

**ЎЗБЕКИСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҚАРЫ ҲӘМ ОРТА  
АРНАЎЛЫ БИЛИМЛЕНДИРИЎ МИНИСТРЛИГИ**

**БЕРДАҚ АТЫНДАҒЫ  
ҚАРАҚАЛПАҚ МӘМЛЕКЕТЛИК УНИВЕРСИТЕТИ**

*Органикалық ҳәм органикалық емес химия кафедрасы*

*Сабурова Ханшайым Меңлибаевнаның*

5140500 – химия тәлим бағдары бойынша бакалавр дәрежесин алыў ушын “Дитерпеноидлардың каолин-кефалин ўақты бойынша қан уйытыў механизми” темасындағы

**ПИТКЕРИЎ ҚӘНИГЕЛИК ЖУМЫСЫ**

Илимий басшы:

Органикалық ҳәм органикалық емес  
химия кафедрасы доценти, б.и.к.

П.Г.Косымбетов

Органикалық ҳәм органикалық емес  
химия кафедрасы баслығы: х.и.к.

К.К.Утениязов

**НӨКИС – 2017**

## МАЗМУНЫ

<b>КИРИСИҰ</b> .....	<b>3</b>
<b>I БАП. ӘДЕБИЯТЛАРДЫ ШОЛЫҰ</b> .....	<b>5</b>
I.1. Лагохилин хәм оның айырым туўындыларының химиялық характеристикасы хәм биологиялық активлиги.....	5
I.2. <i>Lagochilus</i> түри өсимликлери тийкарында алынған гемостатиклердиң қан уйытыўшы препаратлар арасындағы орны.....	9
I.3. Калций ионлари хәм фосфолипид мембраналардың $Ca^{2+}$ өткизиўшилигиниң қан уйытыў системасындағы әҳмийети.....	16
<b>II БАП. ИЗЕРТЛЕҰ НӘТИЙЖЕЛЕРИ ХӘМ ОЛАРДЫ ДОДАЛАҰ...</b>	<b>28</b>
II.1. Лагохилин хәм оның айырым туўындыларының қан уйытыў системасына улыўма тәсирин салыстырмалы үйрениў.....	28
II.2. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитар гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў.....	33
II.3. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде коагуляциялық гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў.....	36
<b>III БАП. ТӘЖИРИЙБЕ БӨЛИМИ</b> .....	<b>39</b>
III.1. Лагохилин хәм оның айырым туўындыларының қан уйытыў системасына улыўма тәсирин салыстырмалы үйрениў усыллары.....	39
III.2. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитар гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў усыллары.....	40
III.3. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде коагуляциялық гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў усыллары....	41
<b>ЖУҰМАҚ</b> .....	<b>42</b>
<b>ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЯТЛАР ДИЗИМИ</b> .....	<b>43</b>

## КИРИСИҰ

**Теманың актуаллығы.** Заманагөй қан тоқтатыушы дәри препаратлары онша көп емес, соның ушын да қан уйытыуға жәрдем беретуғын препаратларды излеу әмелият ушын айрықша әҳмийетке ийе. Кейинги жылларда бизде сыяқлы, шет елдерде да өсимликлерден алынатуғын дәри препаратларына қызығыушылық артты, себеби олардың токсиклиги жүдә кем болып, синтетикалық аналогларына салыстырғанда жумсақ тәсир етеди хәм қосымша зыянлы тәсирге ийе емес.

Ұатанымыз территориясында кең тарқалған *Lagochilus* түри өсимликлериниң айрым түрлери халық хәм илимий медицинада қан тоқтатыушы зат сыпатында қолланылыуы айрықша әҳмийетке ийе. Бул өсимликтің тийкарғы тәсир ететуғын компоненти – лабдан қатары дитерпеноидлары: лагохилин хәм оның тууындылары болып табылады. Хәзирги күнге келип *Lagochilus* өсимлигиниң айрым түрлери дитерпеноидларының химиялық хәм фармакологиялық қәсийетлери хәмде физиологиялық активлиги үйренилгенине қарамастан, олардың қан уйытыу системасына молекуляр тәсир механизминиң көплеген этаплары белгисиз болып қалмақта.

Калцийдиң қан уйытыу системасының регуляциясындағы әҳмийетли екенлигин көрсетиуши көплеген дәлийиллер тийкарында соны айтыу мүмкин, *Lagochilus* түри өсимликлери дитерпеноидларының қан уйытыу системасына модулирлеуши тәсири клеткалардағы  $Ca^{2+}$  ионының транспорты хәм қайта бөлистирилиуи менен байланыслы болыуы мүмкин. Дитерпеноидлардың тромбоцитлерге тәсир механизминиң әҳмийетли аспектлеринен бири болса, бул клетка фосфолипид мембраналарының  $Ca^{2+}$  ионларын өткизиушилигине тәсир көрсете алыу қәбилиети болып табылыуы мүмкин. *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынған дитерпеноидлардың  $Ca^{2+}$  ионларын өткизиушилигине тәсир қылыуын

үйрениў хәм бул бирикпелерде  $\text{Ca}^{2+}$  ионофорлық қәсийети бар болыўы мүмкинлиги, бизди мембранаактив қәсийет хәм гемостатикалық эффективлик арасында қандайда бир өз-ара байланыслылық бар болыўы мүмкин деген пикир жүритиўимизге алып келеди.

**Питкериў қәнигелик жумысының мақсети.** Питкериў қәнигелик жумысының мақсети лагохилин хәм оның айырым туўындыларының қан уйытыў системасына тәсирин салыстырмалы үйрениў, олардың химиялық дүзилиси хәм гемостатикалық қәсийетлери арасындағы байланысты анықлаў болып есапланады.

**Питкериў қәнигелик жумысының ўазыйпалары.** Питкериў қәнигелик жумысының ўазыйпалары төмендегилерден ибарат:

1) Лагохилин хәм оның айырым туўындыларының қан уйытыў системасына улыўма тәсирин салыстырмалы үйрениў;

2) Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитар гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў;

3) Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде коагуляциялық гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў.

Питкериў қәнигелик жумысында биринши мәрте лагохилин хәм оның айырым туўындыларының қан уйытыў системасына тәсирин салыстырмалы үйрениў, олардың химиялық дүзилиси хәм гемостатикалық қәсийетлери арасындағы байланысты анықлаў әмелге асырылған.

Питкериў қәнигелик жумысында алынған нәтийжелер лагохилиннің үйренилген айырым туўындыларының қан уйытыў системасына молекуляр тәсири механизми ҳаққындағы теориялық көз-қарасларды кеңейтиреди.

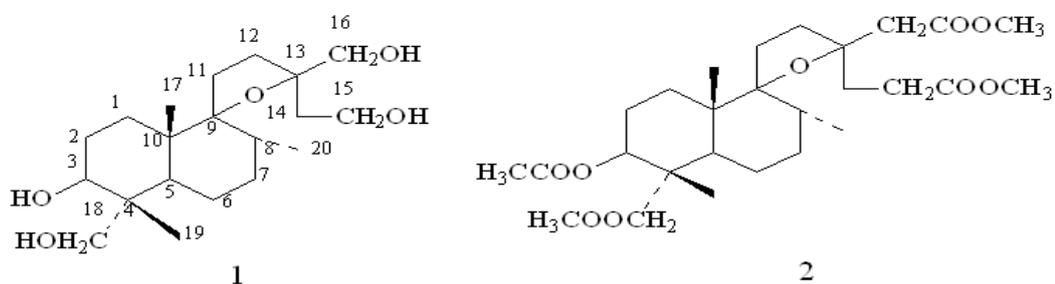
# I БАП. ӘДЕБИЯТЛАРДЫ ШОЛЫҰ

## I.1. Лагохилин хәм оның айырым туўындыларының химиялық характеристикасы хәм биологиялық активлиги

Биринши болып *Lagochilus* ты химиялық жақтан анализ қылыў жумыслары Г.В.Лазуревский хәм О.С.Содиковлар тәрәпинен әмелге асырылған болып, оның қурамында алкалоид барлығы анықланыўы менен басланған. М.М.Абрамов хәм Г.В.Лазуревский 1948 жылы *Lagochilus инебрианс* (мәс қылыўшы лагохилус) өсимлигинен «алкалоидлар» жыйындысын алып, бул авторлар олардан ажыратылған кристалл бирикпени *лагохилин* деб атаған.

Кейинрек М.М.Абрамов лагохилин алкалоид емес, ал төрт атомлы спирт йекенлигин дәлийилледи. М.М.Абрамов ажыратып алыў усылын үйрениў хәм лагохилинди алюминий оксидинде хроматографиялық жол менен тазалаў ўақтында лагохилустан азотсыз  $C_{20}H_{36}O_5$  қурамына ийе затты ажыратып алды.

М.М. Абрамовтиң кейинги изертлеўлеринде *Lagochilus* өсимлиги қурамында йеркин ҳалындағы лагохилин (1) хәм оның – тетраацетат (2) көринисиндеги ефири барлығы анықлады:



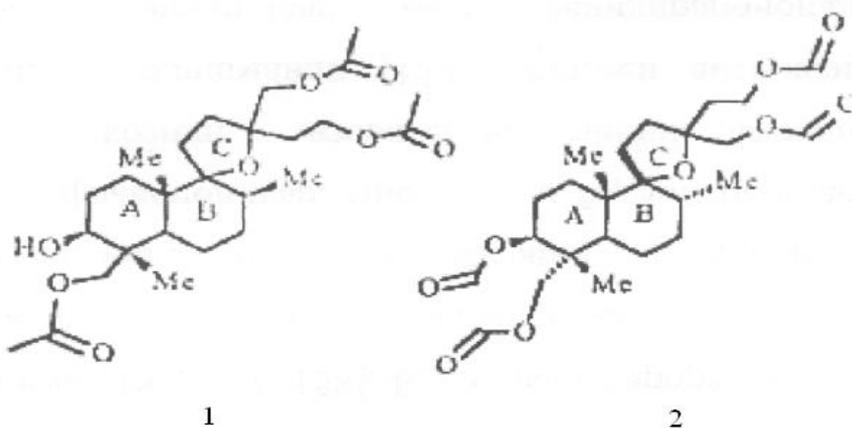
Лагохилинниң дүзилиси узақ ўақытлар даўамында анықланбастан қалды. О.С.Чижов кәсіплеслери менен 1970 жылы тәбийий бирикпелер анализин заманагөй физика-химиялық усылларды қоллаў арқалы

лагохилиннің дүзилисин (1) хәм салыстырмалы конфигурациясын анықлаўға мияссар болды.

Масс-спектроскопиялық анализ нәтийжелерине муўапық, лагохилин 356 г/мол молекуляр аўырлығына ийе болып, оның брутто формуласи болса  $C_{20}H_{36}O_5$  ке туўыры келиўи анықланған. Лагохилиннің тетраацетат хәм тетрабензоат туўындыларын алыў хәм олардың ИҚ-спектрлерин анализ қылыў арқали, лагохилинде гидроксил группалары бар йекенлиги хәм оның туўындыларының ИҚ-спектринде гидроксил группаларына тийисли тербелислер жоқ йекенлиги хәм молекуладағы бесинши кислород атомы эпокси группа екенлиги анықланған.

Лагохилин хәм оның тетраацетатының ПМР-спектрлери анализине муўапық оның молекуласында 3 метил группа барлығы хәм олардан екеўи төртлемши углерод атомы менен байланысқанлығын, үшіншиси болса үшлемши углерод атомы менен байланысқанлығын көрий мүмкин. Спектрде бирлемши хәм екилемши спирт группаларына кирийши протонлар барлығы да анықланған.

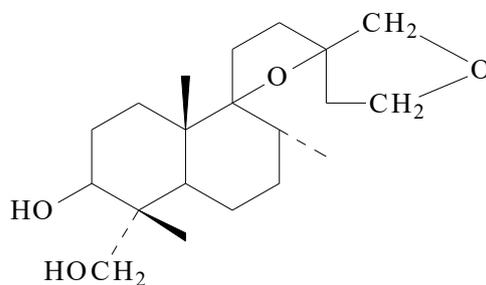
Рентгеноструктуралық анализ нәтийжелерине муўапық, лагохилиннің гидроксил группалары тийкарындағы туўындылары: триацетиллагохилин (1) хәм тетраформиатлагохилин (2) болып, олардан бириншиси *Lagochilus pubescens* өсимлигинен ажыратып алынған хәм екиншиси лагохилинди химиялық модификациялаў арқалы синтез қылынған:



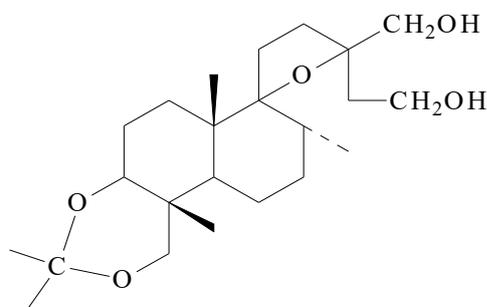
Лагохилин молекуласында электрон булытлардың тәсирлесіу константасы хәм химиялық жылжыу, экваториал жайласқан бир екилемши спирт группасының барлығын хәм басқа үш гидроксил группаның болса бирлемши екенлигин көрсетти. Келтирилген мағлиұматларды тастыйықлау ушын лагохилиннің  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри үйренілген. Илимпазлар илимий изертлеулері арқалы лагохилин үш метил группа менен:  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_4$ -аксиал хәм  $\text{C}_8$ -экваториал, А/В-транс-конформацияға ийе екенлиги анықланған. Бирақ, дәслеп  $\text{C}_8$  деги метил группа аксиал жайласқанлығы көрсатилген болса, лагохилиннің рентгенографиялық анализи нәтийжелері оның экваториал халатта жайласқанлығын көрсеткен.

Бул физика-химиялық анализ усыллари арқали лагохилиннің химиялық толық дүзиліси анықланған болып, енди оның химиялық қәсийетлері туурысында тоқтап өтсек.

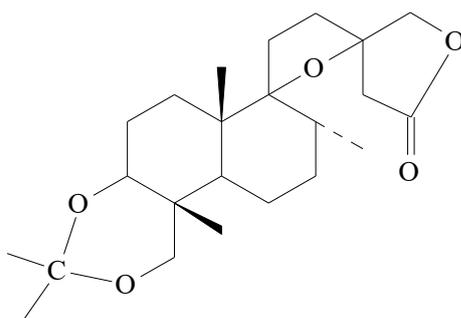
Лагохилин 10%-ли хлорид кислотасының араласпасы менен қыздырылғанда ангидролагохилинге айланады:



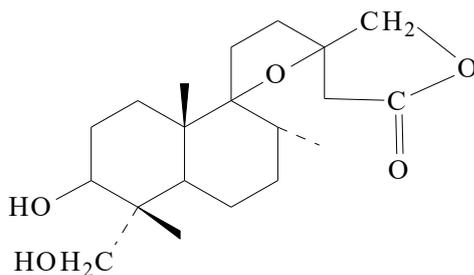
Лагохилин ацетон менен суусыз мыс сульфаты қатнасында 3,18-О-изопропилиденлагохилинди пайда йетеди:



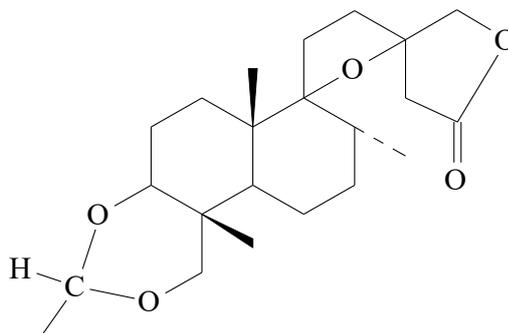
Лагохилин калий перманганаты менен оксидленгенде изопронилиденлагохирзинге өтеди:



Лагохилин кислоталы гидролиз қылынғанда лагохирзин пайда болады:



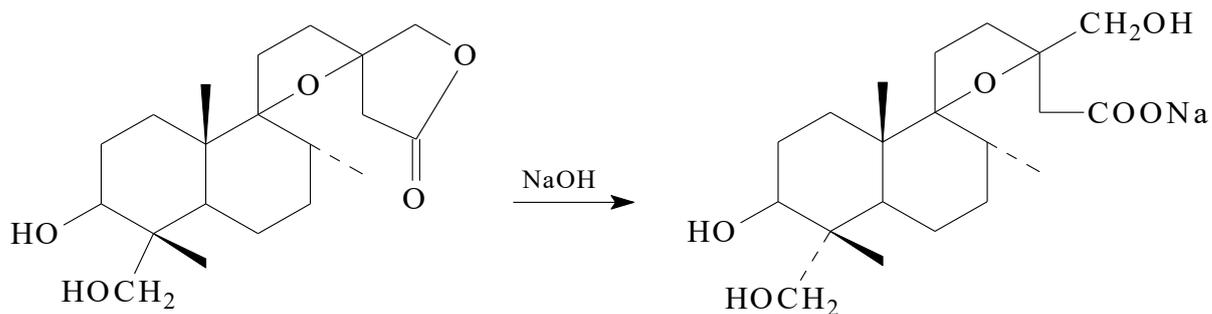
Лагохирзин сирке алдегиди менен реакцияға кирискенинде лагохирзидин алынады:



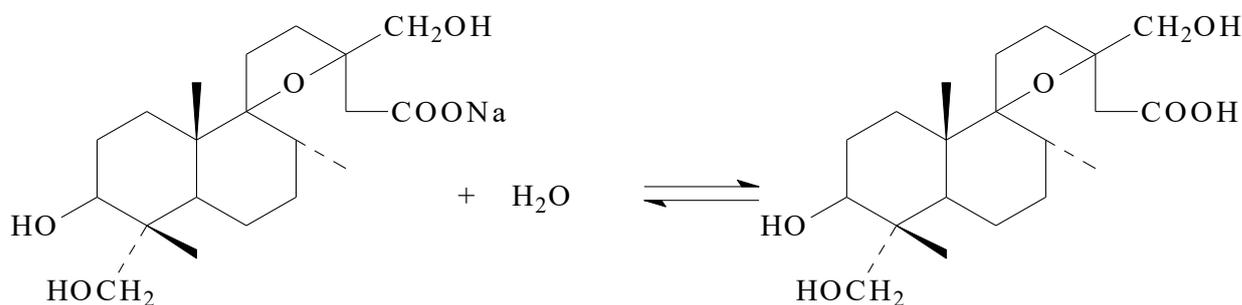
Қатты жүнли *Lagochilus* (*Lagochilus hirsutissimus*) өсімлігі құрамынан тийкарынан дитерпеноид лактон – лагохирзин ажыратып алынған.

Лагохирзин үш түрдегі *Lagochilus* өсімліктері құрамынан табылған: олар *Lagochilus hirsutissimus* (қатты жүнли), *Lagochilus hurpauyan* хәм *Lagochilus gipsli*. Бул өсімліклер құрамында оның муғдары 0,2-0,3% ти курайды. Бул түрдегі *Lagochilus* өсімліклериниң тәбийий запаслары шекленган хәм олар лагохирзин алыў ушын шийки зат дереги сыпатында қолланылады.

Лагоден лагохирзин кислотасыниң натрийли дузы болып, лагохирзинниң натрий гидроксиди менен тәсирлесийи арқали пайда болады:



Препарат суўлы араласпаларда лагохирзин кислотасы хәм силти пайда болыўы менен кем дәрежеде гидролизленеди:



Лагохилинди өсимликтен ажыратып алыўдың улыўма схемасы төменде келтирилген болып, оған муўапық өсимлик дәслеп 10%-ли NaOH еритпеси менен қайта исленеди. Бунда өсимликтеги ацетиллагохилинлер гидролизге ушырап, нәтийжеде лагохилин муғдары артады.

## **I.2. *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынған гемостатиклердиң қан уйытыўшы препаратлар арасындағы орны**

Гемостаз (ямаса гемокоагуляция) хәм фибринолизди регуляциялаўшы препаратлар еки тийкарығы группаға бөлинеди:

1) қанның уйыўын (яки тоқтаўын) тезлестириўши хәм фибринолизди төменлетиўши препаратлар (гемостатикалық препаратлар);

2) Гемостазды (яки гемокоагуляцияны) ингибирлеўши хәм фибринолизди күшейтириўши препаратлар (антитромботикалық препаратлар).

*Гемостатикалық препаратлар* тәсир етиў механизми бойынша төмендеги топарларға ажыратылады:

- 1) К витамини группасы препаратлары;
- 2) фибринолиз ингибиторлары (синтетикалық ҳәмде тәбийий (хайўанат) дереклеринен);
- 3) тромбоцитлердиң адгезиясының ҳәм агрегациясының стимуляторлары;
- 4) тромбопластин пайда болыўының активаторлары;
- 5) гепарин антоганистлары;
- 6) вазопрессин аналоглары;
- 7) қан уйытыў факторларының жетиспеўшилигинде қолланылатуғын препаратлар;
- 8) Поливалент тәсир механизмлерине ийе өсимлик тийкарындағы дәрилик затлар;
- 9) жергиликли тәсирге ийе гемостатикалық препаратлар;
- 10) комбинирленген гемостатикалық терапия қурамында қолланылатуғын препаратлар.

Орта Азия флорасы түрли өсимликлерге бай болып, апрел-май айларында *Lagochilus* өсимлиги Тяншан ҳәм Памир-Алой таў дизбеклерин қаплайды.

*Lagochilus* түри өсимликлери Орта Азия республикаларында, Иран, Аўғанстан, Гималай таўлары, Кавказ ҳәм Россияның Тува ўәлаятында ушырайды.

Өзбекистанда бул өсимлик Нурата ҳәм Ақтаў дизбеклери йетеклеринде, Зирабулак, Зиёвуддин таўларында, Зарафшан ҳәмде Туркистан дизбеклеринде, сондай-ақ Қызылқумдагы Қулжуктаўда тарқалған (Самарқанд, Наўайы ҳәм Бухара ўәлаяты). *Lagochilus* түри сыртқы көринисине қарай салыстырылып қоян ерини атамасын алған (грек тилинен “лагос” – қоян, “чеилос” – ерин).

*Lagochilus* түри өсимликлери тегисликтен баслап таўлардың жоқары шоққыларына шекем болған кең экологиялық территорияны өз ишине алады. оның көпшилик ўәкиллери Орта Азиядағы қуруқ, таў алды хәм орта полюстың ыссы шараятларында өседи.



*Lagochilus* түриниң Орта Азияда 38 түри бар болып, олар көп жыллық өсимлик болып есапланады хәм *Lamaceae* семействосына киреди. Бул өсимликлер олардың айырым ўәкиллери қәдимнен халық хәм илимий медицинада қан тоқтатыўшы хәмде седатив зат сыпатында қолланылып келингенлиги менен қызығыўшылық туўдырады.

Бул түр ўәкиллериниң ең тийкарғы фармакологиялық қәсийети қан қойылыў процессине тәсири болып, оның тәсир түрине қарап олар 3 группага бөлинеди:

1. Қан қойыўласыў процессин тезлестириўшилер – *Lagochilus inebrians* Bunge (мәс қылыўшы), *Lagochilus Gypsaceus* Vved (гипсли), *Lagochilus Proskorjakovii* (Проскоряков);

2. Қанның қойыўласыў процессине күшсиз тәсир қылыўшылар – *Lagochilus cabulicus* benth (Кобул серук), *Lagochilus Knorringianus* (Кнорринг) *Lagochilus paulsenii* Brig (Паусен), *Lagochilus Platycaluch Schrenk* (Кең кесе жапырақлы), *Lagochilus Seravschanisus* (Зарафшан).

3. Қанның қойыұласыұ процессине кери тәсир қылыұшы, яғный антикоагулянт қәсийетке ийе болғанлар – *Lagochilus diasanthophthyllys Benth* (еки ийнели), *Lagochilus platuacanthus Rupr* (жалпақ ийнели).

*Lagochilus* өсимлиги түрлери фармакологиясы Кубан, Самарканд, Андижан медицина жоқары оқыұ орынларының фармакология кафедраларында үйренілген. Солардан *Lagochilus inebrians* түриниң суұли хәм спиртли қайнатпалары гемостатикалық қәсийеттен тықары тынышландырыұши, гипотензив, седатив, шокқа қарсы, нурланыұға қарсы хәм дезаллергиялик (аллергияға қарсы) сыяқлы физиологиялық актив қәсийетлерге ийе екенлиги анықланған.

Соның ушын да олар сөзсиз үлкен әмелий әҳмийетке ийе. Лекин бул өсимликлердиң еритпе хәм демлемеси бир қатар кемшиликлерге ийе: олар сақлаұ процессинде тез бузылады, ашшы дәмли, соның ушын оларды организмге аұыз арқалы (орал) қолланыұ қыйын, оларды анық өлшеп хәм инекция қылып болмайды. Бул кемшиликлер болса илимпазлар алдына *Lagochilus* түри өсимликлеридеги тийкарғы тәсир етиұши компонентни ажыратып алыұ мәселесин қойды.

*Lagochilus* өсимлигин терең химиялық анализ қылыұ нәтийлесинде оның курамында қан тоқтатыұға тәсир етиұши зат – лагохилин тутатуғынлығы хәм ол тийкарынан жапырақлары хәмде гүлжапырақларында ушырайтуғынлығы көрсетип берилген. өсимликтиң абсолют курғақ халындағы жапырақларында Лагохилин – 1,98%, хасыл бериұши денешелеринде – 0,84% тен 1,87% ке шекем хәм шақашаларында кем муғдарда – 0,15% болыұи анықланған.

*Lagochilus* өсимлигиниң химиялық курамыда К<sub>1</sub> витамин, 0,6-1,97% лагохилин, 0,67% флавоноид гликозидлери, 44-77 мг/% аскорбин кислотасы, 6-7% органикалық кислоталар, 5-10 мг/% каротин, 9,66-12,42% смола, 2,58-2,78% ашытыұшы хәм басқа затлар хәмде калций хәм темир дузлары болады. *Lagochilus* жапырағы курамында лагохилин, 0,03% ефир майы, 11-14%

ашытыўшы затлар, органикалық кислоталар, 7-10 мг/% каротин хәм 77-100 мг/% С витамини болады.

*Lagochilus* өсимлиги сонысы менен қызық, ол қәдимнен Шығыста емлеўши қәсийети менен белгили болған хәм әсиресе ол қан кетиўди тоқтатыўшы дәри препараты сыпатында кең әмелий әҳмийетке ийе болған.

*Lagochilus* түри өсимликлери тегисликтен баслап таўлардың жоқары шоққыларына шекем болған кең екологиялық территотияны өз ишине алады. оның көпшилик ўәкиллери Орта Азиядағы куруқ, таў алды хәм орта полюстың ыссы шарятларында өседи.

*Lagochilus* түриниң Орта Азияда 38 түри бар болып, олар көп жыллық өсимлик болып есапланады хәм *Ламеацеае* семействосына киреди. Бул өсимликлер олардың айырым ўәкиллери қәдимнен халық хәм илимий медицинада қан тоқтатыўшы хәмде седатив зат сыпатында қолланылып келингенлиги менен қызығыўшылық туўдырады.

*Lagochilus* түри өсимликлериниң кең қолланылыўы хәзирги ўақытқа келип лабдан қатары дитерпеноидларының химиялық хәм фармакологиялық қәсийетларине тийисли болған 500 ден артық илимий жұмыслардың басып шығарылыўына алып келди.

*Lagochilus* түриниң айырым өсимликлериниң қурамындағы қан кетиўди тоқтатыў қәсийетине ийе затлар – лабдан қатары дитерпеноидлары: лагохилин хәм оның туўындылары болып табылады.

Хәзирги күнде медицинада кең қолланылатуғын хәм жоқары ефективликке ийе болған *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынатуғын препарат – «Лагоден» (натрий тригидроксиэпоксилабданаты) болып табылады:



Ол ҳазирги ўақытта медицинада *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынатуғын суўда ерийтуғын бирден-бир қан тоқтатыўшы дәри сыпатында кең қолланылады.

Лагоденниң көплеген физиологиялық қәсийетлери *Lagochilus* түрине киретуғын өсимликлерден алынған қан тоқтатыўшы затлар (демлемелер, спиртли еритпелер, курғақ экстрактлар хәм басқалар) тәсирин еслетеди.

Жоқарыда айтып өтилгендей, *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынған дитерпеноидларда  $Ca^{2+}$ -ионофорлық қәсийети үйрениў мембранаактив қәсийет хәм гемостатикалық ефективлик арасында қандай да бир өз-ара байланыслылық бар болыўы мүмкин деген пикир жүритиўге алып келер екен, модел липид мембраналар хәм ионлардың биологиялық хәмде жасалма мембраналар арқалы транспорты ҳаққындағы мағлыўматларға айрықша тоқтап өтиў мақсетке муўапық болады.

*Lagochilus* түри өсимликлериниң кең қолланылыўы ҳазирги ўақытқа келип лабдан қатары дитерпеноидларының химиялық хәм фармакологиялық қәсийетларине тийисли болған 500 ден артық илимий жумыслардың басып шығарылыўына алып келди.

Бириншилерден болып И.Е.Акопов тәрәпинен *Lagochilus инебрианс* настойкасының қан уйыў процессинде стимулирлеўши тәсири анықланды. Орта Азиядағы *Lagochilus* өсимликлеринен алынған препаратлар: өсимликтің жасыл массасынан – инфузлар, тинктуралар, лагохилин, лагохилидин – фармакологиялық актив болып, қан тоқтатыўшы хәм седатив

қасиетке ийе. Лекин, оның еритпеси хәм демлемесіндеги турақсызлығы, олар дозировкасындағы анықсызлық хәм ашшы дәмге ийелиги медицинада олардан кең көлемде пайдаланыўды шеклейди. Усылардан келип шыққан халда, хәзирги күнде медицинада кең қолланылатуғын хәм жоқары эффективликке ийе болған *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынатуғын препарат – «Лагоден» (натрий тригидроксиэпоксилабданаты) болып табылады. Ол хәзирги ўақытта медицинада *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынатуғын суўда ерийтуғын бирден-бир қан тоқтатыўшы дәри сыпатында кең қолланылады.

Лагоден хәм дицинонның фармакологиялық қасиетлерин үйрениў соны көрсетти, лагоден қан кетиў тезлигин жети мәртеге, қан жоғалтыўды болса он мәртеге шекем, дицинон болса қан кетиў тезлигин үш мәртеге, қан жоғалтыўды болса бес мәртеге шекем кемейтиреді екен. Лагоден, лагохилин хәм оның туўындыларының қан тоқтатыўшы зат сыпатындағы тәсири көп факторлы болып табылады. Лагоден ушын оның 10 мг/кг дозасы қан уйытыўдың И хәм ИИ фазасын активлендириў менен байланыслы халда коагуляциялық эффект пайда етеди. Орташа 25 мг/кг дозасы көбирек эффективли болып есапланып, бул дозада препарат гиперкоагуляциялық тәсир көрсете алады. Ол усындай активликти 50 мг/кг дозада да пайда етеди. 75 мг/кг дозаға өткенде лагоденнің стимулирлеўши эффекти түсип кетеди. Препараттың вена арқалы жиберилгеннен кейинги тәсири 5-10 минуттан кейин басланып, еки саат даўам етеди. Тышқанларда алып барылған тәжирийбелерде анықланыўынша, лагоденнің 10, 25, 50 хәм 100 мг/кг дозаларында суўда ерийтуғын лагоден препараты тромбоцитлер муғдарын көбейтеди, буннан тысқары қан пластинкаларының агрегациясын хәм адгезиясын активлендиреди. Ийтлерде алып барилған тәжирийбелер арқалы болса лагоденнің қан уйыў процессин тезлестириўи хәм қан уйыўда қатнаساتуғын XIII фактордың активлигин асырыўы аниқланған. Лагохилин

тәсиринде қанның фибринолитикалық активлиги пәсейіу тенденциясына ийе.

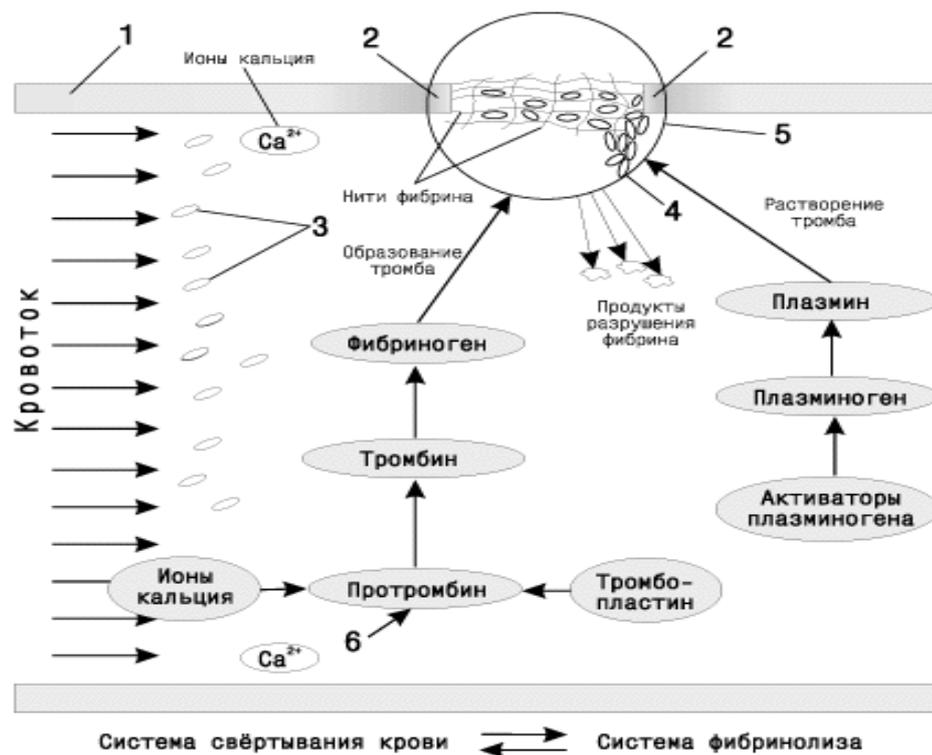
Лагоденнің көплеген физиологиялық қәсийетлери *Lagochilus* түрине киретуғын өсимликлерден алынған қан тоқтатыушы затлар (демлемелер, спиртли еритпелер, қурғақ экстрактлар хәм басқалар) тәсирин еслетеди.

Жоқарыда айтып өткендей, *Lagochilus* түри өсимликлери тийкарында алынған дитерпеноидларда  $Ca^{2+}$ -ионофорлық қәсийети үйрениу мембранаактив қәсийет хәм гемостатикалық еффеktivлик арасында қандай да бир өз-ара байланыслылық бар болыуы мүмкин деген пикир жүритиуге алып келер екен, модел липид мембраналар хәм ионлардың биологиялық хәмде жасалма мембраналар арқалы транспорты хаққындағы мағлыұматларға айрықша тоқтап өтиу мақсетке мууапық болады.

### **1.3. Калций ионлари хәм фосфолипид мембраналардың $Ca^{2+}$ -өткизиушилигиниң қан уйытыу системасындағы әхмийети**

Организмде қанды уйытыушы хәм суйылтырыушы системалар динамикалық тең-салмақлылықта жайласады (сүүрет). Бул системалардың бириниң нормал ислеуден шықса яки тромблардың пайда болыуына, яки гемофилияға алып келеди.

Қанды уйытыушы ямаса суйылтырыушы системалардың истен шығыуы ден-саулыққа үлкен зыян келтиреди хәм майыплыққа, хәттеки өлимге де алып келиуи мүмкин. Себеби, бул системалардың искерлигине тек қанның суйық халының нормал дәрежеде услап турылыуы ғана ғәрезли болып қалмастан, ал сондай-ақ қан-тамырлар системасының барлық физиологиялық функциялары, организмдеги хәр қыйлы органлар хәм тоқымалар арқалы биологиялық актив затлардың транспорты да байланыслы болады.



Қан уйытыу системасы хәм фибринолиздің динамикалық тең-салмақлылығы: 1 – қан-тамырлар дийуалы; 2 – қан-тамырлар дийуалының зыянланыуы; 3 – тромбоцитлер; 4 – тромбоцитлердің адгезиясы хәм агрегациясы; 5 – тромб; 6 – қан уйытыу системасының факторлары.

Тромбоцитлер мембранасында көплеген (АДФқа, коллагенге, тромбинға, серотонинға, А<sub>2</sub> тромбоксанға) рецепторлар хәм рецептор сыяқлы протеинлер жайласып, олар қан пластинкалары бетинде қан уйытыу факторлары комплекслерин, клеткалық адгезияда қатнасыушы интегринлерди байланыстырып хәм услап турады. Нәтийжеде олардан протеинлер, ферментлер, Ca<sup>2+</sup> ионлары ажыралып шығады. Ca<sup>2+</sup> ионлары, АДФ хәм басқалар тромбоцитлердің тығыз гранулаларында топланады.



тканлардың арасындағы бослықтарда хәрәкәт етеди хәм жайласады. Ткан аралық суйықлықтың қан плазмасынан пайда болғаны ушын қанды универсал организмнің ишки орталығы деп есаплаймыз.

Орган клеткалары хәм тканлар қан суйықлығынан гистогематикалық барьер арқалы ажыралып турады. Гистогематикалық барьердің тийкарғы хызметі қан қурамын салыстырмалы турақлы жағдайда сақлап турыў болып табылады. Яғный организмнің гомеостаз жағдайын салыстырмалы турақлы жағдайда сақлайды. Бул организм тиришилигинде үлкен әҳмийетке ийе кубылыс болып табылады. Қанда организмнің ишки орталығы деп қараўымызға және бир мысал, организмдеги қәлеген физиологиялық хәм патологиялық өзгерісті анықлаў ушын ең дәслеп қан суйықлығының қурамын оның физико-химиялық қәсийетин анализ жасаймыз. Бул медицинада кеңнен қолланылатуғын тәжірийбе болып табылады.

Қан қан тамырларынан хәрәкәт етиў барысында ең әҳмийетли болған төмендеги хызметлерди атқарады. Физиологиялық тыныш жағдайда организмде бар қанның барлық муғдары айналыста болмайды, оның белгили бир бөлими депода сақланады. Депо хызметин баўыр, талақ, өкпелер хәм қан тамырлары (веналар) атқарады. Қанның улыўма муғдары организмде салыстырмалы турақлы жағдайда сақланады. Хәр қыйлы физиологиялық жағдайға байланысly.

Қан физико-химиялық өзгешеликлерге ийе. ол қәсийети бойынша суспензия, коллоид хәм электролитлердің еритпелери ҳалында қәсийетлерге ийе. Қанның суспензиялық - қәсийети қан плазмасының белоклық қурамына хәм белоклық фракциясына яғный белоклардың түрлерине байланысly болады.

Қанның коллоидлық - қәсийети булда плазма белокларына байланысly. Қанның электролитлик - қәсийети қан плазмасы қурамында хлор, ёд хәм фосфордың терис (-) зарядын алып жүриўши анионлардың хәм натрий, калий, калций, магний хәм темирдің оң (+) зарядқа ийе болған ионлардың

болыуына байланысly қәсийет болып табылады. Сонлықтан қанның электролитлик қәсийети оның осмослық басымын анықлайды.

Қанның қурамы, плазма қурамы, қанның осмослық хәм онкотикалық басымы. Қан, қан плазмасының хәм формалық элементлерден турады. Қанның формалық элементлерине ямаса қан клеткаларына еритроцитлер, лейкоцитлер хәм тромбоцитлер киреди.

Егер қанды алдын ала уйытпайтуғын суйықлық гепарин пенен араластырып центрифугаласақ ямаса қозғалмайтуғын бир орынға қойсақ белгили ўақыттан соң пробиркадағы қан бир-биринен ажыралатуғын еки бөлекке бөлинеди. Бунда үстинги, мөлдир, реңсиз бөлим қан плазмасы, ол астынғы қызғыш бөлим қанның формалық элементлери жайласқан бөлим болып есапланады. Бул еки бөлимнің ортасында ақ реңдеги жүдә жуқа пленка қабаты болып ол лейкоцитлер болып табылады. Лейкоцитлердің салыстырмалы тығызлығы хәм массасы қанның басқа клеткаларынан жеңил болғанлықтан еки аралықта жайласады.

Қанның плазмасы хәм клеткаларының көлемлик қатнасы арнаўлы әсбап гематокрит жәрдемінде анықланады.

Қан плазмасы- жүдә қурамалы биологиялық орталық болып есапланады. Ол ткан аралық суйықлығы менен жүдә жақын байланысly. Плазма қурамында 90-92% суў хәм 8-10% қурғақ затларына органикалық хәм аорганикалық бирикпелер киреди.

#### Плазманың органикалық бирикпелерине:

- а) Плазма белоклары болған - албумин глобулин фибриноген киреди. 7-8% белок плазмада ушырасады.
- б) Белоклы тәбиятқа ийе, бирақ қурамында азоты жоқ бирикпелер, буларға аминокислоталар, мочевина, мочевина кислота, креатин, аммиак киреди. Булар 30-40 мг % муғдарын қурайды.
- в) Азотсыз органикалық бирикпелер буларға глюкоза, нейтрал майлар хәм липидлер киреди.

г) Ферментлер - булардың айырымлары қанның уйыуында қатнасады. Мысалы: фибринолиза қан плазмасында булардан тысқары майларды, глиногенди хәм белокларды ыдыратыушы ферментлер ушырасады.

Плазманың аорганикалық бирикпелерине:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  катионлары хәм  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{HSO}_3^-$  анионлары киреди. Плазма қурамы хәмме ўақыт салыстырмалы турақлылық жағдайында сақланады. Бул өз - өзинен ретленип отырылады, буған органлар хәм системалар қатнасады.

Қанның осмослық басымы оның қурамындағы электролитлерге хәм электролит емес бирикпе (глюкоза х. т. б.) лар киреди. Бул затлардың концентрациясы қаншелли жоқары болса, онда оның осмослық басымыда соншелли жоқары болады.

Плазманың онкотикалық басымы оның қурамындағы белокларға байланысly. Клетка тиришилиги хәм искерлиги қан қурамының осмослық хәм онкотикалық басымының салыстырмалы турақлы жағдайында иске асады. Қанның осмослық басымына тең болған дузлы еритпе изоосмослық ямаса изотоникалық еритпе деп аталады. Бул 0,85-09%  $\text{NaCl}$  еритпеси ямаса физиологиялық еритпе (физраствор) деп аталады.

Қанның осмослық басымынан бир қанша жоқары осмослық басымға ийе болған дузлы еритпе гипертоникалық, ал бир қанша төмен осмослық басымға ийе дузлы еритпе гипотоникалық еритпе деп аталады.

Гемолиз бул гемоглобиннің эритроцитлерден шағып қан плазмасына қосылыуы. Нәтийжеде қанның уйыуына алып келеди. Гемолиз процесси қан тамырларында да хәм организмнен сыртта да болады. Организмнен сыртта геполиз процесси гипотоникалық еритпе тәсиринде, осмослық гиполиз ямаса пробиркаға алынған қанды күшли араластырғанда ямаса күшли силкип жиберген жағдайда, эритроцитлер қабығы жарылып, гемоглобиннің сыртқа шығып кетиуине себепши жағдай пайда болады, нәтийжеде гемолиз процесси келип шығады. Гемолиздің бул түри механикалық гемолиз деп

аталады. Айырым жағдайда химиялық бирикпелер мысалы, кислоталар, силтилер, эфир, хлороформ, спирт тәсирінде де гемолиз процесси пайда болады, бұған химиялық гемолиз деп ат берілген. Қанның қан тамырларында ұйыуы, гемолизге ұшырауы хәр түрлі зәхәрли затлар тәсирінде, мысалы: уўлы жылан шаққанда, скорпион зәхәри тәсирінде, ямаса үйлеспейтуғын қан группасы қуыылғанда пайда болады.

Қанның реакциясы - қанның реакциясы оның қурамындағы водород ионының концентрациясы менен анықланады. Бул рН белгиси менен есапланады. Қан реакциясының қышқыл тәрепке өзгериуи ацидоз деп аталып ол қанда  $H^+$  ионының көбейгенлигин билдиреди. Егер қанда  $H^+$  хәдден тыс көбейип кетсе нерв системасы хызмети бузылады, адамның еси аўады хәм өлимге алып келеди. Қан реакциясының силтилик тәрепке өзгериуи алкалоз деп аталып, ол қан қурамында  $OH^-$  гидроксил ионларының көбейиуине байланысly болады. Бунда өз гезегінде нерв искерлигиниң хәдден тыс шаршауын пайда етип, организмниң тиришилик искерлиги бузылады хәм өлимге алып келеди.

Қан реакциясының салыстырмалы тұрақлы жағдайы қанның буферлик системасы тийкарында сақланып хәм ретленип барылады. Бұған өкпелер, бүйреклер хәм тери безлериде қатнасады. Себеби олар организмге зыянлы затларды сыртқа бөлип шығаруы хызметлерин атқарады.

Қанның тийкарынан 4-буферлик системасы белгили. Оларға: 1. Карбонатлы буферлик система. 2. Фосфатлы буферлик система. 3. Гемоглобинниң буферлик системасы. 4. Плазма белокларының буферлик системасы киреди.

Булар қан қурамына келип түскен хәр қыйлы кислоталарды хәм силтилерди зыянсызландырып қанның реакциясын белгили дәрежеде физиологиялық нормада ұслап тұруыға қатнасады. Қан реакциясының нормада сақланыуы көпшилик органлардың искерлигин тәмийинлейди хәм бунда айырым органлардың өзлериде қатнасады. Мысалы: өкпе арқалы  $CO_2$

бөлиніп шығады, бүйреклер арқалы хәр қыйлы дузлар натрий бөлиніп шығады, тери безлери арқалы аз муғдарда сут кислотасы бөлиніп шығады. Организмге зыянлы бундай бирикпелер организмде зат алмасыў процесси барысында топланады хәм зыянлы болады. Қан қурамының силтили хәм кислоталық жағдайы жоқарыда келтирилген буферлик системалар тийкарында теппе - теңлик жағдайға келип турады. Бирақ соған қарамастан қан системасы реакциясы ацидозлық хәм алколозлық жағдайға физиологиялық хәм патологиялық жағдайда байқалады.

Қанның формалық элементлерине эритроцитлер, лейкоцитлер хәм тромбоцитлер киреди. Эритроцитлер ядросыз қан клеткалары болып олардың формасы еки тәрәплеме ишке ойыс болып келеди. Ер адамлардың 1 мл<sup>3</sup> қанында шама менен 4,5 - 5,5 млн. эритроцит ушырайды. Эритроцитлер саны хәр қыйлы факторлар тәсиринде өзгерип отырады, оның көбейиўин эритроцитоз, ал кемейиўин эритропения деп атайды. Эритроцитлер төмендеги хызметлерди атқарады:

1. Дем алыў хызмети, составында гемоглобин пигментиниң болыўына байланыслы клеткаларға кислородты жеткерип береді.
2. Аўқатландырыў хызмети, азықлық затларды клеткаларға жеткерип береді.
3. Ферментативлик хызмети, олар холинестераза ангидраза ферментлерин алып жүриўшилер болып есапланады.
4. Қорғаныў хызмети, қанның уйыўына қарсы хәм қан қурамына келип түскен хәр қыйлы жат денени зыянсызландырады.

Гемоглобин қанның дем алыў пигменти болып ол организм тиришилигинде ең әҳмийетли хызметлердиң бири болған дем алыў хызметинде қатнасады хәм клеткаларға кислородты жеткерип беріў хызметин атқарады. Ер адамлар қанында физиологиялық нормада шама менен 14-16 г %, ал нашарларда 12-14г % гемоглобин болады. Гемоглобин қурамалы химиялық бирикпе болып оның қурамында 600 аминокислота бар. Адам қанында 2 типке кириўши гемоглобин ушырасады. Хәр түрли типке

кириўши гемоглобинлер қурамы бойынша ажыралады. Буннан тысқары скелет булшық етлеринде миоглобин ушырасады, ол булшық етлерди кислород пенен тәмийинлеў хызметин атқарады.

Гемоглобинниң синтезленетуғын орны қызыл сүйек мийшеси болып есапланады. Оның синтезлениўи ушын организмге аўқатлық затлар менен темир жетисип турыўы тийис.

Гемоглобин, кислородты жеткерип бериў хызметин тек ғана эритроцит қурамында жүрген ўақтында ғана атқара алады. Егер қандайда жағдайға байланыслы эритроцит бузылса онда қан плазмасы қурамында гемоглобин көбейип кетеди хәм бүйректи филтрлеў хызмети тийкарында организмнен сыртқа шығарылады. Қан плазмасында гемоглобин көбейсе қанның қойыўлығы артады, онкотикалық басымы артып оның қан тамырлары бойлап хәрекеті қыйынласады хәм ткан аралық суйықлығының пайда болыўы төменлейди.

Гемоглобин төмендеги хызметлерди атқарады:

1. Дем алыў хызмети, клеткаларға кислородты, ал клеткалардан  $\text{CO}_2$  газды өкпелерге алып барады.
2. Буферлик қәсийетке ийе болғанлықтан қанның реакциясын физиологиялық нормада ушлаўға қатнасады.

Гемоглобин кислородты өзине бириктирсе оны оксигемоглобин деп атады. Кислородты бөлип берген гемоглобин қәлпине келген гемоглобин деп аталады.  $\text{CO}_2$  бенен бириккен гемоглобин карбгемоглобин деп аталады. Гемоглобин тек ғана кислород хәм  $\text{CO}_2$  менен биригип қоймастан ол угар газы менен де бирикпе дүзеди хәм оны карбоксигемоглобин деп атаймыз. Ол турақлы бирикпе болып адам өмири ушын жүдә қәўипли болады.

Лейкоцитлер ямаса ақ қан денешелери ядро хәм протоплазмаға ийе қан клеткалары болып есапланады. Лейкоцитлер әҳмийетли физиологиялық қәсийетке ийе болып, ол еркин амёба сыяқлы хәрекет етиўши болып есапланады. Ол еркин хәрекеті тийкарында оған қурамына келип түскен жат

денелерди сыртынан орап алып оларды жеп жоқ етеди, сонлықтан оның бул хызметин фагоцитоз хызмети деп есаплаймыз. Бул кубылыс биринши рет И.И.Мечников тәрәпинен изертленип оған фагоцитоз кубылысы деп ат берилди. Бул кубылысты тийкарынан нейтрофиллик лейкоцитлер, моноцитлер хәм еозинофиллерде атқарады. Соның менен бирге лейкоцитлер төмендеги әхмийетли хызметлерди атқарыўға қатнасады. Оның әхмийетли хызметлериниң бири қорғаныў хызмети болып есапланады. Лейкоцитлер арнаўлы бирикпе пайда етеди. Ол организмге түскен микроорганизмлерди хәм микропларды жоқ етиўге қатнасады. Айрым лейкоцитлер мысалы: базофиллер хәм еозинофиллер антитоксинлар пайда етеди хәм организмди микроблардың пайда еткен зыянлы бирикпелеринен қорғайды. Соның менен бирге лейкоцитлер организмде регенеративлик қәлпине келиўшилик процессин күшейтеди хәм тканлардың жарақатланған бөлимлериниң тез пителин тәмийинлейди. Буннан тысқары лейкоцитлер ферментативлик хызметке қатнасады. Олар хәр қыйлы ферментлерди өзінде сақлайды. Мысалы: протеолитикалық ямаса белокларды ыдыратыўшы, диполитикалық ямаса майларды ыдыратыўшы хәм амилитикалық ямаса углеводларды ыдыратыўшы ферментлерди өзінде услайды.

Тромбоцитлер хәм олардың хызметлери. Булар қан пластинкалары болып есапланады. 1 мм<sup>3</sup> қанда 180 000 нан 320 000 ға шекем ушырасады. Оның муғдарының қанда көбейиўин тромбоцитоз, ал азайыўин тромбоцитопения деп атайды.

Тромбоцитлерде лейкоцитлер сыяқлы еркин хәрекет етиў мүмкиншилигине ийе болғанлықтан фагоцитоз кубылысын өткереди. Тромбоцитлердиң тийкарғы хызметлериниң бири оның қанның уйыўшылығына қатнасы болып есапланады хәм организмниң көп қан жоғалтыўынан сақлайды. Буннан тысқары агглютинация процессине қатнасады. Ферментлер пайда етеди.

Организмниң тиришилик искерлиги нормал өтиўи ушын оның ишки

орталығының құрамы салыстырмалы тұрақты жағдайда сақланыуы тийіс. Организмнің ишкі орталығы хақындағы түсиник XIX-әсирде француз физиологи Клод Бернар тәрәпинен енгизилди.

Хәзирги ўақытта организмнің ишкі орталығы хақында түсиник организмдеги комплекс суйықлықлар хәм қан құрамы түсиниледи. Бундай суйықлықларға қаннан басқа лимфа, ткан аралық суйықлығыда киреди. Организмдеги хәр бир орган хәм ткан ушын оның ишкі орталығын етиўши суйықлық құрамы турлише болады. Организмнің тиришилик искерлиги норма жағдайында өтиўи ушын ишкі орталығының құрамы салыстырмалы тұрақты болыуы керек, бул оның физико-химиялық хәм биологиялық қәсийети менен белгиленеди. Организмнің ишкі орталығының құрамының хәм қәсийетиниң бундай тұрақты болыуы гомеостаз деп аталып ол бир қанша биологиялық теппе - теңликлер менен белгиленеди. Биологиялық теппе -теңлик (констант) дегенимиз организмнің тиришилик искерлигин сан жағынан бахалаўшы қан құрамындағы қант муғдары хәм басқада азықлық затлар муғдары менен бирге қанның актив реакциясы хәм осмослық және артериялық басым хәм оның температурасы түсиниледи.

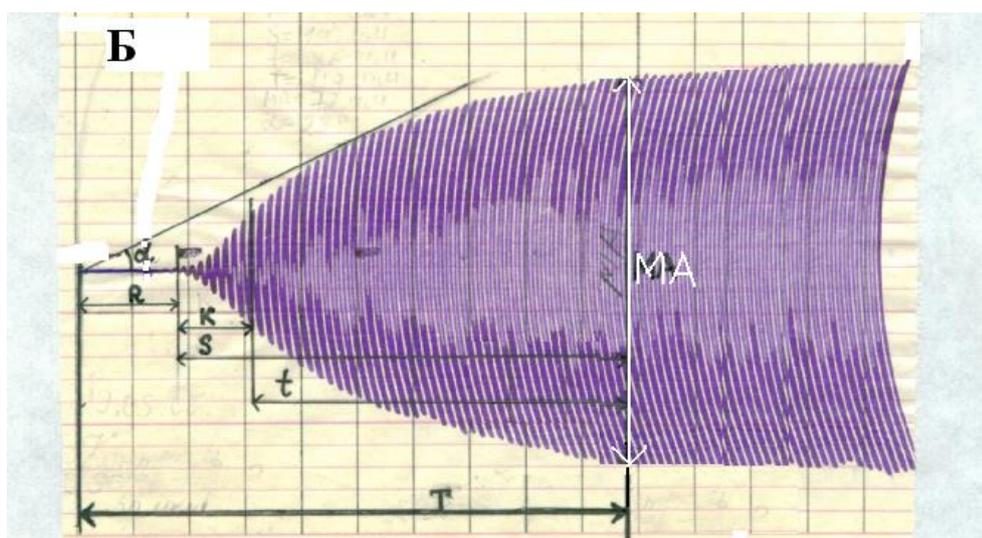
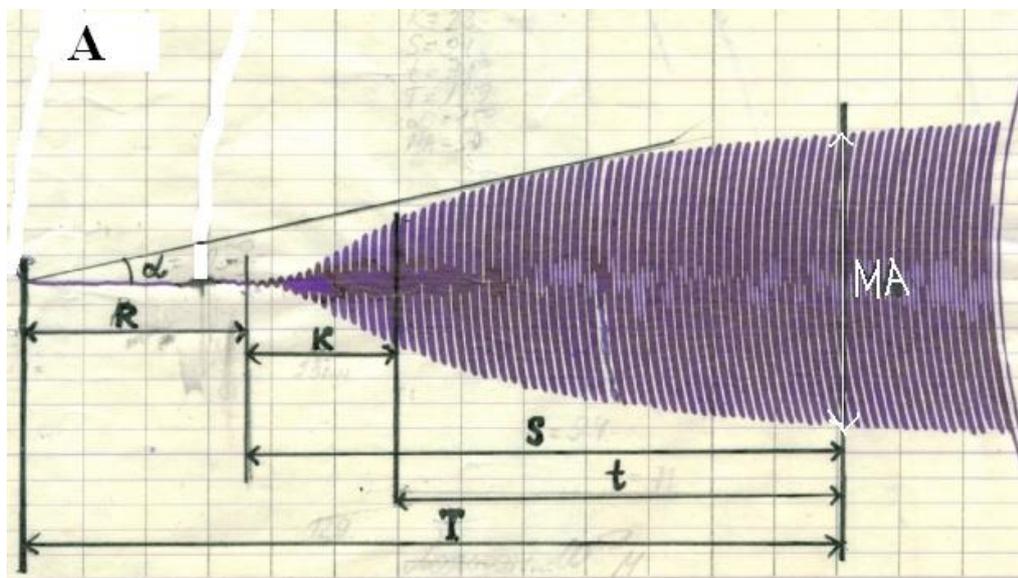
Тири системаларда  $Ca^{2+}$  үлкен биологиялық әҳмийетке ийе болып, хәр түрли клетка дәрежесиндеги процеслерде шешиўши орын тутады.  $Ca^{2+}$  ионының тасылыуы тийкарынан актив тасылыў арқалы клетка мембранасы хәм саркоплазматикалық ретикулум мембраналарында жайласқан  $Ca^{2+}$ -АТФаза системасы арқалы әмелге асады. Саркоплазматикалық ретикулум мембранасында жайласқан  $Ca^{2+}$ -АТФаза системасы молекуляр массасы 100 кД ге тең болған бир белок полипептид шынжырынан қуралғанлығы анықланған. Мембранада ионлардың өтиўи арнаўлы белоклар системасы арқалы әмелге асады. Мембранада белок молекулаларының белгили бир тәртип тийкарында пайда болған бул көринистеги структуралары ион каналлары деп аталады. Ион каналлары дәрўаза механизми бойынша хызмет көрсетип, канал ашылғанда ионлар клетка ишине ямаса клетка сыртына

қарай хәрекетленеди. Ион каналларына айырым клетка органеллалары мембраналарындағы каналлар да киреди. Мысалы, митохондриялар мембраналарындағы  $\text{Ca}^{2+}$  ионына байланыслы мегаканал клетка искерлигине, апоптоз ҳәм некроз процеслери пайда болыўында үлкен әҳмийетке ийе.

## II БАП. ИЗЕРТЛЕҮ НЭТИЙЖЕЛЕРИ ХЭМ ОЛАРДЫ ДОДАЛАҮ

### II.1. Лагохилин хэм оның айырым туўындыларының қан уйытыў системасына улыўма тәсирин салыстырмалы үйрениў

Лагохилин хэм оның айырым мембранаактив хэм бул қәсийетке ийе болмаған туўындыларының қан уйытыў системасына улыўма тәсирин салыстырмалы үйрениў мақсетинде гемокагуляция процесси тромболоастогграфиялық усыл менен графикалық түрде регистрацияланды.

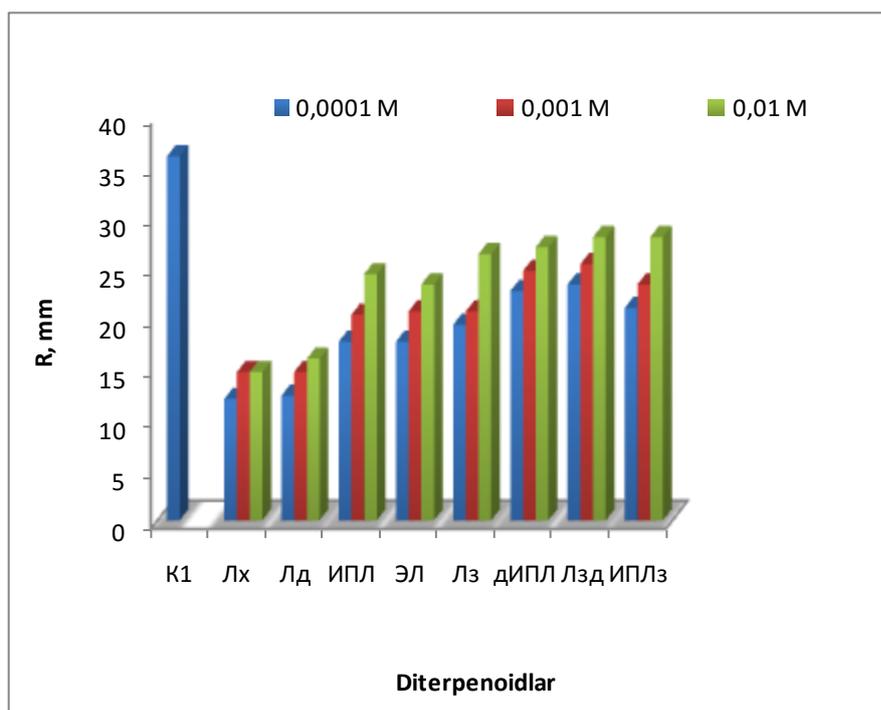


Контроль (А) хэм үлги (Б) қатнасында тромболоастрограмма хэм оның параметрлериниң мысаллары.

Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсириндеги гемокоагуляция процессиниң характеристикаларын үйрениў ушын тромбоеластографиялық усылының төмендеги көрсеткишлери инабатқа алынды:

*P* – Реакция ўақты деген атамага ийе болып, ол қан уйыў процессиниң *I* хәм *III* фазаларын характерлейди: бунда протромбин тромбоцитлерде ушырасатуғын хәм қан пластинкаларының активациясында еркин ҳалында болатуғын тромбокиназа хәм  $Ca^{2+}$  ионлары тәсиринде тромбин актив ферментине өтеди.

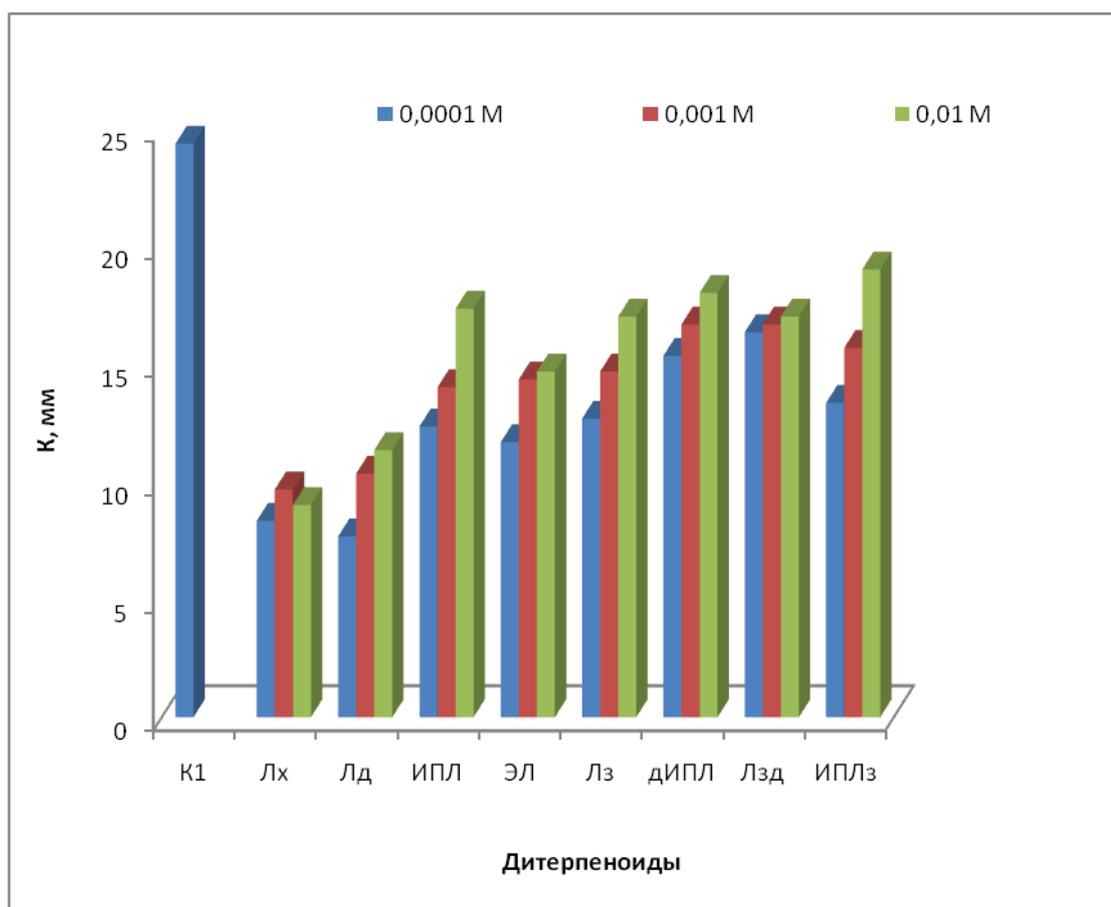
Бул тәжирийбелерде мембранаактив дитерпеноидлар (3,18-О-изопропилиденлагохилин хәм 3,18-О-етилиденлагохилин) орташа активликке ийе екенлиги көрсетилген.



Реакция ўақты (*P*) ның қысқарыў динамикасы *in vitro* ( $n=5$ ,  $P<0,01$ ), K1 – контрол (қан+25% суўлы спирт). Lx – лагохилин, Lд – лагоден, ИПЛ – 3,18-О-изопропилиденлагохилин, Эл – 3,18-О-етилиденлагохилин, Лз – лагохирзин, дИПЛ – ди-3,18;15,16-О-изопропилиденлагохилин, Лзд – лагохирзидин, ИПЛз – 3,18-О-изопропилиденлагохирзин.

**К** – Қан қойылыу ұақты. Гейде бул параметр тромбиннің тромбоэластографиялық константасы деп аталады, себеби ол пайда болатуғын тромбин концентрациясына хәм фибриноген мугдарына байланыслы болады.

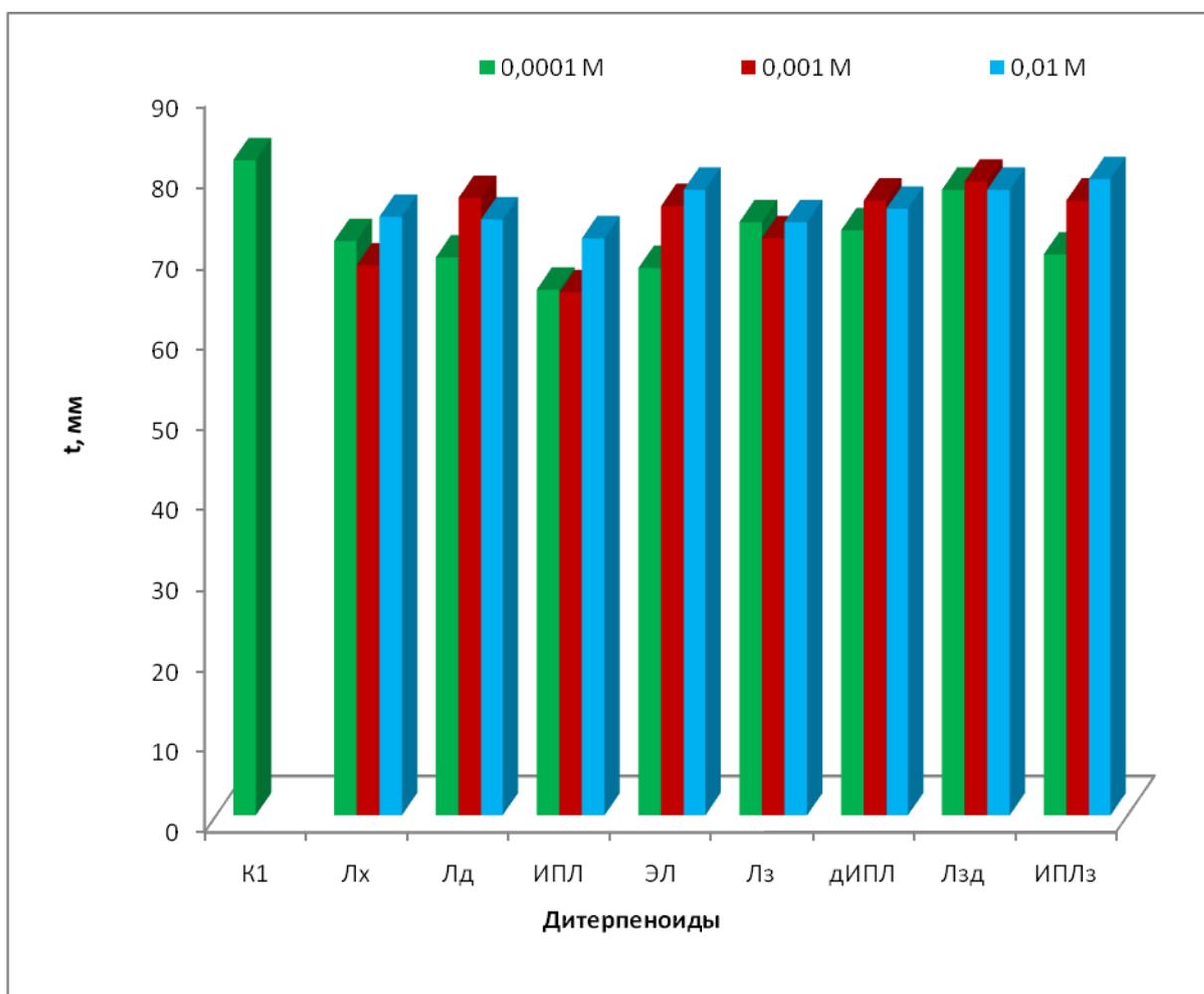
Лагохилин хәм оның айырым мембранаактив хәм бул қәсийетке ийе болмаған туўындылары тәсиринде қан қойылыу ұақты (К константасы) қысқарып барды. Бул хәдийсе Лагохилин хәм оның айырым туўындылары пайда болатуғын тромбин концентрациясына тәсир ететуғынлығын билдиреди. Тромбиннің тромбоэластографиялық константасына тәсир етиу уқыплығы бойынша салыстырылып атырған бирикпелер ишинде лагохилин хәм лагоден ең жоқары активликке ийе болатуғынлығы тәжирийбе жолы менен көрсетип берилди.



Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде қан қойылыу ұақты (К)ның *in vitro* өзгерип барыуы (n=5, P<0,01).

*$t$  – Қанның уйыу константасы, көринетугын қанның уйыу процесси таманланған уақыттан бастап қан уйыуының ретракциясы (қысылуы) басланғанға шекемги аралыққа сәйкес келеди.*

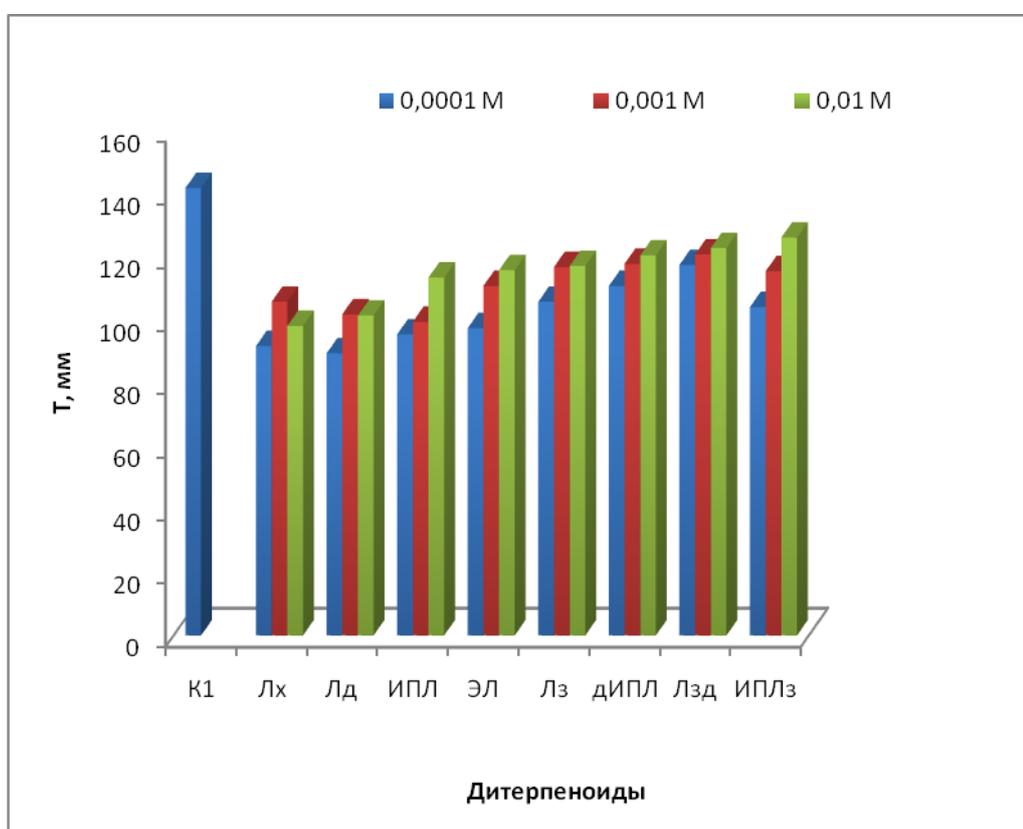
3,18-О-етилиденлагохилин молекуласына салыстырғанда 3,18-О-изопротилиденлагохилин молекуласында гидрофоб бөлімнің (изопротилиден группаның) артық болуы 3,18-О-изопротилиденлагохилиннің мембранаактив қасиетінің жоғарырақ болуына себеп болған және салыстырылып атырған бирикпелер ишінде 3,18-О-изопротилиденлагохилин қан уйыуының ретракциясын (қысылуын) тезлестіріуде ең жоғары активлікке ийе екенлігі көрсетіп берилди.



Лагохилин және оның айырым туындылары тәсірінде қанның уйыу константасы ( $t$ )ның *in vitro* өзгеріп баруы ( $n=5$ ,  $P<0,01$ ).

*T* – Қан ұйыуының улыўма константасы. Бул константаның артыўы гиперкоагуляцияны, ал төменлеўи гипокоагуляцияны аңлатады.

Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде қан ұйыуының улыўма константасы (*T*)ның *in vitro* өзгерип барыўын изертлеў арқалы лагохилин хәм лагоден салыстырылып атырған бирикпелер ишинде ең жоқары активликке ийе екенлиги көрсетип берилди. Бул тәжирийбелерде мембранаактив дитерпеноидлар (3,18-О-изопропилиденлагохилин хәм 3,18-О-етилиденлагохилин) лагохилин хәм лагоденнен кейинги орында турыўы хәм орташа активликке ийе екенлиги көрсетилди.

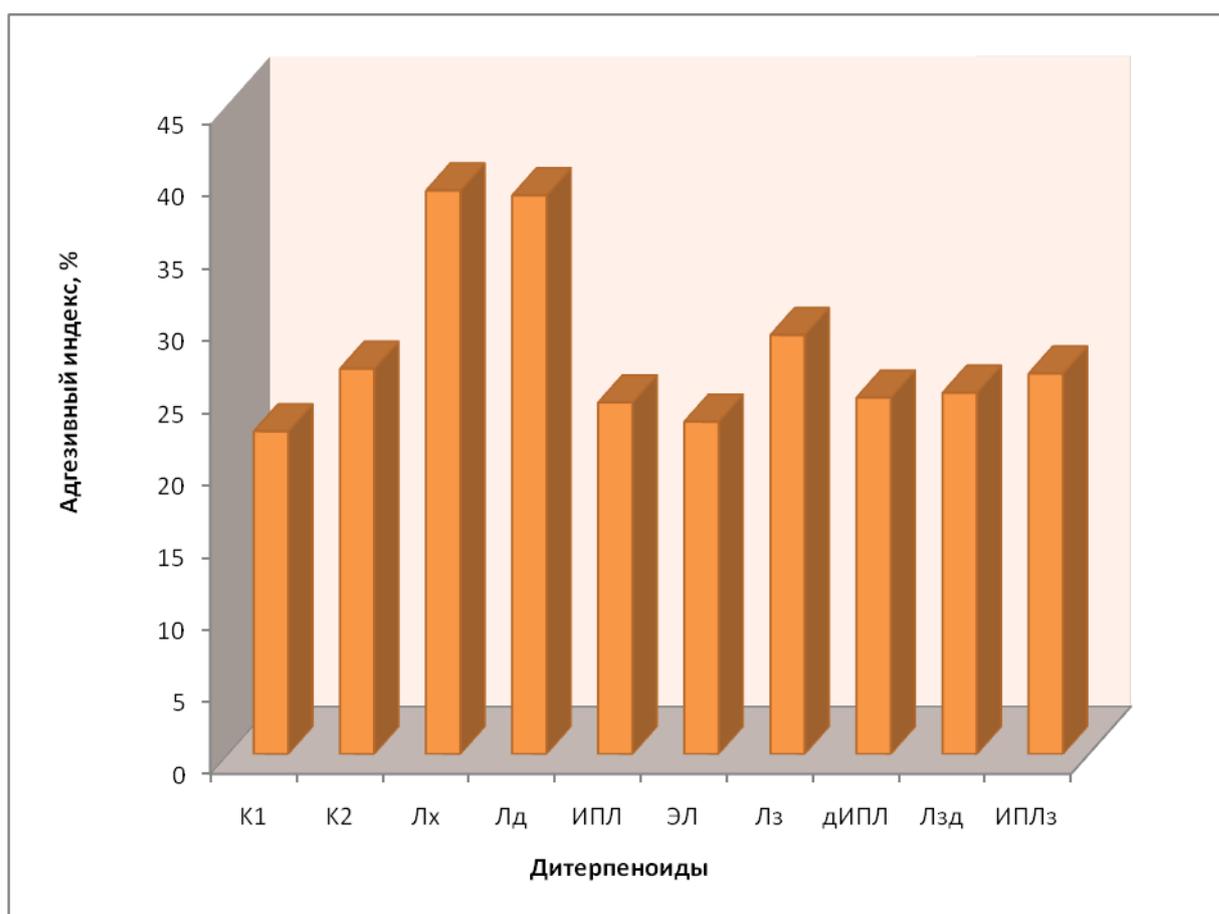


Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде қан ұйыуының улыўма константасы (*T*) ның *in vitro* өзгерип барыўы ( $n=5$ ,  $P<0,01$ ).

Лагохилин хәм оның айырым мембранаактив хәм бул қәсийетке ийе болмаған туўындыларының қан ұйытыў системасына улыўма тәсирин салыстырмалы үйрениў арқалы олардың химиялық дүзилисине байланыслы “структура-активлик” типиндеги нызамлылық анықланды.

## II.2. Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитар гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў

Лагохилин хэм оның айырым мембранаактив хэм бул қәсийетке ийе болмаған туўындыларының тромбоцитар гемостазга тәсирин салыстырмалы үйрениў арқалы олардың тромбоцитлер муғдарының хэм функционал активлигиниң артыўы тәжирийбе жолы менен көрсетип берилди.

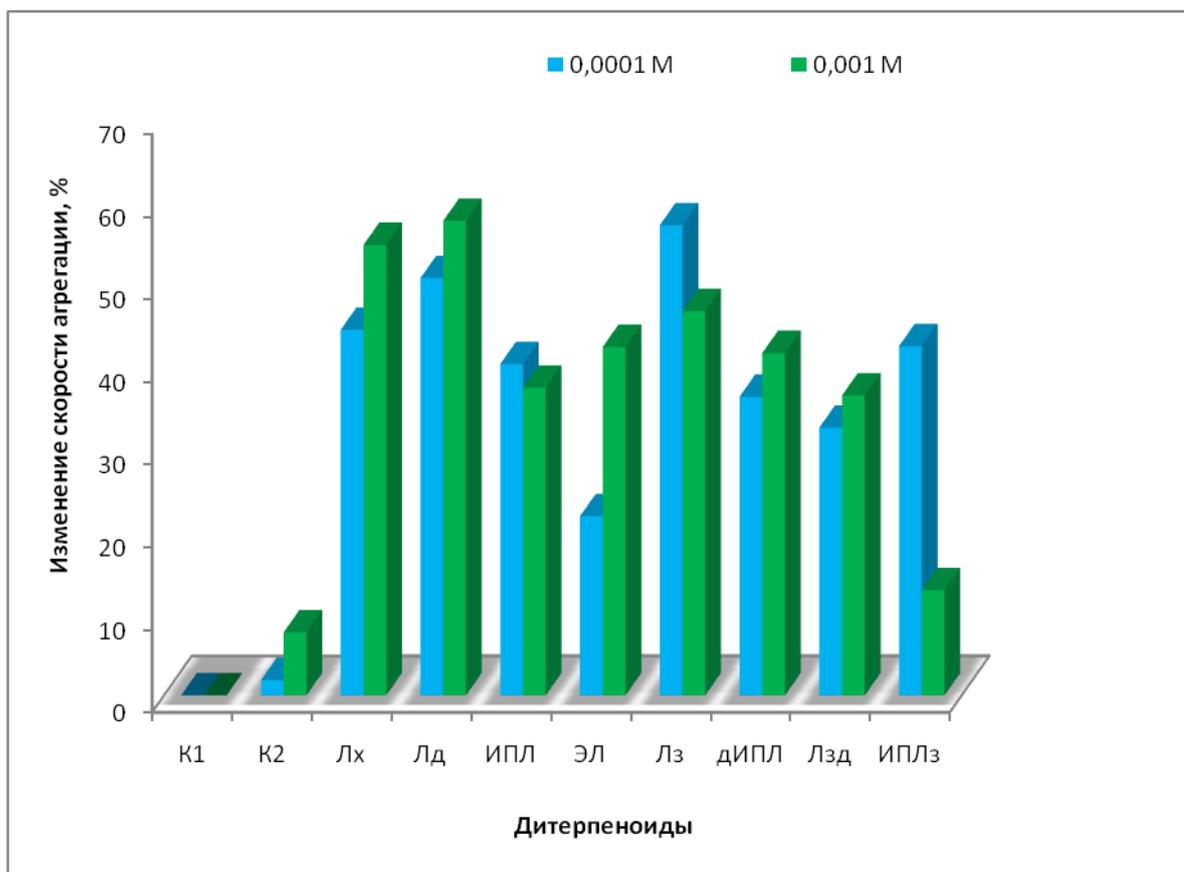


Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде адгезия индексиниң *in vitro* өзгерип барыўы ( $n=5$ ,  $P<0,01$ ).

Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитар гемостаз анализи үлги бирикпелер тәсиринде тромбоцитлер саны *in vivo* артыўы көрсетип берилди.

Дитерпеноидлар тәсиринде тромбоцитлер муғдарының артыўы менен

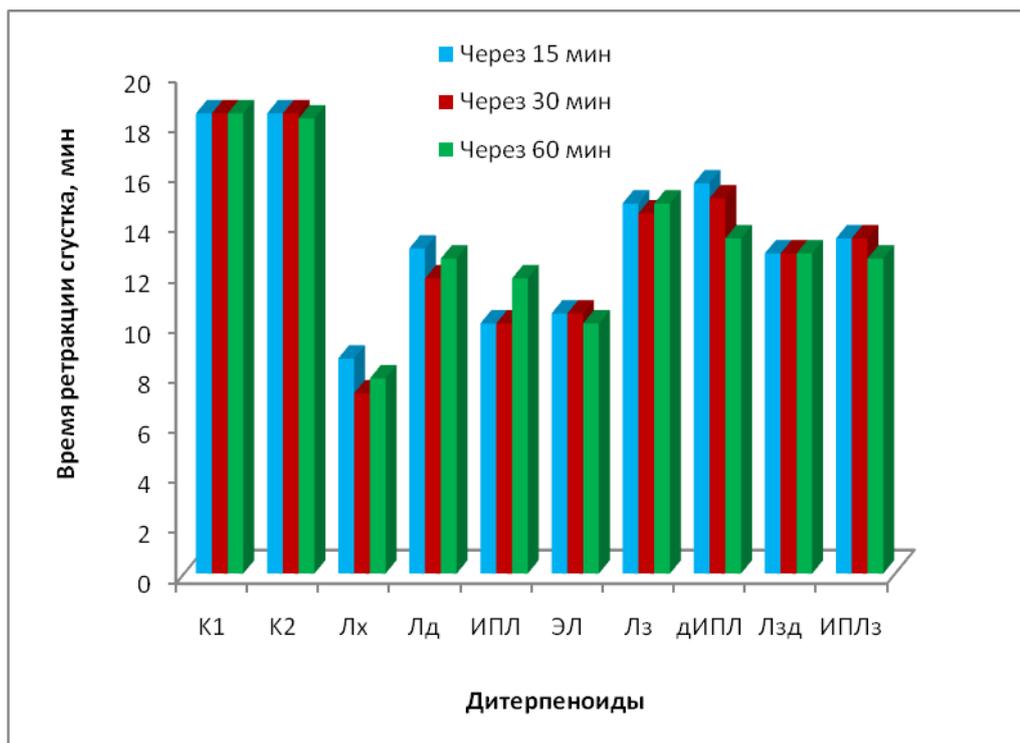
биргеликте, қан пластинкаларының функционал активлигинің жоқарылайтуғынлығы да анықланды.



Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитлер агрегациясы тезлигинің *in vitro* өзгерип барыўы (n=5, P<0,01).

Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитлер адгезиясы (ретенциясы) ның *in vitro* өзгерип барыўы қан пластинкаларының қан тамырларының зыянланған дийўалы менен тәсирлесийў дәрежеси 25-45% этирапында болды.

Лагохилин топары дитерпеноидлары тәсиринде тромбоцитлердің АДФ-агрегациясының *in vitro* көриниси жоқары активликке ийе екнлиги менен тәрийипленди. Барлық изертленген бирикпелердің қан пластинкаларының агрегациясына тәсиринде агрегограмманың екінши толқыны яғный “еркин ҳалатқа шығыў реакция”сы бақланды.



Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитлер ретракциясы ўақтының *in vitro* өзгерип барыўы (n=5, P<0,01).

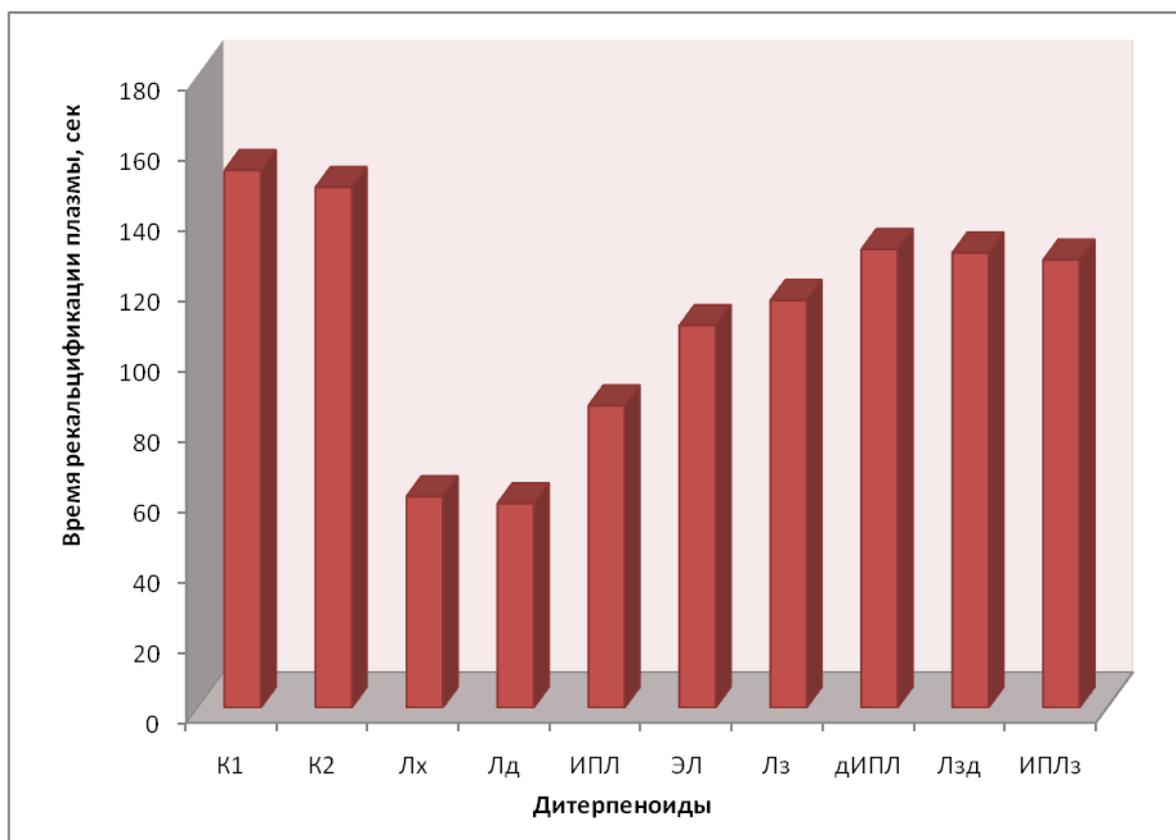
Лагохилин хэм оның айырым мембранаактив хэм бул қәсийетке ийе болмаған туўындылары тәсиринде олардың тромбоцитлер агрегациясының барлық параметрлери бойынша активлигиниң артыўы тәжирийбе жолы менен көрсетип берилди. Тромбоцитлер агрегациясы ўақтынының барлық концентрациялардағы лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде қысқарыўы гүзетилди. Ең жоқары эффект дитерпеноидлар концентрациясы  $10^{-3}$  М шамасындағы мәнисте анықланды.

Гемостаздың тромбоцитар буўынын изертлеўде қанның уйыўының ретракциясы ўақты яғный гемостатикалық қабықтың тығызланыўы хэм қысылыўының қандай дәрежеде әмелге асыўы әҳмийетли орын тутады. Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде қанның уйыўының ретракциясы ўақты қысқарыўы гүзетилип, бул дитерпеноидлардың тромбоцитлердин динамикалық функцияларына хэм қан уйыўының XIII факторына гемокоагуляциялық эффекти жоқары екенлиги көрсетилди.

### III.3. Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде коагуляциялық гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў

Лагохилин хэм оның айырым мембранаактив хэм бул қәсийетке ийе болмаған туўындылары тәсиринде олардың коагуляциялық гемостаздың барлық параметрлери бойынша активлигиниң артыўы тәжирийбе жолы менен көрсетип берилди.

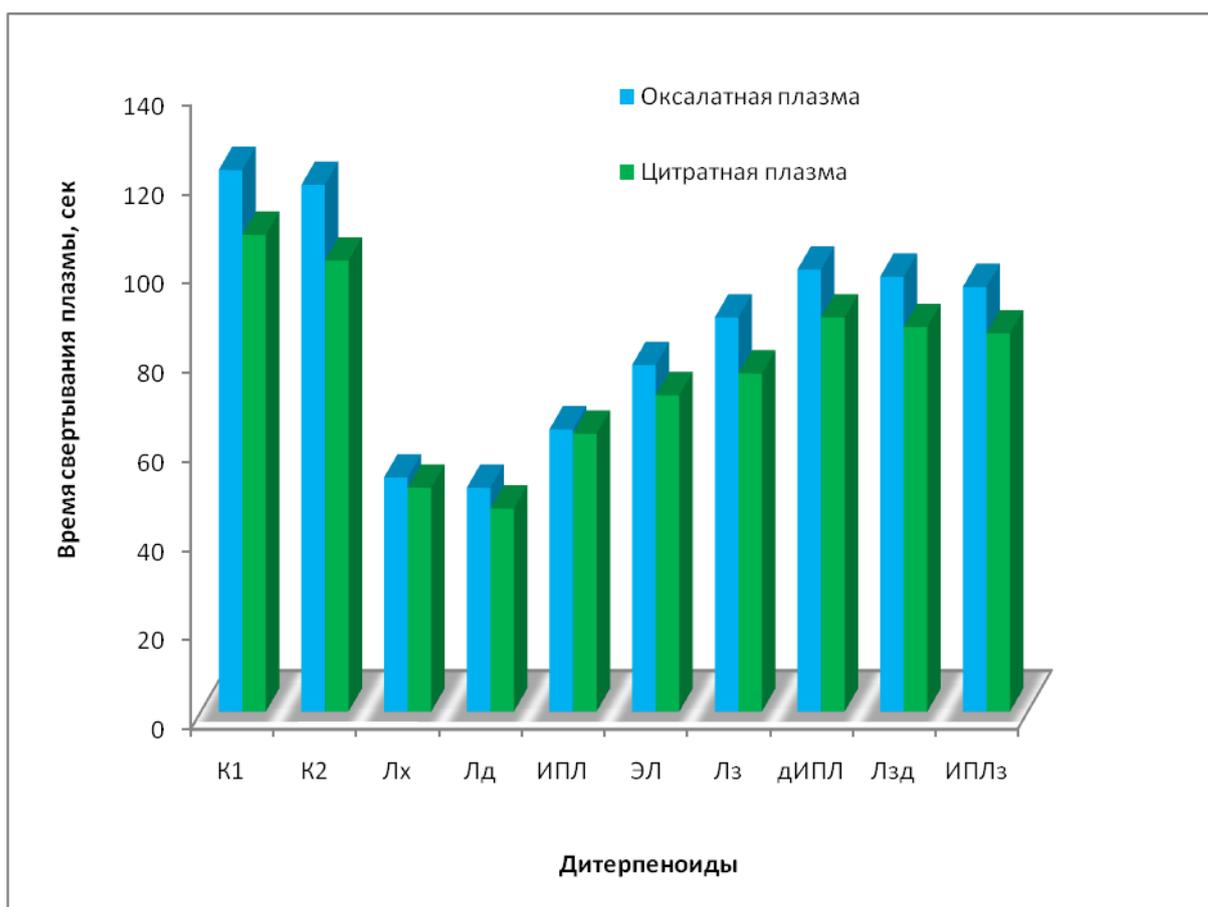
Бунда контрол-1 ( $\text{CaCl}_2$ ) на хэм контрол-2 ( $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнасындағы еритиўши) ге салыстырғанда лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде қан плазмасының рекалцификациясы ўақтының *in vitro* өзгериўи гузетилди. Бул тәжирийбелерде мембранаактив дитерпеноидлар (3,18-О-изопропилиденлагохилин хэм 3,18-О-етилиденлагохилин) орташа активликке ийе екенлиги көрсетилген.



Лагохилин хэм оның айырым туўындылары тәсиринде қан плазмасының рекалцификациясы ўақтының *in vitro* өзгериўи ( $n=5$ ,  $P<0,01$ ).

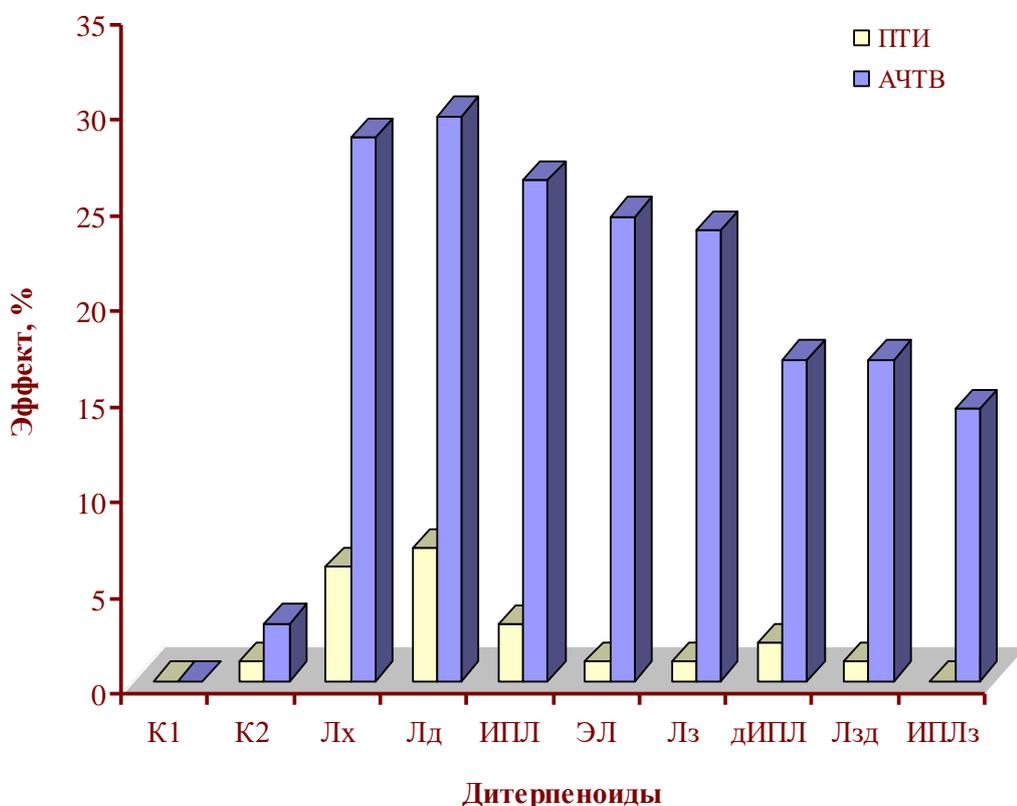
Оксалат плазмасының уйыу ғақты анықлау арқалы лагохилин группасы дитерпеноидларының плазманың коагуляция тезлигине ( $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнасындағы) суммалық тәсири үйренілди.

Лагохилин хэм оның айырым тууындылары тәсиринде  $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнаспағанда оксалат плазмасының уйыуы гүзетилмейтуғынлығы тәжирийбе жолы менен көрсетип берилди. Ал экзоген  $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнасында барлық үйренілген дитерпеноидлер оксалат плазманың уйыу ғақтына үлкен тәсир көрсететуғынлығы анықланды. Оксалат плазманың уйыу ғақты лагохилин хэм оның айырым тууындылары тәсиринде қысқарыуы гүзетилди. Барлық дитерпеноидлар контрол-1 ( $\text{CaCl}_2$ )на хэм контрол-2 ( $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнасындағы 25% суулы спирт)ке салыстырғанда дерлик 2,3 хэм 2,4 есе кем мәнисти көрсетти.



Лагохилин хэм оның айырым тууындылары тәсиринде оксалат хэм цитрат плазманың уйыу ғақтының *in vitro* өзгеріуі ( $n=5$ ,  $P<0,01$ ).

Лагохилин группасы дитерпеноидларының  $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнасындағы плазманың коагуляция тезлигине суммалық тәсиринің әмелге асыуы олардың натрий оксалаты менен байланысыуына ғарезли болыуы мүмкин деген пикирден келип шығып, басқа стабилизатор – натрий цитраты жағдайындағы қан плазмасының уйыу уақтың анықлау бойынша тәжірийбе өткерилди. Бул тәжірийбенің нәтийжесінде де лагохилин хәм оның айырым тууындылары тәсирінде  $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнаспағанда цитрат плазмасының уйыуы гүзетилмейтуғынлығы көрсетип берилди.



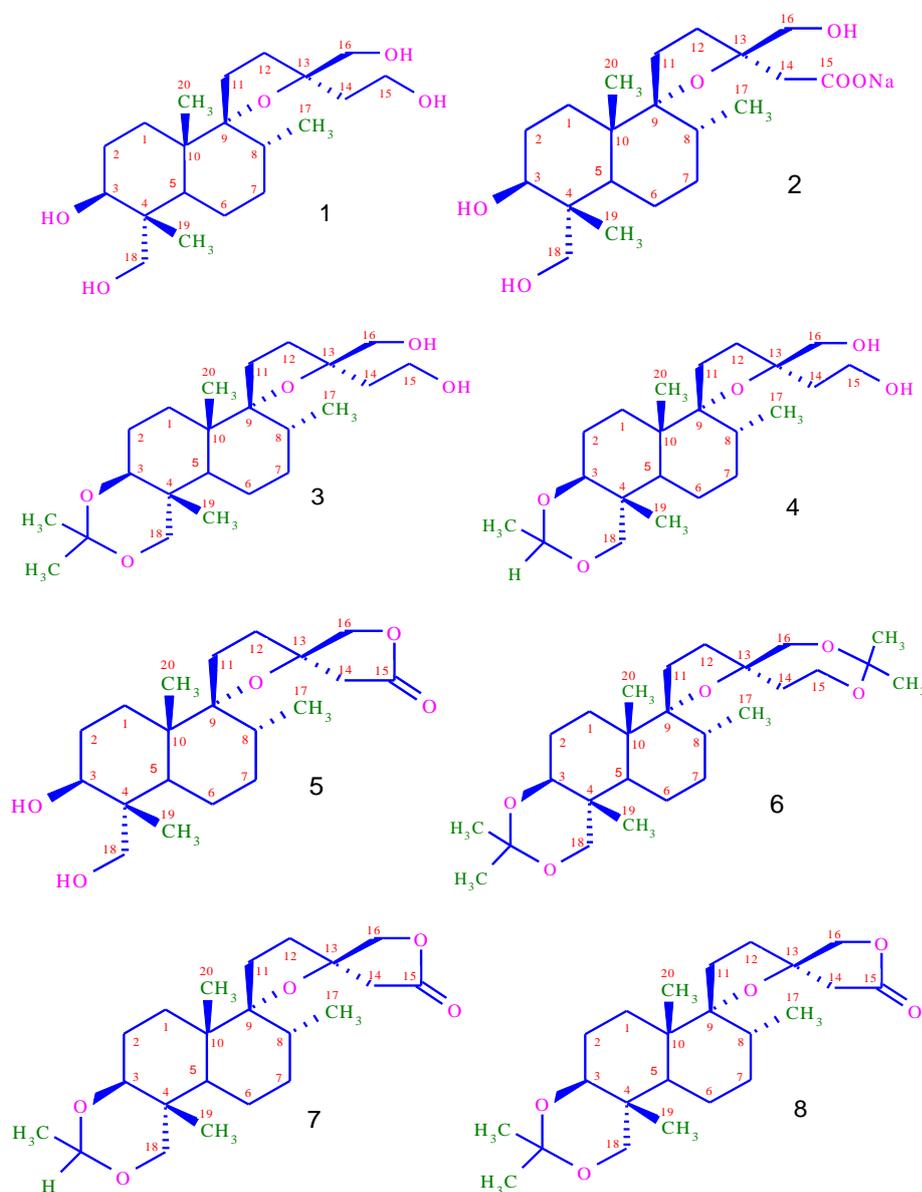
Солай екен, үйренілген препаратлардың қан плазмасының уйыу уақтына тәсири лагохилин хәм оның тууындыларының натрий оксалаты менен байланысыуына ғарезли емес, ал олардың структуралық өзгешелигине байланыслы екенлиги анықланды.

Өткерилген *in vitro* тәжірийбелерден алынған мағлыұматлардан келип шығып, үйренілген дитерпеноидлардың коагуляциялық гемостазға тәсири тек ғана  $\text{Ca}^{2+}$  ионлары қатнасында әмелге асатуғынлығы белгили болды.

### III БАП. ТЭЖИРИЙБЕ БӨЛИМИ

#### III.1. Лагохилин хэм оның айырым туўындыларының қан уйытғы системасына улыўма тәсириң салыстырмалы үйрениў усыллары

Питкерий қәнигелик жумысында лагохилин (1) хэм оның айырым туўындылары лагоден (2), 3,18-О-изопропилиденлагохилин (3), 3,18-О-етилиденлагохилин (4), лагохирзин (5), 3,18;15,16-ди-О-изопропилиденлагохилин (6), лагохирзидин (7), 3,18-О-изопропилиденлагохирзин (8) үйренилди:



Қан үлгисинің стабилизациясы үшін оның 9 бөлегіне 1 бөлек қатнаста натрий оксалатының 1,3% еритпесі ямаса натрий цитратының 3,8% еритпесі қосып таярланды.

Тәжірийбелер *in vitro* жағдайда өткерилип, дитерпеноидлардың 25% суўлы спирттегі 1% еритпесі пайдаланылды.

*Тромбоэластографиялық изертлеулер* “Тромб 1” тромбоэластографында В.П.Балуда хәм кәсіплеслеринің усыңған лабораториялық методикасы бойынша өткерилди.

### **III.2. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсирінде тромбоцитар гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў усыллары**

Тромбоцитлерге бай болған плазманы алыў үшін натрий цитраты менен стабилленген қан үлгиси 7 минут даўамында 1000-1500 айланыў/минут тезлигинде, ал тромбоцитлери аз болған плазманы алыў үшін 20 минут даўамында 4000-4500 айланыў/минут тезлигинде центрифугаланды.

*Тромбоцитлер муғдарын санаў Бречер ет ал* усылы бойынша Горяев камерасында эпийайы микроскоп астында алып барылды. Суйылтырыўшы еритпе сыпатында Петерс еритпесі қолланылды.

*Тромбоцитлер ретенциясы (адгезия) С.И.Чикалина* методикасы бойынша үйренилди. Адгезия индекси (АИ) төмендегі формула бойынша есапланды:

$$AI = \frac{A - B}{B} \times 100\%$$

бул жерде, А – тромбоцитлердің дәслепки саны; В – тромбоцитлердің ретенциядан кейингі саны.

*Тромбоцитлер агрегациясы Борн* усылы бойынша процести арнаўлы спектрофотометрде графикалық регистрациялаў арқалы фотометриялық методтан қолланылып үйренилди.

*Қан ұйыу ретракциясы М.А.Котовшикова хәм З.Д.Блексмит* усылы бойынша изертленди. Барлық биохимиялық тәжірийбелер терморегуляциялаўшы қурылмада 37°C температурада алып барылды.

### **III.3. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде коагуляциялық гемостаз жағдайын салыстырмалы үйрениў усыллары**

*Плазманың рекалцификация ўақты Бергерхөф хәм Рока* методикасы бойынша анықланды. Натрий цитраты менен стабилизацияланған плазма 0,1 мл ден пробиркаларға қуылды хәм тендей муғдарда оған 0,9% NaCl еритпеси хәм 0,277% CaCl<sub>2</sub> еритпеси (контрол-1) қосылды. Тәжірийбеде контрол-2 жағдайында NaCl физиологиялық еритпеси 25% суўлы спирт еритпеси менен, ал сынаўларда изертлениўши препаратлардың 1% еритпелери менен өзгертилди. Плазманың рекалцификация ўақты препаратлар қосылғаннан баслап регистрацияланды.

*Оксалат плазманың ұйыу ўақты үйрениў.* Натрий оксалаты менен стабилизацияланған плазма 0,1 мл ден пробиркаларға қуылды хәм тендей муғдарда оған контроля-1 жағдайында 0,277% CaCl<sub>2</sub> еритпеси, контрол-2 жағдайында 25% суўлы спирт еритпеси хәм сынаўларда изертлениўши препаратлардың 1% еритпелери қосылды. Плазманың ұйыу ўақты препаратлар хәм калций дузы қосылғаннан баслап регистрацияланды.

Алынған нәтийжелер Стюдент критериясын есаплаўдың айырмашылығы туўрыдан-туўры болмаған усылы арқалы статистикалық қайта исленди. Статистикалық исенимли айырмашылықлар сыпатында  $p < 0,05$  ке тең болғандағы мәнислери алынды. Барлық анықланған көрсеткишлердин өлшем бирликлери СИ бирликлер системасында берилген.

## ЖУЎМАҚ

1. Лагохилин хәм оның айырым туўындыларының қан уйытыў системасына улыўма тәсири салыстырмалы үйренилди.
2. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде тромбоцитар гемостаз жағдайын салыстырмалы үйренилди.
3. Лагохилин хәм оның айырым туўындылары тәсиринде коагуляциялық гемостаз жағдайын салыстырмалы үйренилди.

## ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЯТЛАР ДИЗИМИ

1. Андреева О В, Гарифуллин Б Ф, Губайдуллин А Т, Альфонсов В А, Катаев В Е, Рыжиков Д В Кристаллические комплексы включения дитерпеноида изостевиола с ароматическими соединениями // Ж. структур химии -2007 -Т 48 -№ 3 -С 581-587
2. Андреева, О.В. Конъюгаты дитерпеноида изостевиола и его производных с гидразидами пиридинкарбоновых кислот / Всероссийская научная конференция «Химия растительных веществ и органический синтез»: Тез. докл. - Сыктывкар. - 2009 - С. 3-4.
3. Ацтфосфонаты изостевиола / Мамедова В.Л., Никитина К.А., Альфонсов В.А. // Изв. АН. Сер.хим.- 2009.- № 1.. с. 241-244.
4. Взаимодействие изостевиола с  $PCl_3$  и его хлорангирида с триалкилфосфитами / Никитина К.А., Мамедова В.Л., Альфонсов В.А. // V Всероссийская школа-конференция "Химия и технология растительных веществ": Тез. докл.- Уфа,- 2008,- С. 220.
5. Гарифуллин БФ, Стробыкина ИЮ, Ковыляева Г И, Катаев ВЕ Макроциклические соединения на основе дитерпеноида изостевиола // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции "Природные макроциклические соединения и их синтетические аналоги" Сыктывкар 2-5 апреля 2007 года С 42-43
6. Дитерпеноид изостевиол в синтезе фосфорорганических соединений / Никитина К.А., Мамедова В.Л., Альфонсов В.А. // II Региональная научно-практическая конференция "Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений", посвященная 80-летию кафедры общей и органической химии КГМУ: Тез. докл.- Казань.- 26-27 мая 2009. - С. 63-69.
7. Зайнутдинов У.Н. Дитерпеноиды растений рода *Lagochilus* // Дисс. ...

- докт. хим. наук. Ташкент, 1993. 275 с.
8. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Чудов Е.В., Базекин Г.В., Исмагилова А.Ф. Синтез и противовоспалительная активность производных хинопимаровой кислоты. // Биоорганическая химия. 2010, Т.36(2). С. 277-282.
  9. Клатраты изостевиола с ароматическими альдегидами в стереоселективном синтезе производных аминифосфоновых кислот I Никитина К.А. Мамедова В.Л., Катаева О.Н., Альфонсов В.А. // Международная научно-практическая конференция "Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения": Тез. докл.,- Новый Свет, АР Крым, Украина.- 25-30 мая 2009. -С. 135-136.
  10. Ковыляева, Г.И. Взаимодействие дитерпеноида изостевиола с диоксидом селена / Г.И.Ковыляева, Р.Р.Шарипова, И.Ю.Стробыкина, О.И.Милицина, Р.З.Мусин, Д.В.Бескровный, А.Т.Губайдуллин, В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев // Журн. общей химии. -2009. -Т. 79. -Вып. 12. -С. 2037-2040.
  11. Корочкина, М.Г. Синтез и биологическая активность производных дитерпеноида изостевиола и гликозида стевиолбиозида, содержащих кватернизованный атом азота / М.Г.Корочкина, Р.Р.Шарипова, И.Ю.Стробыкина, А.Д.Волошина, Н.В.Кулик, В.Е.Катаев // Всероссийская научная конференция «Химия растительных веществ и органический синтез»: Тез. докл. - Сыктывкар. - 2009 - С. 54-55.
  12. Стробыкина И Ю, Гарифуллин Б Ф, Ковыляева Г И, Катаев В Е, Мусин Р З Производные дитерпеноида изостевиола с азинным и гидразидным фрагментами // Ж. общ химии -2007 -Т 77 -Вып 8 -С 1277-1279
  13. Стробыкина И Ю, Гарифуллин Б Ф, Ковыляева Г И, Мусин Р З, Губайдуллин А Т, Катаев В Е Первые синтетические макроциклы в ряду

ЭНТ-бейерановых дитерпеноидов//Ж общ химии -2007 -Т 77 -Вып 6 -С 978-980

14. A.Y.Abramov, M.V.Zamaraeva, A.I.Hagelgans, R.R.Azimov, O.V.Krasilnikov. Influence of plant terpenoids on the permeability of mitochondria and lipid bilayers // *Biochim. Biophys. Acta*. 2001. V. 1512. P. 98-110.
15. C. Demetzos, K.S. Dimas, *Stud. Nat. Prod. Chem.* 25 (2001)
16. F. Abas, N.H. Lajis, K. Shaari, D.A. Israf, J. Stanslas, U.K. Yusuf, S.M. Raof, *J. Nat. Prod.* 68 (2005)
17. G. Duker-Eshun, J.W. Jaroszewski, W.A. Asomaning, F. Oppong-Boachie, C. E. Olsen, S.B. Christensen, *Planta. Med.* 68 (2002)
18. Gonzalez M.A., Correa-Royero J., Agudelo L., Mesa A., Betancur-Galvis L. Synthesis and biological evaluation of abietic acid derivatives. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, № 44. p. 2468–2472.
19. J. Brasch, U.C. Hipler, Clinical aspects of dermatophyte infections, In: *Human and Animal Relationships*, vol. 6. Springer, Berlin, 2008
20. J. Aslaoui, H. Li, C. Morin, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005)
21. Kunnumakkara AB, Ichikawa H, Anand P, Mohankumar CJ, Hema PS, Nair MS, Aggarwal BB. Coronarin D, a labdane diterpene, inhibits both constitutive and inducible nuclear factor-kappa B pathway activation, leading to potentiation of apoptosis, inhibition of invasion, and suppression of osteoclastogenesis. *Mol Cancer Ther.* 2008 Oct; 7 (10):3306-17.
22. L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, Miguel A. González, R.J. Zaragoza "Cytotoxic effect (on tumor cells) and in vitro antiviral activity against herpes simplex virus of synthetic spongiane diterpenes" *Journal of Natural Products*, 65, 189-192, 2002

23. L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, Miguel A. González, R.J. Zaragoza "Structure-activity relationship of in vitro antiviral and cytotoxic activity of semisynthetic analogues of scopadulane diterpenes" *Journal of Natural Products*, 64, 1318-1321, 2001
24. Las Heras B., Rodriguez B., Bosca L., Villar A.M. Terpenoids: Sources, Structure Elucidation and Therapeutic Potential in Inflammation // *Current Topics Med. Chem.* 2003. V.3. N.2. P.171-185.
25. Lin C.-H., Chuang S.-H. Use of abietic acid and derivatives thereof for inhibiting cancer US patent 7,015,248 b2, 2006.
26. M. Abe, Y. Ozawa, Y. Uda, Y. Morimitsu, Y. Nakamura, T. Osawa, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70 (2006)
27. M. Arno M, L. Betancur-Galvis, Miguel A. González, J. Sierra, R.J. Zaragoza "Synthesis and cytotoxic activity of novel C7-functionalized spongiane diterpenes" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11 (14), 3171-3177, 2003
28. M. Arnó, L. Betancur-Galvis, M.A. González, J. Sierra, R.J. Zaragoza, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003)
29. M. Arno, Miguel A. González, R.J. Zaragoza "Synthesis of C-17-functionalized spongiane diterpenes: Diastereoselective synthesis of (-)-spongian-16-oxo-17-al, (-)-acetyldendrillol-1, and (-)-aplyroseol-14" *Journal of Organic Chemistry*, 68, 1242-1251, 2003
30. M.A. González, D. Pérez-Guaita, J. Correa-Royero, B. Zapata, L. Agudelo, A. Mesa-Arango, L. Betancur-Galvis, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) J. Boukouvalas, J.X. Wang, O. Marion, B. Ndzi, *J. Org. Chem.* 71 (2006) M. Nucci, E. Anaissie, *Clin. Microbiol. Rev.* 20 (2007)
31. Mendoza L., Tapia L., Wilkens M., Urzúa A. Antibacterial activity of 13-epi-sclareol, a labdane type diterpene, isolated from the resinous exudate of *Pseudognaphalium heterotrichium* and *P. cheiranthifolium* (Asteraceae) // *Bol. Soc. Chil. Quím.* 2002. V.47. N.2 (47). P.091-098.

32. Miguel A. González "Scalarane Sesterterpenoids" *Current Bioactive Compounds*, 6, 178-206, 2010
33. Miguel A. González "Total Syntheses and Synthetic Studies of Spongiane Diterpenes" *Tetrahedron*, 64, 445-467, 2008
34. Miguel A. González, Juan Mancebo-Aracil, Verónica Tangarife-Castaño, Lee Agudelo-Gómez, Bibiana Zapata, Ana Mesa-Arango, Liliana Betancur-Galvis "Synthesis and Biological Evaluation of (+)-Labdadienedial, Derivatives and Precursors from (+)-Sclareolide" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4403-4408, 2010
35. Miguel A. González, Lee Agudelo, Liliana Betancur-Galvis "Synthesis and Antiviral activity of Scopadulane-rearranged Diterpenes" *Antiviral Research*, 85, 562-565, 2010
36. Miguel A. González."Spongiane diterpenoids" *Current Bioactive Compounds*, 3, 1-36, 2007
37. Mohammad Saleem, Aftab Alam and Sarwat Sultana. Asafoetid inhibits early events of carcinogenesis // *Life Sci.* 2001. V.68. N.16. P.1913-1921.
38. P. Donnelly, F. Dromer, B. Dupont, J.H. Rex, M.D. Richardson, B. Sancak, P. E. Verweij, J.L. Rodríguez-Tudela, *Clin. Microbiol. Infect.* 9 (2003)
39. P.S. Hema, M.S. Nair, *Biochem. Syst. Ecol.* 37 (2009)
40. S. Nakamura, Y. Okazaki, K. Ninomiya, T. Morikawa, H. Matsuda, M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.* 56 (2008)
41. N. Chimnoi, S. Pisutjaroenpong, L. Ngiwsara, D. Dechtrirut, D. Chokchaichamnankit, N. Khunnawutmanotham, C. Mahidol, S. Techasakul, *Nat. Prod. Res.* 22 (2008)
42. X. Yang, Z. Jia, R. Li, J. Jordan, *PCT Int. Appl. WO 2008138162 A1 20081120* (2008).

43. M.A. González, D. Romero, B. Zapata, L. Betancur-Galvis, *Lett. Org. Chem.* 6 (2009)
44. П.Г.Косымбетов, Р.Х.Зиятдинова, С.В.Бессонова, Б.А.Салахутдинов. Влияние растительных дитерпеноидов на проницаемость липидных бислоев. *Химия природных соединений*, 2002, (Спец. выпуск), с.126-127.
45. П.Г.Косымбетов, Р.Х.Зиятдинова, С.В.Бессонова, Б.А.Салахутдинов, Дж.Зиямов, У.Н.Зайнутдинов, Т.Ф.Арипов. Ионофорные и комплексообразующие свойства производных лагохилина. *Химия природных соединений*, 2004, №3, с.199-204.
46. П.Г.Косымбетов, Д.С.Казанцева, Р.Х.Зиятдинова, Б.А.Салахутдинов, У.Н.Зайнутдинов, Т.Ф.Арипов. Влияние лагохилина и его производных на скорость свертывания оксалатной плазмы. *Доклады АН РУз*, 2006, №1, с.46-49.
47. П.Г.Косымбетов, Пирниязов А.Ж., Илхамова О.И. Комплексообразующие свойства производных лагохилина. *Вестник Каракалпакского государственного университета им. Бердаха*, 2009, №3(4), С.36-39.