БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВ РУСТАМЖОН РАСУЛЖОНОВИЧ

PLANTAGO MAJOR L. ВА *PLANTAGO LANCEOLATA L.* ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ФЕНОЛ БИРИКМАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ

02.00.10 – Биоорганик кимё

КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент- 2018

УДК 547. 982. 83/84.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Махмудов Рустамжон Расулжонович
Plantago major L. ва *Plantago lanceolata L.* ўсимликларининг фенол бирикмалари ва уларнинг биологик фаолликлари…..... 3

Махмудов Рустамжон Расулжонович
Фенольные соединения *Plantago major L.* и *Plantago lanceolata L.* и их биологическая активность..... 21

Makhmudov Rustamjon Rasuljonovich
Phenolic compounds *Plantago major L.* and *Plantago lanceolata L.* and their biological activity..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works..... 42

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВ РУСТАМЖОН РАСУЛЖОНОВИЧ

PLANTAGO MAJOR L. ВА *PLANTAGO LANCEOLATA L.* ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ФЕНОЛ БИРИКМАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ

02.00.10 – Биоорганик кимё

КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент- 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD/K18 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.biochem.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Абдулладжанова Нодира Гуломжановна** кимё фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	**Гафуров Махмуджон Бакиевич** кимё фанлари доктори
	Рахманбердиева Раъно Каримовна кимё фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти**

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «____» _____соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83.Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2018 йил _____даги ____ рақамли реестр баённомаси)

Ш.И.Салихов
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, б.ф.д., академик

М.И.Асраров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, б.ф.д., профессор

А.А.Ахунов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда шифобахш ўсимликлар асосида тайёрланган табиий дори воситаларига эҳтиёж кундан-кунга ортиб бормоқда. Ҳозирги кунда дунё фармацевтика бозорларида ушбу турдаги дори воситалари ҳажми 40-50 фоизни ташкил этаётгани бежиз эмас[1]. Кўплаб фитопрепаратлар синтетик воситалардан фарқли ўлароқ, инсон организмига кенг спектрли таъсир кўрсатиш хусусиятини намоён қилиб, узоқ вақт ножўя таъсирларсиз қўллаш мумкинлиги билан характерланади. Фитопрепаратларга бўлган талабнинг ортиши доривор ўсимлик хом ашёси ассортиментини кенгайтириш, кам ўрганилган ўсимлик турлари моддаларини кимёвий ва фармакологик тадқиқ қилиш ва улар асосида доривор воситалар яратиш ҳамда тиббиёт амалиётига тадбиқ қилиш имконини беради.

Дунёда турли илмий йўналишларда, жумладан, фармацевтика, тиббиёт ва бошқа соҳаларда ҳам биологик фаол бирикмаларга бой ўсимлик манбаларини излаб топишга ҳамда уларнинг кимёвий таркибини тадқиқ қилишга катта эътибор берилмоқда. Жумладан, *Plantaginaceae* оиласига кирувчи ўсимликлар таркибидаги углеводлар, иридоид глюкозидлар, флавоноидлар, фенолкарбон кислоталар ва бошқа синфларга кирувчи бирикмалар ажратиб олиниб, улар асосида яратилган самарали таъсир кўрсатиш хусусиятига эга бўлган дори воситалари тиббиёт амалиётида кенг қўлланилади. Ушбу оиланинг *Plantago* туркумга кирувчи ўсимликларнинг кимёвий таркибини текшириш, флавоноидлари ва гидролизланувчи таннинларини ажратиб олиш, уларнинг кимёвий тузилиши ва биологик фаолликларини тадқиқ қилиш бўйича илмий-тадқиқот ишларини амалга ошириш муҳим аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда ўсимликларнинг биологик фаол бирикмалари асосида импорт ўрнини босувчи, самарали дори воситаларини яратиш, аҳолини дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилди ва муайян натижаларга қўлга киритилди. Хусусан, маҳаллий ўсимлик хом-ашёси асосида Рагосин, Мегосин, Гозалидон, Рутан каби табиий дори воситалари тиббиёт амалиётига тадбиқ этилган. Ушбу препаратларнинг асосий таъсир этувчи моддаси полифенол бирикмалар ҳисобланиб, улар кенг спектрли таъсир кўрсатиши, антиоксидант, антибактериал ва фунгицид хоссалари билан алоҳида ажралиб туради. Бу борадаги ишларни амалга оширишда Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларини асоссиз ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш юзасидан

[1] http://mail.narodnoeslovo.uz/index.php/homepage/tibbijot/item/1598-фармацевтика-соҳасида-истиқболли-лойиҳалар-дори-дармон-таъминоти-барқарорлигининг-муҳим-шартидир/

муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бундай вазифаларни бажаришда биологик фаол бирикмаларни ажратиш, кимёвий таркибини аниқлаш ҳамда улар асосида доривор воситаларини ишлаб чиқиш соҳасидаги ишларни янада жадаллаштириш, маҳаллий хом-ашё манбаларидан янги самарали дори воситаларни яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 16 сентябрдаги «2016–2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги ПҚ-2595-сонли Қарори ва 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Plantaginaceae* оиласига кирувчи ўсимликларнинг таннинлари, флавоноидларини ажратиб олиш ва уларнинг кимёвий тузилишини тадқиқ қилиш, биологик фаолликларини аниқлаш бўйича бир қатор олимлар, жумладан, I.D.Karagöz, M.E.Kalender ва ҳамкасблари томонидан *in vivo* шароитда ўсмаларга қарши фаоллиги (2007), L.C.Chiang, M.Y.Chang, C.C.Lin томонидан *in vitro* шароитда вирусларга қарши ва иммуномодуляр фаоллиги (2003), T.M.Nyunt, K.K.Lwin томонидан гипертонияга қарши фаоллиги (2007) ўрганилган. G.R.Jurisic, J.Vukovic ва ҳамкасблари томонидан *Plantago major L.* ўсимлигининг полифеноллари миқдорий таҳлил қилинган (2005). S.A.Kawashty, M.F.Abdalla, N.A.M.Saleh томонидан ўсимликнинг флавоноидлари таркиби (1994), M.Zubair ва ҳамкасблари томонидан фенол бирикмалари таркиби ҳамда уларнинг антиоксидант, вирусларга қарши фаолликлари аниқланган (2010).

Мамлакатимизда мазкур йўналишда самарали илмий-тадқиқот ишлари олиб борилиб, Биоорганик кимё институти олимлари А.И.Исмаилов, Н.О. Барам ва Х.Л.Зияевлар томонидан ғўза илдиз пўстлоғидан ажратиб олинган госсипол ва унинг ҳосилалари асосида турли вирусли касалликларга (герпес, хламидия, гепатит) қарши «Мегосин», «Гозалидон», «Рагосин» каби дори препаратлари яратилиб, тиббиёт амалиётига тадбиқ этилган. Катехин ва проантоцианидинларнинг кимёвий тузилишларини аниқлашга к.ф.н. Ш.Ю.Исламбеков, к.ф.д., проф. З.А.Кулиев каби олимлар катта ҳиссаларини қўшганлар. Акад. Ш.И.Салихов, проф. С.М.Мавлянов ва уларнинг шогирдлари томонидан Марказий Осиёда ўсувчи *Annacardeaceae, Geraniaceae, Malvaceae, Punicaceae* ва *Euphorbiaceae* оиласига кирувчи ўсимликлар полифенолларининг кимёвий таркиби ва биологик фаолликлари чуқур

текширилиб, улар асосида вирусларга (грипп, ОИВ-1) қарши дори воситалари яратилган.

Дунёда олиб борилаётган тадқиқотларнинг аксарият қисми полифенолларнинг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллиги ўртасидаги боғлиқликни, антиоксидант ва вирусларга қарши фаолликларини аниқлаш ҳамда уларнинг таъсир кўрсатиш механизмини очиб беришга қаратилган бўлиб, ҳозирги кунгача *Plantaginaceae* оиласи ўсимликларининг таннинлари ва уларнинг биологик фаолликлари тўғрисида етарлича маълумотлар олинган эмас.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг МР-41 «Ўсимлик полифеноллари ёрдамида вирус репликациясини ингибирлаш механизми» Ўзбекистон-Россия лойиҳаси (2008-2010 йй.) ҳамда ФА-А 11-Т061 «Маҳаллий ўсимлик хом ашёси полифеноллари асосида вирусларга қарши дори воситалари яратиш» (2015-2017 йй.) мавзусидаги илмий амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Plantago major L.* ва *P. lanceolata L.* ўсимликларининг фенол бирикмалари ва уларнинг биологик фаолликларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Plantago major L. ўсимлиги ер устки қисмларидан полифеноллар йиғиндисини ажратиб олиш;

Plantago lanceolata L. ўсимлиги ер устки қисмларидан полифеноллар йиғиндисини ажратиб олиш;

полифеноллар йиғиндисини алоҳида бирикмаларга ажратиш;

ажратиб олинган бирикмаларнинг тузилишини физик-кимёвий усуллар ёрдамида аниқлаш;

ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик фаолликларини аниқлаш;

Плантагин субстанциясини ажратиб олишга лаборатория регламенти расмийлаштириш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Plantaginaceae оиласига кирувчи *Plantago major L.* ва *P. lanceolata L.* турлари, полифенол бирикмалар, қандли диабет ва яллиғланиш моделлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети *Plantaginaceae* оиласи ўсимликларидан ажратиб олинган гидролизланувчи таннинлар, флавоноидлар, уларнинг кимёвий тузилиши ҳамда биологик фаолликларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Ишни бажариш жараёнида УБ-, ИҚ-, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, устунли, юпқа қатламли ва қоғоз хроматографияси усуллари, кислотали ва ишқорий гидролиз реакциялари, метиллаш ва метанолиз реакциялари ҳамда *in vitro* ва *in vivo* шароитдаги фармако-токсикологик тадқиқот усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

P. major L., P. lanceolata L. ўсимлик турларидан 20 дан ортиқ бирикмалар, шу жумладан 7 та флавоноид ва 8 та гидролизланувчи таннинлар ажратиб олинган;

P. major L, ўсимлигидан иккита янги гидролизланувчи таннин - (гексагидроксидифеноил-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D-ксилопиранозид)диэфири ва гексагидрокси-дифеноил-1-(О-β-D-глюко-пиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) диэфири ажратиб олинган ва кимёвий тузилиши исботланган;

P. lanceolata L. ўсимлигидан битта янги таннин -2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза ажратиб олинган ва унинг кимёвий тузилиши аниқланган;

ажратиб олинган моддалар яллиғланишга қарши ва гипогликемик фаолликларга эга эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

P. major L. ўсимлигидан ажратиб олинган Плантагин дори воситасининг яллиғланишга қарши фаоллиги аниқланган айни вақтда унинг антиэкссудатив фаоллиги назоратга нисбатан 70% ни ташкил этиши топилган;

Плантагин дори воситасининг гипогликемик фаолликка эга эканлиги исботланган. Олинган натижалар асосида «Диабетга қарши восита» ихтирога патент олиш учун (JAP 2016 0404., 29.09.2016) талабнома топширилган;

ажратиб олинган биологик фаол моддалар янги антидиабетик ва яллиғланишга қарши препаратлар яратишга амалий асос бўлади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Ажратиб олинган моддаларнинг тузилиши ва биологик фаолликлари замонавий усуллар (физик-кимёвий, кимёвий, фармако-токсикологик тадқиқот усуллари) асосида таҳлил этилганлиги, тадқиқот натижаларининг республика ва халқаро миқёсдаги илмий конференцияларда муҳокама этилганлиги, тажрибалар натижаларини Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссияси томонидан тан олинган маҳаллий ва халқаро илмий журналларда чоп этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, Ўзбекистонда ўсувчи *Plantaginaceae* оиласи ўсимликлари 2 та турининг полифеноллари текширилиб, улардан флавоноидлар, таннинлар ва фенолоксикислоталари синфига кирувчи бирикмалар ажратиб олинган. 3 та янги гидролизланувчи таннинларнинг физик-кимёвий хоссалари ўрганилиб, тузилиши исботлаб берилган. Фенол бирикмаларни ажратиб олиш ва тузилишини аниқлаш усуллари бўйича олинган маълумотлар табиий бирикмалар кимёси соҳасидаги янги тадқиқотлар учун услубий қўлланма вазифасини бажариши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, тадқиқот объектидан ажратиб олинган Плантагин дори воситаси тўлиқ

фармако-токсикологик текширувлардан ўтказилган. Натижада у кам заҳарли моддаларнинг V синфига кириб, LD_{50} 8900 мг/кг га тенг. Плантагин дори воситаси гипогликемик ва антиэкссудатив хоссаларга эга бўлиб, бу унинг асосида яллиғланишга ва диабетга қарши янги самарали дори воситаси яратиш имкониятини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Plantago major L.* ва *P. lanceolata L*. ўсимликларининг фенол бирикмалари ва уларнинг биологик фаолликларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Plantago major L. ва *P. lanceolata L*. ўсимлик полифенолларининг аниқланган физик-кимёвий катталикларидан хориждаги импакт-фактори (JIF) юқори илмий журналларда ўсимликни кимёвий таркибини идентификация қилиш ҳамда кимёвий тузилишини аниқлашда фойдаланилган (BioMed Research International, 2015, V. 2015, ResearchGate, IF 2.17; Brazilian Journal of Botany, 2017, V. 40, ResearchGate, IF 0.79; Annals of Warsaw University of Life Sciences - SGGW Land Reclamation, 2015, №36, ResearchGate, IF 0.58 ва бошқалар). Илмий натижаларнинг қўлланилиши ўсимликларнинг кимёвий таркиби ва биологик фаолликларини тавсифлаш имконини берган;

ўсимликлардан ажратиб олинган фенол бирикмалари ФА-А11-Т057 рақамли «Табиий ва синтетик биологик фаол моддаларни юқори самарали скрининг марказини ташкил этиш» лойиҳасида *in vitro* шароитда биологик фаол моддаларнинг антигипоксант таъсирини аниқлашда фойдаланилган (Фан ва технологияларни ривожлантиришни мувофиқлаштириш қўмитасининг 2017 йил 29 ноябрдаги ФТК-02-11/1210-сон маълумотномаси). Натижада биологик фаол моддаларни комплекс скрининг қилиш асосида потенциал фармакологик фаолликка эга агентларни аниқлаш ва тавсифлашни таъминловчи тест-системани ишлаб чиқиш имконини берган;

ўсимликлардан ажратиб олинган полифенол бирикмаларнинг кимёвий тузилиши бўйича олинган натижалари Хитой Фанлар академиясининг Шинжон физика ва кимё техника интитутида эътироф этилган ва полифенол бирикмаларнинг тузилишини аниқлашда фойдаланилган (Xinjing Engineering Center for Ethnomedicice of Xinjing Technical Institute of Physics and Chemistry of CAS институтининг 2018 йил 25 июндаги маълумотномаси). Натижада полифенол бирикмаларнинг физик-кимёвий катталиклари уларнинг кимёвий тузилишини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 2 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иши чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та

мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйҳати ҳамда иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 109 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Фенол бирикмалари ҳақида умумий тушунчалар, синфланиши, тузилиши, биологик фаолликлари»** деб номланган биринчи бобида фенол бирикмалар тўғрисида умумий тушунчалар ва уларнинг асосий синфлари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Фенол бирикмаларнинг асосий вакиллари ҳисобланган флавоноидлар ва таннинларнинг хоссалари, таснифланиши, галло-, эллаго-таннинлар ва конденсирланган таннинлар, уларни ажратиб олиш манбалари ва конформацион холатлари, тузилишларини аниқлашнинг кимёвий ва физикавий усуллари батафсил ёритиб берилган, биологик фаолликлари ҳақида дунё адабиёти маълумотлари таҳлил этилган. Шунингдек, *Plantaginaceae* оиласи ўсимликлари, уларнинг кимёвий таркиби қисқача изоҳланган.

Диссертациянинг **«*Plantago major L., P. lanceolata L.* ўсимликлари полифеноллари»** деб номланган иккинчи бобида амалга оширилган ишлар натижалари муҳокама қилинган. Полифенолларга бой истиқболли ўсимлик манбаларини излаб топиш мақсадида *Plantago major L.* (подорожник большой, доривор зубтурум) ва *P. lanceolata L.* (подорожник ланцетный) ўсимликларининг гуллаш даврида териб, қуритилган ер устки қисмлари таркиби текширилди.

P. major L. ва *P. lanceolata L.* ўсимликларининг гуллаган вақтида йиғиб, қуритилган хом ашёсидан олиб, липофил табиатга эга бирикмалардан тозалаш мақсадида хлороформ билан экстракция қилинди. Сўнг хом ашёни хона ҳароратида эритувчи қолдиғи қолмагунича қуритиб, 70% сувли ацетон билан уч марта экстракция қилинди. Олинган сувли ацетонли экстрактларни бирлаштириб, роторли буғлатгич ёрдамида қуйилтириб, сувли концентратни этилацетат билан бир неча маротаба ишлов берилди. Этилацетатли фракцияни роторли буғлатгичда қуйилтириб, сувсиз натрий сульфат

(Na_2SO_4) билан қуритиб, полифеноллар фракцияси гексан билан чўктирилди. Чўкмани вакуум-қуритиш шкафида қуритиб, *P. major L.* ўсимлигидан 4.6 %, *P. lanceolata L.* ўсимлигидан 5.7 % полифеноллар йиғиндиси ажратиб олинди.

Полифеноллар йиғиндисини қоғозли хроматография усулида н-бутанол-сирка кислота-сув 4: 1: 5 (1-система), н-бутанол-сирка кислота-сув 10: 3: 7 (2-система), н-бутанол-сирка кислота-сув 4:1:2 (3-система), сирка кислотанинг 15% сувли эритмаси (4-система) ёрдамида текширилганда, *P. major L.* ўсимлиги таркибида 11 та, *P. lanceolata L.* таркибида эса 10 та фенол моддалар синфига таалуқли бирикмалар борлиги аниқланди.

Полифеноллар йиғиндисини алоҳида бирикмаларга ажратиш мақсадида теридан маҳсус тайёрланган гол кукуни тўлдирилган колонкада диэтил эфир, сув ва 60% ли сувли ацетон эритувчилар системаси билан ювиб, учта фракцияга ажратиб олинди.

Қоғозли хроматография натижасида ҳар икки ўсимликнинг диэтил эфирли фракцияси таркибида R_f 0,51; 0,72 (мос равишда 1, 2-системалар) тенг бўлган модда борлиги аниқланди. Эфирли фракцияни вакуум остида ҳайдаб, қуруқ қолдиқ озгина илиқ сувда эритилди. Натижада суюқланиш ҳарорати 239^0C бўлган оқ кристалл модда чўкмага тушди. Ушбу моддани галл кислотаси билан идентификация қилинди.

Сифат реакциялари (аммиак буғи, натрий карбонат эритмаси) натижаларига кўра сувли фракциялар таркибида флавоноллар синфига кирувчи бирикмалар борлиги маълум бўлди. Икки ўлчовли қоғоз хроматографияси (2, 4-системалар) маълумотларига кўра *P. major L.* ва *P. lanceolata L.* ўсимликлари таркибида 5 тадан флавоноллар синфига кирувчи бирикмалар борлигига гувоҳ бўлинди.

P. major L. ўсимлигининг 60% сувли ацетон фракцияси таркибида (1, 2 системалар) 5 та, *P. lanceolata L.* ўсимлигида эса 4 та таннинлар синфига кирувчи бирикмалар борлиги кузатилди.

P. major L., P. lanceolata L. ўсимлигидан ажратиб олинган маълум флавоноидларни идентификация қилиш. Ҳар икки ўсимликдан ажратиб олинган сувли фракцияларни полиамид колонкада хлороформ – метанол (9:1; 8:2) системаларда қайта хроматография қилиб, индивидуал бирикмалар ажратиб олинди. Физик-кимёвий таҳлил натижаларини адабиётларда берилган маълумотлар билан солиштириш натижасида, бу моддаларни кверцетин-3-рутинозид (*P. major L.* ва *P. lanceolata L.)*, 5,7,3',4'-тетрагидрокси-флавон (*P. major L.)*, изорамнетин (*P. major L*), кверцетин-3-O-β-D-галактопиранозид (*P. major L., P. lanceolata L*), 3,5,7,3'4'-пентаоксифлавон (*P. major L., P. lanceolata L.*), 3,5,7,4'-тетраоксифлавон (*P. lanceolata L.*), рамнетин *(P. lanceolata L.*) эканлиги исботланди.

P. major L., P. lanceolata ўсимликларининг маълум таннинларини индентификация қилиш. 60% сувли-ацетонли фракцияни силикагел колонкада диэтилэфир-этилатцетат эритувчилар системасида

(этилатцетатнинг концентрацияси ортиб бориш тартибида) қайта хроматография қилиб, индивидуал бирикмаларга бўлинди. Ажралиб чиққан фракцияларни ЮҚХ усули бўйича кузатиб борилди ва ўхшаш фракциялар бир-бирига қўшилди. Натижада ўзида индивидуал модда сақлаган бешта фракция ажратиб олинди. Физик-кимёвий усуллар воситасида уларнинг тузилишлари аниқланди.

1,2,3,4,6-Пента-О-галлоил-β-D-глюкоза (*P. major L.*)-жигарранг аморф кукун, R_f 0,68 (2-система), суюқ. ҳ. 278-280^{0}С (парчаланиш билан). 5% ли HCl иштирокида олиб борилган гидролиз маҳсулотлари таркибида глюкоза [R_f 0,35 (н-бутанол-пиридин-сув 6:4:3) 5-система, R_f 0,21 (метилэтилкетон:сирка кислота:метанол, ЮҚХ учун 55:5:2) 6-система 1-очилтирувчи (анилин фталат реактиви)] ва галл кислотаси [R_f 0,51 (1-система)] ҳосил бўлди. Гидролиз маҳсулотлари миқдорий таҳлил қилинганда (глюкоза миқдори ферроцианид усули бўйича, галл кислотаси миқдорини эса колориметрик усул бўйича текширилди) 1:5 нисбатда глюкоза ва галл кислотаси ҳосил бўлганлиги маълум бўлди. Олинган натижаларни адабиётларда келтирилган маълумотлар билан солиштириб, бу моддани 1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкоза билан идентификация қилинди.

1,2,3-Три-О-галлоил-β-D-глюкоза **(***P. major L., P. lanceolata L.*)-жигарранг аморф кукун, R_f 0,36 (2-система), суюқ.ҳ. 267-269^{0}С (парчаланиш билан), $[\alpha]^{20}_D$-70,6^0 (с 0.1; ацетон). УБ-(МеОН, λ_{max}, нм): 218, 279. 5% HCl иштирокидаги кислотали гидролиз натижасида 1:3 нисбатда глюкоза ва галл кислотаси ҳосил бўлди. Олинган натижаларга ва адабиёт маълумотларига асосланиб бу моддани 1,2,3-три-О-галлоил-β-D-глюкоза билан идентификация қилинди.

1,3,4,6-Тетра-О-галлоил-β-D-глюкоза (*P. major L.*)-жигарранг аморф кукун, R_f 0,31 (2-система), суюқ.ҳ. 273-275^{0}С (парчаланиш билан), $[\alpha]^{20}_D$-57.3^0 (с 0.2; EtOH). 5% ли HCl иштирокида ўтказилган гидролиз маҳсулотлари таркибида 1:4 нисбатда глюкоза ва галл кислотаси ҳосил бўлди. Кимёвий ва спектрал тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш ва адабиёт маълумотлари билан солиштириш натижасида бу модда 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкоза эканлигини маълум бўлди.

3-О-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-D-глюкоза (*P. lanceolata L.*),- оқ аморф кукун, R_f 0,68 (2-система), $[\alpha]^{20}_D$+40^0 (с 0.9; ацетон), УБ-спектр (EtOH, λ_{max}, нм):, 220, 285. HCl иштирокидаги парчалаш реакцияси маҳсулотлари таркибида глюкоза, галл кислотаси ва эллаг кислотаси [R_f 0,20; 0,01; 2- ва 7-система (сирка кислотанинг 2% сувли эритмаси)] борлиги аниқланди. Олинган натижаларни адабиётларда келтирилган маълумотлар билан солиштириб, бу моддани 3-О-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-D-глюкоза билан идентификация қилинди.

2,3-ди-О-галлоил-β-D-глюкоза (*P. lanceolata L.*)-тўқ-жигаранг аморф кукун, R_f 0,25 (2-система), $[\alpha]^{20}_D$-137^0 (с 0.5; EtOH). Гидролиз натижасида 1:2 нисбатда глюкоза ва галл кислотаси ҳосил бўлди. Натижаларни адабиёт

маълумотлари билан таққослаб, ушбу моддани 2,3-ди-О-галлоил-β-D-глюкоза билан идентификация қилинди.

P. major L., P. lanceolata L. ўсимликларининг янги бирикмалари.

Гексагидроксидифеноил-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D-ксилопиранозид) диэфири **(1)** (*P. major L.*) - оқ аморф кукун, $[\alpha]^{20}_{D}$ -46^0 (с 0.5; EtOH); R_f 0,22 (2-система), УБ-спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 225, 283. ИҚ-(KBr, ν, см$^{-1}$)-спектр: 3345-3350 (ОН), 1710-1730 (С=О), 1510-1620 (Ar), 1010-1020 (қанд қисм). ^{1}Н ЯМР-спектрда 4,24 м.у. соҳада ксилозанинг Н-1 протонига тегишли ютилиш сигналлари дублет шаклида намоён бўлиб, бу аномер протоннинг β-конфигурацияга эга эканлигини билдиради. Ушбу сигналнинг қуйи соҳа томон силжиши (J=7,7 Гц) ксилозадаги С-1 углерод атомида жойлашган ОН-гуруҳнинг ацилланганлигидан далолат беради. Ксилозанинг қолган протонларига хос сигналлар 3,03 (1Н, м, J=9,3 Гц, ксил. Н-2); 3,11 (1Н, м, J= 6,2 Гц, ксил. Н-3); 3,26 (1Н, м, J=9,3 Гц, ксил. Н-4); 3,63 м.у. (1Н, м, J=8,5 Гц, ксил. Н-5) соҳаларда намоён бўлиб, спектр натижалари ушбу холатларда жойлашган ОН-гуруҳларнинг галлоилланмаганлигини билдиради. Шунингдек, спектрда глюкоза молекуласининг Н-1-Н-6 протонларига хос бўлган сигналлар ҳам кузатилиб, 6,01 м.у. соҳадаги дублет (J=8 Гц) шаклида намоён бўлувчи сигнал глюкозанинг Н-1 аномер протонига тегишли ва аномер марказ β-конфигурацияга эга. Глюкозанинг Н-2 протонига тегишли сигналнинг қуйи соҳада, 4,01 м.у. да кузатилиши С-2 углерод атомида жойлашган ОН-гуруҳнинг галлоилланганлигидан далолат беради. 4,60 (1Н, т, J=8 Гц, глюк. Н-3); 4,43 (1Н, т, J=8 Гц, глюк. Н-4); 4,64 м.у, (1Н, м, J=12 Гц, глюк, Н-5); 4,20 (2Н, д, J=12 Гц, глюк. Н-6) соҳаларда глюкозанинг қолган протонлари учун характерли бўлган сигналлар кузатилди. Спектрда 7,08; 7,12 м.у. даги синглет сигналлар галлоил-гуруҳнинг Н-2 ва Н-6 протонлари, 6,62; 6,63 м.у. соҳадаги синглет шаклида намоён бўлувчи сигналлар эса гексагидроксидифеноил- груҳнинг Н-2, Н-6` протонлари учун ҳарактерли. Ушбу маълумотларни ^{13}С ЯМР-спектр натижалари ҳам тасдиқлайди. Протонлар билан спин-спин таъсирлар тўла сўндирилган шароитдаги ^{13}С ЯМР-спектрда ксилоза, глюкоза, галлоил- ва гексагидроксидифеноил-гуруҳ углерод атомлари учун характерли бўлган типик сигналлар кузатилди (1-жадвал).

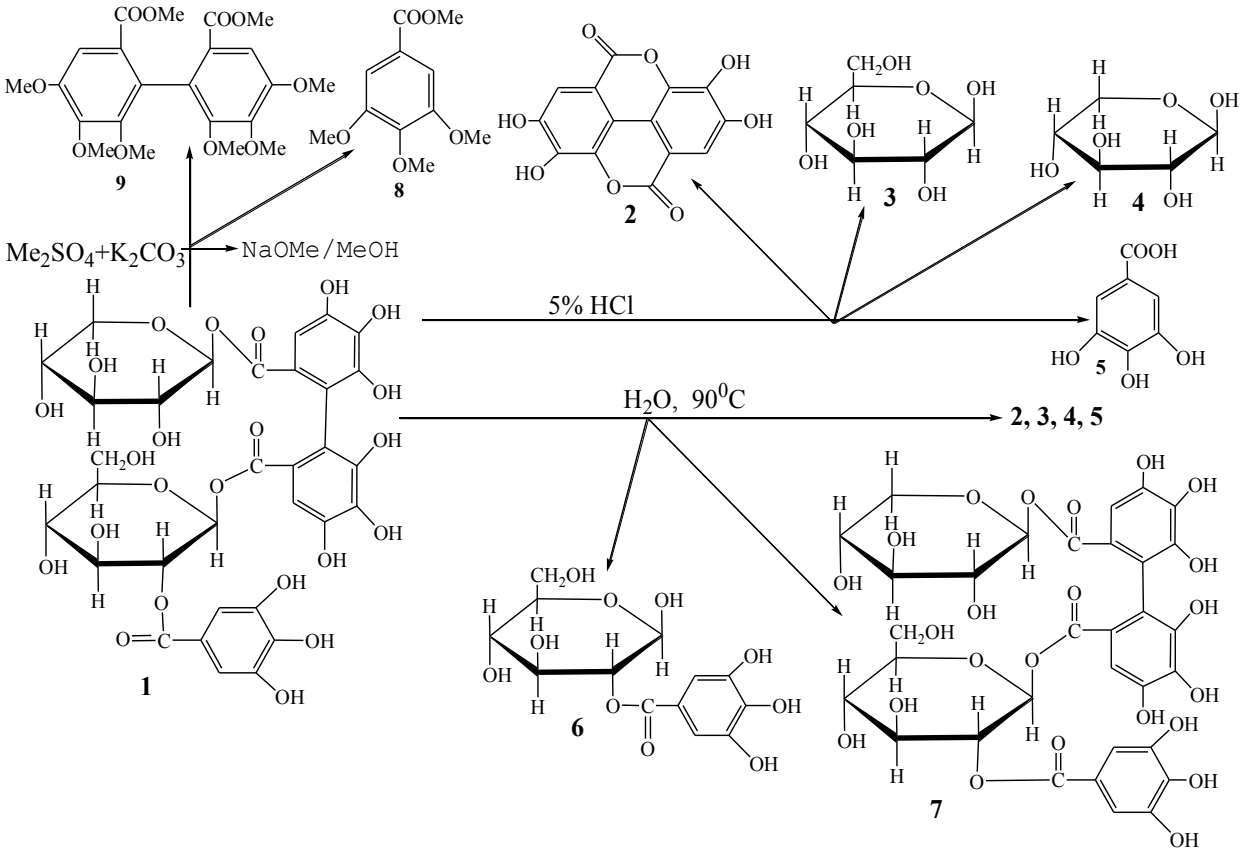
Спектрнинг 94,9-63,1 м.у. соҳаларида бирикманинг қанд қисми углерод атомларига тегишли бўлган сигналлар жойлашган. 114,6 ҳамда 114,4 м.у. соҳаларда гексагидроксидифеноил-гуруҳининг А ва В ҳалқаларида жойлашган С-1, С-1’ углерод атомлари сигналлари кузатилди. 166,4; 168,7 м.у. соҳаларда эса карбонил гуруҳ ҳосил қилган С-7 углерод атомлари учун характерли сигналлар жойлашган. 110,0 м.у. соҳадаги интенсив сигналлар галлоил гуруҳнинг С-2 ва С-6 углерод атомларига тегишли. Галлоил гуруҳининг С-4 углерод атоми сигналлари бошқалардан ажралиб туради ва 139,1 м.у. соҳада резонансланди. Ушбу гуруҳнинг С-3, С-5 углерод атомлари 145,0 м.у. соҳада умумий кўринишдаги сигнал намоён қилди.

1-жадвал

Гексагидроксидифеноил-1-(O-2-O-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(O-β-D–ксилопиранозид) диэфирининг ^{13}C ЯМР спектрдаги (100 МГц. ацетон d_6 ацетон-d_6+D_2O, м.у.) сигналлари

Гексагидроксидифеноил гуруҳ				Ксилоза		Глюкоза	Галлоил-гуруҳ
А-ҳалқа		В-ҳалқа					
C-1	114,6	C-1'	114,4	C-1	94,9	91,3	120,5
C-2	126,8	C-2'	126,5	C-2	70,07	71,05	110,0
C-3	109,8	C-3'	107,5	C-3	68,6	75,0	145,0
C-4	145,8	C-4'	145,8	C-4	75,3	70,6	139,1
C-5	136,1	C-5'	136,1	C-5	68,1	73,0	145,0
C-6	144,2	C-6'	144,2	C-6		63,1	110,0
C-7	166,4	C-7'	168,7	C-7			165,7

1-схема бўйича 5% ли HCl иштирокида олиб борилган гидролиз реакцияси маҳсулотларини гувоҳ моддалар иштирокида қоғозли хроматография усули бўйича текширилганда, эллаг кислотаси (2) [R_f 0,20 (2-система)], глюкоза (3) (R_f 0,35, 5-система), ксилоза (4) (R_f 0,41, 6-система), галл кислотаси (5) (R_f 0,51 1-система) ҳосил бўлганлиги аниқланди.



1-схема. 1-модданинг кимёвий парчаланиш маҳсулотлари

Сув иштирокида 90^0C ҳароратда олиб борилган босқичли гидролиз реакцияси маҳсулотлари тарикибида эса эллаг кислота (2), 2-O-галлоил-

глюкозы (6), глюкоза (3), ксилоза (4), галл кислота (5) ва гексагидроксидифеноил -1- (О-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D-ксилопиранозид) диэфири (7) ҳосил бўлганлиги аниқланди. Диметилсульфат (Me_2SO_4) ва сувсиз K_2CO_3 иштирокида метиллаб, ҳосил бўлган реакция маҳсулотини NaOMe/MeOH иштирокида ишқорий метанолиз қилиш натижасида метил-три-О-метилгаллат (8) (ЮҚХ, R_f 0.75, 8-система: бензол-ацетон 4:1) ва диметил-гексаметоксидифенат (9) (ЮҚХ, R_f 0.36, 8-система) ҳосил бўлди.

Кимёвий ва спектрал тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш ва адабиёт маълумотлари билан солиштириш натижасида ушбу модда адабиётларда келтирилмаган янги бирикма эканлиги маълум бўлди.

Гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) диэфири **(10)** (*P. major L.*) - оқ аморф кукун, R_f 0,14 (1-система), суюқ.ҳ. 310-312^{0}С (парчаланиш билан), $[\alpha]^{20}_D$+5,7^0 (с 0.2; EtOH). УБ- спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 218, 300. ИҚ-спектрда 3345-3350 см$^{-1}$ соҳада ОН-гуруҳига, 1710-1730 см$^{-1}$ да -СОО- гуруҳига, 1510-1620 см$^{-1}$ да ароматик ҳалқага, 1010-1020 см$^{-1}$ қанд қисмига тегишли тебраниш чизиқлари кузатилди. ^{1}Н ЯМР-спектрда 5,14 м.у. соҳада дублет (J=6 Гц) шаклида намоён бўлувчи сигнал глюкозанинг Н-1 протонига тегишли бўлиб, бу аномер протоннинг β-конфигурацияга эга эканлигини билдиради. Ушбу сигналнинг қуйи соҳа томон силжиши глюкозадаги С-1 углерод атомида жойлашган ОН-гуруҳнинг ацилланганлигидан далолат беради. Шунингдек, 5,49 м.у. соҳада глюкозанинг Н-4 протонига тегишли мультиплет шаклидаги сигналнинг қуйи соҳада намоён бўлиши (J=4 Гц) глюкозадаги С-4 углерод атомида жойлашган ОН-гуруҳнинг ацилланганлигидан далолат беради. Глюкозанинг қолган протонларига хос сигналлар 5,07 (1Н, д, J=4 Гц, глюк. Н-2); 5,57 (1Н, м, J=4 Гц, глюк. Н-3); 4,89 (1Н, м, J=11 Гц, глюк. Н-5); 3,80; 3.87 (2Н, дд, J=8, 12 Гц, глюк. Н-6) м.у. соҳаларда намоён бўлиб, спектр натижалари ушбу ҳолатларда жойлашган ОН-гуруҳлар галлоилланмаганлигидан далолат берди. Спектрда 7,07; 7,10 м.у. даги синглет сигналлар галлоил гуруҳининг Н-2 ва Н-6 протонлари, 6,46; 6,64 м.у. соҳадаги синглет шаклида намоён бўлувчи сигналлар эса гексагидроксидифеноил – гуруҳнинг Н-2, Н-6' протонлари учун характерли.

Ушбу маълумотларни ^{13}С ЯМР-спектр натижалари ҳам тасдиқлади. Спектрда глюкоза, галлоил- ва гексагидроксидифеноил-гуруҳ углерод атомлари учун характерли бўлган типик сигналлар кузатилди (2 –жадвал).

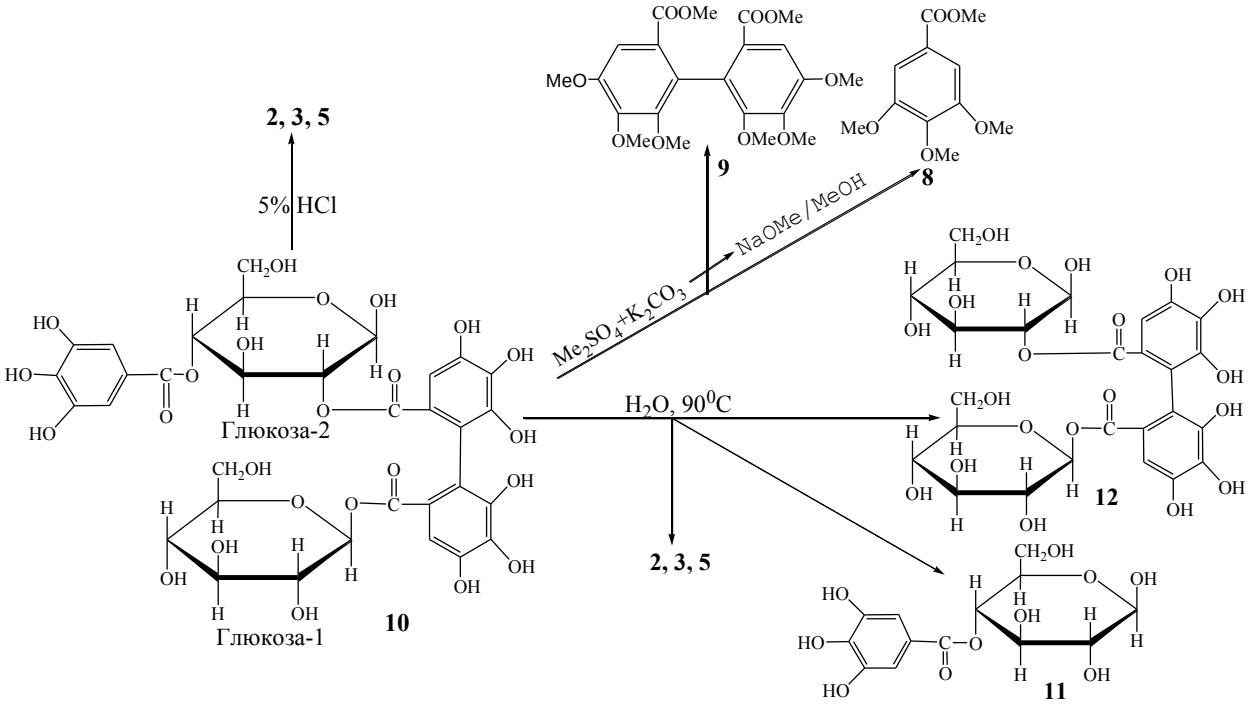
Бирикманинг мономер таркиби ва кимёвий тузилишини аниқлаш мақсадида 2-схема бўйича кимёвий парчалаш жараёнлари ўтказилди. Кислотали гидролиз натижасида глюкоза (3), галл (5) ва эллаг кислоталари (2), босқичли гидролиз натижасида эса 4-О-галлоил-глюкоза (11), глюкоза (3), галл (5) ва эллаг кислоталари (2), гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-β-D-глюкопиранозид)-диэфири (12) ҳосил бўлганлиги аниқланди.

2-жадвал

Гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) диэфирининг ^{13}C ЯМР-спектрдаги (100 МГц, ацетон d_6 ацетон-d_6+ D_2O, м.д) сигналлари

Гексагидроксидифеноил гуруҳ				Глюкоза-1		Глюкоза-2	Галлоил-гуруҳ
А ҳалқа		В ҳалқа					
С-1	114,5	С-1'	114,3	С-1	92,0	92,3	119,9
С-2	126,3	С-2'	126,0	С-2	77,4	75,4	109,9
С-3	107,2	С-3'	107,1	С-3	76,98	78,07	145,8
С-4	145,0	С-4'	145,7	С-4	67,9	66,8	139,7
С-5	145,9	С-5'	145,8	С-5	74,1	73,9	145,8
С-6	145,0	С-6'	144,9	С-6	62,7	63,5	110,1
С-7	168,9	С-7'	168,5	С-7			166,3

Диметилсульфат (Me_2SO_4) ва сувсиз K_2CO_3 иштирокида метиллаб, ҳосил бўлган реакция маҳсулоти перметилатни NaOMe/MeOH иштирокида ишқорий метанолиз қилиш натижасида эса метил-три-О-метилгаллат (8) (ЮҚХ, R_f 0.75, 8-система) ва диметил-гексаметоксидифенат (9) (ЮҚХ, R_f 0.36, 8-система) ҳосил бўлди.



2-схема. 10-модданинг кимёвий парчаланиш маҳсулотлари

Олинган натижаларни умумлаштириб, уларни адабиёт маълумотларига солиштириш натижасида гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) диэфири **(10)** аввал адабиётларда келтирилмаган янги модда эканлиги аниқланди.

2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза **(13)** (*P. lanceolata L.*)– сариқ рангли аморф кукун, R_f 0,14 (2-система), $[\alpha]^{20}_D$ +35,5^0 (с 0.6; ацетон), УБ-спектр (МеОН, λ_{max}, нм): 217, 285. ИҚ (KBr, ν, см$^{-1}$): 3345-3350 (ОН),

1710-1730 (C=O), 1510-1620 (Ar), 1010-1020 (қанд қисм). ^{1}H ЯМР-спектрда 5,66 м.у. соҳада глюкозанинг H-2 протонига тегишли сигналлар дублет дублет шаклда намоён бўлди (J=4, J=10 Гц), ушбу сигналнинг қуйи соҳа томон силжиши C-2 углерод атомида жойлашган OH-гуруҳнинг галлоилланганлигидан далолат беради. 5,70 м.у. соҳада глюкозанинг H-4 протонига тегишли ютилиш сигналлари триплет (J=10 Гц) шаклда 4,60 м.у. соҳада глюкозанинг H-6 протонига тегишли ютилиш сигналлари дублет дублет шаклда намоён бўлиб (J=7, J=14 Гц), спектр натижалари адабиёт маълумотлари билан солиштирилганда, ушбу углерод атомлари валонеил гуруҳ билан боғланганлигини кўрсатди. Глюкозанинг қолган протонларига хос сигналлар 6,39 (1H, д, J=4 Гц, глюк. H-1), 6,06 (1H, т, J=10 Гц, глюк. H-3), 6,60 м.у. (1H, м, J=7 Гц, глюк. H-5) соҳаларда намоён бўлиб, бу уларда жойлашган OH-гуруҳларнинг галлоилланмаганлигини тасдиқлайди. Спектрда 7,16; 7,17 м.у. даги синглет сигналлар галлоил-гуруҳнинг H-2 ва H-6 протонларига, 7,03; 6,84; 6,54 м.у. соҳадаги синглет шаклида намоён бўлувчи сигналлар эса валонеил гуруҳнинг H-2, H-6', H-6" протонларига тегишли.

Ушбу маълумотларни ^{13}C ЯМР-спектр натижалари ҳам тасдиқлади. Спектрда глюкоза, галлоил- ва валонеил-гуруҳ углерод атомлари учун характерли бўлган типик сигналлар кузатилди (3 -жадвал).

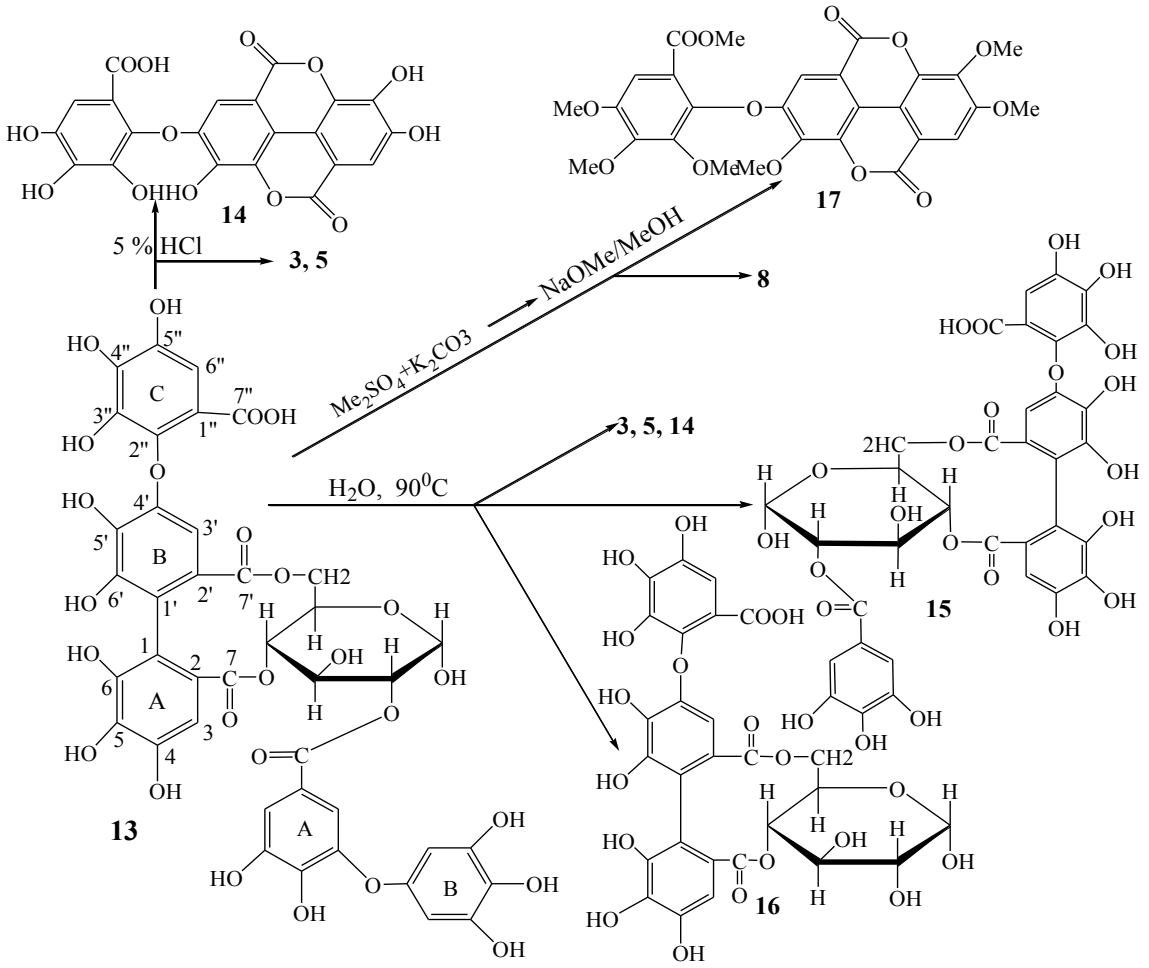
3- жадвал

2-O-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза углерод атомларининг ^{13}C ЯМР спектрдаги (100 МГц, ацетон d_6 ацетон-d_6+D_2O, м.д) сигналлари

Глюкоза		Дигаллоил гуруҳ		Валонеил гуруҳ				
		А ҳалқа	В ҳалқа	А ҳалқа	В ҳалқа		С ҳалқа	
C-1	92,34	124,9	126,0	114,42	C-1'	116,63	C-1"	111,51
C-2	76,77	116,6	111,3	126,56	C-2'	126,06	C-2"	135,50
C-3	76,98	141,6	145,8	106,61	C-3'	102,64	C-3"	140,65
C-4	69,61	141,7	136,9	144,99	C-4'	146,70	C-4"	139,90
C-5	73,37	144,8	145,8	136,13	C-5'	135,36	C-5"	143,04
C-6	63,37	115,1	111,3	144,58	C-6'	145,07	C-6"	110,29
C-7		167,0	164,1	169,57	C-7'	168,33	C-7"	164,14

3-схема бўйича 5% ли HCl иштирокида олиб борилган кислотали гидролиз реакцияси маҳсулотлари гувоҳ моддалар ёрдамида қоғоз хроматографияси усули бўйича текширилганда гидролизат таркибида глюкоза (3), галл кислотаси (5) ва валонеил кислота дилактони (14) борлиги аниқланди. Сув иштирокида 90^0C ҳароратда олиб борилган босқичли гидролиз маҳсулотлари таркибида эса 2-O-галлоил-4,6-валонеил-глюкоза (15), 6-валонеил-глюкоза (16) ҳосил бўлганлиги аниқланди.

Метиллаш ва метанолиз натижасида эса метил-три-O-метилгаллат (8), триметил-окта-O-метилвалонат (ЮҚХ, R_f 0.27, 8-система) (17) ҳосил бўлди.



3-схема. 13-модданинг кимёвий парчаланиш маҳсулотлари

Кимёвий ва спектрал тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш ва адабиёт маълумотлари билан солиштириш натижасида 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза **(13)** адабиётларда келтирилмаган янги бирикма эканлиги маълум бўлди.

«Ажратиб олинган полифенолларнинг биологик фаолликлари» деб номланган учинчи бобда бирикмаларнинг фармако-токсикологик хоссалари ҳамда биологик фаолликлари ҳақида маълумотлар келтирилган. *Plantago major L.* ўсимлигидан ажратиб олинган полифеноллар йиғиндиси шартли равишда Плантагин деб номланди.

Ажратиб олинган моддаларнинг фармако-токсикологик хоссалари ва яллиғланишга қарши фаоллиги Биоорганик кимё институтининг Фармакология лабораторияси ходимлари томонидан текширилди. Тадқиқотлар натижасида Плантагин V синф заҳарсиз моддалар қаторига кириши маълум бўлиб, унинг LD_{50} қиймати оғиз орқали қабул қилинганда сичқонлар учун 8900 мг/кг. Сурункали заҳарлилигини аниқлаш бўйича тадқиқотлар натижасига кўра, Плантагин ўрганилган дозаларда бир неча марта оғиз орқали қабул қилинганда периферик қон миқдорий таркиби ва морфологиясига токсик таъсир кўрсатмади. Плантагин препаратининг мутаген хоссалари соғлом донор периферик қони лимфоцитларида in vitro шароитида ўрганилди. Препарат таъсирида хромосомалардаги микроскопик кузатилган аберрациялар миқдори назоратдаги даражада бўлди ва

хромосомаларга хеч қандай мутаген таъсир кўрсатмади. Шунингдек, препарат эмбриотоксик ва тератоген хоссаларга ҳамда маҳаллий аллергик таъсирга эга эмас.

Специфик фармакология бўйича олиб борилган тадқиқотларда Плантагиннинг яллиғланишга қарши фаоллиги Глицирам билан таққослаб ўрганилди. 25 ва 50 мг/кг дозаларда гистаминли яллиғланиш моделининг дастлабки босқичларида яллиғланишни сўндириш фаоллиги мос равишда 73% ва 92% ни ташкил этди. Глицерам эса 50 мг/кг да- 65%. Каррагенинли яллиғланиш моделида антиэкссудатив фаоллик 25 мг/кг да - 56%, 50 мг/кг да - 44%. Глицирам эса 50 мг/кг да - 50%. Демак, Плантагин самарадорлигига кўра Глицирам дори воситасидан кам эмас.

Молекуляр биофизика лабораториясида *in vitro* шароитида олиб борилган тадқиқотлар натижасида Плантагин антиоксидант ва гипогликемик фаолликларга эга эканлиги маълум бўлди. Плантагин табиий ўсимлик полифеноллари асосида яратилганлиги, юқори антиоксидант фаолликка эгалиги ҳамда ҳар икки тип қандли диабетда қўллаш мумкинлиги билан гликлазид воситасидан ажралиб турди. Бу эса Плантагиннинг антидиабетик восита сифатида қўллаш истиқболларини очиб берди. Олинган натижалар асосида патент расмийлаштирилди ва ЎзР Интеллектуал мулк агентлигига талабнома топширилди.

Биоорганик кимё институти ҳужайра биофизикаси лабораториясида *in vitro* шароитида амалга оширилган тажрибаларда *Plantago major* L. ўсимлик экстрактининг флавоноидли (кверцетин, лютеолин, кемпферол) фракцияси (0,01–0,05 мг/мл) каламуш юраги папилляр мускули препаратининг изометрик қисқариш кучига мусбат инотроп ва аконитин ёрдамида чақирилган аритмия шароитида сезиларли даражада антиаритмик таъсир кўрсатиши, шунингдек аорта силлиқ мускул препаратида сезиларли даражада релаксант таъсирга эгалиги аниқланган. *Plantago major L.* ўсимлик экстрактининг флавоноидли (кверцетин, лютеолин, кемпферол) фракциясининг инотроп, антиаритмик ва релаксант таъсири Ca^{2+}-канали фаоллигини модуляциялаши билан боғлиқлиги таҳмин қилинган ва комплекс кардиопротектор сифатида терапевтик мақсадларда фойдаланиш истиқболи юқори ҳисобланиши асосланган.

«Полифенолларни ажратиб олишда қўлланилган шароит ва услублар» деб номланган тўртинчи бобда тадқиқот объекти ва усуллари, полифеноллар йиғиндисини ажратиб олиш, уларни индивидуал бирикмаларга бўлиш, бирикмаларнинг кислотали, ишқорий парчаланиш реакцияларини ўтказиш шароитлари, полифеноллар йиғиндиси ва реакция маҳсулотларини алоҳида бирикмаларга ажратиш, идентификация қилишда қўлланилган колонкали, қоғозли, юпқа қатламли хроматография усуллари ҳамда уларда қўлланилган эритувчилар системалари тўғрисида батафсил маълумотлар берилган. Шунингдек, ушбу бобда ўсимлик хом ашёсидан полифеноллар йиғиндисини ажратиб олишнинг мақбул усуллари, экстракция жараёнига таъсир этувчи омиллар келтирилган бўлиб,

изланишлар натижасида *Plantago major* L. ўсимлигидан Плантагин субстанциясини ажратиб олиш учун Лаборатория регламенти расмийлаштирилган.

ХУЛОСА

1. *Plantago major L.* ўсимлигининг таннинлари илк бор ўрганилди. Ўсимлик таркибидан галл кислотаси, рутин, лютеолин, изорамнетин, гиперозид, кверцетин билан биргаликда таннинлар синфига кирувчи-1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, 1,2,3-три-О-галлоил-β-D-глюкопираноза,1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, гексагидроксидифеноил-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид) диэфири, гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) диэфири ажратиб олинди ва биологик фаолликларини аниқлашга тавсия этилди.

2. *P. lanceolata L.* ўсимлиги таркибидан галл кислотаси, кверцетин-3-рутинозид, кверцетин-3-О-β-D-галактопиранозид, кемпферол, кверцетин, рамнетин каби маълум полифеноллар қаторида гидролизланувчи таннинлар синфига таалуқли 3-О-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-D-глюкопираноза, 2,3-ди-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, 1,2,3-три-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкозалар ажратиб олинди ва улардан айримларининг фармакологик хоссаларини аниқлашга тавсия этилди.

3. Кимёвий реакция (кислотали ва сув иштирокидаги босқичли гидролиз) натижалари ва физикавий (УБ-, ИҚ-, ^{1}Н, ^{13}С ЯМР-спектроскопия) усуллар маълумотлари асосида гексагидроксидифеноил-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид) диэфири, гексагидроксиди-феноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) диэфири (*Plantago major L.*) ва 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза (*P. lanceolata L.*) адабиётларда маълум бўлмаган янги гидролизланувчи таннинлар эканлиги аниқланди.

4. *Plantago major L.* ўсимлигидан полифеноллар йиғиндиси ажратиб олишнинг оптимал усули яратилди. Олинган натижалар асосида ўсимлик хом ашёсидан Плантагин субстанциясини ажратиб олишга лаборатория регламенти расмийлаштирилди.

5. Фармако-токсикологик тадқиқотлар натижасига кўра Плантагин кам заҳарли моддаларнинг V синфига кириб, у ҳеч қандай аллергик, эмбриотоксик, тератоген, мутаген хоссалар намоён қилмайди.

6. Олиб борилган тадқиқотларда Плантагиннинг яллиғланишга қарши фаолликка эгалиги аниқланиб, антиэкссудатив таъсирига кўра Глицирам дори воситасидан кам эмаслиги маълум бўлди. Бу келажакда Плантагиндан яллиғланишга қарши самарали дори воситаси сифатида фойдаланиш имконини беради.

7. Плантагин антиоксидант ва гипогликемик фаолликларга эга ва диабетга қарши дори воситаси сифатида тавсия этилди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА, ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

МАХМУДОВ РУСТАМЖОН РАСУЛЖОНОВИЧ

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ *PLANTAGO MAJOR L.* И *PLANTAGO LANCEOLATA L.* И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

02.00.10 - Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ

Ташкент - 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2017.1.PhD/K8
Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biohcem.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www .ziyonet.uz).

Научный руководитель	**Абдулладжанова Нодира Гуламжановна** доктор химических наук
Официальные оппоненты	**Гафуров Махмуджон Бакиевич** доктор химических наук
	Рахманбердиева Раъно Каримовна доктор химических наук
Ведущая организация	**Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт**

Защита диссертации состоится «____» _____ 2018 г. в ___:_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. K/B/T. 37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83, Тел. 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер №_____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2018 года.

(реестр протокола рассылки ___ от _____ 2018 года).

Ш.И.Салихов
Председатель Научного Совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

М.И.Асраров
Ученый секретарь Научного Совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

А.А.Ахунов
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире изо дня в день возрастает потребность в лекарственных средствах на основе лекарственных растений. В настоящее время на мировых фармацевтических рынках объем такого вида лекарственных средств составляет 40-50 %[1]. Многие фитопрепараты, в отличие от синтетических, характеризуются возможностью длительного применения, проявляя широкий спектр действия на организм человека. С повышением требований к фитопрепаратам появляется возможность расширения ассортимента лекарственного растительного сырья, внедрение в медицинскую практику малоизученных видов растений, создание на их основе лекарственных средств.

В мировом масштабе в различных направлениях, таких как фармацевтика, медицина и других областях, уделяется большое внимание как поиску богатого растительного сырья, так и исследованию их химического состава. В частности, лекарственные средства, обладающие эффективным действием на основе углеводов, иридоидных гликозидов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот и относящихся к другим классам соединений, выделенных из растений сем. *Plantaginaceae*, широко применяются в медицинской практике. Выполнение работ по изучению химического состава растений, входящих в вид *Plantago*, выделению флавоноидов и гидролизуемых таннинов, исследованию химического строения и биологической активности является актуальной задачей.

В нашей стране были предприняты широкомасштабные меры по созданию импортозаменяющих, эффективных лекарственных средств на основе растительного сырья, обеспечению населения лекарственными средствами, и получены конкретные результаты. В частности, в медицинскую практику внедрены такие природные лекарственные средства, как «Рагосин», «Мегосин», «Гозалидон», «Рутан». В данных препаратах основными действующими веществами являются полифенольные соединения, которые характеризуются антиоксидантными, антибактериальными, противовирусными и фунгицидными и др. свойствами. Отмечены конкретные задачи по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми высококачественными лекарствами и медицинскими изделиями, препятствованию безосновательного роста цен на лекарственные препараты, предусмотренные в 4 направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан. Для решения этих задач особое значение имеет выделение биологически активных веществ из растений, определение их строения, биологической активности и ускорить работы по направлению получения на основе лекарственных

[1] http://mail.narodnoeslovo.uz/index.php/homepage/tibbijot/item/1598-фармацевтика-соҳасида-истиқболли-лойиҳалар-дори-дармон-таъминоти-барқарорлигининг-муҳим-шартидир/

препаратов, создание новых перспективных лекарственных средств из местного сырья. Данное диссертационное исследование в определенной степени послужит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 16 сентября 2016 г. № ПП-2595 «О Программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности республики на 2016-2020 годы», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Научные исследования по выделению таннинов, флавоноидов из растений рода *Plantaginaceae,* изучению их химической структуры, установлению биологической активности осуществляются рядом ведущих ученых. I.D.Karagöz, M.E.Kalender и сотр. изучена противоопухолевая активность в условиях *in vivo* (2007), L.C.Chiang, M.Y.Chang, C.C.Lin - противовирусная и иммуномодулирующая активности в условиях *in vitro* (2003), T.M.Nyunt, K.K.Lwin - антигипертензивная активность (2007). G.R.Jurisic, J.Vukovic и сотр. проанализирован количественный состав полифенолов растения *Plantago major L.* (2005). S.A.Kawashty, M.F.Abdalla, N.A.M.Saleh определен состав флавоноидов растения (1994), M.Zubair и сотр. определен состав фенольных соединений, а также установлена их антиоксидантная, противовирусная активности (2010).

В нашей республике в данном направлении при проведении эффективных научно-исследовательских работ, учеными Института биоорганической химии А.И.Исмаиловым, Н.О. Барам и Х.Л. Зияевым из коры корня хлопчатника был выделен госсипол и созданы на основе его производных препараты против различных вирусных заболеваний, такие как «Мегосин», «Гозалидон», «Рагосин», которые внедрены в медицинскую практику. В определении химического строения катехинов и проантоцианидинов большой вклад внесли д.х.н. А.К.Каримджанов, к.х.н. Ш.Ю. Исламбеков, д.х.н., проф. З.А. Кулиев. Акад. Ш.И.Салиховым, проф. С.М. Мавляновым и их учениками на основе глубоких исследований химического состава и биологической активности полифенолов растений рода *Annacardeaceae, Geraniaceae, Malvaceae, Punicaceae* и *Euphorbiaceae,* произрастающих в Центральной Азии, созданы противовирусные (грипп, ВИЧ-1) лекарственные средства.

Основная часть проводимых в мире исследований направлена на определение взаимосвязи между химическим строением и биологической активностью полифенолов, установлению антиоксидантной и противовирусной активности, а также раскрытию механизма их действия.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательской организации, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ: МР-41 «Механизмы ингибирования вирусной репликации полифенолами растений» Узбекско-Российского проекта (2008-2010), ФА-А 11-Т 061 «Разработка лекарственных препаратов противовирусного действия на основе полифенолов растительного сырья» (2015-1017).

Целью исследования является определение фенольных соединений растений *Plantago major L.* и *P.lanceolata L.* и их биологической активности.

Задачи исследования:

выделение суммы полифенолов из надземной части растений *Plantago major L.*;

выделение суммы полифенолов из надземной части растений *P. lanceolata L.*;

разделение суммы полифенолов на отдельные соединения;

установление строения выделенных соединений с помощью физико-химических методов;

установление биологической активности выделенных соединений;

разработка лабораторного регламента выделения субстанции Плантагин.

Объектом исследования являются растения *Plantago major L.* и *P. lanceolata L.* из сем. Plantaginaceae, полифенольные соединения, модели воспаления и сахарного диабета.

Предметом исследования являются гидролизуемые таннины, флавоноиды, выделенные из растений сем. *Plantaginaceae*, установление их химического строения, а также биологической активности.

Методы исследования. При выполнении работы использовались химические (кислотный и ступенчатый гидролиз), физико-химические (УФ-, ИК-, ^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопия) и аналитические (тонкослойная и бумажная хроматография, спектрофотометрический, фотоколориметический) методы, методы фармакотоксикологических иследований в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Научная новизна работы заключается в следующем:

выделены более 20 соединений, в том числе 7 флавоноидов, 9 фенолокислот и 8 гидролизуемых таннинов из растений рода *P. major L., P. lanceolata L.*;

выделены 2 новых гидролизуемых таннина из растения *P. major L.* - диэфир (гексагидроксидифеноил-1-(О-2-О-галлоил-β-D- глюко - пиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид) и диэфир гексагидроксиди-феноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) и доказано их химическое строение;

определено химическое строение одного нового танина 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза из растения *P. lanceolata L.*;

доказано, что выделенные вещества обладают противовоспалительной и гипогликемической активностями.

Практические результаты исследований. Определена противовоспалительная активность лекарственного средства «Плантагин», выделенного из растения *P. major L.,* а также антиэкссудативная активность который по сравнению с контролем составила 70 %.

Доказано, что лекарственное средство «Плантагин» обладает гипогликемическим действием. На основе полученных результатов подана заявка на патентование «Антидиабетическое средство» (JAP 2016 0404., 29.09.2016).

Выделенные биологически активные вещества будут служить основой для создания антидиабетических и противовоспалительных препаратов.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования обосновывается использованием современных методов анализа строения выделенных веществ, их биологической активности, обсуждением результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикациями в отечественных и зарубежных научных журналах, признанных Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что изучены 2 вида полифенолов растений сем. *Plantaginaceae,* произрастающих в Узбекистане, из них выделены соединения, относящиеся к классу флавоноидов, таннинов и фенолоксикислот. Доказаны физико-химические свойства и строение 3 новых гидролизуемых таннинов. Полученные результаты по выделению фенольных соединений и методы определения их строения могут быть использованы в качестве методических пособий для новых исследований в области химии природных соединений.

Практическая значимость работы заключается в том, что проведены фармакотоксикологические исследования лекарственного средства Плантагин, выделенного из объекта исследования. В результате установлено, что средство относится к V классу малотоксичных соединений, LD_{50} составляет 8900 мг/кг. Лекарственное средство «Плантагин», обладая гипогликемическим и антиэкссудативным свойствами, дает возможность создания на его основе новых эффективных противовоспалительных и антидиабетических лекарственных средств.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по исследованию фенольных соединений растений *Plantago major l.* и *P. lanceolata l.* и их биологической активности:

использованы в зарубежных журналах с высоким импакт-фактором для идентификации химического состава растений, а также определения химического строения (BioMed Research International, 2015, V. 2015, ResearchGate, IF 2.17; Brazilian Journal of Botany, 2017, V. 40, ResearchGate,

IF 0.79; Annals of Warsaw University of Life Sciences-SGGW Land Reclamation, 2015, №36, ResearchGate, IF 0.58 и другие). Использование научных результатов позволило охарактеризовать химический состав и биологическую активность растений;

в рамках проекта ФА–А11–Т057 «Создание центра высокоэффективного скрининга биологически активных соединений природного и синтетического происхождения» исследована антигипоксическая активность фенольных соединений, выделенных из растений, в условиях *in vitro* (справка ФТА-02-11/1210 Агентства науки и технологии от 29 ноября 2017 г.). В результате разработана тест-система, которая идентифицирует и описывает агенты с потенциальной фармакологической активностью;

полученные результаты по исследованию химического строения полифенольных соединений, выделенных из растений признана и использована в определении структуры полифенольных соединений в Синьцзянском техническом институте физики и химии АН КНР (справка от 25 июня 2018 года Xinjing Engineering Center for Ethnomedicice of Xinjing Technical Institute of Physics and Chemistry of CAS). В результате это дало возможность определить физико-химические параметры полифенольных соединений и их структуру.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования были обсуждены на 2 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано всего 24 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, в рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенных научных исследований, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, сформулированы цель и задачи, выявлены объект и предмет исследования, изложены научная новизна и практические результаты, обоснована достоверность полученных результатов, раскрываются теоретическая и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Общие понятия о фенольных соединениях, классификация, строение, биологическая активность»**

приведены общие сведения о фенольных соединениях и их классификации. Подробно освещены свойства и характеристика флавоноидов и таннинов, являющихся основными представителями фенольных соединений, галло-, эллаго-таннинов и конденсированных таннинов, источников их выделения и конформационных состояниях, химические и физические методы определения их структуры, изучены материалы мировой литературы по их биологической активности. Также кратко изложены сведения о растениях, входящих в сем. *Plantaginaceae* и их химический состав.

Во второй главе диссертации **«Полифенолы растений *Plantago major L., P. lanceolata L.*»** обсуждаются результаты проведенной работы. В целях поиска богатых полифенолами перспективных растительных источников, исследованы состав надземной части растения *Plantago major L.* (подорожник большой, лекарственный подорожник) и *P. lanceolata L.* (подорожник ланцетный), собранных и высушенных в период их цветения.

Сырье *P. major L.* и *P. lanceolata L.* с целью очищения от веществ, обладающих липофильной природой, проэкстрагировали хлороформом. Затем сырье, высушив при комнатной температуре до исчезновения запаха растворителя, трижды подвергли экстракции 70%-ным водным ацетоном. Объединив полученные экстракты, сгустили при помощи роторного испарителя, водный концентрат многократно обработали этилацетатом. Затем этилацетатую фракцию сгустили в роторном испарителе, высушили безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4) и полифенолов осадили гексаном. Осадок высушили в вакуумно-сушильном шкафу. Выход суммы полифенолов из растения *P. major L.* составил - *4.6 %,* а из *P. lanceolata L.* - 5,7 % от воздушно-сухой массы сырья.

При исследовании суммы полифенолов с использованием метода бумажной хроматографии в системе растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода 4:1:5 (система 1), н-бутанол-уксусная кислота-вода 10:3:7 (система 2), н-бутанол-уксусная кислота-вода 4:1:2 (система 3), 15%-ный раствор уксусной кислоты (система 4) выяснилось наличие в составе растения *P. major L.* **11**, а в составе растения *P. lanceolata L.* - **10** соединений фенольной природы.

Для разделения суммы полифенолов на отдельные соединения, использовали колонку, заполненную гольевым порошком, промывали системой растворителей: диэтиловым эфиром, водой и 60%-ным водным раствором ацетона, получили три фракции.

С использованием бумажной хроматографии выявлено наличие в составе эфирной фракции обоих растений вещества с R_f 0.51, 0.72 (системы 1 и 2). Отогнав эфирную фракцию под вакуумом, сухой остаток растворили в небольшом количестве теплой воды. В результате выпало в осадок белое кристаллическое вещества с температурой плавления 239^0С. Это вещество идентифицировали с галловой кислотой. В результате качественных реакций (пары аммиака, раствор натрия карбоната) выявлено наличие в составе водных фракций соединений, относящихся к классу флавонолов.

Двухмерной бумажной хроматографией (системы 2 и 4) выявлено наличие в составе растений *P. major L.* и *P. lanceolata L.* соединений, относящихся к классу флавоноидов. В составе 60% ной водно-ацетоновой фракции растения *P. major L. (*системы 1 и 2*)* обнаружили **5**, а в растении *P. lanceolata L.* **4** соединения, относящихся к таннинам.

Идентификация известных флавоноидов и танинов, выделенных из растений P. major L. и *P. lanceolata L.*

Идентификация известных полифенолов осуществлена на основании результатов химических превращений, изучения физико-химических данных, сравнения полученных результатов с литературными данными и непосредственным сравнением со стандартными образцами.

После рехроматографирования веществ из водных фракций, полученных из обоих растений в системе растворителей хлороформ-метанол (9:1; 8:2) на полиамидной колонке, выделен ряд индивидуальных соединений. В результате выделены и идентифицированы 7 флавоноидов, которые являются кверцетин-3-рутинозидом (*P. major L.* и *P. lanceolata L.)*, 5,7,3',4'-тетрагидрокси-флавоном (*P. major L.)*, изорамнетином **(***P. major L*), кверцетин-3-О-β-D-галактопиранозидом (*P. major L., P. lanceolata L*), 3,5,7,3'4'-пентаоксифлавоном **(***P. major L., P. lanceolata L.*), 3,5,7,4'-тетраоксифлавоном (*P. lanceolata L.*), рамнетином ***(****P. lanceolata L.*).

После повторной хроматографии третьей фракции в системе растворителей диэтиловый эфир-этилатцетат (с элюентно возрастающей концентрацией этилатцетата) на силикагелевой колонке, выделены ряд фракций. Эти фракции контролировали методом ТСХ, одинаковые фракции объединили. В результате получили пять фракций, содержащие в своем составе индивидуальные вещества. Посредством физико-химических методов установили их строение.

1,2,3,4,6-Пента-О-галлоил-β-D-глюкоза (выделен из *P. major L.*) - коричневый, аморфный порошок, R_f 0.68 (2-система), т.пл. 278-280^{0}С (с разложением). В составе продуктов гидролиза с использованием 5%-ной HCl обнаружены глюкоза [R_f 0.35 (система 5- н-бутанол-пиридин-вода 6:4:3), R_f 0.21 (система 6- метилэтилкетон: уксусная кислота: метанол 55:5:2), проявитель 1 (реактив анилина фталата), ТСХ] и галловая кислота (R_f 0.51, система 1). При количественном анализе продуктов гидролиза (количество глюкозы контролировалось ферроцианидом, а галловой кислоты - методом фотоколориметрии), выявлено образование глюкозы и галловой кислоты в соотношении 1:5. Сравнив полученные результаты с данными, приведенными в литературе, это вещество идентифицировали с 1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкозой.

1,2,3-Три-О-галлоил-β-D-глюкоза (выделен из *P. major L.* и *P. lanceolata L.*) - коричневый, аморфный порошок, R_f 0.36 (система 2), т.пл. 267-269 ^{0}С (с расщеплением), $[\alpha]^{20}_D$-70.6^0 (с 0.1; ацетон). УФ-(МеОН, λ_{max}, нм): 218, 279. В результате кислотного гидролиза с помощью 5% HCl образовались

глюкоза и галловая кислота в соотношении 1:3. На основе полученных результатов и литературных сведений, это вещество идентифицировали с 1,2,3-три-О-галлоил-β-D-глюкозой.

1,3,4,6-Тетра-О-галлоил-β-D-глюкоза (выделен из *P. major L.*)- коричневый, аморфный порошок, Rf 0.31 (система 2), Т.пл. 273-275^{0}С (с разложением), $[\alpha]^{20}_D$ -57.30 (с 0.2; EtOH). В составе продуктов гидролиза проведенного с помощью 5%-ной HCl, образовались глюкоза и галловая кислота в соотношении 1:4. При сравнении результатов химических и спектральных исследований с данными, приведенными в литературе, стало известно, что это вещество является 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкозой.

3-О-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-D-глюкоза (выделен из *P. lanceolata L.*) - белый аморфный порошок, R_f 0.68 (2-система), $[\alpha]^{20}_D$+40^0 (с 0.9; ацетон), УФ-спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 220, 285. В составе продуктов кислотного гидролиза определили наличие глюкозы, галловой кислоты и эллаговой кислоты (R_f 0.20, 0.01; 2, 7 системы (2%-ный водный раствор уксусной кислоты)). Сопоставив полученные результаты с литературными, это вещество идентифицировали с 3-О-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-D-глюкозой.

2,3-Ди-О-галлоил-β-D-глюкоза (выделен из *P. lanceolata L.*) – темно коричневый аморфный порошок, Rf 0.25 (2-система), $[\alpha]^{20}$D -70 (с 0.5; EtOH). В результате гидролиза образовались глюкоза и галловая кислота в соотношении 1:2. Сопоставив полученные результаты с литературными данными, это вещество идентифицировали с 2,3-ди-О-галлоил-β-D-глюкозой.

Новые соединения растений *P. major L.* и *P. lanceolata L.*

*Диэфир гексагидроксидифеноила-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид) (**1**)*- выделен из *P. major L.*, аморфный порошок белого цвета, $[\alpha]^{20}_D$ -46^0 (с 0.5; EtOH), R_f 0.22 (2-система), УФ-спектр (EtOH λ_{max}, нм): 225, 283. ИК (KBr, ν, см$^{-1}$)-спектр: 3345-3350 (OH), 1710-1730 (C=O), 1510-1620 (Ar), 1010-1020 (сахарная часть).

Химическое строение диэфира установлено по данным спектров ^{1}H, ^{13}C ЯМР. В спектре ^{1}H ЯМР проявляется сигнал аномерного протона H-1 ксилозы в области 4,24 м.д. (J=7,7 Гц) в виде дублета, отсюда можно сделать вывод о β-конфигурации этого аномерного центра. Сильное смещение в слабое поле сигнала аномерного протона свидетельствует об ацилировании ОН группы расположенного в атоме С-1 ксилозы. Сигналы, свойственные остальным протонам ксилозы и проявляющиеся при 3,03 (1H, м, J=9,3 Гц, H-2), 3,11 (1H, м, J= 6,2 Гц, H-3), 3,26 (1H, м, J=9,3 Гц, H-4), 3,63 м.д. (1H, м, J=8,5 Гц, H-5) указывают на то, что ОН-группы, расположенные в соответствующих положениях, не галлоированы.

В спектре более слабом поле наблюдается сигнал, характерный для H-1 протона глюкозы, в виде дублета при 6,01 м.д. (J=8 Гц). Это подтверждает, что аномерный центр имеет β-конфигурацию. Смещение сигнала H-2

протона глюкозы в слабое поле (δ 4,01 м.д.) указывает на галлоирование ОН-группы в атоме углерода С-2. При этом сигналы остальных протонов глюкозы не изменяются и проявляются при 4,60 (1Н, т, J=8 Гц, Н-3), 4,43 (1Н, т, J=8 Гц, Н-4), 4,64 (1Н, м, J=12 Гц, Н-5), 4,20 м.д. (2Н, д, J=12 Гц, Н-6). Кроме того, в спектре слабом поле наблюдаются сигналы характерные для протонов Н-3 и Н-6 галлоильной группы при 7,08; 7,12 м.д. в виде синглета. При 6,62; 6,63 м.д. проявляются сигналы протонов Н-3, Н-3` гексагидроксидифеноильной группы, в виде синглета.

Эти изложенные подтверждаются данными ^{13}C ЯМР. В условиях полного подавления спин-спинового взаимодействия с протонами, обнаруживаются типичные сигналы, характерные для углеродных атомов ксилозы, глюкозы, галловой и эллаговой кислот (табл.1).

Интенсивные сигналы при 94,9 и 91,3 м.д. относятся к атомам углерода С-1 сахарной части соединения. Это указывает на то, что в составе эллаготаннина присутствуют два сахарных остатка, при которых аномерные центры имеют β-конфигурацию. При 114,6 и 114,4 м.д. наблюдались сигналы атомов углерода С-1, С-1` расположенных в кольцах А и В гексагидроксидифеноильной группы. Сигналы углеродных атомов С-7, содержащих карбонильные группы, проявляются при 166,4-168,7 м.д. Интенсивные сигналы при 110,0 м.д. относятся к атомам углерода С-2 и С-6 галлоильной группы. Сигналы углеродных атомов С-3 и С-5 совпадают и дают относительно интенсивные сигналы при 145,0 м.д. Углеродный атом С-4 этого остатка экранируется, в результате диамагнитного сдвига резонирует при 139,1 м.д.

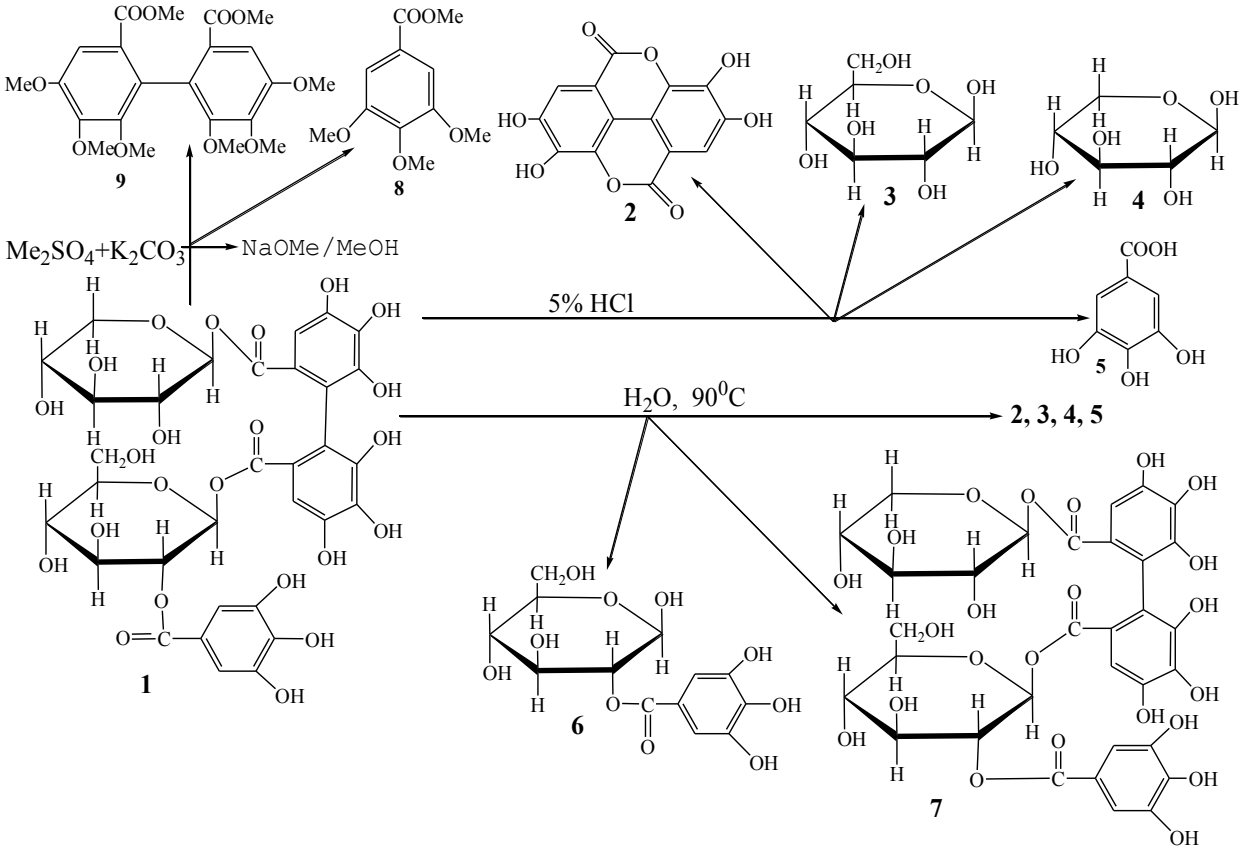
Таблица 1

Химические сдвиги (δ, 100 МГц, ацетон–d_6+D_2O, м.д.) сигналов углеродных атомов в спектре ^{13}C ЯМР диэфира гексагидрокси-дифеноила-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюко-пиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид)

Гексагидроксидифеноил. группа				Ксилоза		Глюкоза	Галлоил.гр
кольцо А		кольцо В					
С-1	114,6	С-1'	114,4	С-1	94,9	91,3	120,5
С-2	126,8	С-2'	126,5	С-2	70,07	71,05	110,0
С-3	109,8	С-3'	107,5	С-3	68,6	75,0	145,0
С-4	145,8	С-4'	145,8	С-4	75,3	70,6	139,1
С-5	136,1	С-5'	136,1	С-5	68,1	73,0	145,0
С-6	144,2	С-6'	144,2	С-6		63,1	110,0
С-7	166,4	С-7'	168,7	С-7			165,7

Для определения состава и установления структуры эллаготаннина **1**, его подвергли ряду химических превращений согласно схеме 1. При исследовании методом БХ продуктов кислотного гидролиза (в присутствии веществ-свидетелей), обнаружены эллаговая кислота (2) (R_f 0.20, система 2), глюкоза (3) (R_f 0.35, система 5), ксилоза (4) (R_f 0.41, система 5), галловая кислота (5) (R_f 0.51, система 1). В продуктах частичного гидролиза (вода,

90^0C) образуются эллаговая кислота (2), 2-О-галлоил-глюкоза (6), глюкоза (3), ксилоза (4), галловая кислота (5) и диэфир гексагидроксидифеноила-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид) (7). Метилирование вещества с диметилсульфатом и безводным K_2CO_3 приводит к образованию перметилата, после щелочного гидролиза метанольным раствором метоксида натрия образовались метил-три-О-метилгаллат (8) (ТСХ, R_f 0.75, система растворителей-8: бензол-ацетон 4:1) и диметил-гексаметоксидифенат (9) (ТСХ, R_f 0.36, система-8).



1-схема. Продукты химического разложения эллаготаннина 1

Анализом химических продуктов и спектральных данных установлено, что это вещество является новым, не приведенным ранее в литературе соединением.

Диэфир гексагидроксидифеноила-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) ***(10)*****-** выделен из *P. major L.*, белый аморфный порошок, Rf 0.14 (система 1), т.пл. 310-312^{0}C (с разложением), $[\alpha]^{20}_D$+5.70 (с 0.2; EtOH). УФ- спектр (EtOH λ_{max}, нм): 218, 300. В ИК-спектре (KBr, ν, $см^{-1}$) имеются полосы поглощения в области 3345-3350 (ОН), 1710-1730 (-СОО-), 1510-1620 (аром. кольцо), 1010-1020 (сахарная часть).

Аналогичная картина, как в веществе **(1)** наблюдалась в спектрах ^{1}H, ^{13}C ЯМР этого диэфира. По данным ^{1}H ЯМР-спектра при 5,14 м.д. проявляется сигнал в виде дублета, характерный для аномерного протона Н-1 глюкозы, который показывает β-конфигурацию аномерного центра. Смещение этого сигнала в сторону слабого поля (J=6 Гц) свидетельствует об ацилировании ОН-группы, расположенной в атоме углерода С-1 глюкозы.

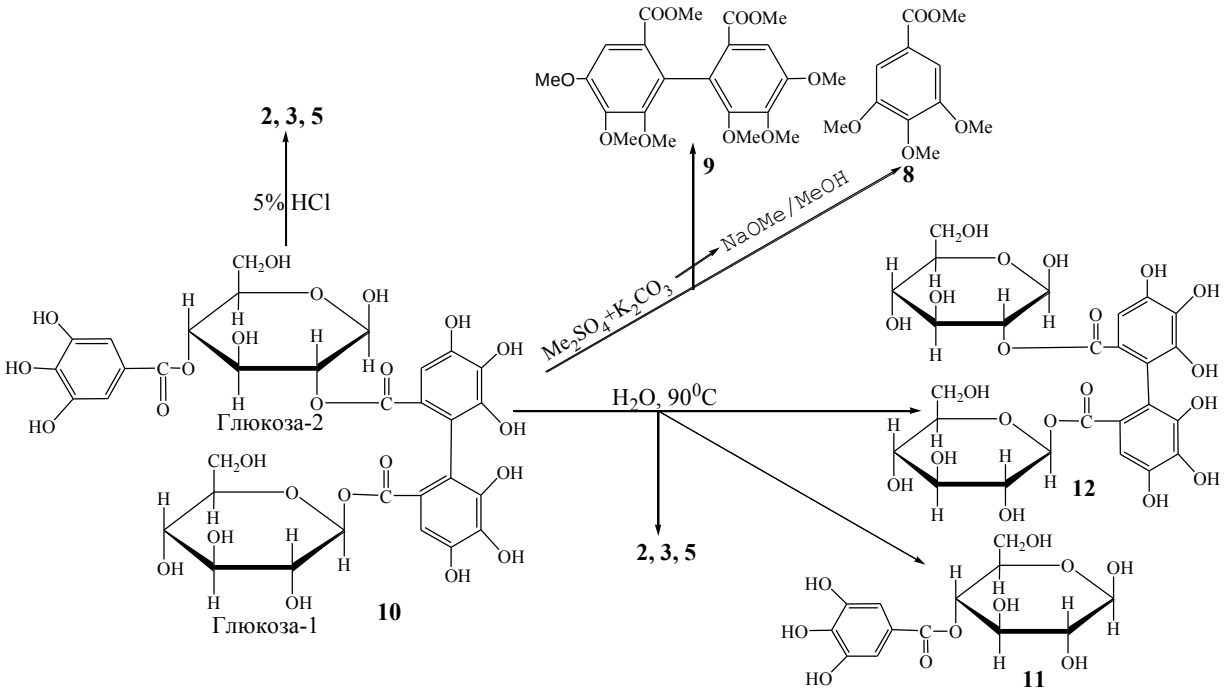
Смещение сигнала Н-4 глюкозы (J =4 Гц) в слабое поле и появление при 5,49 м.д. в виде мультиплета указывает на то, что в атоме углерода С-4 ОН-группа галлоирована. Резонансные сигналы при 5,07 м.д. (1Н, д, J=4 Гц), 5,57 м.д. (1Н, м, J=4 Гц), 4,89 м.д. (1Н, м, J=11 Гц), 3,80; 3,87 м.д. (2Н, дд, J=8, 12 Гц) характерны для протонов глюкозы Н-2, Н-3, Н-5 и Н-6, соответственно. В ^{1}Н ЯМР- спектре в слабом поле наблюдаются сигналы характерные для Н-2 и Н-6 протонов галлоильной группы при 7,07; 7,10 м.д., а сигналы Н-3, Н-3' протонов гексагидроксидифеноильной группы обнаруживаются при 6,46; 6,64 м.д. в виде синглета.

Эти данные подтверждаются данными ^{13}С ЯМР-спектра **10**. В спектре обнаруживаются типичные сигналы, характерные для атомов углерода глюкозы, галлоильной- и гексагидроксидифеноильной-групп (табл.2).

Таблица 2

Химические сдвиги (δ, 100 МГц, ацетон-d_6 +D_2O, м.д.) сигналов углеродных атомов в спектре ^{13}С ЯМР диэфира гексагидроксидифеноила-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид)

Гексагидроксидифеноил. группа				Глюкоза-1		Глюкоза-2	Галлоил.гр.
кольцо А		кольцо В					
С-1	114,5	С-1'	114,3	С-1	92,0	92,3	119,9
С-2	126,3	С-2'	126,0	С-2	77,4	75,4	109,9
С-3	107,2	С-3'	107,1	С-3	76,98	78,07	145,8
С-4	145,0	С-4'	145,7	С-4	67,9	66,8	139,7
С-5	145,9	С-5'	145,8	С-5	74,1	73,9	145,8
С-6	145,0	С-6'	144,9	С-6	62,7	63,5	110,1
С-7	168,9	С-7'	168,5	С-7			166,3



2-схема. Продукты химического разложения диэфира 10

Для определения мономерного состава и установления химического строения диэфира **10** проводились ряд химических превращений согласно схеме 2. В продуктах кислотного гидролиза обнаружены глюкоза (3), галловая (5) и эллаговая кислоты (2), а при ступенчатом гидролизе получен 4-О-галлоил-глюкоза (11), глюкоза (3), галловая (5) и эллаговая кислоты (2) и диэфир гексагидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-β-D-глюкопиранозид) (12).

Метилирование вещества с диметилсульфатом и безводным K_2CO_3 приводит к образованию перметилата, после щелочного гидролиза метанольным раствором метоксида натрия образовались метил-три-О-метилгаллат (8) (ТСХ, R_f 0.75, система растворителей-8) и диметил-гексаметоксидифенат (9) (ТСХ, R_f 0.36, система-8).

На основании химических и спектральных данных установлено, что диэфир гексагидроксидифеноила-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозида) является ранее не описанным в литературе веществом.

2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза ***(13)***-выделена из *P. lanceolata L.*, аморфный порошок желтого цвета, R_f 0.14 (система 2), $[\alpha]^{20}_D$ $+35.5^0$ (с 0.6; ацетон), УФ-спектр (МеОН, λ_{max}, нм): 217, 285. ИК-спектр (KBr, ν, $см^{-1}$): 3345-3350 (ОН), 1710-1730 (С=О), 1510-1620 (Ar), 1010-1020 (сахарная часть). В ^{1}Н ЯМР-спектре сигнал протона Н-2 проявляется значительно в слабом поле при 5,66 м.д., в виде дублета (J_1=4, J_2=10 Гц), что указывает на замещение ОН-группы, расположенной в атоме углерода С-2 глюкозы с галлоильной-группой. При 5,70 м.д. наблюдается сигналы протона Н-4 глюкозы в виде триплета (J=10 Гц), а 4,60 м.д. сигналы протонов Н-6 глюкозы в виде дублета (J_1=7, J_2=14 Гц). Сопоставление результатов спектра с литературными данными показало, что эти атомы углерода связаны с валонеильной группой. Сигналы остальных протонов глюкозы наблюдались при 6,39 (1Н, д, J=4 Гц, глюк. Н-1), 6,06 (1Н, т, J=10 Гц, глюк. Н-3), 6,60 м.д. (1Н, м, $w_{1/2}$ J=7 Гц, глюк. Н-5), что подтверждает присутствие свободных ОН-групп в указанных положениях.

Кроме того, в спектре наряду с синглетами при 7,16; 7.17 м.д. ((Н-2 и Н-6 протоны галлоильной группы) резонируют сигналы от протонов Н-2, Н-6`, Н-6" валонеильной группы синглеты при 7,03; 6,84; 6,54 м.д.

Эти сведения подтвердили и результаты ^{13}С ЯМР-спектра, где наблюдались сигналы характерные для атомов углерода глюкозы, галлоильной и валонеильной-группы (табл.3).

Анализ ^{13}С ЯМР-спектров показывает, что в отличие от спектров **(1)** и **(10**), в спектре вещества **(13)** наряду с резонансными сигналами глюкозы, галлоильной группы наблюдаются сигналы, характерные для остатков валониевой кислоты.

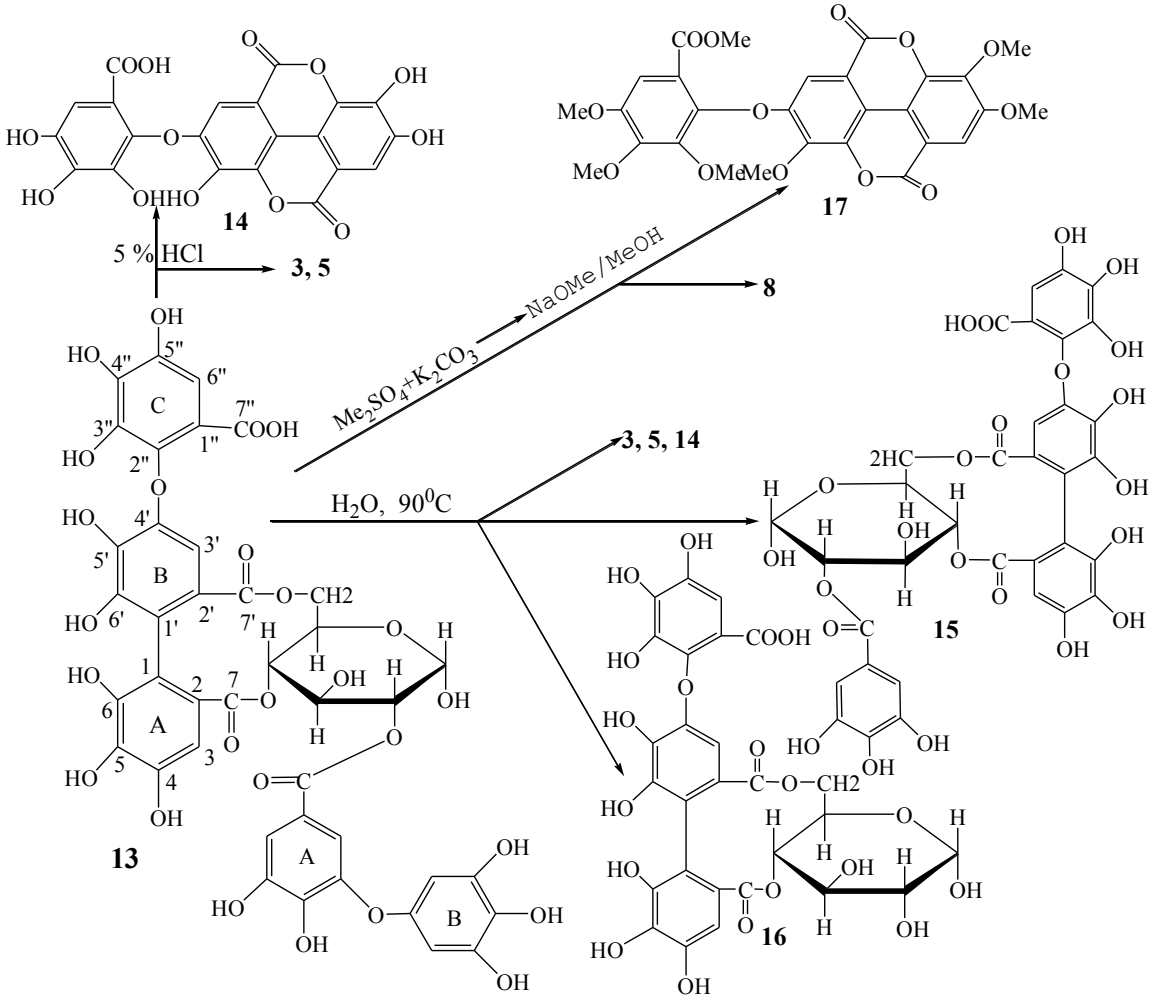
Химические сдвиги углеродных атомов С-1, С-3, С-5 (92,5; 75,2; 73,1 м.д., соответственно) глюкозы подтверждают, что аномерный центр имеет β-конфигурацию. Химические сдвиги атомов С-2, С-4 и С-6 глюкозы при

76,77; 69,61 и 63,37 м.д. соответственно, подтверждают, что в них ОН группы галлоилированы. Аналогичная картина, как в веществах **(1)** и **(10),** наблюдается в значениях сдвигов сигналов углеродных атомов галловой кислоты.

Таблица 3

Химические сдвиги (100 МГц ацетон- d_6 ацетон-d_6 +D_2O, м.д.) сигналов углеродных атомов в спектре ^{13}C ЯМР 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкозы

Глюкоза		Дигаллоил группа		Валонеил группа				
		кольцо А	кольцо В	кольцо А	кольцо В		кольцо С	
С-1	92,34	124,9	126,0	114,42	С-1’	116,63	С-1”	111,51
С-2	76,77	116,6	111,3	126,56	С-2’	126,06	С-2”	135,50
С-3	76,98	141,6	145,8	106,61	С-3’	102,64	С-3”	140,65
С-4	69,61	141,7	136,9	144,99	С-4’	146,70	С-4”	139,90
С-5	73,37	144,8	145,8	136,13	С-5’	135,36	С-5”	143,04
С-6	63,37	115,1	111,3	144,58	С-6’	145,07	С-6”	110,29
С-7		167,0	164,1	169,57	С-7’	168,33	С-7”	164,14



3-схема. Продукты химического разложения эллаготаннина 13

Резонансные сигналы от С-1, С-1` и С-1`` углеродных атомов валониевой кислоты проявляются при 114,42; 116.63 и 111,51 м.д., соответственно. Интенсивные сигналы в области 144-145 м.д. относятся к С-4 и С-6 углеродным атомам валонеильной группы. Химические сдвиги атомов углерода С-3, С-3` и С-3`` проявляются при 106,61; 102,64 и 140,65 м.д., соответственно. Анализ ^{13}C ЯМР-спектров показывает, что значения химических сдвигов валонеильной группы совпадают с литературными данными.

Строение 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкозы также установлено на основании анализа химических превращений по схеме 3. В отличие от других веществ, приведенных выше, в продуктах кислотного гидролиза вещества **(13),** кроме глюкозы (3) и галловой кислоты (5) обнаружены дилактон валониевой кислоты (14). При ступенчатом гидролизе наблюдалось образование 2-О-галлоил-4,6-валонеил-глюкозы (15), 4,6-валонеил-глюкозы (16), а при метилировании образовались метил-три-О-метилгаллат (8) (ТСХ, R_f 0.75, система растворителей-8) триметил-окта-О-метил-валонат (ТСХ, R_f 0.27, система-8) (17).

Таким образом, для нового эллаготаннина установлено строение как 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкозы.

Третья глава диссертации **«Биологическая активность выделенных полифенолов»** посвящена изучению фармако-токсикологических свойств и биологической активности выделенных полифенолов. Сумма полифенолов, выделенная из растения *Plantago major L.* условно назвали Плантагином.

Фармако-токсикологические свойства и противовоспалительная активность выделенных веществ изучены сотрудниками лаборатории Фармакологии института Биоорганической химии АН РУз.

Изучение острой токсичности препарата Плантагин показало, что этот препарат относится к V классу малотоксичных соединений. LD_{50} у мышей при пероральном введении составила 8900 мг/кг. Препарат не обладает кумулятивным действием, при многократном пероральном введении крысам и кроликам не оказывает влияния на поведение и динамику веса животных, не оказывает токсического действия на функцию почек и печени, а также на патоморфологию органов и тканей животных. Не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами. Исследование мутагенной активности препарата Плантагин в различных концентрациях показало, что ни в одной из исследуемых концентраций препарат не индуцировал статистически достоверного увеличения количества аберраций по сравнению с уровнем контрольной культуры. Таким образом, препарат Плантагин не проявлял мутагеннной активности в тесте на индукцию аберраций хромосом в культуре лимфоцитов периферической крови человека in vitro.

Противовоспалительную активность Плантагина изучили по сравнению с Глицирамом. Рузультаты исследования показали, что на модели гистаминного отека исследуемый препарат в дозах 25 и 50 мг/кг активно

влияет на первые этапы индуцированного воспаления, и антиэкссудативный эффект составил 73% и 92%, соответсвенно. Препарат Глицирам в дозе 50 мг/кг - 65%. Выявлено, что Плантагин на каррагениновой модели в дозе 25 мг/кг оказывает антиэкссудативный эффект - 56%, в дозе 50 мг/кг - 44%, а препарат Глицирам в дозе 50 мг/кг – 50%. На основании этого можно сделать вывод, что Плантагин по эффективности не уступает Глицираму.

В результате проведенных испытаний в лаборатории Молекулярной биофизики Института Биоорганической химии АН РУз в условиях *in vitro* стало известно, что Плантагин обладает антиоксидантной и гипогликемической активностью. Выявлено, что по своей активности он превосходит гипогликемический препарат второго поколения – гликлазид. В отличие от него Плантагин может применяться для лечения сахарного диабета I и II типа. По полученным результатам оформлен патент и подана заявка в Агентство интеллектуальной собственности РУз.

В опытах, проведенных в лаборатории Клеточной биофизики института биоорганической химии в условиях *in vitro* выявлено, что фракции с флавоноидами (кверцетин, лютеолин, кемпферол) (0,01–0,05 мг/мл) экстракта растения *Plantago major* L. проявил в заметной степени положительное инотропное действие, а также антиаритмического воздействия на силу изометрического сокращения папиллярной мышцы сердца крысы в условиях аконитин-аритмии. Обоснована предполагаемая связь инотропного, антиаритмического влияния флавоноидной фракции экстракта растения P. *major L.* с модулированной активностью Ca^{2+}–канала и высокая вероятность перспективы использования в качестве комплексного кардиопротектора в терапевтических целях.

В четвертой главе диссертации **«Условия и методики, примененные в выделении полифенолов»** подробно описаны объект и методы исследования, выделение сумм полифенолов, разделение их на индивидуальные компоненты, установление строения соединений с использованием кислотного и ступенчатого гидролиза, бумажной и колоночной хроматографии с применением различных систем растворителей. А также приведены оптимальные методы выделения суммы полифенолов из растительного сырья и факторы, влияющие на процесс экстракции. На основе полученных данных оформлен лабораторный регламент на получение субстанции Плантагин из растения *P. major* L.

ВЫВОДЫ

Основными научными и практическими результатами, полученными при выполнении диссертационной работы, являются:

1. Изучен впервые химический состав таннинов растения *Plantago major L.*. Из надземной части растения наряду с известными фенольными соединениями как галловая кислота, рутин, лютеолин, изорамнетин, гиперозид, кверцетин, выделены вещества, относящиеся к классу таннинов:

1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, 1,2,3-три-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, диэфир гексагидроксидифеноила - 1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид), диэфир гексагидрокси-дифеноила-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) и они рекомендованы для определения их биологической активности.

2. Из надземной части растения *P. lanceolata L.* наряду с известными полифенолами как галловая кислота, кверцетин-3-рутинозид, кверцетин-3-О-β-D-галактопиранозид, кемпферол, кверцетин, рамнетин, впервые выделены гидролизуемые таннины: 3-О-галлоил-4,6-гексагидрокси-дифеноил-β-D-глюкопираноза, 2,3-ди-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, 1,2,3-три-О-галлоил-β-D-глюкопираноза, 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза и некоторые из них рекомендованы для выявления их фармакологических свойств.

3. На основе результатов химических (кислотный и ступенчатый гидролиз) и физических (УФ-, ИК-, ^{1}Н, ^{13}С ЯМР-спектроскопия) методов исследования доказано, что диэфир гексагидроксидифеноила-1-(О-2-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидо)-1-(О-β-D–ксилопиранозид), диэфир гекса-гидроксидифеноил-1-(О-β-D-глюкопиранозидо)-2-(О-4-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид) (*Plantago major L.*) и 2-О-бис-дигаллоил-4,6-валонеил-β-D-глюкоза (*P. lanceolata L.*) являются неописанными в литературе новыми гидролизируемыми таннинами.

4. Разработана оптимальная методика выделения суммы полифенолов из растения *Plantago major L.* На основе полученных результатов разработан лабораторный регламент получения субстанции Плантагина из растительного сырья.

5. Плантагин относится к V классу малотоксичных соединений. Препарат не обладает аллергическими, эмбриотоксическими, тератогенными, мутагенными свойствами.

6. В проведенных испытаниях выяснилось, что Плантагин, обладая противовоспалительной активностью, по антиэкссудативной эффективности не уступает лекарственному препарату Глицирам. В перспективе Плантагин можно использовать в качестве эффективного лекарственного препарата противовоспалительного действия.

7. Плантагин обладает антиоксидантной и гипогликемической активностями и может применяться для лечения сахарного диабета.

SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF THE BIOORGANIC CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

MAKHMUDOV RUSTAMJON RASULJONOVICH

PHENOLIC COMPOUNDS OF PLANTAGO MAJOR L. AND PLANTAGO LANCEOLATA L. AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

02.00.10 –Bioorganic chemistry

DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON CHEMICAL SCIENCES

Tashkent - 2018

The title of dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.1.PhD/K18

The dissertation has been prepared at the Institute of Bioorganic Chemistry.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Counsil (www.biochem.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	**Abdulladjanova Nodira Gulamjanovna** doctor of sciences in chemistry
Official opponents:	**Gafurov Makhmudjan Bakiyevich** doctor of sciences in chemistry
	Rakhmonberdieva Ra'no Karimovna doctor of sciences in chemistry
Leading organisation	**Uzbek Scientific Research Chemical-Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on _____ 2018 year ___ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63)., e-mail: asrarov54@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «___» _____2018.

(protocol at the register No _____ dated____ 2018).

Sh.I.Salikhov
Chairman of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., academician

M.I.Asrarov
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

A.A.Akhunov
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is investigating phenolic compounds of *Plantago major* L. and *P. lanceolata* L. and their biological activities.

The objects of the research work are *Plantago major* L. and *P. lanceolata* L. of Plantaginaceae family, polyphenols, models of inflammation and diabetes.

Scientific novelty of the research work:

more than 20 compounds including 9 flavonoids, 9 phenolic acids and 8 hydrolysable tannins were isolated from *P. major* L., *P. lanceolata* L. plant species;

two new hydrolysable tannins – hexahydroxydiphenoyl-1-(O-2-O-galloyl-β-D-glyucopyranosido) -1- (O-β-D-xylopyranoside); and hexahydroxydiphenoyl-1-(O-β-D-glycopropanosido) -2- (O-4-O-galloyl-β-D-glucopyranoside) were isolated from *P. major* L. plant and their chemical compositions proven;

new tannin – 2-O-bis-digalloyl-4,6-valoneyl-β-D-glucose was isolated from *P. lanceolata* L. plant and its chemical structure was established;

has been proven that isolated compounds have anti-inflammatory and hypoglycemic activities.

Implementation of the research results: on the basis of the researches carried on study of phenolic compounds of *Plantago major* L. and *P. lanceolata* L. plants and their biological activities:

scientific data came out by the obtained structure of phenolic compounds from *Plantago major L.* and *P. lanceolata L.* plants were used for the identification and establishment of the chemical composition of plants in prestigious science journals with Impact Factor (JIF) (BioMed Research International, 2015, V. 2015, ResearchGate, IF 2.17; Brazilian Journal of Botany, 2017, 40, ResearchGate, IF 0.79, Annals of Warsaw, University of Life Sciences - SGGW Land Reclamation, 2015, №36, ResearchGate, IF 0.58, etc.). The application of scientific results allowed interpretation of the chemical composition and biological activity of plants;

the phenolic compounds isolated from aerial part of the plant, *in vitro* conditions were used in the project «Establishment of high efficient screening center for natural and synthetic biologically active substances» FA-A11-T057 (2015-2017) (reference № FTA-02-11/1210 by Agency of science and technologies of Republic of Uzbekistan, dated on 29th November 2017). Obtained results have allowed development of complex test-systems for the identification and characterization of agents with potential pharmacological activities on the basis of complex screening of biologically active natural compounds;

obtained results was accalaimed and used as scientific source in Xinjing Technical Institute of Physics and Chemistry of CAS (reference of Xinjing Engineering Center for Ethnomedicice of Xinjing Technical Institute of Physics and Chemistry of CAS on June 25, 2018) in investigation of the chemical structures of plant polyphenol compounds. Use of the results made possible the determination of chemical structure and physico-chemical parameters of polyphenol compounds.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, list of references and appendices. The text of the thesis consists of 109 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Камаев Ф.Г. Фенольные сеодинения *Plantago major L.* // Вестник НУУз. 2010. №3/1. - С.150-151. (02.00.00. № 12).
2. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Камаев Ф.Г. Фенольные сеодинения *Plantago lanceolata L.* // Вестник НУУз. 2010. №3/1. -С. 148-149. (02.00.00. №12).
3. Makhmudov R.R, Abdulladzhanova N.G., Kamaev F.G. Phenolic compounds from *Plantago major* and P. *Lanceolata* // Chemistry of Natural Compounds 2011.T.47. №.2, -*P. 288*-289. (№40, ResearchGate, IF 0.53).
4. Хушматов Ш.С., Махмудов Р.Р., Мавлянов С.М. Сравнительное изучение инотропной и антиаритмической активности флавоноидов – кверцетина, рутина и (+)катехина // Российский кардиологический журнал. – Москва (Россия). 2015. №11(127). – С.35-41. (№1. Web of Science IF – 0.067).
5. Хушматов Ш.С., Махмудов Р.Р., Мавлянов С.М., Абдикулов З.У. Краткая фармакологическая характеристика и кардиоактивность некоторых фенольных соединений // Научный журнал «Вестник Гулистанского госуниверситета». 2015. №.4. – С. 23-27. (03.00.00; №3).
6. Хушматов Ш.С., Махмудов Р.Р., Рустамов Ш.Ю. Полифункциональное фармакологическое действие экстракта подорожника большого (*Plantago major* L.) // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2015. №2. –С.189-192 (03.00.00; №7).
7. Хушматов Ш.С., Усманов П.Б., Махмудов Р.Р., Омонтурдиев С.З.. Антиаритмическое действие флавоноидной фракции экстракта *Plantago major* L. // Инфекция, иммунитет ва фармакология. 2017. №2. – С.283-289 (03.00.00; №7).

II бўлим (II часть, II part)

1. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Абдукулов З.У. *Plantago lanceolata L.* ўсимлиги фенол бирикмаларини ажратиб олиш ва физик-кимёвий усуллар ёрдамида кимёвий структурасининг аниқлаш. // Научный журнал «Вестник Гулистанского госуниверситета». 2010. №.3. - С.17–20 (03.00.00; №3).
2. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Абдукулов З.У. Фенолкислоты *Plantago major L.* // Научный журнал «Вестник Гулистанского госуниверситета». 2010. №.4. – С. 18–20 (03.00.00; №3).
3. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Пирниязов А.Ж. Полифенолы *Plantago major L.* и *Plantago lanceolata L.* ВЕСТНИК

Каракалпакского Государственного университета им. Бердаха. 2012. № ¾. – С. 12-13 (03.00.00; №14).

4. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г. Флавоноидиы *Plantago major L.* // Актуальные проблемы развития биоорганической химии международная научная конференция (Ташкент, 20-21 сентября 2010 года) -С.71.

5. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Камаев Ф.Г. Фенольные соединения *Plantago lanceolata* L. // Актуальные проблемы развития биоорганической химии международная научная конференция (Ташкент, 20-21 сентября 2010 года). -С. 69-70.

6. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М., Камаев Ф.Г. Таннины *Plantago major* L. // «Актуальные проблемы развития биоорганической химии международная научная конференция (Ташкент, 20-21 сентября 2010 года). -С. 70.

7. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г. *Plantago lanceolata L.* ўсимлигидан фенол бирикмалар ажратиб олиш ва уларнинг кимёвий тузилишини аниқлаш. // ЎзРФА «Илм-фан ютуқлари ва инновацион технологияларга асосланган кичик бизнеснинг ривожлантириш муаммолари ёш олимлар нигоҳида» республика илмий-амалий конференцияси материаллари 3-март 2011-й. -Б. 220-221.

8. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г. *Plantago major L.* ўсимлиги фенол бирикмаларини ажратиб олиш ва физик-кимёвий таҳлил қилиш. // ЎзРФА «Илм-фан ютуқлари ва инновацион технологияларга асосланган кичик бизнеснинг ривожлантириш муаммолари ёш олимлар нигоҳида» республика илмий-амалий конференцияси материаллари. 3-март 2011й. -Б. 240-243.

9. Махмудов Р.Р., Мавлянов С.М., Абдулладжанова Н.Г. *Plantago major L.* ўсимлигидан ажратиб олинган танннинлар гидролиз маҳсулотларини миқдорий таҳлил қилиш // «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в республике Каракалпакстан», сборник материалов конференции. Нукус-2011. 16-17 март. -С. 27.

10. Махмудов Р.Р., Мавлянов С.М., Абдулладжанова Н.Г. *Plantago major L.* ва *P. lanceolata L.* ўсимликларидан ажратиб олинган фенол бирикмаларининг сифат таркиби // «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в республике Каракалпакстан», сборник материалов конференции. Нукус-2011 й 16-17 март. -С. 27-28.

11. Махмудов Р.Р., Мавлянов С.М., Абдулладжанова Н.Г.Фенол бирикмаларининг биологик фаолликлари // «Биоорганик кимё фани муаммолари» VII республика ёш кимёгарлар конферецияси материаллари. Наманган 25-26 ноябрь 2011 йил. -Б.86-88 .

12. Махмудов Р.Р., Мавлянов С.М., Абдулладжанова Н.Г. Фенолокислоты Plantago major L. // «Биоорганик кимё муаммолари» VII республика ёш кимёгарлар конферецияси материаллари. Наманган 25-26 ноябрь 2011 йил. -Б.90-92.

13. Makhmudov R.R., Mavlyanov S.M., Abdulladjonova N.G. New tannins *Plantago major* L. and *Plantago lanceolata* L. Plants. // Scientific conference «Biologically Active Substances: Fundemental and applied problems». May 23-28, 2011, Novy Svet, AR Crimea, Ukraine. -P. 288

14. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М. *Plantago major L.*, ва *Plantago lanceolata L*. ўсимликларининг вегетатив ўсиш даврида фенол бирикмаларининг миқдорий ўзгариши // «Биоорганик кимё муаммолари» ёш кимёгарларнинг VII республика илмий анжумани материаллари, Наманган-2011 й., 20-21 ноябрь.-Б. 49-50.

15. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М. Фенолокислоты *Plantago major L.* // «Биоорганик кимё муаммолари» ёш кимёгарларнинг VII республика илмий анжумани материаллари, Наманган-2011 й., 20-21 ноябрь.-Б. 90-92.

16. Махмудов Р.Р., Абдулладжанова Н.Г., Мавлянов С.М. *Plantago major L.* ўсимлиги фенол бирикмалари ва биологик фаоллиги // «Физиологичкски активные соединения на основе растительных ресурсов и технология неорганических веществ». Материалы республиканской научно-практической конференции. Нукус-2008. -С. 15

17. Хушматов Ш.С., Махмудов Р.Р., Мавлянов С.М. Кардиоваскульярный эффект фракции экстракта *Plantago major* L. // Материалы научной конф. «Современные проблемы физико–химической биологии» посвящ. 80–летию акад. Б.А.Ташмухамедова. – Ташкент, 2015. – С. 333–336.

Автореферат «УзМУ хабарлари журнали» тахририятида таҳрирдан ўтказилди (28.06.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 02.07.2018 йил
Бичими 60x84 $^{1}/_{16}$. «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади 100. Буюртма № 20-06

“IMPRESS MEDIA” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Қушбеги кўчаси, 6-уй.