкиловые эфиры L-аминокислот // Хим. природ. соедин. - Ташкент. 1994. - №2. С. 261-268.
- 20.Романко Т.В.,Муринов Ю.И. Некоторые особенности течения разбавленных растворов глицирризиновой кислоты // Жур. физ. химии. - Москва, 2001. - Т.75. - №9. - С. 1601-1604

- 21.Красова Т.Г., Башура Г.С., Муравев И.А. Исследования солюбилизации гидрокортизона и преднизолонa в водных растворах глицирама // Хим.-фарм. журн. - Москва, 1978. - Т.23. - С. 32-35.
- 22.Салахутдинов Б.А, Далимов Д.Н., Арипов Т.Ф., Талипов С. "Синтез, структура и мембраноактивные свойства новых производных глицирретовой кислоты // Хим. природ. соедин. - Ташкент, 2002. - №3. - С. 209-211.
- 23.Толстиков Г.А.; Муринов Ю.И. Балтина Л.А. Комплексы глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами как новые транспортные формы // Хим.-фарм. журн. -Москва, 1990. - №8. - С.26-27.
- 24.Толстиков Г.А, Муринов Ю.И. Балтина Л.А. Комплексм β -глицирризиновой кислоты с НПВС, как новые транспортные формы // Хим. - фарм. журн. - Москва, 1991. - №2. - С. 29-32.
- 25.Заявка 62-129234 Япония (1987) / С. Сабита, Х. Сайто, К. Такахаси, Н. Нагата, К. Хирабаяси, К. Мацумото. М. Ямамото // РЖХ. -1988.230124П.
- 26.А.С. 1566700 СССР. МКИ СО7 53/00 63/00, А16К 31/705. Комплексные соединения АСК с глицирризиновой кислотой, проявляющие противовоспалительную, противоязвенную и жаропонижающую активность. Л.А.Балтина, В.А.Давыдова, Т.Г. Толстикова, Ф.В. Шарипова, Ю.И.Муринов, Ф.С.Зарудий, Д.Н.Лазарева, Г.А.Толстиков, А.И.Бондарев//опубл. - 07.05.91. Бюл. -1991. - №17.
- 27.Далимов Д.Н., Исаев Ю.Т., Сайиткулов А.М. Молекулярные комплексы моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с некоторыми лекарственными средствами и их интерферониндуцирующая активность // Хим. природ. соедин. - Ташкент, 2001. - №2. - С.132-134.
- 28.Брызглов А.О., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В. Эффект клатратообразования гликозидов с различными фармаконами // Новые лекарственные средства: Успехи и перспективы. Тез. докл. науч. конф. 21-22 мая 2005. -Уфа 2005, -С.177-178.
- 29.Балтина ЛА, Покровский А.Г., Cinatl J., Толстиков Г.А. Селективные трансформации и прогивовирусная активность тритерпеновых веществ

солодкового корня и их производных // Новые лекарственные средства: Успехи и перспективы. Тез. докл. науч. конф. 21-22 мая 2005. -Уфа 2005, - С.12-13.

30.Помазанов В.В., Королева Ю.В., Волкова М.А. Глицирризин - содержащие препараты в лечении ВИЧ- ассоциированных инфекций // VIII съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням. - Санкт-Петербург: 2002. - С. 262-263.

31.Толстиков Г.А, Шульц Э.Э., Балтина Л.А, Толстикова Т.Г. Солодка. Неиспользуемые возможности здравоохранения России // Химия в интересах устойчивого развития. -Уфа, 1997.-Т.5.-№ 1. - С. 57-73.

32.Жаров С.Н., Лучшев В.И, Помазанов В.В., Рабинович Э.З. Препараты глицирризиновой кислоты в лечении хронического вирусного гепатита С // VIII съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням. - Санкт-Петербург: 2002. - С.111.

33.Белоглазова С.И, Хасина М.А., Двинская С.А., Максименко Н.Н. Эффективность солодки уральской в профилактике легочной патологии у лиц с наркогической зависимостью // Pacific Medical Journal. New York, 2006. - № 2, - С. 48-50.

34.Балтина Л.А., Давыдова В.А, Толстикова Т.Г., Зарудий Ф.С., Муринов Ю.И., Бондарев А.И, Толстиков Г.А. Тризамещенные соли β -глицирризиновой кислоты, обладающие противовоспалительной и противоязвенной активностью // Хим.-фарм. журн.-Москва, 1991.-№3.-С. 45-48.

35.Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Балтина Л.А., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А. Соли β - глицирризиновой кислоты - стимуляторы репаративной регенерации кожи // Хим.-фарм. журн. -Москва, 1991. - №5. - С. 39-41.

36.Балтина Л.А., Давыдова В.А, Толстикова Т.Г. Зарудий Ф.А., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А Синтез ацилтиопроизводных пента-О-ацетилглицирризиновой кислоты. Противовоспалительные и противоязвенные свойства // Хим.-фарм. журн. - Москва, 1991. -№10. - С. 33-36.

37. Shibuya J. Prevention of hepatotoxic responses to chemicals by glycyrrhizin in rats // *Exp. Mol. Pathol.* New York, 1989. - Vol. 51. - P 48-55.
38. Nagao Y. Пат. 700209.Jap. 1970. (С. А. V. 72.1010941).
39. Iwama H., Amagaya S., Ogihara V. Effects of Kampohozai (Chinese Traditional Medicines) on the Immune Responses // *Planta Med.* Berlin, 1986. - Vol.52. -P. 247-250.
40. Chavali S., Francis Th., Campbell J. An in-vitro study of immunomodulatory effects of some saponins // *Int. J. Immunopharmacol.* 1987. - V. 9. - P. 675-683.
41. Wang Z.G., Ren S., Zheng R. // *Asia Pac. J. Pharmacol.* - Osaka, 1990. - V. 5. - P. 157-159.
42. Ершов Ф.И. - Интерфероны (к 40-летию открытия). НИИ эпидемиологии и микробиологии им. НФ. Гамалеи РАМН, Москва // *Вопросы вирусологии.* - Москва, 1988. №6. С. 247-252.
43. Ершов Ф.И, Чижов Н.П, Тазулахова Э.Б. Интерфероны // В сб. тезисов: "Противовирусные средства". - Санкт-Петербург: 1993. - С. 60-83.
44. Волкова М.А. Основные представления об интерферонах // *Гематология и трансфузиология.* -Москва, 1999. - Т.44. - №4. - С. 32-36.
45. Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза // *Терапевтический архив.* - Москва, 1998. - №11. - С. 35.
46. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Танасова А.Н. Ацетилсалициловая кислота и синдром Рея // *Р.МЖ.* - Москва, 2004. - Т. 12. - №4. - С. 222-225.
47. Богомолов Л.Г, Кропачев В.А., Лаврентьева Е.М., Криворучко Б.И. Ацетилсалициловая кислота // *Казан. Мед. Жур.* - Казань, 1976. - Т. БУП. - №2. -С. 166- 171.
48. Алехин Е.К. Аспирин: новая жизнь старого лекарства // *Соросовский Образовательный Журнал.* - Москва, 1999. - № 7 - С. 85-90.
49. Ленковски Ф., Нейрик ЛГ., Глезер С.В. Применение ацетилсалициловой кислоты¹ при ИБС // *Терапевтический архив.* - Москва, 1996. - №8. - С. 79-83.

- 50.Калинин А.В. Осложнения со сторон ЖКТ при применении НПВП // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. - Москва, 1994. - №1. - С. 19-22.
- 51.Смирнов А.Н Побочное действие ацетилсалициловой кислоты // Фельдшер и акушерка. - Москва, 1987. - № 9. - С. 36-38.
- 52.Василенко В.Х., Цодиков Г.В. Аспирин и желудочное кровотечение // Клиническая медицина. - Москва, 1970. - №6. - С. 18-26.
- 53.Сигидин Я.А Салицилаты // Советская медицина. - Москва, 1972. - №7. - С. 50-55.
- 54.Руднева А.В., Кошелева Л.Ф. Аллергическая реакция на приём аспирина // Врачебное дело. - Киев, 1974. - №4. - С. 113-15.
- 55.Степанова Н.Г.,Кудрин А.Н Судьба ацетилсалициловой кислоты в организме // Фармация. - Москва. 1979. - №5. - С. 66-70.
- 56.Карасева Н.М, Кострова А.А, Сигидин Я.А Сравнительное изучение цитогенетической активности ацетилсалициловой кислоты и Бруфена // Заметки из практики. Вопросы ревматизма - Москва, - №4. - С. 62-63.
- 57.Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты // Р.М.Ж. - Москва, 1999. - Т.9. - №5. - С. 876-79.
- 58.Насонова В.А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. - Москва, 1994. - Т.3. - №1.,-С.7-10.
- 59.Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражение желудка, связанное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (Часть I) // Клиническая медицина. - Москва, 2000. - №3. - С. 4-10.
- 60.Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (Часть II) // Клиническая медицина. - Москва, 2000. - №4. - С. 4-9.
- 61.Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения // РМЖ - Москва, 2001. - №9. - С. 265- 270.

62. Григорьев П.Я, Яковенко Э.П Повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами // Клиническая медицина. - Москва, 1997. - №3. - С. 69-71.
63. Ивашкин В.Т. Патогенез гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. - Москва, 1994. - №1. - С. 11-14.
64. Логинов А.Ф., Кваскова В.Б., Бувайлов И.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические проблемы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. - Москва, 1994. - №1. - С. 15-18.
65. Ивашкин В.Т. Синдром Reye // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. - Москва, 1994. - №1. - С. 23-25.
66. Lanza F.L., Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other non-steroidal anti-inflammatory agents // Am. J. Med.- Mashington, 1984. - №77. - P. 19-24.
67. Griffin M. R., Ray W. A. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons // Ann. Intern. Med., - Philadelphia, 1988. - №109. - P. 359-363.
68. Evans J.M., McMahon A.D., McGilchrist M.M. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study // BMJ.-London, 1995. - №311. - P. 22-26.
69. Berkowitz M.R., Rogenes P.R., Sharp J.T., Warner C.W. Ranitidine protects against gastro duodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy // Arch. Intern. Med.-San Fransisco, 1987. - №147. - P. 2137-139.
70. Николаев А.Н Нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность и безопасность // РМЖ. - Москва, 2001. - Т. 9. - №15. - С. 664-666.

- 71.Андреев Г.В. Карабасова М.А. Изучение влияния ацетилсалициловой кислоты на фибринолиз в эксперименте // Фармакология и токсикология. - Москва, 1977.-№3.-С. 310-313.
- 72.Забиров И.Ш., Орманов Н.Ж. Изменение фагоцитарной активности лейкоцитов под влиянием ацетилсалициловой кислоты // Здоровоохранение Казахстана - Алмата, 1979. - №8. - С. 64-64.
- 73.Лакин К.М, Балуда В.В, Лукьянова Т.И, Романовская В.Л, Балуда М.В. Влияние ацетилсалициловой, нжотиновой кислот на образование простациклиноподобной субстанции стенкой аорты // Фармакология и токсикология. - Москва, 1980. - №5.-С. 581-585.
- 74.Ашкинази И.Л. Ацетилсалициловая кислота и прокоагулянтная активность эритроцитов // Терапевтический архив. - Москва, 1981.-Т. 53. - №5.-С. 61-65.
- 75.Суслина З.А, Высоцкая В.Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных артериальной гипертензией с цереброваскулярными нарушениями // Клиническая медицина. - Москва, 1983. - №9. - С. 51-57.
- 76.Балуда В.И, Лукьянова Т.И, Деянов И. Определение чувствительности людей к антиагрегационному действию ацетилсалициловой кислоты// Лабораторное дело. - Москва, 1986. - №4. - С. 221-224.
- 77.Шалаев С.В. Атиагреганты в профилактике инфаркта миокарда: результаты проспективньк исследований // Кардиология. - Москва, 1989. - №9. - С. 116-120.
- 78.Халфен Э.Ш., Иванова И.А. Профилактика повторньк инфарктов миокарда длительным приемом аспирина // Кардиология. - Москва, 1986. - №9. - С. 66-70.
- 79.Вашкинель В.К., Мамбетова Ч.А. Экспериментальное исследование влияния ацетилсалициловой кислоты на ультраструктуру и функцию тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. - Москва, 1990. - №10. - С. 14-16.

80. Тельпухов В.И., Биленко М.В., Тихомирова А.И., Комарова П.Г., А.А. Морганов. Противоишемическая защита головного мозга с помощью водорастворимой формы аспирина-ацелизина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - Москва, 1992. - №2. - С. 156-159.
81. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Дезагреганты в современной клинической кардиологии. Фокус на аспирин // Кардиология. - Москва, 1998. - №8. - С. 84-96. • - - •
82. Западнюк В.И., Коркушко О.В., Безверхая И.С., Бельш А.А. Возрастные особенности фармакокинетики ацетилсалициловой кислоты // Фармакология и токсикология. - Москва, 1987. - №2. - С. 79-81.
83. Абзаева К.А., Жданкович Е.Л., Шерстянникова Л.В., Козырева О.Б., Воронков М.Г. Модификация полиакрилоилхлорида ацетилсалициловой кислоты // Хим.-фарм. журнал. - Москва, 1997. - №9. - С. 49-50.
84. Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Шульц Э.Э., Душкин А.Б., Карнатовская Л.М., Чабуева Е.Н., Больдырев В.В. Фармакологическая активность комплексов НПВП с глицирризиновой кислотой, полученных методами жидкофазного и твердофазного синтеза // Хим.-фарм. журнал. - Москва, 2002. - Т 36. - №1. - С. 12-14.
85. Либина В.Б., Чайка Л.А., Кошелева Л.П., Хаджай Я.И., Пичугин П.П. Анальгетическое действие и фармакокинетика лизина ацетилсалицилата при внутривенном введении // Фармакология и токсикология. - Москва, 1988. - №5. - С. 79-81.
86. Griffin M. R., Ray W. A. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons // Ann. Intern. Med., Philadelphia, 1988; - P. 359-363.
87. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // РМЖ. - Москва, 2002. - Т.10. - №4. - С. 206-212.

- 88.Насонова В.А. Диклофенак натрия (вольтарен): "золотой стандарт" среди неселективных противовоспалительных препаратов // Consilium Medikum. - Москва, 2004. - Т.4. - №2. - С. 115-116.
- 89.Балабанова Р.М., Запрягаева М.Е. Безопасность ибупрофена в клинической практике //РМЖ. - Москва, 2003. - Т.11. - №4. - С. 1216-1219.
- 90.Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Шмидт Е.И. Перспективы применения неселективных нестероидных прогивовоспалительных препаратов (на примере кетопрофена) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике // РМЖ. - Москва, 2002. - Т.Ю. - №22. - С. 1014-1018.
- 91.Машковский М.Д Лекарственне средства Москва: Медицина, 1985. - Т.1. -С.346.
- 92.Noble S, Balfour J. Melo[ikam // Drugs.1996. - Уо1.51. - P. 42Ф430.
- 93.Espinosa L., Lipani J., Poland M., Wallin B. Perforations, ulcers and bleeds in a large, randomized, multicenter trial of namubetone compared with diclofenac, ibuprofen, naproxen and piroxicam // Rev. Esp. Reumatol.1993.20 (suppl. I): - P.324.
- 94.Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки //РМЖ - Москва, 2001. - Т. 9. - №13-14. - С. 602-607.
95. Балтина Л.А, Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р. Флехтер О.Б, Муринов Ю.И, Давыдова В.А, Зарудий Ф.С, Исматилова А.Ф, Толстиков Г.А. Способ получения глицирризиновой кислоты из Глицирама. Фармакологические свойства // Хим. -фарм. журнал. Москва, 2001. - Т.35. -№1. - С. 38-41.
- 96.Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизм действия глюкокортикоидов // РМЖ. - Москва, 1999. - Т.7. - №8. - С. 4-9.
- 97.Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // Nature. -Philadelphia, 1971. -Vol.231. - P. 232-235.
- 98.Овчинников Ю.А Биоорганическая химия. Москва: Просвевдение, 1987. - 752-760 с.

- 99.Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // РМЖ. - Москва, 2003. - Т.11. - №7.-С. 375-378.
- 100.Насонов Е. Л Эффективность и преносимость НПВН Нимесулид: новые данные // РМЖ. - Москва 2001. - Т. 9. - №15. - С. 636-639.
- 101.Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности // Consilium Medikum. - Москва, 2001. - Т.3. - №5. -С. 209-215.
- 102.Simon L.S,M Smolen J. S., Abramson S.B. Controversies in COX-2 selective inhibition // J. Rheumatol. 2002. -№ 29. - P. 1501-1510.
- 103.Дидковский Н.А., Танасова А.Н. Лихорадка // РМЖ. - Москва, 2003. - Т.11. - №4.-С. 189-192.
- 104.Насонов Е.Л., Насонова В.А Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // Consilium Medikum. - Москва, 2000. - Т.2. - № 12. - С. 1-10.
- 105.Чичасова Н.В. Болевой синдром в ревматологии // РМЖ. - Москва, 2002. - Т.6. - №6.-С. 312-316.
- 106.Скварцов В.И., Стаховская Л.В. Мета-анализ: Длительный прием аспирина может повышать риск развития геморрагического инсульта, однако общая польза перевешивает потенциальный вред его использования // Международный журнал медицинской практики. - Москва, 2000. - №8. - С. 27.
- 107.Лагута П.С. Вопрос применения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике: эффективность и безопасность // medicalexpress.uz - Ташкент, 2007.- №2. - С. 3640. - *
- 108.Кокурина Е.В., Суслина З.А, Хромов Г.Д. Давыдов А.Б, Метелица В.И., Ионова В.Г, Танашян М.М, Асколонг - новая буккальная форма ацетилсалициловой кислоты для применения в качестве антиагреганта // Терапевтический архив. - Москва, 1998.-№1.-С. 32-37.

109. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Как избежать развития кардиоваскулярных осложнений при лечении боли? // Consilium Medikum. - Москва, 2008. - Т. 10 - № 2. - С. 8-16.
110. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно) // Consilium Medikum. - Москва, 2007. - Т. 5 - №12. - С. 39-42.
111. Акесельруд Г. А., Лътсьянский В. М., 1974.; Перельсон М. Е., 1983.
112. Исаев Ю.Т. Глицирризин кислотаси ҳосилалари ва уларнинг биологик фаоллиги. Кимё фан. ном.... дис. - Тошкент. 2000.
113. Саввин С. Б., Кузин Э. А, 1974
114. Мусаев У.Н., Далимов Д.Н., Абдишукурова С.А., Мухамедиев М.Г.
115. Толстиков Г.А., Балтина Л.А, Шульц Э.Э., Покровский А.Г., 1997.
116. Ирисметов М.П., Джиембаев Б.Ж., Арийстанов Т.А., Барамысова Г.Т. (2002).
117. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. 2007.
118. Муравьев И.А., Пономарев В.Д., Грузикова Н.А.; Толстикова Г.А., Балтина А.А., Муринов Ю.И., ва б, 1991.

