

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ
ТАБИАТШУНОСЛИК ФАКУЛТЕТИ

«Умумий кимё ва кимёвий технологиялар» кафедраси

Махаммадиев Шарофиддин Жумабаевичнинг

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ
“ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИНИНГ БИР ВАЛЕНТЛИ МЕТАЛЛ
ТУЗЛАРИНИ СИНТЕЗ КИЛИШ”

Илмий раҳбар:

проф. Д. Долимов

Гулистон - 2013

Foydalanilgan ?is?artirishlar

ТГК- техник глицирризин кислотаси

ГК- глицирризин кислотаси

ГКМАТ- глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи

ГКУЧКТ-глицирризин кислотасининг учкалийли тузи

ГКМКТ-глицирризин кислотасининг монокалийли тузи

Гиб- гиббереллин А₃ ёки гиббереллик кислотаси

ИҚ- Инфрақизил

УБ- Ультрабинафша

ЯМР-Ядро магнит резонанси

ПМР- Протон магнит резонанси

ЮССХ- Юқори самарали суюқлик хроматографияси

ТГФ - Тетрагидрофуран

ГЛК-Глицеррет кислотаси

АЗТ- Азидотимидин

СЭАЦ- Сувда эрувчан ацетил целлюлоза

.....48

Хулоса

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

Мундарижа

Кириш.....	4
I. Адабиётлар таҳлили	
1.1. Глицирризин кислотасининг табиатда учраши.....	10
1.2. Глицирризин кислотаси кимёси.....	11
1.3. Глицирризин кислотаси, уни ҳосилалари ва уларнинг хусусиятлари.....	14
1.4. Глицирризин кислотаси ва ҳосилаларининг биологик фаоллиги.....	20
1.5. ГК ва унинг тузларнинг ўсимликларнинг ўсиш жараёнига таъсири.....	25
1.6. Биостимуляторлар (ўсимлик гормонлари).....	27
II. Олинган натижалар таҳлили.	
2.1. Қуюқ экстрактдан ГКМАТ ни ажратиб олиш.....	40
III. Тажриба қисми.	
3.1. Потенциометрик титрлаш.....	46
3.2. Эритмаларнинг қовушқоқлигини аниқлаш.....	46
3.3. Бошланғич моддаларни тозалаш ва синтез қилиш.....	46
3.3.1. Техник глицирризин кислотасини олиш.....	46
3.3.2. Глицирризин кислотасининг уч аммонийли тузини олиш.....	47
3.3.3. Глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузини олиш.....	47
3.3.4. Глицирризин кислотасини олиш.....	48
3.3.5. Глицирризин кислотасининг уч калийли тузини олиш.....	48
3.3.6. Глицирризин кислотасининг монокалийли тузини олиш	

К И Р И Ш

Ўсимликларнинг ўсиш ва ривожланиш босқичларида ташқи стресс омилларига нисбатан чидамлилигини ошириш ҳозирги замон биология ва биоорганик кимё фанлари олдидаги энг асосий вазифалардан биридир. Бу ўринда ўсимликларнинг ривожланишида асосий рол ўйновчи фитогормонлар ва уларнинг синтетик аналоглари таъсирини ўрганиш ушбу фанларнинг долзарб масалаларидан ҳисобланади.

Маълумки, фитогормонлар ўсимликлар ўсиши ва ривожланишининг барча босқичларида моддалар алмашинувини бошқаришда иштирок этади. Ташқи биотик ёки абиотик омиллар таъсирида кўпинча моддалар алмашинуви жараёнидаги ўзгаришлар ўсимликни нобуд бўлиш даражасигача ҳам олиб келиши мумкин. Бунда гормонлар ёки хужайра ва тўқималарда мавжуд бошқа физиологик фаол моддалар ҳам ўсимликни қайта тикланишида фаоллик даражаларини намоён эта олмасликлари кузатилади. Бундай ҳолатларда табиий ёки синтетик биостимуляторлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.

Айниқса, қишлоқ хўжалиги ўсимликларнинг ташқи таъсир этувчи омилларга нисбатан чидамли формаларини яратиш ёки чидамлилиқ даражасини ошириш халқ хўжалигини ривожлантиришда алоҳида ўрин эгаллайди.

Мавзунинг долзарблиги: Глицирризин кислотаси асосида янги биологик фаол моддалар синтез қилиш, уларнинг қишлоқ хўжалигида турли хил ўсимликларнинг ўсишига таъсирини ўрганиш муаммоси ҳозирги кунда қишлоқ хўжалиги ва биоорганик кимёнинг асосий вазифаларидан бири бўлиб ҳисобланади. Бунинг орқасида моддаларнинг экологиянинг бузилишига, тупроқ инфраструктурасининг ўзгаришига, шўрланишнинг ортиб боришига сув танқислиги муаммосига, ҳароратнинг борган сари кўтарилишига боғлиқ равишда таъсирини ўрганиш ётади.

Ишни мақсади: Ширинмия илдизи қуйуқ экстрактидан глицирризин кислотасини бир валентли металллар билан ҳосил қилган тузини олиш.

Вазифалари:

- Ширинмия экстрактидан техник глицирризин кислотаси (ТГК) ни олиш.
- ТГК дан глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) ни олиш.
- ГКМАТ дан глицирризин кислотаси (ГК) ни олиш.
- ТГК дан глицирризин кислотасининг уч калийли (ГКУчКТ), монокалийли ва глицирризин кислотасининг уч натрийли (ГКУчНТ), мононатрийли тузларини олиш.

I. Адабиётлар таҳлили

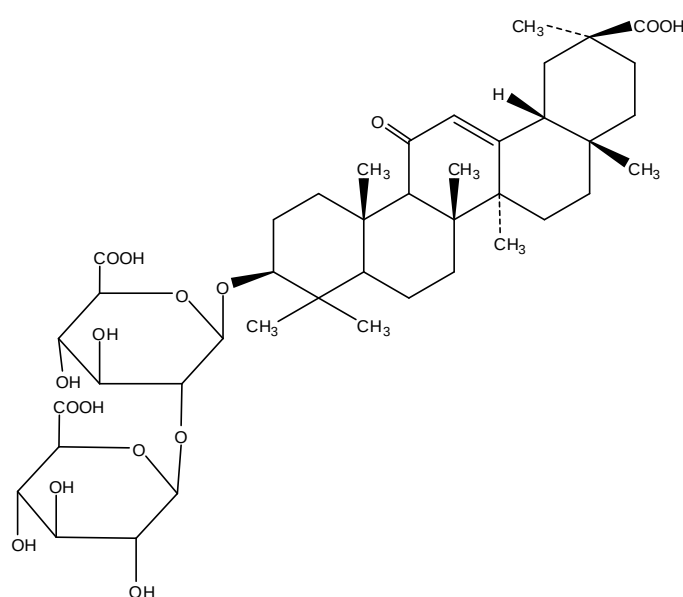
Ширинмия илдизи қадимдан маълум бўлган доривор моддалардан бири ҳисобланади. Хитой тиббиётида ширинмия илдизи эрамиздан 2800 йил илгари ҳам фойдаланилган. Уни юқори нафас йўллари оғриганда, йўтал пайтида юмшатувчи ва шамоллашга қарши восита сифатида қўлланилган. Ширинмиядан ошқозон яраларини даволашда фойдаланилади. У жигар касалликларида, ўт пуфаги ва талоқ сийдик ҳайдовчи сифатида, захарланишда гўшт ва қўзиқориндан, илон чакқанда захарланишга қарши восита сифатида қўлланилади.

Ширинмия илдизи организмни ёшартирувчи женшендан кейин иккинчи дори модда ҳисобланади ва қарияларга кўпроқ тавсия қилинади [21]. Ширинмия илдизи пиво ичимлигини тайёрлашда, кондитер маҳсулотлари ишлаб чиқишда, кулинарияда ва бошқа техник мақсадларда ишлатилади.

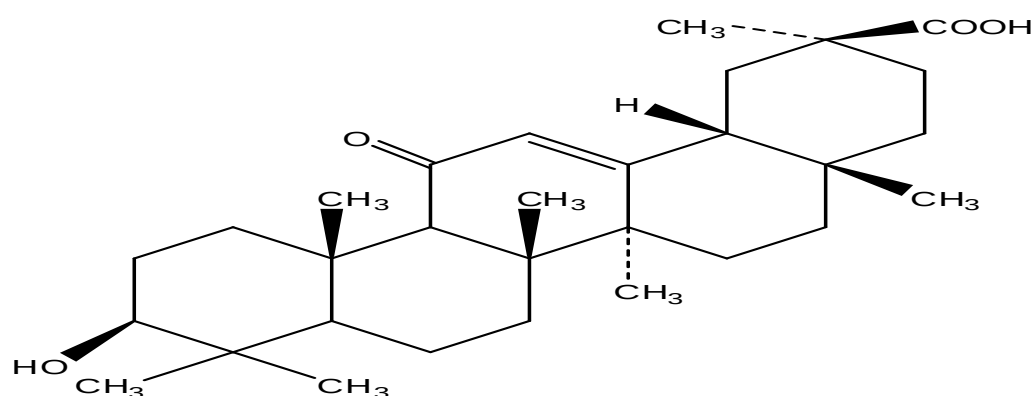
Ўрта асрнинг шарқ тиббиётида ширинмия илдизи экстракти билан даволаш санъати Ибн Сино томонидан умумлаштирилган, унинг сиқиб олинган шарбати ва илдизи тирноқхўрликда боғланади. Унинг суртмаси оловдан куйганда боғланади, сиқиб олинган шарбат билан эса яралар ювилади. Ширинмияда ОИТС га, рак касалликлари ва бошқаларда ретровирусларга каталитик таъсир этувчи, бир қатор фермент системаларига таъсир этувчи бирикмалар борлиги аниқланган [23]. Ширинмия ўпка йўллари юмшатади ва уни тозалайди, у ўпка ва томоққа фойдали ва товушни тиниқлаштиради”[22]. Бундан ташқари ширинмия экстракти *in vitro* ва *in vivo* антиоксидант ва антирадикал фаолликка эга. Ширинмиянинг сувли экстракти сичқонлар жигаридаги микросомалардаги липидларни перекс оксидланишини сусайтиради. Ширинмия экстракти гидроксил, пероксил ва супероксид радикалларига нисбатан антиоксидант фаоллик намоён қилиб, озод радикаллар ҳосил бўлувчи, оксидловчи деструкция билан боғлиқ касалликларига қарши дори воситаси сифатида қўлланилиши мумкин.

ГК *in vitro* В₂ тромбосан синтезини сусайтиради, гликозиднинг антиоксидант фаолиги шу билан боғлиқ. Моно ва уч алмашган тузлари

сичқонлар жигарида Р-450 цитохром инактивациясини секинлаштиради. Ширинмия ўсимлигини илдизига ширин маза берадиган модда глицирризин кислота хисобланади. ГК ўсимлик таркибида натрий, кальций ва магний тузлар холида бўлади. “Глицирризин” термини ГК гликозиди билан бирга бошқа гликозидларни суммасига ишлатилади. Илдиз таркибида минор агликонларнинг кўплигини кислотали гидролиз усули орқали аниқлаш мумкин.



1



2

24та минор агликон аниқланган. Улар таркибидаги углеводлар ҳақида маълумотлар йўқ. Таркибида углеводнинг глюкурон кислота занжирисиз иккита минор гликозид структураси аниқланган. Ширинмия

илдизи гликозиди (*Glycyrrhiza glabra*) биринчи бор Фогел томонидан 1943 йилда ажратиб олинган. 1907 йилда Чирх, Цедербург ушбу гликозидни ишқорлаб унинг глицеррет кислота деб аталувчи агликонини ажратиб олишди [4]. Жумладан глицеррет кислотаси таркибида карбоксил группаси мавжудлигини П.Каррер ва унинг ҳамкасблари кўрсатишган[15]. Улар суюкланиш харорати 297-298С бўлган глицеррет кислотасини ажратиб олишиб, унинг метил ($T_{\text{суюк}} = 241\text{С}$) ва этил ($T_{\text{суюк}} = 246-248\text{С}$) эфирларини характерлаб беришган.

Бергманн суюкланиш харорати 303С $[\alpha]^{20} = + 145,5$ бўлган глицеррет кислотасини ажратиб олди ва унинг метил эфирини ($T_{\text{суюк}} = 255$, $[\alpha]^{20} = + 144,3$ (диоксан – ацетон), ацетатини ($T_{\text{суюк}} = 317-318\text{С}$) $[\alpha]_D^{20} = +144,6 \text{ С}$), метил эфири ацетатини ($T_{\text{суюк}} = 299-300\text{С}$) $[\alpha]_D^{20} = +147,6$) характерлаб берди ва метилглицерретатни хром кислотаси билан оксидлаб 3-кетометилглицерретни олди ($T_{\text{суюк}} = 242\text{С}$, $[\alpha]_D^{20} = +181\text{С}$). Ўзини олган натижалари асосида Бергманн глицеррет кислотаси таркиби $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ бўлиши керак деган хулосага келди [16].

Ҳозирги кунда тиббёт ва фармация фани олдида турган долзарб муаммолардан бири бу янги доривор препаратини яратиш ва уларнинг жуда кам миқдорларидги таъсир доирасини ўрганишдан иборат. [17]

ГК ва уларни ҳосилалари асосида дори воситалар яратилишида унинг солюбилизирлаш хусусиятининг борлиги асосий омил бўлиб ҳизмат қилади. Кўпгина доривор моддаларнинг сувда яхши эримайдиган ёки умуман эримайдиган субстанциялари (аспирин, индометацин ва бошқалар) ГК нинг оз миқдорда иштирок этиши билан ҳам сувда эрийди. Ушбу табиий модданинг солюбилизирлаш хусусиятининг асосий сабаби, аралашмада ГКни турли органик моддалар билан қўшилганида молекулалараро таъсирлашишидадир.

ГК ўсимликни илдизида ширин таъм берувчи калий, кальций ва магний тузлари аралашмаси ҳолида бўлади. Илдиз ва илдизчалардаги ГК миқдори 2-24% атрофида бўлади, ер усти қисмида эса, гликозид қолдиқлари учрайди

холос. Баргларидаги йиғиладиган гликозидни илдизига ташилиши, дисахарид фрагментидаги глюкоза ва галактозани глюкурон кислотасига айланиши билан амалга оширилади.

Маълумки бугунги кунда ўсимликлардан ажратиб олинаётган табиий бирикмаларга талаб ошиб бормоқда. Сабаби табиий бирикмалардан асосан дори воситаси сифатида фойдаланилади. Табиий бирикмалардан ажратиб олинган моддалардан тайёрланган дори воситалари ўзининг кам захарлилиги, тирик организмга мос келиши ва ўзига хос фаоллиги билан синтетик усулда олинган дори воситаларидан ажралиб туради. Биологик фаоллиги юқори бўлган табиий бирикмаларни ўрганиш кўпгина қизиқишлар пайдо бўлишига олиб келади.

Охирги 30 йил ичида муҳокама қилиб келинаётган биологик фаол моддалар гуруҳига Ширинмия илдизининг асосий ва қимматли компоненти бўлган Глицирризин кислотаси (ГК) ҳам киради [1].

Ширинмия илдизи қадимдан халқ табobatiда катта аҳамиятга эга бўлиб, яллиғланиш, ошқозон касалликлари, йўтал, тери касалликлари каби патологик жараёнларни даволашда ишлатилиб келинган. Ўсимлигидан олинган дори воситалари сийдик ҳайдаш, оғриқ қолдирувчи, яраларни тез битказувчи, аллергияга қарши, тинчлантирувчи, ўпка йўллари касалликлари ва бошқа аъзоларнинг касалликларини олдини олишда ишлатилган [2,3]. Бундан ташқи илдиз ва унинг экстракти ҳозирда халқ хужалигининг озиқ овқат[5,6], тамаки саноатида[7] ишлатилмоқда. Қизилмия ўсимлигининг ўзи витамин[8], табиий бўёқ[9] ва ошловчи моддаларига[10] бой ўсимлик сифатида ҳам маълумдир. Кундан кунга унинг ишлатилиш соҳаси кенгайиб бормоқда. Ҳозирги кунда эса илдиз ва унинг экстрактдан фақатгина тиббиётда қўлланилиб қолмай, балки халқ хўжалигининг 20 дан ортиқ тармоқларида унга бўлган эҳтиёж намоён бўлмоқда. Бунга асосий сабаб, илдиз кимёвий таркибининг хилма-хиллигидир. Глицирризин кислотасининг моноаммоний тузи (ГКМАТ) -

бронхиал астма, экзема, дерматит ва бошқа касалликларни даволашда ишлатилади [4].

1.1. Глицирризин кислотасининг табиатда учраши

ГК табиатда ширинмия ўсимлиги илдизи таркибида 2-24% гача бўлади. Унинг миқдори ўсимликнинг ўсадиган майдонига, иқлимига, мавсумга (сентябр-октябр ойидаги кўрилган ширинмия илдизидаги ГК миқдори, июл-август ойидаги ширинмия илдизидаги ГК миқдоридан кўп бўлади), тупрок таркибига, ареал (шимолдаги ширинмия ўсимлиги илдиздаги ГК миқдори, жанубдаги ширинмия ўсимлиги илдиздаги ГК миқдоридан кам бўлади) га ва ўсимликнинг ёшига (3-4 ёшдаги ширинмия ўсимлиги илдиздаги ГК миқдори юқори бўлади) боғлиқ [5-6].

Ширинмия ўсимлиги авлоди- *Glycyrrhiza L* дуккакдошлар оиласига мансуб бўлиб, кўп йиллик бўйи 50-100, баъзан 150 см га етадиган ер остки қисми кучли тарраққий этган ўт ўсимлик, асосий илдизининг узунлиги 4-5м ва 34 тури мавжуд. Олти хил тури кенг тарқалган. Бу ўсимлик икки оилига: илдизи ширин маза берувчилар (лакричник ва ҳақиқий ширинмия) ва илдизи таркибида ширин маза бўлмаган *Brachylobium Fisch* (кичик мевалилар) га бўлинади. Меваси пишганда очилмайдиган ёки қуригандан сўнг очиладиган дуккак. У Африка, Австралия, Шимолий ва Жанубий Америкада, Осиёда эса Қозоғистон ва Ўзбекистонда, Россиянинг шимолий шарқи (Сибир) да кенг тарқалган [7].

"*Glycyrrhiza glabra* " илдизи ўз таркибида 8% дан 22% гача глицирризин моддасини тутиши билан бирга унинг таркибида 4% гача флавоноидлар 15 % гача глюкоза, 11% гача сахароза, 34% гача крахмал 24% гача клетчатка, 2% гача стероид ва 5% гача ёғ ҳам бор [6]. Ширинмия туридаги ўсимликлар ер ости қисмидаги илдиз ва илдизчалари тритерпен гликозидларни йиғади. Асосий гликозидлардан бири глицирризин кислотаси ҳисобланади.

Ширинмия илдизи маҳсулотлари халқ табobatiда дори восита сифатида фойдаланиб келинган. Доривор ширинмиянинг табиатда 3 та тури мавжуд:

- 1) Яланғоч ширинмия (*Glycyrriza glabra*)

2) Урал ширинмияси (G.Uralensis.Fich)

3) Коржинский ширинмияси (G.Korshinskiyi Grig)

Бу ўсимликларнинг ер ости аъзолари халқ хўжалигида ишлатиш мақсадида кўп миқдорда етиштирилади [8].

ГК яхши ўрганилган, сабаби унинг юқори биологик фаолликка эга бўлиши билан бир қаторда, ўзига хос ноёб физик-кимёвий хусусиятларни намоён этишидир.

1.2. Глицирризин кислотаси кимёси

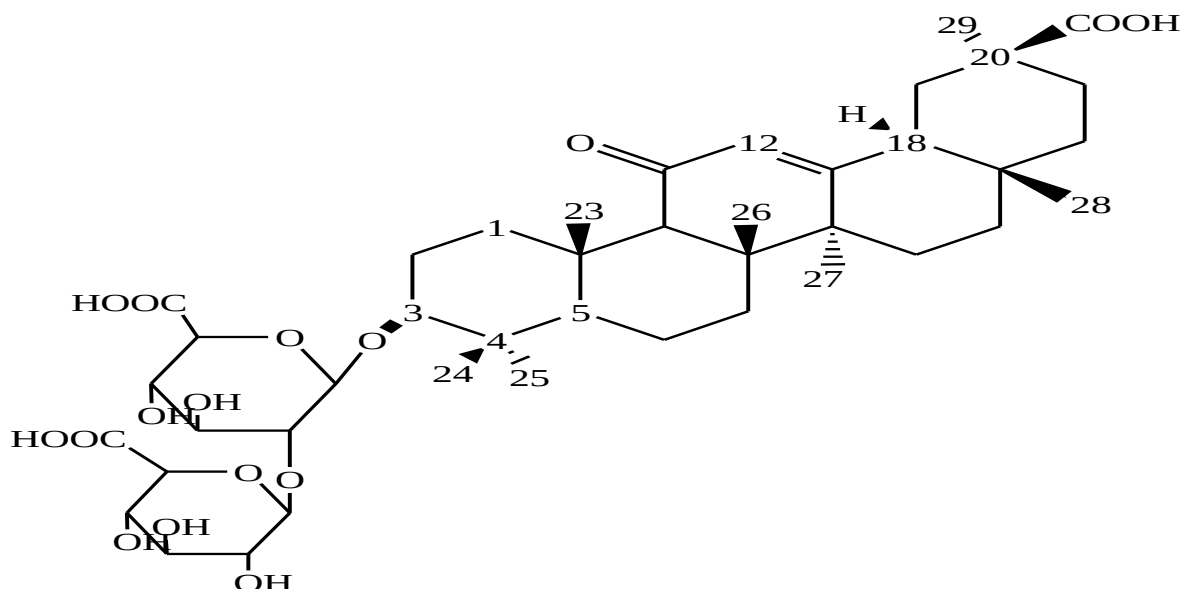
ГК ни Ширинмия ўсимлиги илдизидан ажратиб олиш бир неча 10 йиллар давомида ривожланиб келинган. Унумни ошириш учун турли қўшимчалар (кислота, ишқор, метанол ва хоказолар) ишлатилган [9].

Экстрактдан тоза ГК ажратиб олиш учун сувли эритмасини $pH=1-2$ муҳитга келгунча минерал кислота қўшилади. Кейинги босқичда ГКни органик эритувчидан туз ҳолида чўктириш керак (масалан, 25% аммиак таъсири остида). Бунда уч аммонийли туз ҳосил бўлади ва уни гидролизга учратиб моноаммонийли тузига (ГКМАТ) айлантирилади. ГКМАТ озиқ-овқат, косметика ва фармацевтика соҳасида кенг ишлатилади [10].

Балтина Л.А., Сердюк Н.Г. ва бошқа бир қанча олимлар томонидан Урал солодка заводида таркибида 26-28% гликозид тутган ширинмия илдизи қуруқ экстракти таркибидан тоза ГК олиш усули ишлаб чиқилган. Литное ва Триппетларнинг ишларида ГК кимёвий ўрганиш натижасида, жумладан, метилланган гидролиз маҳсулотининг оптик бурилиш бурчагига қараб ГК нинг қанд қисмидаги глюкурон кислоталари β -конфигурацияга, аглюкон қисми билан эса α -тузилишга эга бўлган боғ билан боғланган деган бир тахминга келишган [9].

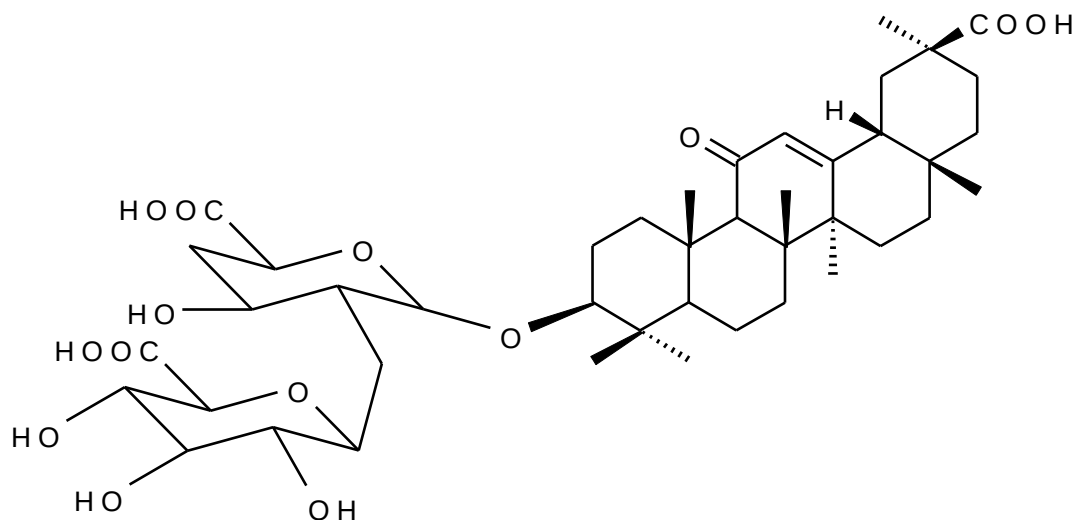
Унга мувофиқ ГК учун қуйидагича ном берилган: 3- β -гидрокси-11-оксо-12-ен-18- β -Н, 20- β -олеан—30 кислотанинг 3-О-(2'-О β -Д-глюкуронопиранозил)- α -Д-глюкопиранозиди. Бундан ташқари 1H ва ^{13}C -ЯМР спектрлари асосида олиб борилган текширишлар натижасида ГК нинг

кимёвий тузилишида глюкурон кислотаси глюкозид боғи β -тузилишга эга эканлигини ва ГКнинг тузилиши 3- β -гидрокси-11-оксо-12-ен-18- β -Н, 20- β -олеан—30 кислотанинг 3-O-(2'-О β -Д-глюкуронопиранозил)- α -Д-глюкопиранозиди эканлиги Халилов, Балтина ва бошқалар томонидан тасдиқланган.



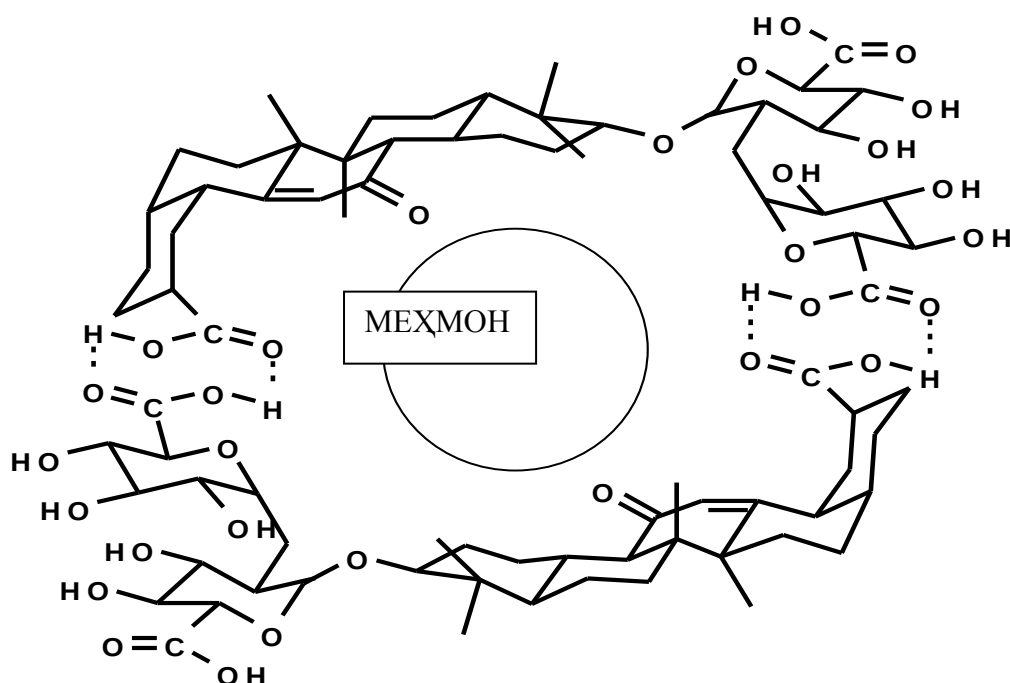
3- β -гидрокси-11-оксо-12-ен-18- β -Н, 20- β -олеан—30 кислотанинг
3-O-(2'-О β -Д-глюкуронопиранозил)- α -Д-глюкопиранозиди

18- β -Н-ГКни гидрофоб (тритерпен) ва гидрофил (глюкурон) қисмлардан ташкил топганлиги, сиртқи фаол модда ва гель ҳосил қилиш каби ажойиб физик-кимёвий хоссалар беради.



Глицирризин кислотаси молекуласи мицелляр ҳолатда, эритмада циклик тузилишда бўлиб, эритманинг муҳитига қараб цикл ҳосил қилишда битта ёки иккита глицирризин молекуласи қатнашиши мумкин. Натижада цикли ичида тешик ҳосил бўлиб, бу тешикдан мезбон - меҳмон комплексларни ҳосил қилишда “мезбон” сифатида, фойдаланиш мумкин. “Меҳмон” сифатида яқинлашган молекулани глицирризин таркибидаги глюкурон кислотасининг гидроксил гуруҳлари ушлаб қолишга интилади.

18-β-Н-ГК ацилозидлари келажакда фойдали фармакологик хусусиятга эгалиги ишларда баён этилган. Мураккаб тузилишдаги гликолипид юқори фаолликка эга антипролифератив агентларнинг янги синфини очди [10].



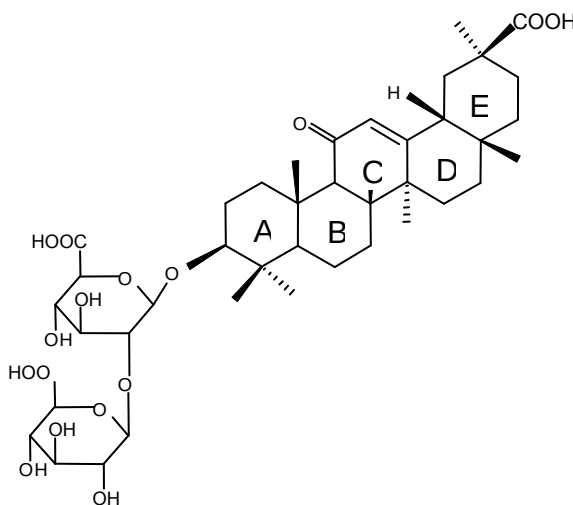
Бундан ташқари углевод қисмидаги ОН-гуруҳларнинг кўплиги “мезбон”нинг протоноаксептор ва протонодонор гуруҳлари билан қўшимча водород боғлари ҳосил қилиш имкониятини беради.

Натижада, ГК ассоциатларнинг конформация шакл ўзгартирадиган система ҳосил бўлади [11].

1.3. Глицирризин кислотаси, уни ҳосилалари ва уларнинг хусусиятлари

Эрамиздан 2800 йил аввал Тибет табobatiда ширинмия илдизидан фойдаланилган ва у ҳозирги кунгача ўз аҳамиятини йўқотмаган. Ўрта аср шарқ табobatiда ширинмия илдизи дамламаси билан даволашда эришилган натижалар Абу Али Ибн Сино томонидан умумлаштирилган [66]. 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 [67-69]. Ширинмия илдизи экстракти таркибидаги асосий биологик фаол моддалардан бири ГК ҳисобланади.

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 [68, 69].



Глицирризин кислотаси

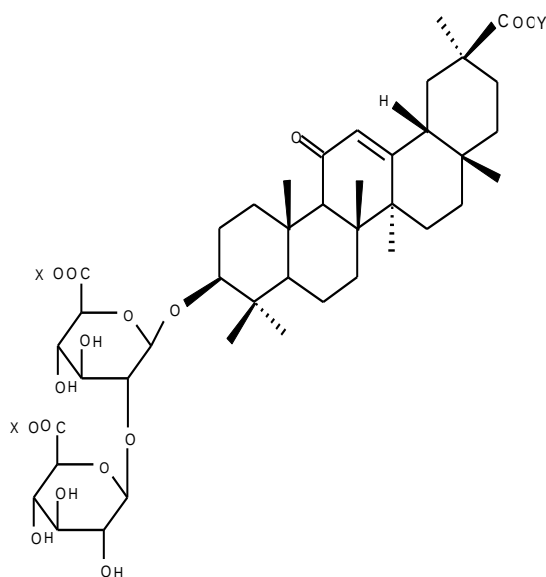
Глициррет кислотаси сукцинатининг динатрийли нордон тузи ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак ярасини даволашда муваффақиятли қўлланилмоқда [67]. Сурункали гепатитни даволашда ГКнинг аминокислоталар билан комплексларини вена қон томири орқали инъекция қилинганда яхши натижалар олинган [68].

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. ГКнинг миқдори ширинмия илдизида 24% гача етиши мумкин ва у ширин-тахир таъм берувчи калий-кальций-магний аралаш тузлари ҳолида учрайди [70].

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 қуюқ ҳамда қуруқ экстрактларидан олиш усуллари ишлаб чиқилган [69, 71, 72]. ГКМАТ олишни кенг тарқалган усулларида бири экстракт таркибидаги ГК ни минерал кислоталар таъсирида чўктириб, қурилган чўкмани ацетон билан экстракция қилиш ва концентрланган аммиак билан қайта чўктириш йўли орқали ажратиб олишга асосланган [71].

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 [72].



Бунда:

- 1) $X = 2Li^+ ; Y = K^+$
- 2) $X = 2K^+ ; Y = Na^+$
- 3) $X_1 Y = H^+ ; X = NH_4OH$
- 4) $XY = Al(Oi-C_3H_7)_2$

Шунингдек, ГКси 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 [73, 74].

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 [69].

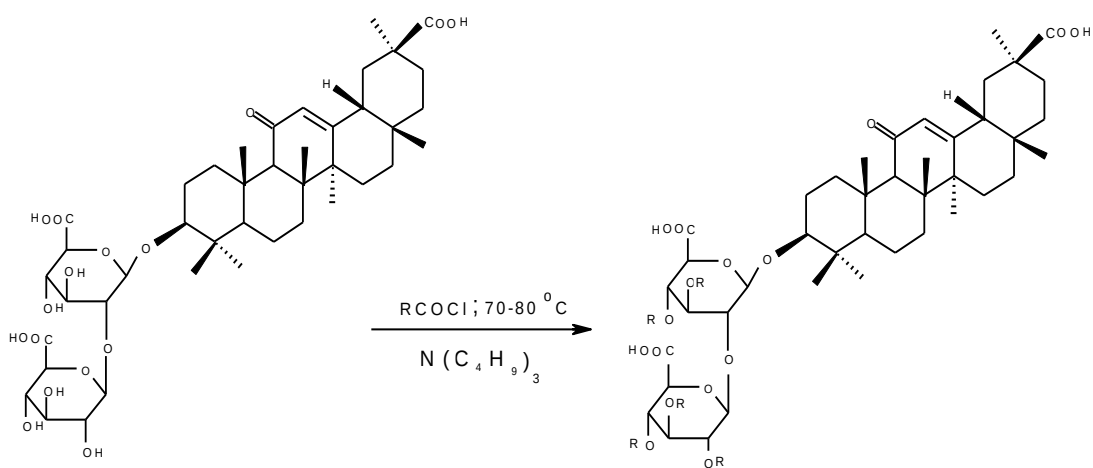
ГК ва ГКМАТни ширинмия илдизининг сувли ва қуюқ экстрактларидан ажратиб олишнинг яна бир усули ион алмашилиш хроматографиясидир. Бу усул билан юқори унум (90-92%) ва тозаликдаги (92-95%) ГК ва ГКМАТ ажратиб олинган ҳамда технологик схемалари ишлаб чиқилган. Ширинмия илдизини суперкритик шароитда, юқори босимда 50 кг/см^2 суяқ CO_2 , метанол ва органик амин (2:1 ёки 3:1 нисбатда) экстракция қилинганда маҳсулот унуми ва тозалик даражаси ортиши ҳамда ажратиш босқичлари камайиши таъкидланган [69, 75].

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 [70, 76, 77] катта ҳисса қўшишган. Литгоэ ва Триппет [78] ГК нинг метилланган ҳосилалари гидролизи маҳсулотларининг оптик бурилиш хусусиятига қараб, молекуланинг дисахарид қисмидаги глюкоурон кислоталари ўзаро β -, агликон билан эса α - конфигурацияда боғланган эканлигини кўрсатилган. Шуларга асосланиб, ГК учун 3-О-(2'-О- β -D-глюкуронопиранозил)- α -D-глюкуронопиранозид 3 β -гидрокси-11-оксо-12-ен-18 β -Н, 20 β -олеан-30 кислота структураси таклиф этилган. ГК структурасини ^1H - ва ^{13}C -ЯМР спектроскопияси ёрдамида ўрганилганда глюкоурон кислотанинг агликон билан боғлаган гликозид боғи β -конфигурацияга эга эканлиги аниқланган ва бугунги кунда 3 β -гидрокси-11-оксо-12-ен-18 β -Н, 20 β -олеан-30 кислотанинг 3-О-(2'-О- β -D-глюкуроно-пиранозил)- β -D-глюкуронопиранозидига мос келувчи структура тўғри ҳисобланади [79].

Гликозид структурасини сақлаб қолган ҳолда ГКнинг карбоксил ва гидроксил гуруҳлари бўйича турли хил эфирлари олинган [75, 80]. Биринчи марта Brieskorn С.Н. ва Sax Н. томонидан ГКнинг учметил ҳамда пента-О-ацетат ҳосилалари олинган [69]. 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 $^{\circ}\text{C}$ таъсир эттириб амалга оширилган [75].

Юқори гепатопротекторлик ва яллиғланишга қарши фаолликка эга бўлган ГКнинг пента-О-никотинатини синтези технологик усули ишлаб чиқилган. Бу усул ГК тузларига трибутиламин муҳиtida никотин кислотаси хлорангидридини 70-80°C да таъсир эттириб олишга асосланган (3-схема) [69, 75].

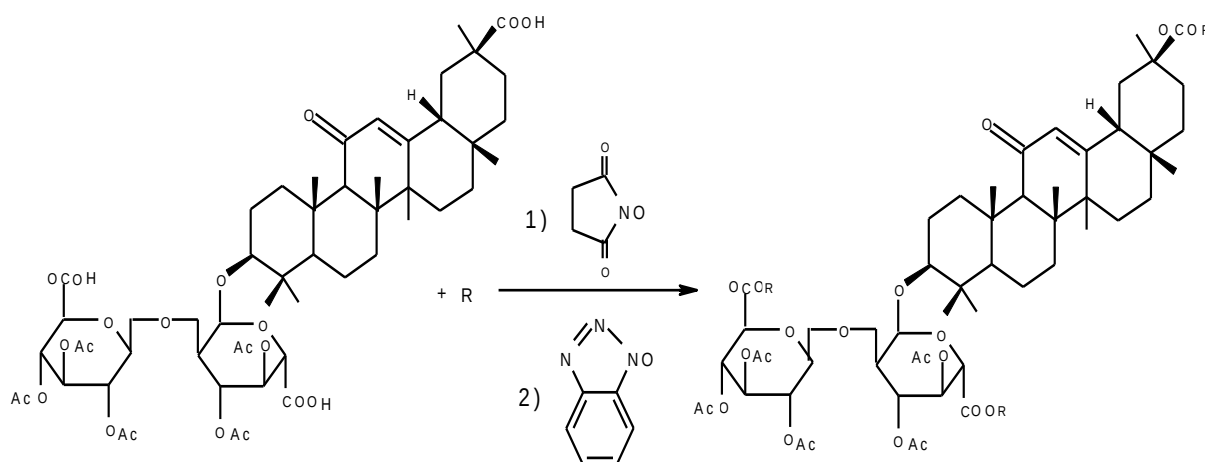
ГК ҳосилалари орасида янги синф бирикмалар-тритерпен глико-пептидлар алоҳида ўрин тутди ва бу гликопептидлар синтезини замонавий ва классик усуллардан фойдаланиб амалга оширилган. Бунда икки типдаги гликопептидлар: фақат қанд қисмидаги карбоксил гуруҳлар ҳамда гидрофоб агликон қисмидаги ва углевод қисмидаги карбоксил гуруҳларни аминокислота эфирлари шунингдек, дипептидларнинг аминокислоталари билан конденсация қилинган [81].



3-схема. ГК нинг ацилланган ҳосилалари синтези

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 [69, 80].

Фаоллиги оширилган эфирлар усулида углевод гидроксиллари химояланмаган ГКни оптик тоза аминокислоталар ва дипептидларининг алкил (метил-, этил-, н-пропил-, н-бутил-) эфирлари гидрохлоридларини N-гидроксисукцинимид (1) ёрдамида конденсация қилиш йўли орқали ГК си гликопептидлари олинган (4-схема).



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).

4-схема. ГК гликопептидди 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 [82]. Этил, н-пропил, н-бутил ва учламчи бутилэфирлари гликопептидлари унуми нисбатан кам бўлган (32-60%) [83].

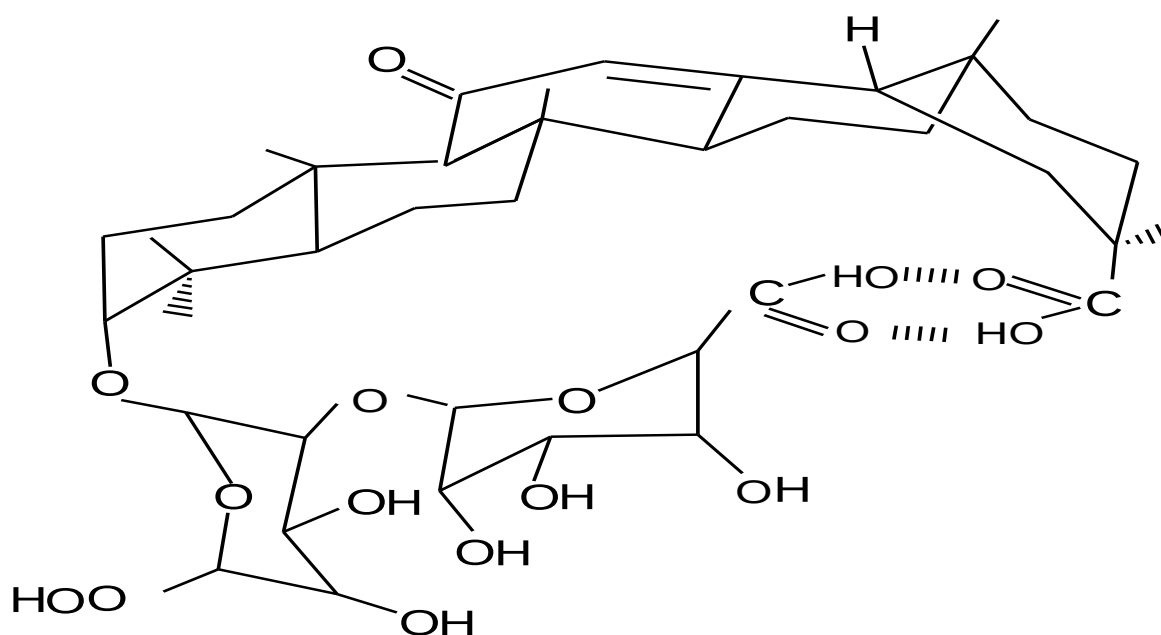
Бундан ташқари муаллифлар, реакцияда N-гидроксibenзтриазол (2) қўлланилганда гликопептидларни юқори унум билан олиш мумкинлигини таъкидлашган [82, 83]. ГК гликопептидлари ОИТС-вирусларига қарши фаоллик намоён этиши аниқланган [81]. Гидрофоб (тритерпен) ва гидрофил (углевод) қисмдан иборат 18β-Н-ГК ажойиб физик-кимёвий хоссалар — сирт фаоллик ва гель ҳосил қилиш хоссаларини намоён қилади [69, 84, 85].

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 (МКК) аниқланган ва у аммонийли ҳамда калийли тузлари учун кичик қийматга эга экани кўрсатилган [85]. Мицелла ҳосил бўлиши эритмада солубилизация жараёнининг ҳал қилувчи омили ҳисобланади. МКК ўзида турли миқдордаги сирт фаол моддалар (СФМ) тутган эритмаларнинг ҳажм ёки сирт хосса-

ларини ўлчаш йўли билан аниқланади. Изланишлар натижасида мицелла ҳосил қилишнинг бошланғич нуқтаси ГКМАТ учун $2,125 \cdot 10^{-3}$ моль/л (0,2%) концентрацияли эритмада бошланиши аниқланган [75,80]. ^{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 [84, 87]. 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 (9,2%) 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 химояланган $18\beta\text{-H-ГК}$ ҳосилаларининг сувли эритмалари ҳам гель ҳосил қилмайди [69, 75].

$18\beta\text{-H-ГК}$ 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 [69, 75].

1-расмда кўрсатилганидек, ҳалқа ичидаги бўшлиқ «меҳмон-мезбон» кўринишидаги комплекс ҳосил бўлиши учун қулайдир, аммо $18\alpha\text{-H-ГК}$ молекуласи стерик омиллар туфайли шундай ассоциат ҳосил қилиш хусусиятига эга эмас [75].



1-расм. $18\beta\text{-H-ГК}$ 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 [75, 86, 87]. ГК нинг қўш 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 [87-93].

РФ ФА Урал бўлими Бошқирдистон илмий маркази Кимё институти ходимлари томонидан 18β -Н-ГКнинг ностероид яллиғланишга қарши препаратлар билан комплекс бирикмалари олинган [87, 88]. Бу препаратлар АСК, бутадион, ортофен, бруфен, индометацинлар бўлиб, улар иммунодепрессив хусусияти, сувда кам эрувчанлик, ошқозон ичак йўлига ульцероген таъсир каби қўшимча салбий таъсирга эга бўлган дори воситаларидир [88, 89]. Синтез қилинган бирикмалар юқорида келтирилган салбий таъсирлардан ҳоли эканлиги таъкидланган [75, 69].

1.4. Глицирризин кислотаси ва ҳосилаларининг биологик фаоллиги

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 [69, 75, 80, 91]. Адабиётларда ГК ва унинг ҳосилалари яллиғланишга [75], вирусга (шу жумладан ОИТС вирусига) [94], аллергияга, онкологик касалликларга, умумий захарланишга қарши ҳамда имунотроп ва гепатопротектор фаолликларга эга эканлиги таъкидланган [69, 80, 95-97]. Масалан, ГКМАТ ошқозон-ичак ярасини даволашда ҳамда куйган терининг регенерация жараёнини тезлаштиришда самарали таъсирга эга экани маълум [98-100].

Ширинмия илдизи наркотик боғлиқликга эга кишиларнинг ўпкасидаги турли патологик касалликларни профилактикасида самарали эканлиги кўрсатилган [97].

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^+ миқдорини камайишига, қон босими ошишига сабабчи бўлади. Бу ГК, глициррет кислотаси ва стероид гормонларнинг структурасидаги ўхшашлик билан боғлиқ [69, 75].

Ошқозон яраси, аллергия ва яллиғланишга қарши фаоллиги. ГК нинг яллиғланишга ва ошқозон яраси қарши юқори фаоллик намоён қилишига асосий сабаб, унинг агликон қисми худди кортизонга ўхшаш таъсир қилишидир [98]. ГК яллиғланишнинг формальдегидли, гистаминли, брадекининли ва каррагенинли моделларида текширилганда гидрокортизонга тенг фаолликни намоён этган [88]. Шунингдек, аллергия касалликлар ривожига иштирок этувчи ацетилхолин, гистамин ва бошқа бирикмаларга ГК ҳамда глициррет кислотаси антогонист экани, уни қатор аллергия касалликларни даволашдаги (аллергия дерматит, экзема, бронхиал астма) самарадорлигини таъминлайди [89].

ГК таъсирида буйрак усти қобиғи экзоген гормонлари фаоллашиб, хужайра мембранасида фосфолипаза A_2 фаоллигини пасайиши ва унинг натижасида глутаминтрансаминаза фаоллиги ортиши аниқланган [89]. ГК ва унинг ҳосилалари арахидон кислотаси метобализмида E_2 ПГни ҳосил бўлишини фаоллашган макрофаглар таъсирида ингибирлайди. ГК нинг яллиғланишга қарши фаоллиги унинг яллиғланиш медиаторига таъсири билан боғлиқ [75, 80].

ГК нинг моноаммонийли, монокалий-дигидрат, монопотрий-дикалий, учизопропил алюминийли тузлари яллиғланишга қарши юқори фаолликка эга бўлиб, 100мг/кг дозадаги “Ортофен” нинг самарадорлигига тенг [98].

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 ГКга тенг яллиғланишга қарши фаолликни намоён қилган. ГК пента-О-никотинати “Ниглизин” препарати субстанцияси бўлиб, у антиэкссудатив таъсирга эга ва яллиғланишнинг пролефератив босқичини тўхтатади. Унинг яллиғланишга қарши фаоллиги “Бутадион” ва “Гидрокортизон” дан устун ва “Преднизолон”га тенг. “Ниглизин”

яллиғланишга қарши стероид препаратларга нисбатан кам захарли бўлиб, буйрак усти қобиғини стимуллайди [69, 75, 98].

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 захарли ёки захарли 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 фаолликка эга, лекин мочевина ҳосиласида ўринбосар радикалининг узайиши пролефиратив таъсирнинг камайишига олиб келади [100]. ГК нинг ҳимояланган гликопептидлари ҳам яллиғланишнинг турли моделларида юқорида санаб ўтилган бирикмаларга ўхшаш биологик фаолликни намоён қилади [75].

ГК ва НЯҚП лар (АСК, Ортофен, Индометацин, Бутадион ва бошқалар) асосида олинган комплекс бирикмаларнинг яллиғланишга қарши 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 [88, 90]. Оғриқ қолдириш самараси бўйича комплекслар НЯҚП лардан 2-4 марта кучли бўлиб, кўшимча салбий таъсири эса 2-14 мартага камайган [88, 90]. Эътиборлиси шундаки, комплекс бирикмалар НЯҚП ларда бўлмаган янги хусусиятларни намоён этган, яъни γ-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 [69, 80].

ГК ва ҳосилаларининг гепатопротектор ҳамда захарланишга қарши фаоллиги. Халқ табобатида, хусусан, Хитой ва Тибет табиблари томонидан ширинмия илдизи экстракти ёки қайнатмаси қадимдан кўзиқорин захарини

нейтраллаш ва овқатдан захарланишни даволашда фойдаланилган. Ҳозирда ширинмия илдизининг бундай таъсирини унинг таркибида икки молекула глюкозон кислотаси қолдиғи тутган ГК мавжудлиги билан тушунтирилади. Кислотанинг химояловчи таъсири жигарда ишлаб чиқарилувчи глюкозон кислотасининг захарланишга қарши фаоллигидан уч марта юқори эканлиги аниқланган [69, 75].

Ҳозирги кунда ГК ни нафақат овқатланиш, балки дори истеъмоли ёки бошқа ҳолларда юзага келувчи захарланишда, шамоллаш ва юқумли касалликлар таъсирида юзага келган интоксикация ҳолларида ҳам қўллаш тавсия этилмоқда [75]. 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 химоялашда ГК сидан фойдаланилади [80, 96]. 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 [69, 75]. 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 [69].

Ширинмия илдизи дамламасини қабул қилиш касалланган жигарнинг биокимёвий таҳлили кўрсаткичларини тикланиши аниқланган [80]. 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 химоя қилгани кўрсатилган [75, 80]. ГК нинг метионин билан комплексини қўллаш ҳайвонларда сурункали гепатит ривожини тўхтатиши аниқланган [101]. Муаллифлар профилактик мақсадда экспериментал

хайвонларга ГК юборилганда D-галактозамин, липополисахаридлар ва конкавалин А таъсирида чақирилган гепатитнинг тўхташи ҳамда қон зардоби ва плазмасидаги аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST) ферментларининг ингибирланишини таъкидлашган [69]. ГК нинг гепатопротектор таъсир механизми лактатдегидрогеназининг ингибирланиши, зардобдаги трансаминаза ва аминотрансфераза ферментлари ҳамда жигарда ёғ пероксидлари миқдорини камайиши билан боғлиқ [102].

Гепатопротектор таъсирини структурага боғлиқлигини ўрганиш мақсадида ГК нинг моделлаштирилган гликозидлари синтези амалга оширилган. ALT ва AST ферментларининг фаоллигини баҳолаш орқали ўтказилган тажрибаларда ГК молекуласи қанд қисмидаги сўнгги D-глюкурон кислотаси қолдиғининг алмаштирилиши ёки дисахарид қисмида D-глюкурон кислотаси бўлмаслиги цитопротектив таъсирнинг йўқолишини кўрсатган [75]. Муаллифлар гепатитнинг турли шаклларида даволашда истиқболли гепатопротектор сифатида ГК-О-пентаникотинати таклиф этиб, унинг фаоллиги “Карсил” ҳамда “Силибор” каби препаратларга тенглигини, айрим ҳолларда эса бирмунча устун эканлигини таъкидлашган [69, 75, 80].

Иммун системасига таъсири. ГК кичик миқдорда иммуностимулятор сифатида, катта миқдорларда эса (6,5 г/кг гача) иммуносупрессор фаолликни намоён қилади [80]. Унинг таъсирида одам лимфоцитлар културасида антитана, сичқон қораталоғидан ажратилган хужайра културасида эса Т- ва В-лимфоцитлар ишлаб чиқарилишини стимулланиши [103], макрофагларнинг фагоцитози ва лизоцим фаоллиги ҳамда антитаналар титрининг ошиши кўрсатилган [104].

ГК нинг муҳим хусусиятларидан яна бири, инсон моноцит хужайралари ва қорин бўшлиғи лимфоцитлари - макрофаглар културасида γ-интерферон ҳосил бўлишини стимуллашидир. Унинг бу хусусияти, инфекцияга қарши истиқболли носпецифик иммуностимулятор сифатида қараш имконини беради [75, 105]. ГК ва левомецетиннинг комплекс бирикмаси сичқонларга юборилганда (25-100мг/кг), уларнинг стафилаккок ва бошқа инфекцияларга сезгирлиги ортиши ҳамда сичқонлар

талоғидаги антитана ҳосил қилувчи хужайралар кўпайишини стимуллаши аниқланган [69, 72].

ГКМАТнинг сульгин, сульфадемизин, анальгин ва бошқа препаратлар асосида олинган комплекс бирикмаларининг интерферон индукция қилиш самарадорлиги ГКМАТга нисбатан 2-5 марта кучайиши кузатилган [91].

ГК ва глициррет кислоталари γ -нурлари таъсир эттирилган сичқонларда хужайра иммунитети тикланишида самарали эканлиги ва ГК ни радиация таъсир эттирилган сичқонлар қорин бўшлиғига (5мг/кг) юборилганда талоқ ва тимуснинг тикланишини стимуллаши ва шу органларда ДНК биосинтезини ривожлантириши аниқланган [69, 80].

ГК гликопептидларини сичқон қорин бўшлиғига бир маротаба (2 мг/кг) юбориш бирламчи иммун жавобини иммун системасини стимулловчи N-ацетилмураноилдипептиддан (МДП) самарали экани аниқланган [81].

Юқорида таъкидлаганимиздек, ГК нинг бир қатор гликопептидлари яллиғланиш ва ошқозон ярасини даволашда юқори самарага эга эканлиги ҳамда уларнинг бу хусусияти иммун системасини стимуллаш фаоллиги билан уйғунлиги бу бирикмаларни тиббиётга тадбиқ қилиш истиқболини белгилаб беради [69, 75, 80].

I.5. ГК ва унинг тузларнинг ўсимликларнинг ўсиш жараёнига таъсири

Ширинмия илдизидан ажратиб олинган гилицирризин кислотасининг Na^+ , K^+ , NH_4^+ ли тузларинини ҳар хил даражада шўрланган тупроқ шароитида бўғдойнинг ўсиш ва ривожланишига таъсири ўрганилган. Шунингдек ушбу тузлар ўсимликларнинг ўсиш ва ривожланишида стимуляторлик хусусиятига эга эканлиги аниқланди. [25].

ўсимликларнинг ўсиш ва ривожланишини идора этиш асосида ташқи омиллар таъсиридан ҳимоя қилиш, иммун тизмини ҳосил қилиш ёки чидамли навларни яратишда муҳум аҳамиятга эгадир.

Шунга асосан олиб борилган тадқиқотлар натижалари адабиётларда ўз аксини топган. [26-27]. Лекин мавжуд маълумотлар ўсимликларнинг чидамлилиги билан боғлиқ биокимёвий ва физиологик хусусиятлари ҳамда

бунда физиологик фаол моддаларнинг ўрни бўйича маълум ечимлар қилиш учун етарли эмас.

Айрим адабиётларда сапонинларнинг ўсимликларга фитогормонлар таъсир эффекти ҳақида маълумотлар келтирилган [28]. Ушбу маълумотларда сапонинлар кичик консетрацияда ўруғларнинг ўсиш ривожланишини тезлаштириши, юқори концентрацияда эса ингибирлаши баён этилади.

Шунингдек *Glycyrrhiza glabra* L. ўсимлигидан ажратиб олинган ГК нинг ҳам хайвонлар тўқималари ва хужайраларига таъсир эффекти ҳамда ўсимликларнинг ўсиш ривожланишини стимуловчи физиологик фаол модда сифатида айрим тасаввўр ва ғояларнинг мавжудлигини қайд этиш мумкин. ГК нинг 10^{-8} - 10^{-6} М концентрацияда пахта чигитини униш ва ривожланишини тезлаштириш қайд этилган. [29-30].

Глицирризин кислотасининг ўсимлик ўсиши ва ривожланишида концентрациянинг ўрни муҳимлиги тажриба натижаларидан маълум. Қилинган тажрибаларга асосан глицирризин кислотасининг таъсири кенг спектрида ўрганилган. Глицирризин кислотасининг ўзининг структураси жиҳатидан стеринлар билан бир қатор ўхшашликка эга. Маълумки, стеринлар биогенези изопреноидлар умумий биосинтезининг бир қисми ҳисобланади [12]. Глицирризин кислотаси ўсимликларнинг уруғи ва алоҳида органларига таъсири тадқиқотчилар томонидан лаборатория шароитида буғдой, ғўза ва маккажўхори уруғларининг униб чиқишига таъсири ўрганилган. Шунингдек, глицирризин кислотаси 10^{-7} М концентрациясида уруғларнинг униб чиқишига мувофиқловчи таъсири маълум. Ауксинларга физиологик тестларда глицирризин кислотаси 10^{-7} - 10^{-6} М концентрациясида ауксин сингари буғдой колеоптилеси ўсишини ва ловия баргидан олинган кўчатларда илдиз ўсишини тезлаштиради. Юқорироқ, яъни 10^{-5} М концентрацияда эса ингибиторлик эффекти намоён бўлишини кўрсатади. ГК турли объектларда ўрганилганда ушбу модданинг унверсал фитогормонлик хусусиятга эга эканлиги ҳақида маълум хулосага келинган. Фитогормонлик хусусияти деганда, ГК турли концентрациларда: ауксинлик,

цитокининлик, гиббериллинлик хусусиятларига эгаллиги кўрсатилган. Таъкидлаб ўтиш жоизки, унинг бу фаолиятини ўрганиш учун ғўзанинг алоҳидаланган палла барги массасининг кўпайиши ўрганилганлиги ҳақида адабиётларда маълумотлар келтирилган [13].

Эътибор бериб қарайдиган бўлсак, тажрибаларнинг энг муҳим жойи шундан иборатки, ГК ва унинг тузларининг турли концентрацияларда таъсири битта ўсимлик яъни буғдой ўсимлигида олиб борилди. Уларнинг таъсири турли концентрацияларда ўрганилиб тажриба натижалари фитогормон ва фитогормонлик хусусиятига эга бўлган биологик фаол моддаларнинг таъсир механизмини ўрганиш учун асос бўладиган натижалардир, чунки биологик фаол моддаларнинг таъсир механизмини ўрганиш нафақат турли моддаларни синаб кўришдан ташқари ўсимликларнинг генотипликка хослик хусусиятига ҳам боғлиқ [11, 12].

Маълумки, ўсимликларнинг бутун ҳаёти уларнинг уруғлантирилишдан тортиб то унинг ўсиши ва ривожланиши, кўпайиши ва қариб қуриши давомидаги жараёнлар фитогормон деб номланган гормонлар ва гормон сифатидаги моддалар иштирокисиз бўлиши мумкин эмас.

Фитогормонлар ўсимлик ҳаётида нафақат ҳаётий жараёнларни бошқариш, балки ўсимликлар организмига таъсир этувчи ташқи омилларга мослашишда катта рол ўйнайди.

Бу ишларда табиий цитокинин асоси бўлган адениннинг биологик бошқарув фаолияти ГК нинг цитокининлар билан биргаликдаги таъсири, аденин ва цитокинин моддаларининг (аденин ҳосилалари – кинетин, 2-изопентил-аденин, зиатин) транспорт масалалари ўрганилган [13].

I.6. Биостимуляторлар (ўсимлик гормонлари)

Малумки, ўсимликнинг бутун ҳаёти уларнинг ўруғлантиришдан тортиб то унинг ўсиши ва ривожланиши, кўпайиши ва қариб қўриши давомидаги жараёнлар фитогормон деб номланган гормонлар ва гормон сифатидаги моддалар иштирокисиз бўлиши мумкин эмас. Фитогормонлар ўсимлик ҳаётида нафақат ҳаётий жараёнларни регуляция қилишда, балки

Ўсимликлар организмига таъсир этувчи ташқи омилларга мослашишида катта рол ўйнайди.

Агар ҳайвон организмида модда алмашинуви жараёнлари асаб системаси, ферментатив системалар орқали амалга оширилса, ўсимлик организмида асаб системаси бўлмаганлиги сабабли барча жараёнлар фитогормонлар ёрдамида фаолият олиб боровчи мувофиқлаштирувчи (регулятор) системалар назоратида амалга оширилади. Ҳозирги вақтда ўсимликнинг ўсиши ва ривожланишига таъсир этувчи кўплаб органик моддалар борлиги маълум. Фитогормонларнинг кўп турлари мавжуд. Биз уларнинг энг муҳим синфлари ҳисобланган гиббереллинлар, ауксинлар, цитокининлар ҳақида тўхталиб ўтишни лозим топдик.

Гиббереллинлар

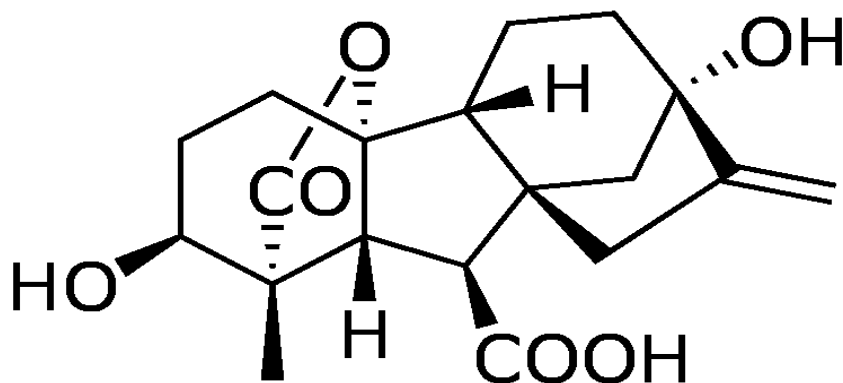
Ўсимлик гормонлари гиббереллинлар ўсимликларнинг ўсишини бошқаради ва ривожланиш жараёнларига таъсир қурсатади. Булар пояни узайтириш, униб чиқиш, ҳаракатсизлик ҳолати, гуллаш, фермент индукцияси, барг ва мевани қариши кабиларни ўз ичига олади. Гиббереллинлар биринчи марта 1926 йилда япон олими Eiichi Xurasava томонидан кашф қилинган [31].

У биринчи марта 1935 йилда Teyijiro Yabutava Sumuki томонидан замбўруғ турларидан ажратиб олинган ва Xurasava томонидан ўрганилган. Yabutava ажратиб олинган моддани Гибберелин сифатида номлаган [31]. Гиббереллинларга қизиқиш Япониянинг ташқарисида II жаҳон урушидан кейин бошланган. АКШ да гиббереллинга доир биринчи илмий ишлар Марйландда Camp Detrick томонидан олиб борилган. У ловия *Vicia faba* нинг уруғдан кўкартирилган кўчатига гиббереллинни стимулятор сифатида синаб қурган. Бирлашган қиролликда гиббереллинларнинг янги турларини ажратиб олишни йирик кимёвий саноатлар бошлаган. Гиббереллинларга қизиқиш дунё бўйича тарқалган, унинг фойда келтирадиган муҳим ўсимликларда фойдаланилиши кўпроқ кўзга ташланган. Масалан, бунга доир илмий иш Калифорнияда 1960 йил

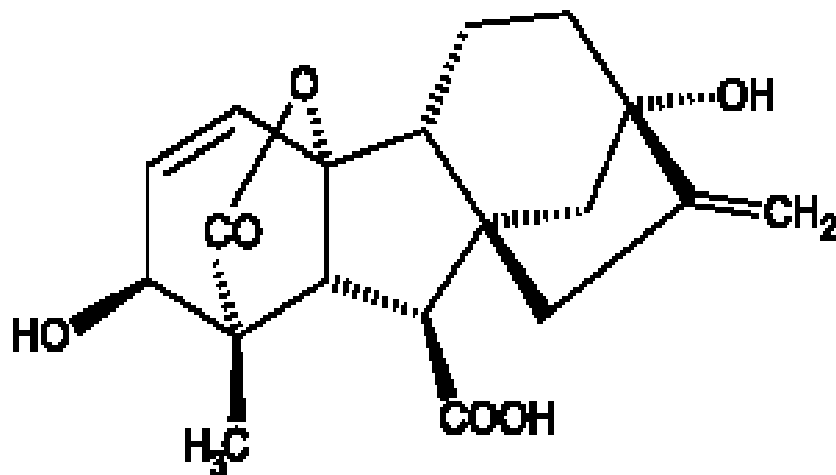
ўрталарида Давид томонидан амалга оширилган. Томсон 1962 йилларда Калифорниянинг махсус жойларида ўстирилган уруғсиз узумларда гиббереллинларни синаб қуришда раҳбарлик қилган [32].

Кимёси.

Барча гиббереллинлар энт-гиббереллан скелетлари билан ясалади. Гиббереллинлар кашф қилинганида Ган қоидасига қура GA_1 (Гиббереллин A_1) сифатида номланган. Гиббереллик кислота, биринчи ўзига хос тузилишга эга бўлган Гиббереллин GA_3 эди. 2003 йилларда ўсимликлардан, замбуруглардан ва бактериялардан 126 Гиббереллик кислотаси ажратиб олинган [31]. Гиббереллинлар тетрациклик дитерпен кислоталар. Ҳар бирининг асосида 19 ёки 20 та углерод қатнашган 2 та тури мавжуд: 19-углеродли гиббереллинлар масалан, гиббереллик кислотаси 20- углероди мавжуд эмас ва унинг ўрнида 4 ва 10-углеродларга боғланган беш аъзоли лактон кўприги мавжуд. 19-углеродли ҳолатлари умумий олганда, гиббереллинларнинг биологик фаол шакллари ҳисобланади. Шунингдек гидроксилланган гиббереллинларнинг биологик фаол шаклларида юқори самара мавжуд. Умуман олганда энг кўп биологик фаол бирикмалар дигидроксилланган гиббереллинлар ҳисобланади. Улардаги 3 ва 13-углеродларнинг иккаласида ҳам гидроксил гуруҳлар қатнашган. Гиббереллик кислотаси дигидроксилланган ҳисобланади [33].



Гиббереллик кислотаси (GA_3)



Гиббереллин A₁ (GA₁)

Биологик функциялари .

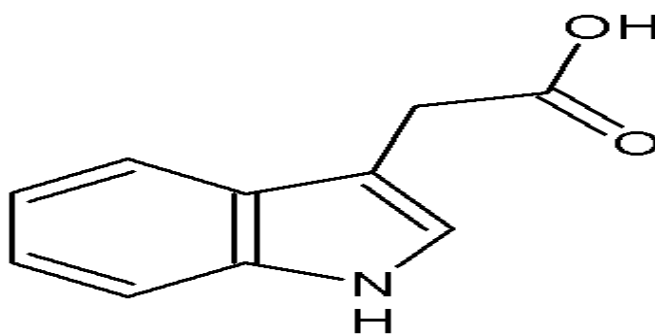
Гиббереллинлар табиий жараёнда ҳаракатсизлик ҳолатининг тўхташи ва поя узайишининг турли қуринишларини ўз ичига олади. Фотосинтетик аппарат яралишидан олдин, поя узайишининг дастлабки босқичларида уруғдан ўсган ўсимликни озиқлантириш учун крахмалнинг етарлича озуқа захирасини сақлайди. Одатда поя узайишида, крахмалнинг глюкозага парчаланишида уруғ сувга солингандан кейин эндоспермда бошланади. Агарда ўсимликлар ноқулай ҳароратларга дуч келса, гиббереллинларни кўп миқдорда ишлаб чиқаради. Улар ҳужайранинг узайиши, синиш ва қуртакланиш, уруғсиз мевалар ва уруғ униб чиқишини кучайтиради. Гиббереллинлар уруғнинг ҳаракатсизлик ҳолатини тўхтатиш орқали тўлиқ бажаради ва кимёвий хабарчи сифатида иштирок этади. Унинг гормонлари рецепторларга боғланади, протеинларни ҳаракатга келтиради, мураккаб ДНК га боғланади ва эмбрионда ўстиришни кучайтирадиган фермент ишлаб чиқаради. Гиббереллинларнинг асосий таъсири протеинларини камайитириш, кейин яна фитогормонларни бир-бирига таъсир этишида ва генни бошқаришда иштирок этмаслиқдир [34].

Ауксинлар

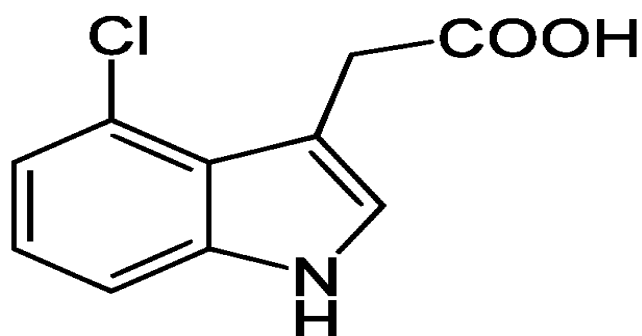
Ауксинлар баъзи морфологик ўхшаш хусусиятлари билан ажралиб турадиган ўсимлик гормонларининг (ёки ўсимлик ўстирувчи моддалар) синфи. Ауксинлар ўсимликнинг ҳаёт давридаги ҳаракат жараёнлари кўпинча нормал ўсишида асосий рол ўйнайди. Шунингдек у ўсимлик танасининг ривожланишида ҳам катта аҳамиятга эга. Ауксинлар ва уларнинг ўсимлик ривожланишидаги роли биринчи бўлиб голландиялик олим Фриц Вент томонидан қурсатиб берилган. Кеннес Симан бу фитогормонни ажратиб олган ва унинг кимёвий тузилиши Индол-3-сирка кислота эканлигини аниқлаган [35]. Вент ва Симан кейинчалик 1937 йилда Фитогормонлар яъни Ўсимлик гормонлари китобининг ҳам муаллифига айланган.

Маҳаллий ауксинлар

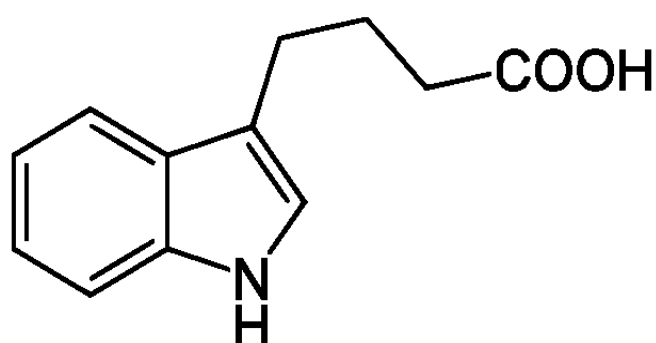
Индол-3-сирка кислотаси ўсимликларда учрайдиган ва энг муҳим вазифани бажарадиган энг сероб маҳаллий ауксин. У ўсимликларда ауксин таъсирларининг кўпчилигига сабаб бўлади ва энг кучли маҳаллий ауксин ҳисобланади. Учтадан кўпроқ маҳаллий-эндоген ауксинлар бор. Барча ауксинлар битта карбоциклик кислота гуруҳи ароматик халқа билан боғланган бирикмалар.



Индол-3-сирка кислотаси



4-хлориндол-3-сирка кислотаси



индол-3-бутан кислотаси

Ауксинлар номи грекчадан келиб чиккан сўздир (аухеин- ўстириш / кўпайтириш). Улар биринчи кашф қилинган асосий ўсимлик гормонлари эди. Ауксин намунасини ўсимлик ичидаги тақсимланиши ўсимлик ўсиши учун омил калитидир, унинг реакцияси атроф-мухит ва ўсимлик органларининг ривожланиши учун муҳим ҳисобланади. У жуда мураккаб ва яхши мувофиқлаштирилган ауксиннинг фаол транспорти (кутбий ауксин транспорти деб номланган) орқали ўсимлик танасининг ҳамма жойидаги молекулаларни хужайрадан-хужайрага етказди [36]. Шундай қилиб, ўсимлик ташқи қуринишларига таъсир курсатади ва нерв системаси талабисиз уларни тартибга солади.

Ауксинларнинг ўзига хос хусусияти бошқа ўсимлик гормонлари билан келишиб ёки қарши таъсир курсатади. Масалан, ауксиннинг цитокининга нисбати айнан ўсимлик тўқималарида илдизнинг

каршисидаги куртак ғунчаларини ҳисоблаш орқали аниқланади. Молекуляр даражада, барча ауксинлар битта карбоциклик кислота группаси бензол ҳалкаси билан боғланган бирикмалар. Ауксин оиласининг энг муҳим аъзоси индол-3-сирка кислотаси [37]. У энг кучли маҳаллий ауксин ҳисобланади. Маҳаллий ауксин сифатида унинг барқарорлиги ўсимликларда кўп усулларда текширилган. Масалан, ҳар доим шароитга қура, унинг молекулаларини камайтириш орқали олинган натижаларни умумлаштириши аниқланган.

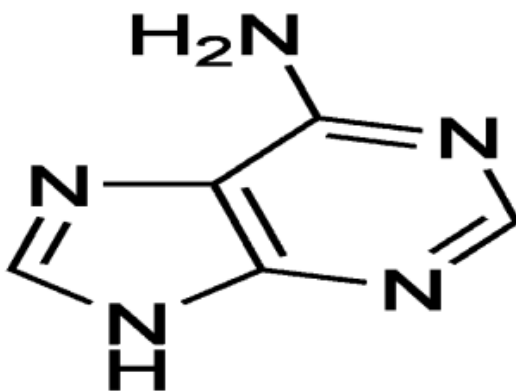
Шунга қарамасдан, Индол-3-сирка кислотасининг молекулалари сувли эритмада кимёвий ўзгарувчан, шунинг учун, у ўсимлик ўсишини бошқарувчи сифатида ишлатилмайди. Тўртта табиий (эндоген) ауксинлар учрайди: Индол-3-сирка кислотаси, 4-хлориндол-3-сирка кислотаси, фенилсирка кислотаси ва индол-3-бутан кислотаси. Уларнинг ҳаммаси ўсимликлардан ажратиб олиб аниқланган [37]. Эндоген (маҳаллий) ауксинлар билан бир каторда, олимлар ва ишлаб чиқарувчилар ауксиник фаолият билан кўпчилик синтетик ауксин бирикмаларини ривожлантиришган.

Синтетик ауксин аналоглари ичига 1-нафталинсирка кислота, 2,4-дихлорфеноксисирка кислота ва бошқалар киради. Баъзи синтетик ауксинлар, масалан, 2,4-дихлорфеноксисиркакислота ва 2,4,5-трихлорфеноксисирка кислота гербицидлар сифатида ишлатилган. Шунингдек, 2,4-дихлорфеноксисирка кислотанинг натрийли тузи - ёввойи ўтларга қарши қурашда ишлатиладиган гербицидлардир.

Кенг-япрокли ўсимликлар (икки уруғ паллали) масалан, қоқиўтлар (момоқаймоқлар) ингичка баргли ўсимликлар (бир уруғ паллали) масалан, ўтлар ва донли ўсимликларга қараганда ауксинларга кўпроқ таъсирланувчан ҳисобланади. Шунинг учун ҳам синтетик ауксинлар гербицидлар сифатида фойдалидир [35].

Цитокининлар

Цитокининлар хужайра бўлиниши, тўқималарнинг ўсиши ва ривожланиши, ўсимликларнинг атроф-мухит шароитига мослашиши учун, умуман ўсимликнинг ҳаёти, “Онтогенез” мобайнида муҳим бўлган фитогормонлардир. Цитокининлар-изопентиладенин, зиатин, дигидрозиатин ва уларнинг рибозид формалари ажратиб олиниб биологик фаоллиги ўрганилган. Уларнинг глюкозид ҳосилаларининг аҳамияти цитокининларнинг транспортида уларни парчаланишдан, инактивацияланишидан ва нореверсив инактивациядан химоялайди.



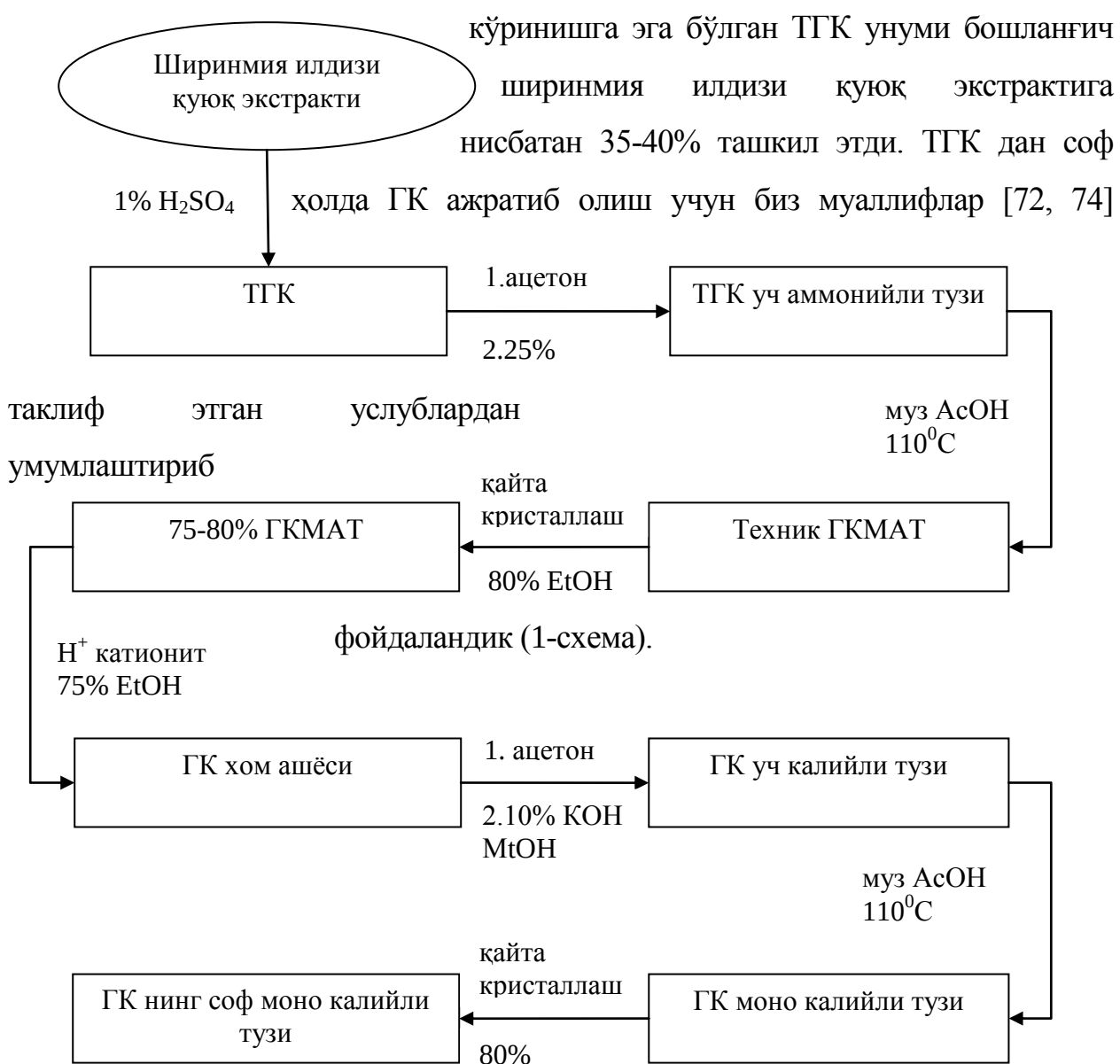
Аденин

Цитокининларнинг ауксин билан биргаликда ўсимлик ўсиши ва ривожланиши учун аҳамиятга эгаллиги адабиётларда келтирилган. Бундан ташқари цитокинин моддаларининг молекуляр характеристикаси ва уларнинг таъсирига боғлиқ гистидинкиназа активлигининг ўзгариши ва зиатин таъсирининг цис-транс- структура орқали бошқариш (регуляция) хусусияти ўрганилган [38].

Глицирризин кислотаси ва аденин билан олинган молекуляр комплексини (ГК:А) картошка ўсимлиги ўсиши ва ривожланишига таъсири *in vitro* шароитида ўрганилган. ГК:А комплекси 10^{-4} М концентрацияда ГК ва Аденинга нисбатан фаол эканлиги аниқланган.

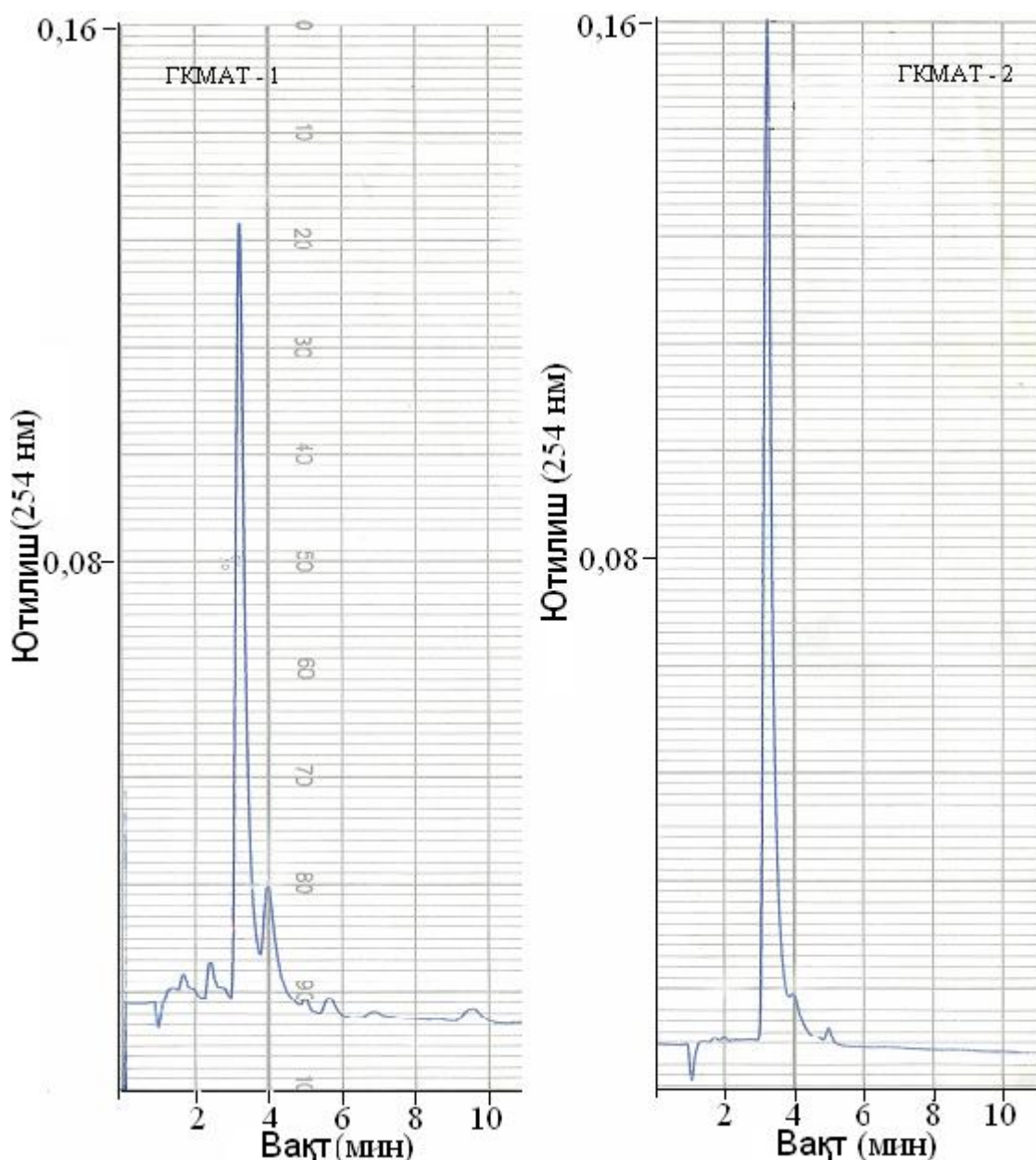
II. Олинган натижалар таҳлили

Адабиётлар таҳлили натижасида шуни айтиш мумкинки, ГК ва унинг ҳосилаларини фармакологик фаоллиги ҳақида бир қанча маълумотлар маълум. ГК ни ажратиб олиш учун ҳозирда “LAKRISA” хусусий фирмаси томонидан ишлаб чиқарилаётган ширинмия илдизининг қуюқ экстрактидан фойдаланилди. Бунинг учун биз аввалдан маълум услубдан [74] фойдаланган ҳолда, ширинмия илдизи қуюқ экстрактига H_2SO_4 нинг 1% эритмаси билан ишлов бериб, ТГКни чўктирдик ва чўкмани нейтрал муҳитга келгунча дистилланган сув билан ювиб, қуритдик. Олинган қўнғир рангли аморф кукун



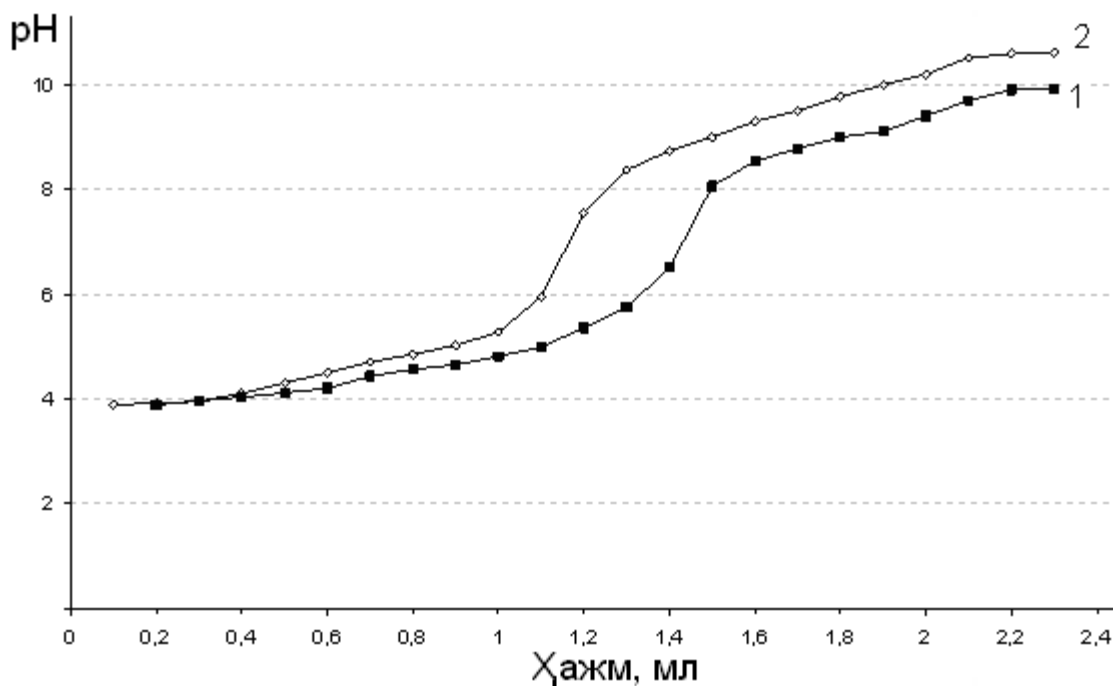
5-схема. Кристалл ҳолатда соф ГКМКТ олиш усули.

Ушбу услубга биноан, аввал ТГК 3 марта ацетон билан экстракция қилинади ва конц. 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 ашёсини 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 (2-расм).



2-расм. ГКМАТ нинг юқори самарали суюқлик хроматографияси: ГКМАТ-1 тозалик даражаси $75\pm 2\%$, ГКМАТ-2 тозалик даражаси $97\pm 2\%$

Охирги босқичда соф ҳолда ажратиб олинган кристалл ГК нинг суюқланиш ҳарорати ($T_{\text{суюқ}}=222\pm 2^{\circ}\text{C}$) ва кутбланган нурни буриш кўрсаткичи ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+60^{\circ}\pm 2^{\circ}$; $c=0,05\%$; этил спиртида) адабиётларда [72] келтирилган кўрсаткичларига мос келишини кўрсатди. Шунини таъкидлаш лозимки, юқоридаги услуб бўйича ширинмия илдизи экстрактдан соф ГК ажртиб олиш унуми одатда 8-10% ташкил этади ва бу маҳсулотнинг таннарини сезиларли даражада ортишига олиб келади. Ушбу муаммони ҳал этиш мақсадида изланишларимизнинг кейинги босқичида биз тозалик даражаси 97% бўлган ГКМАТ ни ҳамда ҳозирда Қозоғистон Республикасининг “Чимкентбиофарм” ИЧБ томонидан “Глицирам” савдо белгиси остида ишлаб чиқарилаётган ва тозалик даражаси 75% ташкил этган [75] ГКМАТ субстанцияси билан солиштирган ҳолда физик-кимёвий хусусиятларини ўрганишга киришдик. Бунинг учун ГКМАТ нинг тозалик даражаси 75% ва 97% бўлган намуналарини шартли равишда ГКМАТ-1 ҳамда ГКМАТ-2 деб белгиладик. ГКМАТ-1 ва ГКМАТ-2 ларнинг физик-кимёвий хусусиятларини ўрганиш услубларидан бири, молекула таркибидаги озод карбоксил гуруҳлари миқдорий таҳлили бўлиб, уни потенциометрик титрлаш усули орқали аниқлаш мумкин. Бунинг учун ГКМАТ-1 ва ГКМАТ-2 (0,2%) эритмаларини 0,1 М ишқор эритмаси билан титрладик. Титрлаш натижалари 3-расмда келтирилган.



3-расм. ГКМАТ сувли эритмаларининг потенциометрик титрлаш эгри чизиқлари
1) ГКМАТ-1 75%, 2) ГКМАТ-2 97%

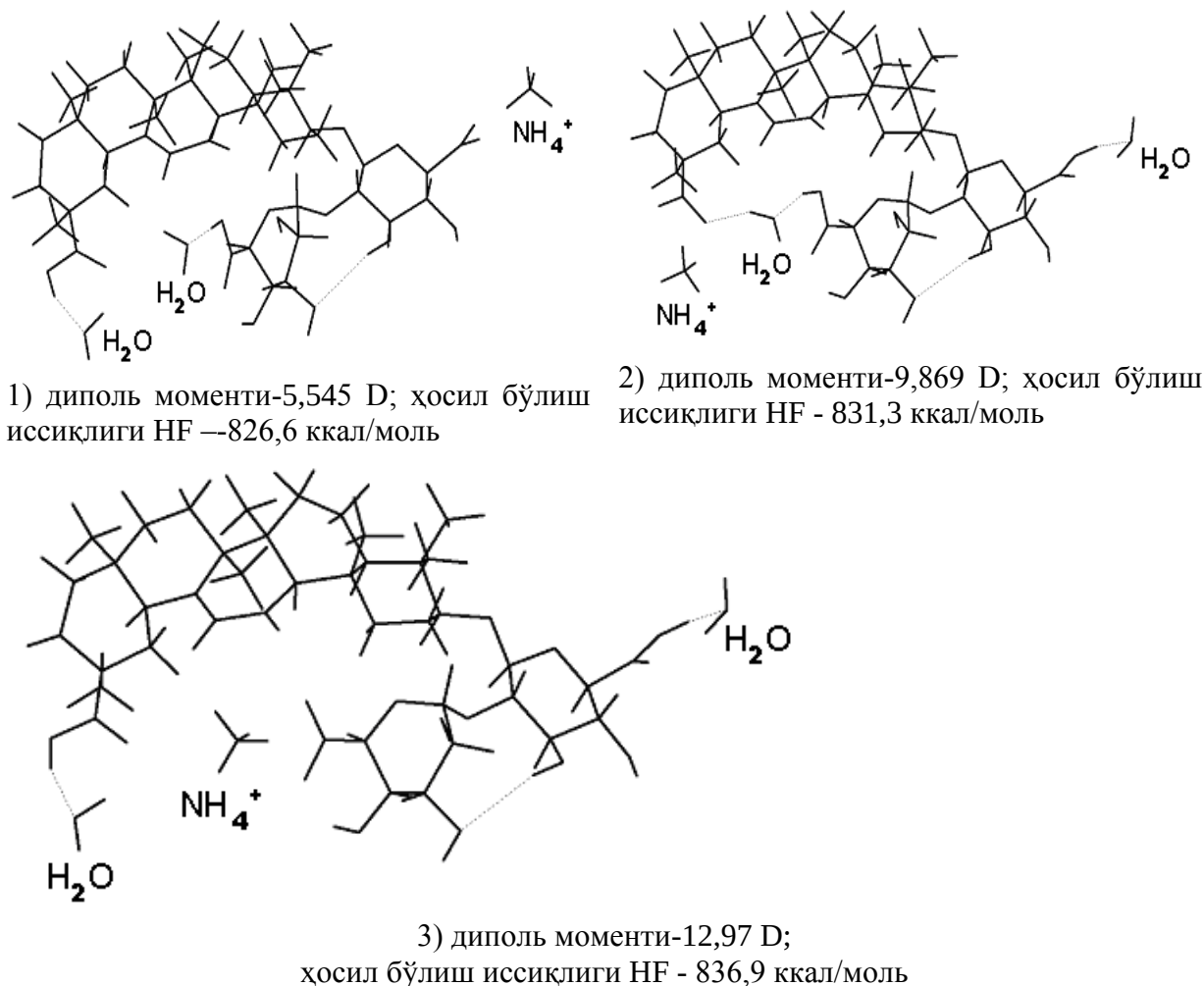
Потенциометрик титрлаш эгри чизиғида NaOH сарфининг 1,1-1,6 мл оралиқларида яққол сакраш кузатилди ва эркин карбоксил гуруҳ мавжудлигини тасдиқлайди. Олинган қийматлар бўйича намуналардаги озод карбоксил гуруҳлар миқдорини ҳисобладик.

ГКМАТ-1 даги озод карбоксил гуруҳлар миқдори 2,7 ва ГКМАТ-2 да эса 3,2 га тенг экани аниқланди. Потенциометрик титрлаш ёрдамида олинган натижалар ГКМАТ таркибида учта озод карбоксил гуруҳ мавжудлигини тасдиқлайди. ГКМАТ-1 ва ГКМАТ-2 учун pK_a кўрсаткичи 4,6 га тенг ва бу сирка кислотаси pK_a кўрсаткичига яқин ($pK_a=4,76$).

Л.А.Балтина ГКМАТ таркибидаги аммоний иони молекуланинг агликон қисмидаги карбоксил гуруҳи билан боғланган деган тахминни олдинга сурган [71], лекин Г.Г.Запесочная томонидан ЯМР- ^{13}C -спектроскопияси ёрдамида қилинган таҳлил натижасига кўра [141], 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 ва биз ўтказган потенциометрик титрлаш натижаларига кўра, ГКМАТ таркибидаги карбоксил гуруҳлар аммиак молекуласи билан нейтралланмайди, балки “мехмон-мезбон” кўринишидаги бирикма ҳосил қилади ёки титрлаш жараёнида натрий иони аммоний ионини сиқиб чиқаради деб тахмин қилиш имконини беради [142, 143].

Бу тахмин қанчалик ўринли эканлигини аниқлаш мақсадида ГКМАТ·2H₂O учун математик моделлаштириш усулида учта асосий конформацион ҳолат ҳисобланди. Конформацион ҳолат “HyperChem” программасида ҳамда молекула геометриясини оптималлаштирувчи ва водород боғлар таъсирини ҳисобга олувчи PM3 усули ёрдамида амалга оширилди [144, 145] (4-расм).



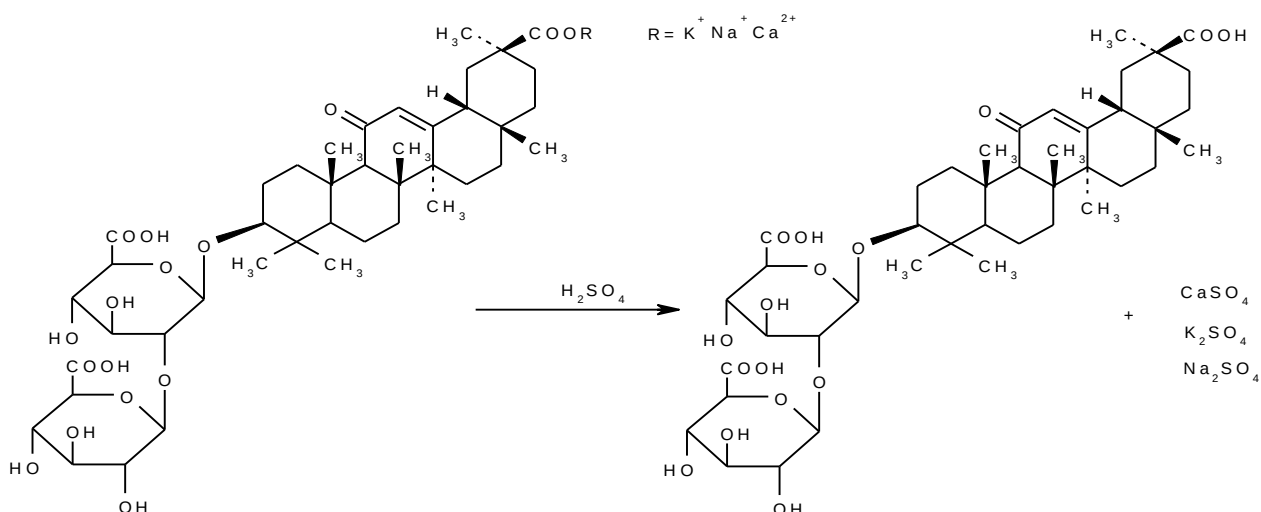
4-расм. ГКМАТ·2H₂O молекуласида аммоний иони жойлашишининг математик моделлаштириш усулида ҳисобланган тахминий структуралари

Математик моделлаштириш усулида олинган натижалар аммоний иони икки карбоксил гуруҳ, агликон ҳамда глюкурон қисмидаги иккинчи карбоксил гуруҳи орасида бўлиши эҳтимоллиги юқори эканлигини кўрсатди. Расмдаги учинчи ҳолат ГКМАТ молекуласи конформацияси учун қолган икки ҳолатдаги конфигурациялардан 5,6 ккал/моль га барқарор ва юқори диполь моментига эга экани ҳамда молекуланинг сув каби қутбли эритувчида яхши эришини ҳисобга олганда, бу структура барқарорлиги юқори бўлиши учун қулай эканини кўрсатади [143].

2.1. Қуюқ экстрактдан ГКМАТ ни ажратиб олиш.

Ширинмия экстрактдан Техник ГКни олиш.

Адабиётлардаги маълумотларга кўра "Glycyrrhiza glabra" илдизи таркибида ГКнинг миқдори 2—24% га етади. ГКни ажратиб олишнинг жуда кўп усуллари таклиф этилган бўлиб, уларнинг кўпчилиги илдизнинг сувли экстрактдан ГКни минерал кислоталар ёрдамида чўктиришга асосланган.



ГКни чўктиришда минерал кислотанинг табиати ва концентрацияси муҳим ўрин тутати, масалан уни чўктиришда концентрланган H_2SO_4 дан фойдаланилганда кислота тез ва осон чўкади, лекин асосий маҳсулот смоласимон ҳолда чўкиб, чўкма таркибида балласт моддаларнинг миқдори анча юқори бўлади. Смоласимон чўкмани аморф ҳолатга келтириш учун катта хажмдаги сув сарф этилади, бунинг натижасида эса маҳсулот унуми сезиларли даражада камайиб кетади. ГКни чўктиришда суюлтирилган минерал кислоталардан фойдаланиш: биринчидан, маҳсулотнинг аморф

ҳолатда чўкишини таъминласа; иккинчидан, чўкма билан бирга қўшилишиб чўкаётган балласт моддаларнинг миқдори камайишига олиб келади. Яна шунга эътиборни қаратиш керакки сувли экстрактга конц H_2SO_4 ни томчилатиб солиш лозим, акс холда олинаётган моддамизнинг унумига кескин таъсир қилади.

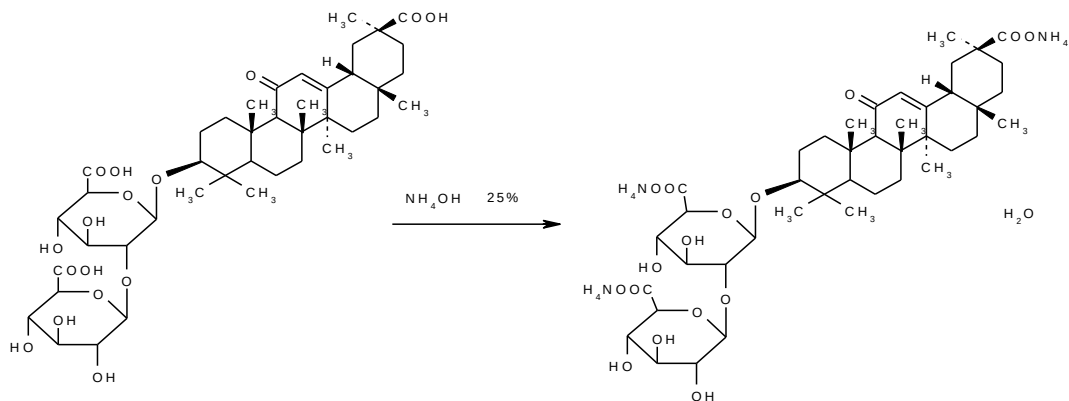
Биз тажриба давомида ширинмия экстрактдан Техник ГК ни олишни оптимол усулини топишга ҳаракат қилдик. Бу қуйидаги жадвалда ўз тасдиғини топган. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

ТГК ни ажратиб олишга эритма муҳитининг таъсири:

№	Экстракт массаси, гр да	Экстракт нинг эритмадаги таркиби(%)	H_2SO_4 конс. Миқдори (мл.да).	Эритман нинг муҳити, рН.	ТГК нинг ажралиб чиқиш уними.
1.	200	10	7	4,00	17
2.	200	10	8	3,87	17,5
3.	200	10	9	3,73	17,8
4.	200	10	10	3,50	18,8
5.	200	10	11	3,32	19,5
6.	200	10	12	3,20	20,7
7.	200	10	13	2,91	21,8
8.	200	10	14	2,62	19,5
9.	200	10	15	2,40	17,5
10.	200	10	16	2,10	15

Бу жадвалдан кўриниб турибдики рН-2,5-3,5 оралиғида ТГК юқори унумда чиқади. ТГК ни ажратиб олиш конц H_2SO_4 миқдорига ҳам боғлиқ.



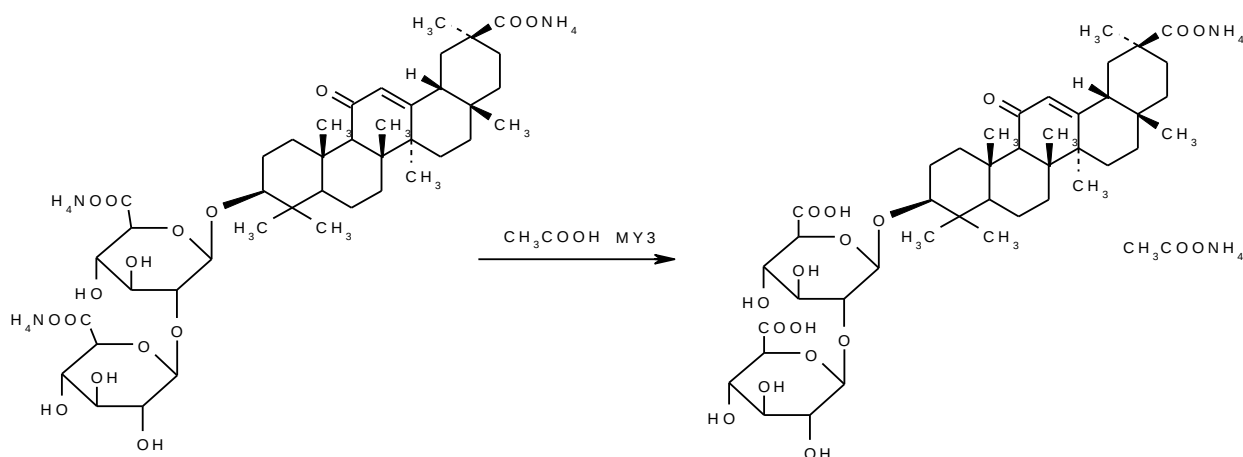
ТГК

ГКТАТ

Сабаби экстракт таркибида ГК туз холида бўлади шунинг учун унга етарли миқдорда кислота солишимиз керак. Олинган ТГК дан маълум оғирликдаги техник ГК 10 баробар ҳажм сувсиз ацетон билан сув ҳаммомида экстракция қилиниб, филтрланади ва тажриба 5 баробар ҳажм ацетон билан яна бир бор такрорланади. Бирлаштирилган ацетонли экстрактга шиша таёқча билан аралаштирилган ҳолда, ГКнинг уч аммонийли тузи чўкиши тўхтагунча, NH_4OH нинг тўйинган эритмасидан қўшилади. Чўкмага тушган зарғалдоқ рангли, аморф модда ГКнинг уч аммонийли тузи филтрлаб олинди, спирт билан чайилиб, сўнгра қурилади.

Иккинчи босқич. Муз сирка кислота билан гидролиз қилиш.

Ажратиб олинган ГКнинг уч аммонийли тузи 10 баробар ҳажм муз сирка кислотасида $105-110^\circ\text{C}$ да эритилади. Қайнаб чиққунча қиздирилади ва гамоген система ҳосил бўлганда, эритма иссиқ ҳолида иситилган Шоттэ воронкаси ва Бунзен Колбаси ёрдамида филтрланади. Эритма 24 соатга хона ҳароратида чўкма тушгунча қолдирилади. Чўкмага тушган ГКМАТ филтрлаб олинди, аввал сирка кислота билан сўнгра 96%ли этил спирти билан ювилади ва қурилади.



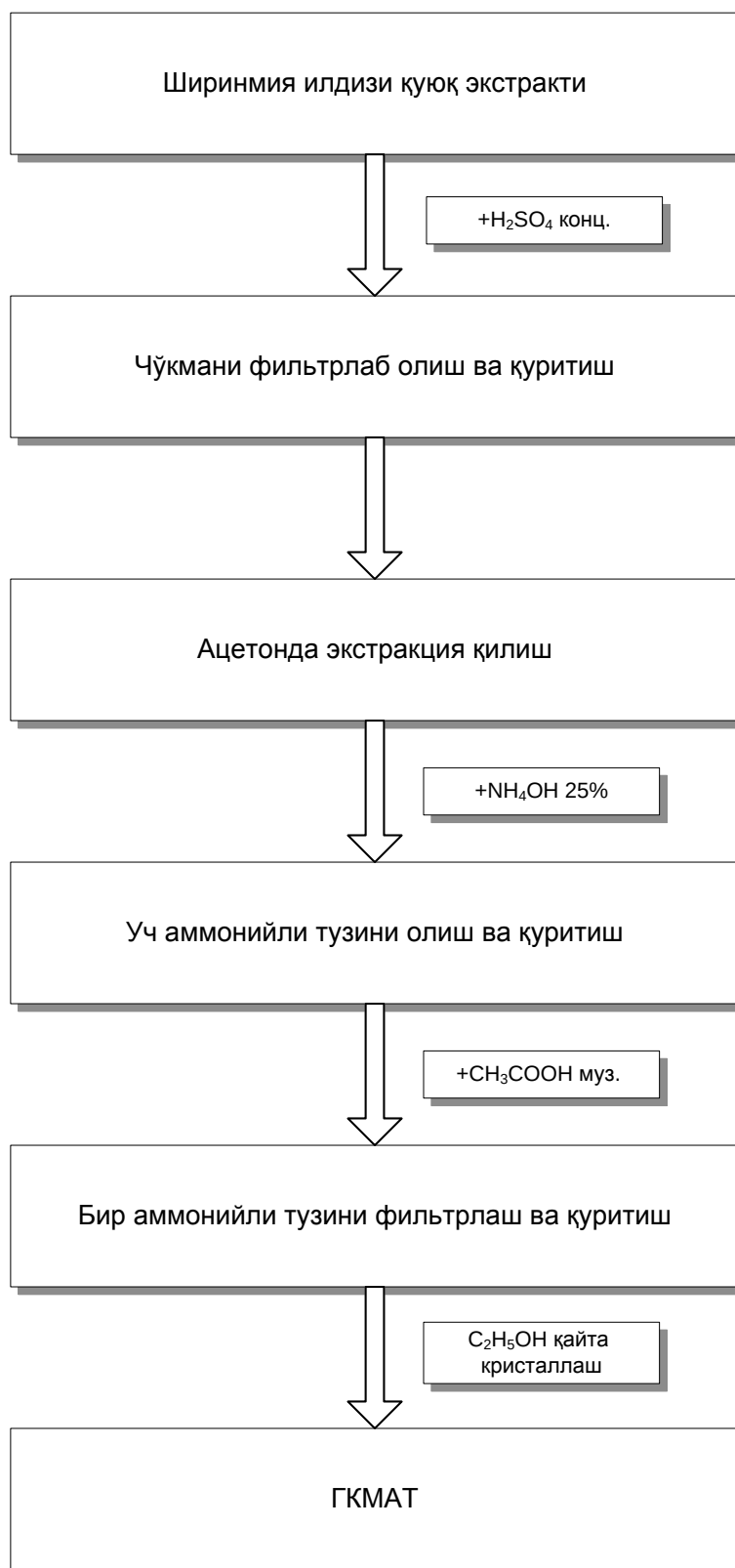
ГКУЧАТ

ГКМАТ

Унумини янада юқори бўлиши учун этил спирти билан қайта чўктирилади.

Аденин-ГКМАТ супрамолекуляр комплекси ЎзР ФА академик О.С. Содиков
номидаги Биоорганик кимё институтидан олиб келинди.

**Ширинмия илдизи куюқ экстрактидан ГКМАТ
ажратиb олишни технологик схемаси.**



6-sxema

III. ТАЖРИБА ҚИСМИ

Олинган моддаларнинг ИҚ спектрлари «Perkin-Elmer» фирмасининг «FT-IR System-2000» қурилмасида KBr таблеткаларида олинди. Моддалар эритмаларининг УБ спектрлари «Perkin-Elmer» фирмасининг «Lambda-16» спектрометрида (кварц кюветаларининг қалинлиги 1 см) қайд қилинди.

Ўрганилаётган намуналарнинг ПМР спектрлари ишчи частотаси 100 МГц бўлган ЯМР- XL-100 (Varian, АҚШ) спектрофотометрида олинди. Намуна сифатида ўрганилаётган комплексларнинг дейтеродиметил-сульфоксиддаги (DMSO- d_6) 10% эритмалари қўлланилди. Кимёвий силжишлар δ (м.у.) шкалада ички стандарт сифатида тетраметилсилан (ТМС) сигналига нисбатан келтирилди.

ЮССХ ни Beckman "System Gold" (АҚШ) хроматографида заррачалар ўлчами 5 мкм бўлган Ultrasphere C_8 250×46 мм ли колонкада тескари фазали хроматография усулида аниқланди. Ҳаракатдаги фазаси 35% ацетонитрил, 0,5% сирка кислота ва 64,5% сувдан иборат аралашма; оқим тезлиги 1 мл/мин, детекторлаш 254 нм да ўтказилди, таҳлил вақти 15 мин.

Моддаларнинг суюқланиш ҳарорати ПТП ТУ 25-11-1144 қурилмасида ўлчанди.

Қутбланиш юзаси бурилиш бурчагини $[\alpha]_D$ CM-2 қурилмасида, 50% этил спирти ҳамда 0,25% NH_4OH эритмаларида ўлчанди (кювета узунлиги 1 дм).

Юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ) учун Silufol (Чехия) пластинкаларидан фойдаланилди. ЮҚХ учун қуйидаги системалар қўлланилди:

1. Хлороформ : этанол - 3:1;
2. Хлороформ : метанол - 3:1;
3. Сирка кислотаси : метанол : сув - 0,5:35:64

ЮҚХ учун очқич сифатида фосфор-вольфрам кислотасининг этил спиртидаги 20% эритмаси ва йод буғларидан фойдаланилди

3.1.Потенциометрик титрлаш

Потенциометрик титрлашни ЭВ-74 универсал иономерда, доимий хароратда ва аралаштириб турилган ҳолда, термостатли кюветада ўтказилди. Ишқорнинг нормаллиги хлорид кислотаси 0,1Н стандарт эритмаси билан титрлаш усули орқали аниқланди. Титрлаш ГКМАТ ва уни турли моддалар билан олинган молекуляр комплексларининг сувли эритмаларидаги ион мувозанатини аниқлаш учун бажарилди. рК Гендерсон - Хассельбах тенгламаси бўйича ҳисобланди:

$$pK = pH - \lg \frac{\alpha}{1 - \alpha};$$

3.2. Эритмаларнинг қовушқоқлигини аниқлаш

Эритмаларнинг қовушқоқлигини аниқлаш, уларни тўғридан-тўғри вискозиметрда суюлтириш имконини берувчи Убеллоде вискозиметрида амалга оширилди. Нисбий қовушқоқликни аниқлаш учун эритувчи (t_0) ва 0,2%; 0,1%; 0,05%; 0,025% концентрациядаги эритмаларнинг (t_i) оқиб ўтиш вақти ўлчанди. Ҳисоблаш қуйидаги формула бўйича амалга оширилди:

$$\eta_{\text{отн}} = \frac{t_i}{t_0}; \quad \eta_{\text{y. d.}} = \frac{t_i - t_0}{t_0}; \quad \eta_{\text{np}} = \frac{\eta_{\text{y. d.}}}{C};$$

ГКМАТ ва унинг молекуляр комплекслари қовушқоқлигини аниқлаш учун моддаларни 0,01Н хлорид кислотаси ва $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times 10\text{H}_2\text{O}$ таркибли буфер эритмасида эритилди.

3.3. Бошланғич моддаларни тозалаш ва синтез қилиш

3.3.1. Техник глицирризин кислотасини олиш

500г ширинмия илдизи куюк экстракти 1:5 нисбатда сувда эритиб олиниб, эритма ~рН муҳити кучсиз кислотали (3,5-4,0) бўлгунга қадар, аралаштириб турилган ҳолда 1% сульфат кислота қўшилди (ТГК чўкмаси ажралилиши тўхтагунга қадар). Чўкма дастлаб сақичсимон кўринишга эга бўлиб, декантация усулида сув билан бир неча марта ювилганда аморф кукун ҳолатига ўтади. Ҳосил бўлган аморф кукун мато фильтр орқали, фильтрат сувлари муҳити нейтрал ҳолга келгунга қадар сув билан ювилди. Чўкмани дастлаб ҳавода, сўнгра қуритиш шкафида қуритилди.

Кўнғир рангли аморф кукун. Унум 175г. (35%).

Адабиётдаги маълумот [74]: 37,5 г (37,5%)

3.3.2. Глицирризин кислотасининг уч аммонийли тузини олиш

Механик аралаштиргич ва тескари совуткич билан жиҳозланган, ҳажми 2000мл бўлган уч оғизли колбага 100г ТК солиб, уч соат давомида 1л ацетон билан, эритувчи қайнаш температурасида экстракция қилинди. Аралашма совигандан кейин филтрланиб, қолдиқ яна икки марта 1л дан ацетон билан экстракция қилинди. Филтратлар бирлаштирилиб, экстракт муҳити 7,5-8,0 бўлгунга қадар концентрланган NH_4OH эритмаси қўшилди.

Сариқ рангли ГК уч аммонийли тузи чўкмаси Бьюхнер воронкасида филтрлаб олинди, этил спирти (3×30 мл) билан ювилди. Аввал хона ҳароратида кейин қуритиш шкафида 100 °C қуритилди.

Сариқ рангли аморф кукун. Унум 32г. (32%) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38 \pm 2^\circ$; $c=0,02\%$ (50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Адабиётдаги маълумот [71, 72]: 52,65 г (35,1 %)

3.3.3. Глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузини олиш

Ҳажми 1000мл бўлган колбага 50г ГК нинг уч аммонийли тузи ва 500мл муз сирка кислотаси солиниб, 105-110°C да тўлиқ эриб кетгунча қиздирилди. Эритма иссиқ ҳолда филтрланиб, хона ҳароратида кечасига қолдирилди. Чўкмага тушган ГКМАТ кристаллари филтрлаб олинди, аввал муз сирка кислотаси (3×30 мл), кейин эса этил спирти (3×30 мл) билан ювилди. Техник ГКМАТ ни очик ҳавода қуритиб олинди ва 80% этил спиртидан (1:3 модулда) қайта кристалланди. Ҳосил бўлган оч-сарғиш рангли ГКМАТ кристаллари филтрлаб олинди ва қуритиш шкафида 100°C да доимий вазнгача қуритилди.

Оч сариқ рангли аморф кукун. $T_{\text{суюк}} = 216 \pm 2^\circ\text{C}$ Унум 23 гр (46 %). ЮССХ бўйича асосий модда миқдори $80 \pm 2\%$ ташкил этди. Намлик 7,5% гача. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40 \pm 2^\circ$; ($c=0,02$; 50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Адабиётдаги маълумот [74]: $T_{\text{суюқ}} = 218 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +42 \pm 2^\circ$; ($c=0,05$; 50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). ИҚ спектр: (ν , см^{-1}) 3600-3200 (ОН), 1717 (COOH), 1660 ($\text{C}^{11}=\text{O}$), 1530 ($-\text{COO}^-$); УБ- спектр, 25% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (λ_{max}): 255 ($\lg \epsilon$, 3,85).

3.3.4. Глицирризин кислотасини олиш

25 гр ГКМАТ 12,5г КУ-2-8 (H^+ -форма) катионит ва 2,5 гр фаоллаштирилган кўмир билан 250 мл 75% этил спиртида эритилиб, 1 соат давомида хона ҳароратида магнит аралаштиргичда аралаштирилди. Катионит ва кўмир филтрлаб олиниб, этил спирти (3×30 мл) билан ювилди. Эритувчи паст босимда ҳайдалиб, қиём кўринишидаги гликозид вакуумда (3мм. симоб устуни), 50-60 $^\circ\text{C}$ да доимий массагача қуритилди. Сарик рангли аморф кукун.

Унум 23,3 гр (93,2%). $[\alpha]_D^{25} = +43 \pm 2^\circ$; $c=0,05 \%$ (50 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). ЮССХ бўйича асосий модда миқдори $80 \pm 2\%$ ташкил этди. $T_{\text{суюқ}} = 218 \pm 2^\circ\text{C}$ (парчаланади), УБ- спектр 50 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (λ_{max} , нм) 255, ($\lg \epsilon$ 3,95).

Адабиётдаги маълумот [71, 72]: Унум 23,5-24,5 г (95,9-97,9 %). $[\alpha]_D^{20} = +45 \pm 2^\circ$; ($c=0,12$; 50 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). УБ-спектр 50 % $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (λ_{max} , нм): 250, ($\lg \epsilon$ 3,98). Асосий модда миқдори $85 \pm 2 \%$. Намлик 6,8-7,4%.

3.3.5. Глицирризин кислотасининг уч калийли тузини олиш

45гр ГК хона ҳароратида 500 мл ацетонда эритилиб, филтрлаб олинди. Эритмага рН-8,0-8,5 бўлгунча КОН нинг метил спиртидаги 10%ли эритмаси қўшилди. ГК уч калийли тузининг сарик рангли чўкмаси филтрлаб олиниб, ацетон билан ювилди (3×30 мл) ва 100 $^\circ\text{C}$ да доимий вазнгача қуритилди.

Унум 29,5г (98,2 %). $T_{\text{суюқ}} = 281 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$ (парчаланади), $[\alpha]_D^{25} = +39 \pm 2^\circ$ ($c=0,05\% \text{H}_2\text{O}$).

Адабиётдаги маълумот [71, 72]: Сарик рангли кукун. Унум 27,4г (100%), $T_{\text{суюқ}} = 280-285^\circ\text{C}$ (парчаланади), $[\alpha]_D^{20} = +40 \pm 2^\circ$; ($c=0,03$; H_2O).

3.3.6. Глицирризин кислотасининг монокалийли тузини олиш

30гр ГК уч калийли тузига 300мл муз сирка кислотаси солиб, 105-110 $^\circ\text{C}$ да тўлиқ эриб кетгунча қиздирилди. Қайноқ ҳолда филтрланиб, хона

хароратида кечасига қолдирилди. Кристаллга тушган ГКнинг монокалийли тузи филтрланиб, муз сирка кислотаси ва эфир билан ювилди ҳамда 105°C хароратда доимий массага келгунча қуритилди. Унум 20,22г (67,4%). $T_{\text{суюқ.}}=221\pm 2^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+40^{\circ}\pm 2^{\circ}$; $c=0,05\%$ (50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). ЮССХ бўйича асосий модда миқдори $89\pm 2\%$ ташкил этди.

Адабиётдаги маълумот [71, 72]: Унум 16,4г (65,2 %), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+40\pm 2^{\circ}$; ($c=0,04\%$, 25% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), ИҚ-спектр, (ν_{max} , cm^{-1}): 3600-3200 (ОН), 1710 (СООН), 1660 ($\text{C}^{11}=\text{O}$) 1530-1500 (COO^-); УБ-спектр 25% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (λ_{max} , нм): 255 ($\lg \epsilon$, 3,85)

ХУЛОСАЛАР

1. Ширинмия илдизи қуюқ экстракти таркибидан ГК ажратиб олинди ва унинг асосида натрийли ва калийли тузлари синтез қилиб олинди.
2. Синтез қилиб олинган тузларнинг физик-кимёвий константалари аниқланди, уларнинг тузилиши ИҚ- ва УБ-спектрлар ёрдамида тасдиқланди.
3. ГК нинг комплекслари «меҳмон» ва «мезбон» моддалар орасида водород ҳамда гидрофоб боғлар эвазига юзага келиши спектрлар (ИҚ-, УБ) асосида тасдиқланди.
4. ГК нинг тузлари эритмаларининг гидродинамик хоссалари ўрганилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, Э.Э. Шульц, А.Г. Покровский// “Биоорганическая химия” 1997. том 23, №9, -С.691-709
2. В.П. Гранкина, Г.П. Надеждина Солодка уральская. Новосибирск: Наука, 1991, С.77
3. Халилов Л. М., Балтина Л. А., Спирихин Л. В., Васильева Е.В., Кондратенко Р. М., Толстиков Г. А. Стереохимия тритерпенового гликозида глицирризиновой кислоты и её производных. // Хим.природн. соедин. 1989. № 4. С. 500-505.
4. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Муринов Ю. И., Давидова В.А., Толстикова Т.Г.// Хим.-фармацевт журн. 1991. №2.С. 29-32.
5. Кондратенко Р.М. Азотосодержащие производные глицирризиновой кислоты-новая группа Высокоэффективных биологический активных веществ: канд. хим.наук. Уфа 1985.
6. Л. А. Балтина, Н. Г. Сердюк, Л. В. Краснова и др., // Химико-фармацевтический журнал 28(9), 51-54 (1994).
7. Ruzicka L., Seger O., Ingold W. // Helw. Chim. Acta. 1943. V. 26. P. 2278-2282.
8. Буриев Х., Хужаев Р., Алимов О. Дон махсулотларини саклаш ва кайта ишлаш. Т.: Мехнат, 1997. 38-42, 46-61 б.
9. Айходжаева Н.К., Рустамбекова Р.Т., Усманова Б.А. Дон махсулотлари ишлаб чиқариш технологиясида қўлланиладиган ҳом-ашё ва материаллар. лаб. иш учун қўлланма, Т., Наука, 2003. -3-28.б.
10. Нуоров У.Н., Бухоро вилояти иқлими ва унинг ресурслари.- Бухоро, 1996.
11. Бухаров Х.Б. Удобрение озимой пшеницы в орошаемых условиях. Автореферат. Дис. ...с.х.н. - Самаркандской обл., 1971. 140-143 с.
12. Далетяров М.А., Ачилов У.А. Влияние минеральных удобрений на урожай озимой пшеницы // Вестник, с.х.н. 2002. -№ 2. -С. 50-51.

13. Минеев В.Г., Практикум по агрохимии. М.: МГУ, 1990.-41-45 б.
14. Халилов Н.Х., Бобомирзаев П.Х. Кузги буғдойни ўғитлаш ва суғоришнинг илмий асослари “Fan” – 2009
- 15.Х. Атабайева, О.Қодирхўжаев “Ўсимликшунослик” Тошкент “Янги аср-авлоди ” – 2006 (II-боб)
- 16.Государственная фармакопия СССР Х. Мин-во здравоохранения СССР, Медицина, Москва, 1990, с. 390.
- 17.S. Shabata, J. Pharma. Soc. Japan, 120 (2000) 890.
- 18.Л. А. Балтина, Р. М. Кондратенко, С. Р. Мустафина и др, Хим-фарм, журн, 35 (2001) 38.
- 19.А. М. Дыбай. В. В. Жданов, Б. И. Масычева и др, там же, 62 (1999) 34.
- 20.Г. А. Толстиков, Э. Э. Шульц, Л. А. Балтина, Т. Г. Толстикова, Химия в интересах устойчивого развития, 5 (1997) 57.
- 21.Груздева Е.А. Знакомая незнакомка – солодка _//Новая аптека, 2008. №1. –С. 38-39.
- 22.Кузьмин В.Н. Рабинович Э.З. Королева Ю.В. //Опыт применения глицирризиновой кислоты в лечении у беременных женщин с гепатитом В и С // Медицинская помощь. 2004. №5. –С. 21-24.
- 23.Утешев Б.С. Сергеев А.Б. Павлова С.И. Корень солодки, возможные механизмы антитоксических, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств //Химико-фармацевтический журнал. 2003. №6. –С. 36-39.
- 24.Солодка неиспользуемые возможности здравоохранения России. Г.А.Толстиков, Э.Э.Шули, Л.А.Балтина. Т.Г.Толстикова.// Химия в интересах устойчивого развития. 1997, №5, С.57-73.
- 25.Балтина Л.А, Флехтер О.Б, Давидова Б.А, Имагилова А.Ф, Зарудиний Ф.С, Насиров Х.М, Громакова Л.С, Толстиков Г.А. //Биорган. Химия. 1997. Т.23(10). С. 826-831.

- 26.Издательство <<ФАН>> Ўзбекистон, Химия природных соединений журнал №3. 2009. С. 335-338.
- 27.Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П. и др. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Гео, 2007. С.312.
- 28.Оболенцева Г.В., Литвиненко В.И., Аммосов А.С. и др. Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки (обзор) // Хим.-фармац. Журн.- 1999.-Т.33, № 8.-С.24-31.
- 29.Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А. и др. Солодка: проблемы рационального использования сырья // Современ.состояние и перспект.научн.исследован.в области фармации: Тез.докл. научн. Практич.конф.,посвящ.25-летию фармац.фак. Самарского госмед. унта, 11-12 сен. 1996.-С. 113-114.
- 30.Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Фенольные соединения родов *Glycyrrhiza* L. И *Meristotropis* Fisch. Et Mey. // Растит. Ресурсы.- 1995.- Т.31,вып.3.-С.116-145.
- 31.Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Тритерпеноиды растений родов *Glycyrrhiza* L. И *Meristotropis* Fisch. Et Mey. // Фармаком.-2003.-Т.37, № 2.-С.31-42.
- 32.Баронец И.Г., Адлова Г.П., Мельникова В.А. Влияние экстрактов лекарственных растений на рост микроорганизмов // Ж.микробиол., эпидемиол. И иммунобиол.-2001.-№ 5.-С.71-72.
- 33.Павлова С.И., Утешев Б.С., Сергеев А.Б. Корень солодки. Возможные механизмы антиоксидантных, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств (обзор)// Хим.- фармац. Журн.-2003.- Т.37, № 6.-С.36-39
34. 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.

35. 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.
36. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Деагреганты в современной клинической кардиологии. Фокус на аспирин // Кардиология. - Москва, 1998. - №8. - С. 84-96.
37. Западнюк В.И., Коркушко О.В., Безверхая И.С., Белый А.А. Возрастные особенности фармакокинетики ацетилсалициловой кислоты // Фармакология и токсикология. - Москва, 1987. - №2. - С. 79-81.
38. 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.
39. Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Шульц Э.Э., Душкин А.В., Карнатовская Л.М., Чабуева Е.Н., Больдырев В.В. Фармакологическая активность комплексов НПВП с глицерризиновой кислотой, полученных методами жидкофазного и твёрдофазного синтеза // Хим.-фарм. журнал. - Москва, 2002. - Т 36. - №1. - С. 12-14.
40. Либина В.В., Чайка Л.А., Кошелева Л.П., Хаджай Я.И., Пичугин П.П. Анальгетическое действие и фармакокинетика лизина ацетилсалицилата при внутримышечном введении // Фармакология и токсикология. - Москва, 1988. - №5. - С. 79-81.
41. Griffin M.R., Ray W.A., Lane S. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons // Ann. Intern. Med. - Philadelphia, 1988; - P. 359-363.
42. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // РМЖ. - Москва, 2002. - Т.10. - №4. - С. 206-212.
43. Насонова В.А. Диклофенак натрия (вольтарен): “золотой стандарт” среди неселективных противовоспалительных препаратов // Consilium Medikum. - Москва, 2004. - Т.4. - №2. - С. 115-116.
44. Балабанова Р.М., Запрягаева М.Е. Безопасность ибупрофена в клинической практике // РМЖ. - Москва, 2003. - Т.11. - №4. - С. 1216–1219.

45. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Шмидт Е.И. Перспективы применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (на примере кетопрофена) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике // РМЖ. - Москва, 2002. - Т.10. - №22. - С. 1014-1018.
46. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: Медицина, 1985. - Т.1. - С. 346.
47. Noble S, Balfour J. Meloxicam // Drugs. 1996. - Vol. 51. - P. 424-430.
48. 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.
49. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // РМЖ. - Москва, 2001. - Т. 9. - №13-14. - С. 602-607.
50. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: Медицина, 1985. - Т.2. - 567 с.
51. Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизм действия глюкокортикоидов // РМЖ. - Москва, 1999. - Т.7. - №8. - С. 4-9.
52. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs// Nature. – Philadelphia, 1971. - Vol.231. - P. 232-235.
53. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. Москва: Просвещение, 1987. - 752-760 с.
54. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // РМЖ. - Москва, 2003. - Т.11. - №7. - С. 375-378.
55. Насонов Е. Л. Эффективность и преносимость НПВП. Нимесулид: новые данные // РМЖ. - Москва, 2001. - Т. 9. - №15. - С. 636-639.
56. 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.

57. Simon L.S., Smolen J.S., Abramson S.B. Controversies in COX-2 selective inhibition // J. Rheumatol. 2002. - № 29. - P. 1501-1510.
58. Дидковский Н.А., Танасова А.Н. Лихорадка // РМЖ. - Москва, 2003. - Т.11. - №4. - С. 189-192.
59. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // Consilium Medikum. - Москва, 2000. - Т.2. - № 12. - С. 1-10.
60. Чичасова Н.В. Болевой синдром в ревматологии // РМЖ. - Москва, 2002. - Т.6. - №6. - С. 312-316.
61. 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.
62. Лагута П.С. Вопросы применения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике: эффективность и безопасность // medicalexpress. uz. - Ташкент, 2007.- №2. - С. 36-40.
63. Кокурина Е.В., Суслина З.А., Хромов Г.Л., Давыдов А.Б., Метелица В.И., Ионова В.Г., Танащян М.М. Асколонг - новая буккальная форма ацетилсалициловой кислоты для применения в качестве антиагреганта // Терапевтический архив. - Москва, 1998. - №1. - С. 32-37.
64. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Как избежать развития кардиоваскулярных осложнений при лечении боли? // Consilium Medikum. - Москва, 2008. - Т.10 - № 2. - С. 8-16.
65. 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.
66. Авиценна. Канон врачебной науки. Ташкент: ФАН, 1956. – 210с.
67. Накамура И., Арита К. Заявка 56-97298. Япония.1981 (РЖХ -1982. - №20. Разд. О. №161 П).
68. 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.

69. 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.
70. Ruzicka L., Jeger O. Lage der carboxylgruppe bei der Glycyrrhetinsäure // *Helv. Chim. Acta.* – Zurich, 1943. - V. 26. - P. 2278-2282.
71. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р. Флехтер О.Б, Муринов Ю.И, Давыдова В.А, Зарудий Ф.С, Исмаилова А.Ф, Толстиков Г.А. Способ получения глицирризиновой кислоты из Глицирама. Фармакологические свойства // *Хим. -фарм. журнал.* Москва, 2001. - Т.35. - №1. - С. 38-41.
72. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Мустафина 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.
73. Муравев И.А., Кулешова С.А., Сиверская Е.В. Противовоспалительные и ранозаживляющие свойства 1% мазей натриевой соли 18-дегидроглицирритиновой кислоты в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* - Москва, 2001. - Т.64. - №4. - С.50-52.
74. Исаев Ю.Т. Глицирризин кислотаси ҳосилалари ва уларнинг биологик фаоллиги. Кимё фан. ном. ... дис. - Тошкент. 2000. - 56-57 б.
75. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // *Биоорганическая химия.* - Москва, 1997. - Т.23. - № 9. - С. 691-709.
76. Djegrassi C., Osiecki J., Closson W. Constitution of the ester obtained by oxidation of methylglycyrrhetate acetate // *J. Am. Chem. Soc.* - New York, 1959. - V. 81. - P. 458- 460.
77. 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.
78. Lithgoe B., Trippeths. S. Constitution of the disaccharide of glycyrrhizic acid // *J. Chem. Soc.* – London, 1950. - №8. - P.1893-1898.
79. Fuggerberger-Heinz R., Franz J. // *Peanta. Meol.* Berlin, 1984. -V. 50. - P. 409-413.

80. Ирисметов М.П., Джиембаев Б.Ж., Арыстанова Т.А., Барамысова Г.Т. Химия и применение природной глицирризиновой кислоты и ее производных. – Алматы. “Тылым”. 2002. – 350 с.

81. Синтез гликопептидов глицирризиновой кислоты и их иммуномодулирующие свойства. Балтина Л.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.З., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Давыдова В.А // Хим.-фарм. журнал. - Москва, 1991. - Т.24. - №2. - С. 119-121.

82. Рыжова С.А. Синтез гликопептидов глицирризиновой кислоты – новых иммуномодуляторов и анти ВИЧ средств: Дис. ... канд. хим. наук. - Уфа. 1994. 72-74 с.

83. 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.

84. Романко Т.В., Муринов Ю.И. Некоторые особенности течения разбавленных растворов глицирризиновой кислоты // Жур. физ. химии. – Москва, 2001. - Т.75. - №9. - С. 1601-1604

85. 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.

86. 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.

87. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. Комплексы β - глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами как новые транспортные формы // Хим.-фарм. журн. – Москва, 1990. - №8. - С.26-27.

88. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. Комплексы β -глицирризиновой кислоты с НПВС, как новые транспортные формы // Хим. -фарм. журн. – Москва, 1991. - №2. - С. 29-32.

89. Заявка 62-129234 Япония (1987) / С. Сабита, Х. Сайто, К. Такахаси, Н. Нагата, К. Хирабаяси, К. Мацумото, М. Ямамото // РЖХ. - 1988. 23О124П.

90. А.С. 1566700 СССР. МКИ C07J 53/00 63/00, A16K, 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.

91. 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.

92. 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.

93. Балтина Л.А., Покровский А.Г., Cinatl J., Толстиков Г.А. Селективные трансформации и противовирусная 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

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

98. 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.

99. <http://chemweb.com/databases/bel/badisplay.exe?jcode=belabs>

100. <http://www.chemweb.com/>

101. <http://chemfinder.camsoft.com/>

102. <http://www.nist.gov/>

103. <http://www.rcsb.org/pdb>

104. <http://www.bmrb.wisc.edu/>

105. <http://sfdzuma.usc.es/pub/NMR/>

106. <http://gammal.magnet.edu/>