

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

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ИСЛОМОВ АКМАЛ ХУШВАҚОВИЧ

**МАДАНИЙЛАШТИРИЛГАН ВА ЁВВОЙИ ЎСУВЧИ *LAGOSCHILUS*
INEBRIANS ЎСИМЛИГИНИ ҚИЁСИЙ КИМЁВИЙ ЎРГАНИШ ВА
ЛАГОХИЛИН ҲОСИЛАЛАРИНИНГ СУВДА ЭРУВЧАН
КОМПЛЕКСЛАРИ СИНТЕЗИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019 йил

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавления автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Исломов Акмал Хушвакович:

Маданийлаштирилган ва ёввойи ўсувчи *Lagochilus inebrians* ўсимлигини қиёсий кимёвий ўрганиш ва лагохилин ҳосилаларининг сувда эрувчан комплекслари синтези..... 3

Исломов Акмал Хушвакович:

Сравнительное химическое исследование культивированного и дикорастущего *Lagochilus inebrians* и синтез водорастворимых комплексов производных лагохилина..... 21

Islomov Akmal Khushvakovich:

Comparative chemical study of the cultivated and wild *Lagochilus inebrience* plants and synthesis of water-soluble complexes of lagochillin derivatives..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

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

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ИСЛОМОВ АКМАЛ ХУШВАҚОВИЧ

**МАДАНИЙЛАШТИРИЛГАН ВА ЁВВОЙИ ЎСУВЧИ *LAGOSCHILUS*
INEBRIANS ЎСИМЛИГИНИ ҚИЁСИЙ КИМЁВИЙ ЎРГАНИШ ВА
ЛАГОХИЛИН ҲОСИЛАЛАРИНИНГ СУВДА ЭРУВЧАН
КОМПЛЕКСЛАРИ СИНТЕЗИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019 йил

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар
Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/K16 рақам биланан
рўйхатга олинган.**

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб
саҳифасида (www.biochem.uz) ва «Ziynet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz)
жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Далимов Давранбек Нигманович

кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдушукуров Анвар Кабирович

кимё фанлари доктори, профессор

Рамазанов Нурмурад Шералиевич

кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика 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 2019 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:shsha@mail.ru)

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.И.Салихов

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

Ш.А.Шомуротов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, к.ф.д

М.Б.Гафуров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё микёсида ўсимликлардан доривор моддаларни ажратиб олиш, уларнинг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда уларни амалиётга тадбиқ этиш бўйича кўплаб тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Ўсимликлардан ажратиб олинган табиий бирикмалар юқори биологик фаолликка эга бўлиб, бундай бирикмалар орасида терпеноидлар ва уларнинг ҳосилалари алоҳида ўрин эгаллайди. *Lagochilus* тури ўсимликлари ўзининг шифобахш хусусияти билан катта амалий аҳамиятга эга. Улар Шарқда қадимдан самарали қон тўхтатувчи доривор ўсимликлар қаторига киритилган бўлиб, турли хил қон кетиш жараёнларида самарали дори восита сифатида қўлланилиб келинади. Лагохилус ўсимлигининг асосий таъсир этувчи моддаси тўрт атомли спирт-лагохилин дитерпеноиди ҳисобланади. Лагохилин ва унинг турли хил ҳосилаларини синтез қилиш ҳамда биологик фаолликларини аниқлаш, улар асосида гемостатик фаолликка эга бўлган самарали дори воситаларини яратиш долзарб мавзулардан ҳисобланади.

Дунёда лагохилин дитерпеноиди сақловчи янги ўсимлик турларини аниқлаш ва фаоллиги юқори ҳосилаларини ажратиб олиш ҳамда структураларини тадқиқ қилиш муҳим аҳамиятга эга. Лагохилин дитерпеноидининг асосий манбаси бўлган *Lagochilus* тури ўсимликлари орасидан янги манбаларни аниқлаб, таркибидан лагохилин дитерпеноидларини ажратиш, индивидуал бирикмаларни тузилишини исботлаш, модификация йўли билан биологик фаоллиги юқори ҳосилаларини синтез қилиш, ажратилган ва модификацияланган янги ҳосилаларни таққослаб биологик фаоллигини аниқлаш, биологик фаоллиги юқори бўлган мавжуд хом ашё манбаларидан ажратиб олинган фаол бирикмаларни амалиётга тадбиқ этиш муҳим илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Республикамизда маҳаллий хом-ашёлар асосида самарали дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва миллий фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Мазкур йўналишда амалга оширилган чора-тадбирлар асосида рақобатбардош препаратларни табиий ўсимлик хом-ашёлари асосида ишлаб чиқишни ташкиллаштириш борасида бир қатор муҳим амалий натижаларга эришилди. Лагохилус ўсимлиги асосида қатор қон тўхтатувчи дори воситалари (лагоден, лаговин ва глилагин) яратилган. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида “фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш”¹ юзасидан қатор муҳим вазифалар белгилаб

¹ 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармон

берилган. Ушбу вазифаларни бажаришнинг маълум бир йўналиши доирасида *Lagochilus inebrians* Bge ўсимлигини интродукция қилиш ва кимёвий таркибини қиёсий ўрганиш, унинг асосий таъсир этувчи моддаси лагохилиннинг ацетил ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш ҳамда биологик фаоллигини ўрганиш, янги биологик фаол бирикмаларни олишга йўналтирилган илмий-тадқиқот ишлари муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарори, 2018 йил 18 майдаги ПҚ-3729-сон «Ўзбекистон Республикасида грипп ва бошқа ўткир респиратор инфекцияларнинг тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика Фан ва технологиялар ривожланишининг VI. Тиббиёт ва фармакология устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Лагохилус ўсимлиги турига кирувчи ўсимликларни ўрганишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, таниқли ботаник Леман Ўрта Осиёга келиб лагохилус авлодига кирувчи бир қатор ўсимликлардан намуналар олган. Аммо ушбу намуналарни Леманнинг ўлиmidан сўнг А.Бунге томонидан ўрганилиб янги, *Lagochilus inebrians* Bunge турини таърифлайди. Рупрехт Тянь-Шань экспедициясида иштирок этиб, *Lagochilus platyacanthus* Rupr ва *L. kaschgaricus* Rupr. турларини аниқлаган. Даниялик ботаник Паульсен Помир тоғларида ўсимликларнинг катта гербарийсини тайёрлайди. Брике ушбу гербарийларни таҳлил қилиб, лагохилуснинг янги турини аниқлади ва унга *Lagochilus Paulsenii* Briq. номини берган. О.Э.Кнорринг Ўрта Осиёда ўсувчи 10 та лагохилуснинг янги турларини (*L. subhispidus* Knorr, *L. zeravschanicus* Knorr., *L. macrodontus* Knorr., *L. Androsovii* Knorr, *L. turkestanicus* Knorr. *L. schugnanicus* Knorr., *L. usunachmaticus* Knorr., *L. longidentatus* Knorr., *L. Nevskii* Knorr., *L. kschtutensis* Knorr.) кашф этади.

Республикаимизда мазкур йўналиш ривожига катта ҳисса қўшган О.С.Содиқов, И.Э.Акопов, М.М.Абрамов, Т.П.Пўлатова, М.И.Икрамов, И.И.Ибрагимов, Т.Р.Абдурахманов, С.А.Ауелбеков, У.Н.Зайнутдинов, Д.Н.Далимов сингари олимлар *Lagochilus* ўсимликларининг кимёвий

таркибини ўрганишган. И.Ф.Проскурина ва Л.М.Уткинлар лагохилус ўсимлигидан стахидрин алкалоидини ажратиб олишган. Р.Л.Хазанович томонидан *L. inebrians* гуллаш ва уруғ ҳосил қилиш даврида 0,217% эфир мойи сақлашини аниқланган. М.И.Икрамов ва М.И.Чижлар *L. inebrians* ўсимлигини вегетатив даврига қараб эфир мойларини ҳосил бўлиш динамикасини ўрганишган. Илмий адабиётларда баён қилинишича, *Lagochilus* ўсимликларидаги асосий таъсир этувчи моддалари сифатида лагохилин ва унинг ацетил ҳосилалари кўрсатилган. *Lagochilus* ўсимликларидан қатор табиий бирикмалар ажратиб олинган, аммо уларнинг аксарияти сувда эримайди. Глицирризин кислотаси ва унинг тузлари асосида олинган комплекс бирикмаларнинг физик-кимёвий хусусиятлари, таъсир механизмлари бўйича Г.А.Толстиков бошчилигида чуқур илмий изланишлар олиб борилган. Шунингдек, Д.Н.Далимов ва О.Д.Матчановлар томонидан глицирризин кислотаси ҳамда унинг тузлари билан лагохилиннинг супрамолекуляр комплекс бирикмалари олиниб, уларнинг сувли эритмаларидаги мицелляр тузилиши, турғунлиги ва термодинамик хусусиятлари комплекс ҳосил қилувчи компонентлар нисбатига ва уларнинг кимёвий тузилишига боғлиқлиги аниқланган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассаларининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти ва Ўзбекистон Миллий университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ИД-5.5. «Қон тўхтатувчи ва аллергияга қарши курашувчи «Инебрин» препаратининг ишлаб чиқариш технологиясини яратиш ва тажриба партиясини ишлаб чиқиш» (2007-2008), ИФА-2012-6-4 «Вена қон томири орқали қўлланиладиган Лаговин гемостатик дори воситаси клиник синовларини ўтказиш, дори шаклини технологиясини ўзлаштириш ва тажриба партиясини ишлаб чиқариш» (2012-2013), ФА-И11-ТО11 «Глилагин гемостатик препаратини ишлаб чиқариш технологиясини ўзлаштириш ва лагохилинни олиш техник шароитларини ишлаб чиқиш» (2015-2016) мавзусида олиб борилаётган тадқиқотлар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Lagochilus inebrians* Bge ўсимлигини кўпайтириш, лагохилиннинг ацетил ҳосилалари асосида сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларни олиш ва уларнинг гемостатик фаоллигини аниқлаш ҳамда ўсимлик қуруқ экстракти асосида гемостатик дори воситасини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Lagochilus inebrians Bge ўсимлигини кўпайтиришнинг мақбул шароитларини аниқлаш;

L. inebrians Bge ўсимлигини ўсиш даврида дитерпеноидлар таркибини сифат жиҳатидан ва унинг таркибидаги макро ҳамда микроэлементлар микдорини аниқлаш;

L.inebrians Bge ўсимлигидан лагохилин дитерпеноидини ажратиб олиш, унинг ацетил ҳосилаларини синтез қилиш, физик-кимёвий катталикларини аниқлаш;

ширинмия ўсимлиги (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизининг куюк экстрактидан глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг моноаммонийли (ГКМАТ) тузини маълум усул бўйича ажратиб олиш;

лагохилин ацетил ҳосилаларининг ГК ва ГКМАТ билан турли моляр нисбатлардаги супрамолекуляр комплексларини олиш ва уларнинг физик-кимёвий ҳамда спектрал хусусиятларини ўрганиш;

супрамолекуляр комплекслар сувли эритмаларининг қовушқоқлигини ўрганиш орқали молекуляр структураланиш жараёни ва ушбу жараёнга таъсир этувчи кучлар табиатини ўрганиш;

супрамолекуляр комплекс бирикмаларининг гемостатик фаоллигини ўрганиш ва уларнинг мақбул таркибини аниқлаш;

L.inebrians Bge ўсимлиги қуруқ экстракти асосида “Инебрин” субстанцияси ва таблетка дори шаклини яратиш ҳамда клиник синовларини ўтказиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида *Lagochilus inebrians* Bge ва *Glycyrrhiza glabra* L. ўсимликлари, лагохилин ва унинг ацетил ҳосилалари, ГК, ГКМАТ, лагохилин ацетил ҳосилаларининг супрамолекуляр комплекс бирикмалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети *L. inebrians* Bge ўсимлигини кўпайтириш, ўсимликни ўсиш даврида лагохилин ацетил ҳосилаларининг ҳосил бўлишини сифат жиҳатдан ўрганиш, лагохилиннинг ацетил ҳосилалари синтези, уларнинг супрамолекуляр комплексларини олиш, физик-кимёвий ва спектрал хусусиятларини ҳамда гемостатик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда янги олинган моддаларнинг кимёвий тузилишларини аниқлаш учун физик-кимёвий таҳлил усуллари: юпқа қатламли хроматографияси (ЮҚХ), колонкали хроматография, ультрабинафша (УБ), инфрақизил (ИК) спектроскопия, оптик эмиссион спектроскопия (ОЭС), ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия ва биологик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор *L.inebrians* Bge ўсимлигини кўпайтиришнинг мақбул усули яратилган;

илк бор *L.inebrians* Bge ўсимлиги вегетация даврида таркибидаги дитерпеноидлар синтез бўлиш динамикаси ҳамда микро- ва макро-элементлар миқдори аниқланган;

илк бор лагохилиннинг моно-, ди-, три-, тетраацетил ҳосилалари синтез қилиниб, ГК ва ГКМАТ билан турли моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплекс бирикмалари олинган ҳамда уларнинг тузилишлари физик-кимёвий ва спектрал усулларда исботланган;

ГКМАТ ва ТетАЛ супрамолекуляр комплекслари сувли эритмаларида структураланиш жараёни ва эритма қовушқоқлигига таъсир этувчи кучлар табиати аниқланган;

олинган супрамолекуляр комплексларининг гемостатик фаолликлари аниқланган, ГКМАТ:ТетАЛ (2:1) комплекси юқори фаоллик намойиш этиши исботланган;

L.inebrians Bge ўсимлиги қуруқ экстракти асосида гемостатик “Инебрин” субстанцияси ва таблетка дори шакли олинган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

моно-, ди-, три- ҳамда тетраацетиллагохилинларнинг ГК ва ГКМАТ билан турли моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплекс бирикмалари синтез қилинган;

ГКМАТ:ТетАЛ (2:1) комплекси юқори гемостатик фаоллик намойиш этиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий физик-тадқиқот усуллари: ультрабинафша, инфрақизил, оптик эмиссион спектроскопия, масс спектрометрия асосида таҳлил қилинганлиги ҳамда олинган натижалар Республика ва дунё миқёсидаги бир қатор илмий амалий конференциялардаги тақдироти, рецензияланадиган журналларда чоп этилиши билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти *L.inebrians Bge* ўсимлигини интродукция қилиш билан Республикада гемостатик дори воситалари ишлаб чиқариш учун зарур бўлган бирламчи хом ашё базаси яратилганлиги, *L. inebrians Bge* ўсимлигидан ажратиб олинган лагохилин дитерпеноиди асосида унинг ацетил ҳосилалари синтез қилинганлиги ҳамда *Glycyrrhiza glabra* ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган ГК ва ГКМАТ асосида янги супрамолекуляр комплекс бирикмалари олиниб, кимёвий тузилишларининг ўзига хос хусусиятлари, замонавий физик-кимёвий тадқиқот ҳамда спектрал усуллар ёрдамида тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти *L.inebrians Bge* ўсимлиги қуруқ экстракти асосида самарали қон тўхтатиш хусусиятига эга бўлган Инебрин гемостатик субстанцияси ва таблеткаси олиниши ҳамда Тошкент тиббиёт академиясида клиник синовлари муваффақиятли ўтказилиб, тиббиёт амалиётида қўллаш учун руҳсат олинганлиги билан белгиланади. Супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг тузилиши билан гемостатик фаоллиги орасидаги боғлиқлик ўрганилган, бу эса ўз навбатида янги гемостатик дори воситаларини яратишда илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Маданийлаштирилган ва ёввойи ўсувчи *Lagochilus inebrians* ўсимлигини қиёсий кимёвий тадқиқ этиш, лагохилин ҳосилаларининг сувда эрувчан комплекслари синтези, тузилиши ва қўлланилиши бўйича олинган илмий натижалар асосида:

L.inebrians Bge ўсимлиги қуруқ экстракти асосида олинган “Инебрин” дори воситаси субстанцияси Фармакопея мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини

назорат қилиш бош бошқармаси» томонидан тасдиқланган (ФМ 42 Уз-2535-2018). Натижада республикада “Инебрин” субстанцияси асосида капилляр ва қон томирлардан қон кетишини тўхтатувчи воситаларни ишлаб чиқиш имконини берган.

“Инебрин” таблетка дори шакли Фармакопея мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси» томонидан тасдиқланган (ФМ 42 Уз-2536-2018). Натижада самарали қон тўхтатувчи “Инебрин” таблетка кўринишидаги дори воситасини ишлаб чиқиш, республикада шу турдаги дори воситаларининг импорти ўрнини босиш имконини берган.

“Инебрин” дори воситасини Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси» томонидан тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилган (02-14-сонли «Шаҳодатнома», 21 июль, 2014 й.). Натижада янги самарали қон тўхтатувчи “Инебрин” дори воситасини ишлаб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертация бўйича мақолаларни чоп этишга тавсия этилган илмий журналларда 5 та мақола, шундан 2 та республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган. 1 та ихтирога патент олиш учун талабнома топширилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг республика 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 натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«*Lagochilus* ўсимликлари турлари, кимёвий таркиби. Глицирризин кислотаси ва ҳосилаларининг кимёвий тузилиши, биологик фаолликлари»** деб номланган биринчи бобида, *Lagochilus* оиласига мансуб ўсимликларнинг, табиатда тарқалиши, кимёвий таркиби тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Лагохилиннинг ҳосилалари ва уларни ажратиб олиш усуллари, кимёвий модификация қилиш, биологик фаолликлари ҳамда *Glycyrrhiza glabra* ўсимлиги илдизининг асосий таъсир этувчи моддаси -

глицирризин кислотаси, унинг тузлари, биологик фаоллиги, коллоид-кимёвий хусусиятлари ҳамда супрамолекуляр кимёнинг асосий тушунчалари, ди- ва тритерпеноид бирикмаларнинг ўсимликларнинг ўсиши ва ривожланишига таъсири ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «*Lagochilus inebrians* Bge ўсимлигини маданийлаштириш. Ацетиллагохилинлар синтези, уларнинг супрамолекуляр комплекс бирикмаларини олиш ва қон қуюлиш жараёнига таъсирини ўрганиш» деб номланган иккинчи бобида *L. inebrians* Bge ўсимлигини стимулятор ва супрамолекуляр комплекслар таъсирида лаборатория шароитида уруғидан ўстириб, дала шароитида кўчат қилиб кўпайтириш, ўсимликни йиғиш, сақлашнинг мақбул шароитларини аниқлаш, ацетиллагохилинларни синтез қилиш, уларнинг ГК ва ГКМАТ билан турли нисбатдаги супрамолекуляр комплексларини олиш, комплекслар молекуласидаги структураланиш жараёни ва эритма қовушқоқлигига таъсир этувчи кучлар табиатини ўрганиш ҳамда комплексларнинг гемостатик фаоллигини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар батафсил ёритилган.

L. inebrians ўсимлигини маданийлаштириш учун уруғининг униб чиқишига ҳамда ўсишига гиббереллин А₃ стимулятори ва ГК, ГКМАТ ҳамда лагохилин (Л) билан ГК, ГКМАТнинг 1:2, 1:4 нисбатлардаги супрамолекуляр комплексларининг 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸ М концентрациялардаги эритмаларининг таъсири ўрганилган. *L. inebrians* ўсимлигини ўстиришда комплекс бирикмаларнинг 10⁻⁴, 10⁻⁵ М концентрациялари энг мақбул эканлиги ҳамда 1:2 нисбатдаги супрамолекуляр комплекслар 1:4 нисбатдаги комплексларга нисбатан фаолроқ эканлиги аниқланган.

L. inebrians Bge ўсимлигини қаламчалардан етиштириш бўйича тадқиқотлар 4 йил давомида олиб борилди. Учинчи йилдан бошлаб ўсимлик хомашёси йиғиб олинди, ўсимлик хомашёси уруғидан етиштиришда ўртача 9.2 ц/га тенг, қаламчалардан етиштиришда эса ўсимлик хомашёси ўртача 11.15 ц/га йиғиб олинди. Бу эса ўсимликни қаламчалардан етиштириш уруғдан етиштиришга нисбатан афзал эканлигини билдиради.

Маданийлаштирилган ва ёввойи *L. inebrians* ўсимлиги таркибида лагохилиннинг миқдори экстракция қилиш орқали аниқланган. Аввал қурилган ўсимлик майдаланиб, ишқор эритмаси билан ишлов берилди ва дихлорэтан билан экстракция қилинди.

1-жадвал

Ёввойи ва маданийлаштирилган ўсимликлардан ажратиб олинган лагохилин миқдори

Тажрибалар сони	Ўсимликнинг г миқдори, гр	Ёввойи ўсимликдаги лагохилин миқдори, %	Маданийлаштирилган ўсимликдаги лагохилин миқдори, %
1	100	1.59	1.75
2	100	1.61	1.78
3	100	1.63	1.80
4	100	1.60	1.76
5	100	1.65	1.82
Ўртача		1.616	1.782

Экстракт филтрланиб, совуткича қолдириб, чўкмага тушган лагохилин кристаллари ажратиб олинди. Ёввойи ўсимликда лагохилин миқдори ўртача 1.616%, маданийлаштирилган ўсимликда эса 1.782 % ни ташкил қилди (1-жадвал).

L.inebrians Bge ўсимлиги ўсишида таркибидаги лагохилин ва унинг ацетил ҳосилаларини қайси вақтда ўсимликда ҳосил бўлиши ҳамда таркибидаги макро- ва микро элементлар миқдори аниқланди. *L.inebrians Bge* ўсимлигининг ўсиш даврида таркибидаги лагохилин ва унинг ацетил ҳосилаларини идентификация қилишда ЮҚХ усулидан фойдаланилди. Ўсимлик ўсиш жараёнида дастлаб лагохилин, сўнгра кетма-кет лагохилиннинг моно-(МонАЛ), ди-(ДиАЛ), три-(ТрАЛ) ва тетра(ТетАЛ) ацетил ҳосилалари синтез бўлиши аниқланди (2-жадвал).

2-жадвал

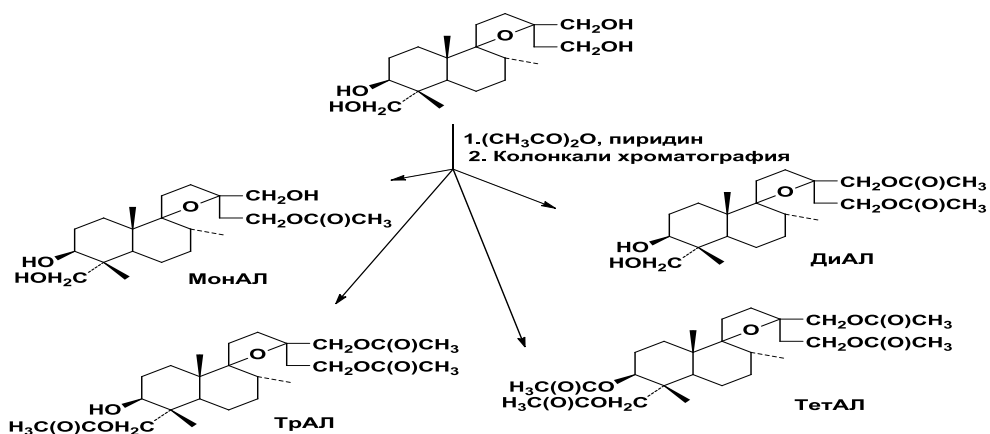
***L. inebrians Bge* ўсимлигини ўсиш жараёнида ўсимликда лагохилин ва унинг ацетил ҳосилалари ҳосил бўлиши**

№	Вақт (кун)	Лагохилин	МонАЛ	ДиАЛ	ТрАЛ	ТетАЛ
		*R _f				
1	7	0,15	-	-	-	-
2	14	0,15	0,36	0,58	-	-
3	21	0,15	0,36	0,58	0,82	-
4	28	0,15	0,36	0,58	0,82	0,91

*система: тетрахлорметан-ацетон 7:5

L.inebrians Bge ўсимлигини ўсиш жараёнида таркибидаги микро- ва макроэлементлар миқдорини аниқлашда индуктив боғланган аргон плазмали оптик эмиссион спектрометрия (ОЭС) усулидан фойдаланилди. Олинган натижалар лагохилус ўсимлигининг ўсиш даврида микроэлементлар Li, Si, Al, Br, Со миқдори камайиб боришидан ва макроэлементлар Na, К, Mg, Fe, Mn, Са миқдори эса дастлаб ортиб, кейин камайиб боришидан далолат берди.

L.inebrians Bge ўсимлигидан адабиётларда келтирилган усулдан фойдаланиб, лагохилин ажратиб олинди ва сирка ангидриди иштирокида унинг ацетил ҳосилалари синтез қилинди. Бунинг учун қайта кристаллаб тозаланган лагохилин сувсизлантирилган пиридинда эритилди ва сирка ангидриди солиб аралаштириб, хона хароратида 48 соатга қолдирилди. Эритувчи ҳайдаб, лагохилиннинг ацетил ҳосилалари аралашмаси олинди (1-схема). Лагохилиннинг ацетил ҳосилалари аралашмасини колонкали хроматография усули бўйича ажратилди. Тетрахлорметан:ацетон 20:1 системадан фойдаланиб, R_f кийматига қараб, ацетил ҳосилалари фракциялаб олинди, уларнинг айрим физик-кимёвий кўрсаткичлари ўрганилди (3-жадвал). Лагохилин ацетил ҳосилалари рангсиз ёғсимон суюқлик, этанол, ацетон, хлороформ, бензол, эфир каби эритувчиларда яхши эрийди.



1-схема. Лагохилин ацетил ҳосилаларини синтез қилиш ва ажратиб олишнинг умумий схемаси

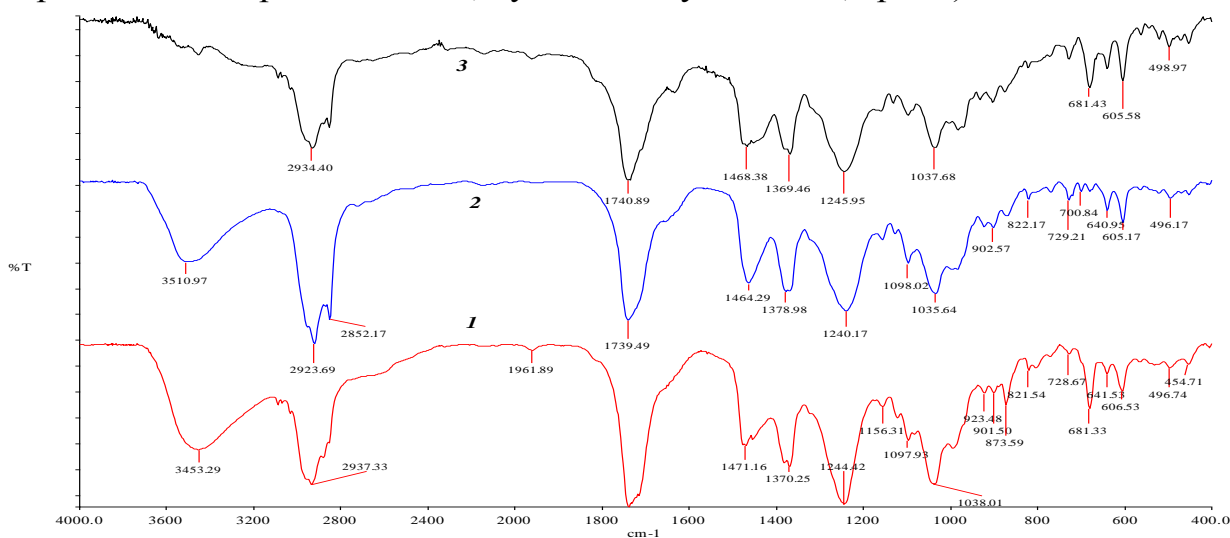
3-жадвал

Лагохилин ацетил ҳосилаларининг айрим физик-кимёвий катталиклари

№	Моддалар	Брутто формула; М.м.	R _f *	Унум, %	ИҚ-спектр, см ⁻¹
1	МонАЛ	C ₂₂ H ₃₈ O ₆ ; 398	0,36	19,6	1738(CO), 2937(CH ₃), 3453(OH)
2	ДиАЛ	C ₂₄ H ₄₀ O ₇ ; 440	0,58	22,1	1739(CO), 2923(CH ₃), 3510(OH)
3	ТрАЛ	C ₂₆ H ₄₂ O ₈ ; 482	0,82	24,3	1740(CO), 2934(CH ₃)
4	ТетАЛ	C ₂₈ H ₄₄ O ₉ ; 524	0,91	26,5	1245(COC), 1739(CO), 2963(CH ₃)

*система: тетрачлорметан-ацетон 7:5

Лагохилин ва унинг ацетил ҳосилаларининг ИҚ-спектрлари таққосланганда лагохилин ОН-гурӯҳлари тебранишларига хос бўлган 3100-3600 см⁻¹ соҳадаги тебраниш частоталари интенсивлигининг моно-, ди-, три-, тетраацетил қаторида пасайиб, йўқолиши кузатилди (1-расм).



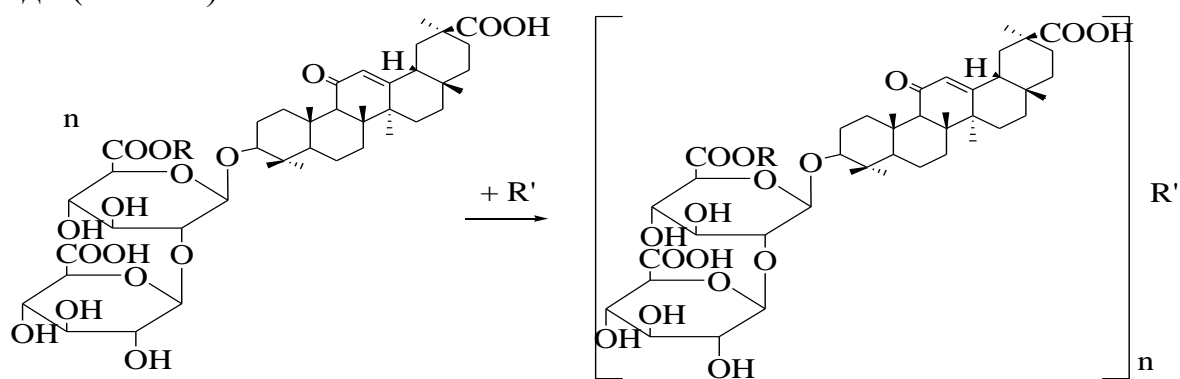
1-расм. МонАЛ (1), ДиАЛ(2), ТетАЛ(3) ИҚ- спектрлари

МонАЛ ИҚ-спектрида ОН- гуруҳи валент тебраниш чизиклари 3453 см⁻¹да кузатилса, ДиАЛда эса 3510 см⁻¹ тўлқин узунлигида кузатилди. Шунингдек, лагохилиннинг ацетил ҳосилалари қаторида ацетилнинг С=О гуруҳи валент тебраниши натижасида юзага келган 1738 см⁻¹ даги валент тебраниш интенсивлиги ортиб борди.

Лагохилин ацетил ҳосилаларининг молекуляр массаси масс-спектрометрия усулида электросперий ёрдамида, мусбат ионизация шароитида ўрганилганда молекуляр ионлари $[M^+H]$ кўринишида m/z 399 МоАЛ, m/z 441 ДиАЛ, m/z 483 ТрАЛ ва m/z 525 ТетАЛ тенглиги аниқланди. Амалий олинган натижалар назарий ҳисобланган молекуляр массаларга мос келди.

Адабиётлардан маълумки, лагохилин ва унинг ацетил ҳосилалари сувда эримайди, шу сабабли уларнинг биологик фаолликлари, хусусан гемостатик фаоллиги чегараланган. Лагохилин ацетил ҳосилаларининг сувда эрувчан супрамолекуляр комплекс бирикмаларини олиш учун *Glycyrrhiza glabra* (ширинмия) ўсимлиги илдизи куюқ экстрактидан адабиётларда маълум усул бўйича глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) ажратиб олинди ҳамда уларнинг айрим физик-кимёвий хусусиятлари ўрганилди.

Супрамолекуляр комплекс бирикмаларни синтез қилиш жараёнларида асосан тозалик даражаси 80-82% бўлган ГК ва ГКМАТ ларидан фойдаланиб, лагохилин ацетил ҳосилаларини сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олинди (2-схема).



Бу ерда: $R = H, NH_4$, $n = 2, 4$

$R' =$ МоАЛ, ДиАЛ, ТрАЛ, ТетАЛ

2-схема. Лагохилин ацетил ҳосилаларининг ГК ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексларини олиш схемаси

Лагохилин ацетил ҳосилаларининг ГК билан ҳосил қилган супрамолекуляр комплекслари оқ рангли, аморф кукун. ГКМАТ билан олинган супрамолекуляр комплекслар эса оч сариқ рангли аморф кукун, 0.2% ли сувли эритмаси гел хусусиятига эга. Супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг айрим физик-кимёвий ва спектрал параметрлари ўрганилди (4-жадвал). Барча комплекс бирикмалар сувда яхши эрийди, кўпгина органик эритувчиларда эримайди. Комплекс бирикмалар ИҚ-спектрида $1730-1725\text{ см}^{-1}$ соҳада лагохилин ацетилининг ($C=O$) карбонил гуруҳи валент тебранишлари ва $3525-3220\text{ см}^{-1}$ соҳада водород боғлари ҳосил қилишда қатнашган OH -гуруҳларнинг валент тебранишлари кенг елка кўринишида намоён бўлиши ва $2950-2940\text{ см}^{-1}$ да метил гуруҳларнинг деформацион тебранишлари намоён бўлиши кузатилди. Дастлабки моддалар спектрлари билан комплекс бирикмалар спектрлари таққосланганда юзага келган қатор ўзгаришларни кузатиш мумкин ва бу “меҳмон-мезбон” кўринишдаги супрамолекуляр комплекс бирикма ҳосил бўлганидан далолат беради.

**Лагохилин ацетил ҳосилаларининг ГК ва ГКМАТ билан олинган супрамолекуляр
комплексларининг айрим физик-кимёвий кўрсаткичлари**

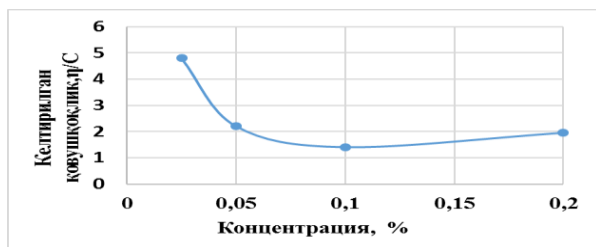
№	Моддалар	T _{суюқ.} , °C парч-ш	R _f	[α] _D , 0.5%, 50% EtOH	ИК, см ⁻¹	Унум, %
1.	МонАЛ-ГК 1:2	190-191	0,68 (I)	+16	1045(COC), 1731(CO) 2947(CH ₃), 3522(OH)	87.0
2.	МонАЛ-ГК 1:4	192-193	0.77 (II).	+14	1045(COC), 1732(CO) 2949(CH ₃), 3523(OH)	89.9
3.	МонАЛ-ГКМАТ 1:2	198-199	0.23 (III)	+14	1043(COC), 1728(CO) 2943(CH ₃), 3223(OH)	87.7
4.	МонАЛ-ГКМАТ 1:4	200-201	0.22 (III)	+16	1043(COC), 1729(CO) 2946(CH ₃), 3226(OH)	89.5
5.	ДиАЛ-ГК 1:2	185-186	0.72 (I)	+14	1041 (COC), 1732 (CO) 2863 (CH ₃), 3524(OH)	88.5
6.	ДиАЛ-ГК 1:4	187-188	0.71 (I)	+14	1041 (COC), 1733 (CO) 2865 (CH ₃), 3526(OH)	89.4
7.	ДиАЛ-ГКМАТ 1:2	201-202	0.20 (III)	+16	1040 (COC), 1739(CO) 2944(CH ₃), 3410(OH)	91.0
8.	ДиАЛ-ГКМАТ 1:4	204-205	0.20 (III)	+18	1040 (COC), 1743(CO) 2946(CH ₃), 3412(OH)	91.6
9.	ТрАЛ-ГК 1:2	205-206	0.70 (I)	+20	1041(COC), 1736(CO) 2969(CH ₃), 3383(OH)	84.7
10.	ТрАЛ-ГК 1:4	207-208	0.70 (I)	+20	1041(COC), 1737(CO) 2971(CH ₃), 3385(OH)	88.6
11.	ТрАЛ-ГКМАТ 1:2	218-219	0.17 (III)	+22	1041(COC), 1735(CO) 2948(CH ₃), 3451(OH)	84.5
12.	ТрАЛ-ГКМАТ 1:4	220-221	0.17 (II)	+20	1041(COC), 1736(CO) 2950(CH ₃), 3452(OH)	87.0
13.	ТетАЛ-ГК 1:2	178-180	0.81 (I)	+20	1041, (COC), 1735 (CO) 2948, (CH ₃), 3451 (OH)	90,2
14.	ТетАЛ-ГК 1:4	181-183	0.80 (I)	+18	1041, (COC), 1736 (CO) 2950, (CH ₃), 3452 (OH)	93,3
15.	ТетАЛ-ГКМАТ 1:2	199-201	0.26 (III)	+16	1041 (COC), 1736 (CO) 2969, (CH ₃), 3383 (OH)	82,6
16.	ТетАЛ-ГКМАТ 1:4	205-207	0.25 (II)	+18	1041, (COC), 1737 (CO) 2970, (CH ₃), 3384 (OH)	88,3

I. этилацетат:этанол 6:2; II. хлороформ:ацетон 5:1; III. этилацетат:ацетон 5:1

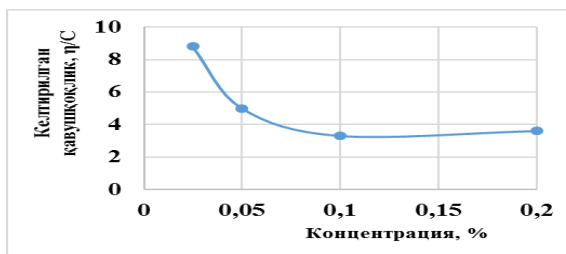
УБ-спектрда ГК ва ГКМАТ нинг C ҳалқасидаги қўшбоғ билан конъюгирланган C=O нинг π электронларига тегишли π-π* ўтишга мос келадиган интенсив ютилиш максимум қиймати сув:этанол (1:1) тизимда яқин УБ- соҳада 250-253 нм тўлқин узунлигида кузатилди. Олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг сувли эритмаларининг ковушқоқликларини ўрганиш орқали уларнинг барқарорлигини таъминловчи кучлар табиатини таҳлил қилишга ҳаракат қилинди.

ГКМАТ:ТетАЛ (2:1) комплекси эритмаларининг гидродинамик хусусиятлари. ГКМАТ сувли эритмаларида ҳосил бўлувчи мицелляр структуралар ҳамда бу жараёнда мицеллаларнинг барқарорлигини таъминловчи кучлар табиатини ўрганиш, унинг комплекслари қандай таъсирлар натижасида вужудга келишини билиш имконини беради. Маълумки, сирт фаол моддалар (СФМ) эритмасидаги мицеллалар структурасига эритувчи ва системанинг ҳарорати, электролитнинг мавжудлиги, СФМнинг табиати ҳамда унинг концентрацияси таъсир кўрсатади. Бунинг натижасида эритмада турли шаклдаги мицеллалар мавжуд бўлиши мумкин ва танланган шароитда уларнинг ичида термодинамик жиҳатдан энг барқарор шакли устунлик қилади. Адабиётларда ГКМАТ эритмасининг мицелла ҳосил қилиш критик концентрацияси (МКК) 0.2% да ($2.125 \cdot 10^{-3}$ моль/л) бошланиши кўрсатилган.

ГКМАТ:ТетАЛ (2:1) комплекси эритмасида ҳосил бўлувчи мицелляр структуралар ҳамда уларни барқарорлаштирувчи кучлар табиатини аниқлаш учун, унинг эритмалари қовушқоқлигига турли агентлар: мочевина (молекулалараро водород боғларини парчаловчи), ксилоза (гидрофоб таъсирлашувчи экранловчи) ва KCl (электролит) ларнинг таъсири ўрганилди. Комплекс эритмаси келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги графигида 0.2% концентрацияга мос келувчи нуқтада синиш кузатилиб, мазкур концентрацияда эритмада структура ўзгариши бошланганини тасдиқлагани учун комплекс эритмаларининг гидродинамик хусусиятлари 0.2% ва ундан кичик бўлган концентрацияларда тадқиқ этилди. ГКМАТ, лагохилиннинг ацетил ҳосилалари билан молекуляр комплекслари бир-биридан гидрофил-гидрофоб баланси бўйича фарқ қилади ва ўз-ўзидан ГКМАТ эритмасининг гидродинамик хоссаларига турлича таъсир қилади. 0,1М мочевина эритмасида (2-расм, а) комплекснинг концентрацияси ортиши билан қовушқоқлик камайиб, оқувчанлик ортиб бориши мазкур эритмалар тизимланишининг барқарорланиши фақат водород боғлар ҳисобига эмас, балки бошқа ўзаро, гидрофоб ва гидрофил таъсирлар ҳисобига ҳам бўлиши мумкинлигини кўрсатди.



а



б

2-расм. 0,1М мочевина (а) ва 0,01М ксилоза (б) муҳитида ГКМАТ:ТетАЛ комплекси сувли эритмалари қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлик графиги

Гидрофоб таъсирланишга таъсир этувчи агент - ксиллозанинг 0,01 М муҳити таъсирида комплекснинг эритмалари қовушқоқлиги концентрацияга боғлиқлиги эгри чизиғи деярли ўзгармади (2-расм, б), демак супрамолекуляр

комплекс барқорор бўлганлиги учун комплексдаги гидрофоб таъсирланишга таъсир этиши ГКМАТ га қараганда камроқ бўлган шунинг учун комплексни қовушқоқлиги ортмаган бўлиши мумкин.

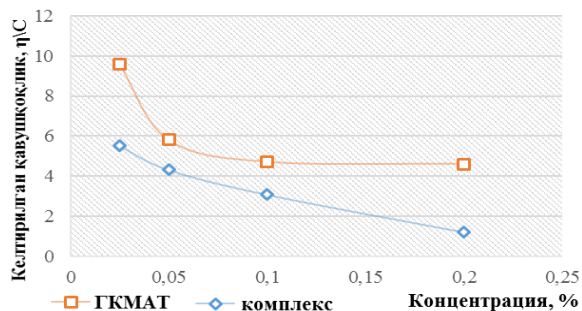
0,1н KCl муҳиtida комплекс концентрацияси ортиши билан келтирилган қовушқоқликнинг камайиб, оқувчанлик ортиб бориши кузатилди (3-расм). ГКМАТ ва ТетАЛ кучли боғланганлигидан K^+ ионлари ГКМАТнинг структураланишига таъсир қилмасдан, аксинча мицеллаларнинг бузилишига таъсир этиши мумкин, деб тахмин қилинди.



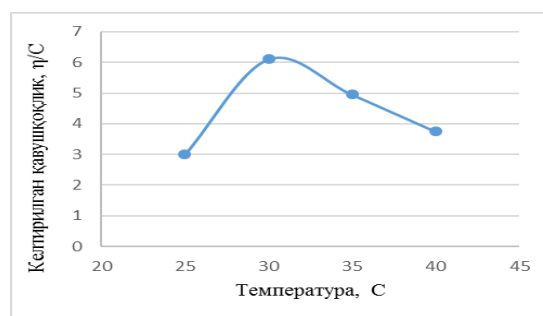
а

3-расм. 0,1н KCl муҳиtida ГКМАТ:ТетАЛГ комплекси сувли эритмалари қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлик графиги

ГКМАТнинг ГКМАТ:ТетАЛ супрамолекуляр комплекси сувли эритмаларининг гидродинамик хоссалари ўзаро солиштирилганда (4-расм, а), комплекс эритмаси келтирилган қовушқоқлиги нисбатан қийматлари ГКМАТ га нисбатан пастроқ эканлигини кўришимиз мумкин. Буни комплекс компакт хажмли “мезбон–меҳмон” структураларнинг пайдо бўлиши оқибатида юзага келиши билан изоҳланади.



а



б

4-расм. Келтирилган қовушқоқлигнинг концентрацияга (а) ва 0,1%ли комплекс сувли эритмаси қовушқоқлигининг ҳароратга (б) боғлиқлик графиги

0,1 % ли ГКМАТ-ТетАЛ сувли эритмаси қовушқоқлиги ҳароратга боғлиқлиги тадқиқ этилганда, ҳарорат $30^{\circ}C$ гача кўтарилганда комплекснинг келтирилган қовушқоқлиги максимумга етиб, сўнг яна камайиши кузатилди (4-расм,б). Бу комплекс ҳосил бўлишида одатдаги таъсирлашувлардан бошқа таъсирлар ҳам борлигини, улар маълум ҳарорат интервалида ҳосил бўлиб, сўнг яна сусайиб боради, деб тахмин этиш мумкин. Буни худди молекулалар ўртасидаги “ориентацион таъсир”га ўхшатиш мумкин. Иссиклик таъсирида молекуланинг қутбли қисмларидаги зарядлар қисман ошади, натижада бир хил зарядлар бир-биридан итарилиши ҳисобига мицелланинг ҳажми

катталашади, бу эса оқувчанлик камайиб, қовушқоқлик ортишига олиб келади деб тахмин қилиш мумкин. Ҳарорат 30⁰С дан юқори бўлганда “ориентацион таъсир” кучлар бузилиши натижасида қовушқоқлик камайиб боради.

Супрамолекуляр комплексларнинг гемостатик фаолликлари. Олинган супрамолекуляр комплексларнинг қон қуюлиш жараёнига таъсири ЎЗР ФА биоорганик кимё институти фармакология лабораторияси к.и.х., б.ф.н. Н.Л.Выпова томонидан ўрганилди. Супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг қон қуюлиш тизимига таъсири қон кетиш вақти ва қон йўқотиш миқдори тестига мувофиқ аниқланди. Бу тест ўзида гемостазнинг томир-тромбоцитар механизмини акс эттиради ва тромбоцитлар миқдори ва ҳолати (адгезия ва агрегациялаш хусусияти) билан белгиланди. Олинган маълумотлар 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Лагохилиннинг ацетил ҳосилалари ва олинган комплексларнинг каламушларга киритилгандан 60 дақиқа ўтгач қон тўхташ вақти, ($M \pm m$; $n=5$)

№	Препарат номи	Препарат дозаси, тест, ўлчов бирликлари		№	Препарат номи	Препарат дозаси, тест, ўлчов бирликлари	
		10 мг/кг				10 мг/кг	
		Қон тўхташ вақти				Қон тўхташ вақти	
		сек	%			сек	%
1	Назорат (сув)	260±28,5	100	9	МонАЛ:ГКМАТ 1:2	130±10,8	50
2	ГК	235 ±5,5	90	10	ДиАЛ:ГКМАТ 1:2	120±18,3	46
3	ГКМАТ	240 ±5,8	92	11	ТрАЛ:ГКМАТ 1:2	110±18,3	42
4	Лагохилин	103±15,8	39	12	ТетАЛ:ГКМАТ 1:2	10±0,8	3,8
5	МонАЛ	105±28	40	13	МонАЛ:ГК 1:2	105±8,1	40
6	ДиАЛ	131±16	50	14	ДиАЛ:ГК 1:2	98±7,3	37
7	ТрАЛ	160±28	61	15	ТрАЛ:ГК 1:2	57±5,8	21
8	ТетАЛ	185±16	71	16	ТетАЛ:ГК 1:2	45±3,5	17

Олинган супрамолекуляр комплекслар орасида ТетАЛ:ГКМАТ (1:2) бирикма энг юқори гемостатик фаоллик намоён этди. Бизнинг фикримизча, унинг гемостатик фаоллигини юқори бўлиши, ундаги эркин карбоксил гуруҳларнинг Ca^{2+} ионлари билан боғланиб, гемостаз жараёни каскадининг ишга тушишини тезлаштириши ва қон ивиш жараёнида протромбинни тромбинга айланишини тезлаштириши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «*Lagochilus inebrians* Vge ўсимлигининг қуруқ экстракти асосида самарали қон тўхтатувчи “Инебрин” дори воситасининг субстанцияси ва дори шаклини яратиш» деб номланган учинчи боби *L.inebrians* Vge ўсимлигининг қуруқ экстракти асосида “Инебрин” субстанцияси ва дори шаклини олишга бағишланган. Ўсимликдан сувли экстрактни қуруқ ҳолда ажратиб олиш технологик схемаси ва “Инебрин” субстанциясини ўсимликдан ажратиб олиш саноат технологик жараёни ишлаб чиқилди. Унга асосан ўсимликдан 17-18 % унум билан қуруқ

экстракт ажратиб олинди. Унинг таркибида лагохилин ва унинг ацетил ҳосилаларининг миқдори 1.5-2.0% ни ташкил этди. Лагохилус ўсимлиги қуруқ экстракти асосида “Инебрин” субстанцияси ва унинг таблетка шакллари ишлаб чиқиш ва стандартлаш ишлари ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳамда Тошкент фармацевтика институти «Тайёр дори шакллари кафидраси» олимлари билан ҳамкорликда олиб борилди ва “Инебрин” субстанциясининг технологик параметрлари ўрганилиб чиқилди. Унинг физик-кимёвий хусусиятларини инобатга олиб, нам донадорлаш усули асосида таблетка шакли яратилди. “Инебрин” субстанцияси ва прессланадиган массаларнинг физик-кимёвий ҳамда технологик хоссалари, таблеткаларнинг сифат кўрсаткичлари замонавий асбоб-ускуналар ёрдамида ўрганилди. Тошкент фармацевтика институти билан ҳамкорликда “Инебрин” таблеткалари учун бир неча хил таркиблар ишлаб чиқилди ва энг мақбул таркиб сифатида қуйидаги белгиланди: битта таблетка таркиби: “Инебрин” (субс.) 0.2 г; МКЦ- 0.145г; картошка крахмали- 0.15г; кальций стеарат – 0.005г; Таблетка массаси -0.5г. Шунингдек субстанция ва таблетка дори шаклидаги лагохилиннинг миқдорини аниқлашнинг ПМР спектроскопия усули ЎМКИ олимлари билан ҳамкорликда ишлаб чиқилди. Миқдорий таҳлил дейтеропиридин эритувчисида олиб борилди. Миқдорий ўлчашлар лагохилин молекуласидаги С-4 атомидаги метил гуруҳининг сигналлари амплитудаси ва интеграл интенсивликлари асосида олиб борилган. ПМР спектроскопия усули ёрдамида “Инебрин” субстанциясида лагохилин миқдори $1.9 \pm 0.1\%$ ва таблетка дори шаклида эса $0.95 \pm 0.05\%$ эканлиги аниқланди. “Инебрин” субстанцияси ва таблеткасини стандартлаш ишлари ДФ XI талабларига мувофиқ бажарилди.

“Инебрин” препаратининг гемостатик фаоллиги, дицинон таблеткалари билан таққослаб ўрганилди. Инебрин 50 мг/кг дозада юборилганда қон кетиш вақти назоратдан 2.4 маротаба камайди, йўқотилган қон миқдори 5.7 маротаба камайди. Дицинон юборилганда 60 дақиқа ўтгандан кейин қон кетиш вақтини 1.4 маротаба камайтирди. Йўқотилган қон миқдори 2.5 маротабача камайди. Шундай қилиб, “Инебрин” таблеткаси Дицинон таблеткаларидан самарали таъсир кўрсатиши аниқланди. “Инебрин” субстанцияси ва дори шакллари учун фармакопея мақолалари лойиҳалари ишлаб чиқилди ва “Инебрин” таблеткасининг клиник синовлари ЎЗР ССВ Фармакология Қўмитасининг 2011 йил 13 январ 1-сонли мажлиси қарорига кўра Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникасининг ЛОР кафедрасида муваффақиятли ўтказилди. “Инебрин” субстанцияси (ФМ 42Уз-2535-2018) ва таблетка дори шакли (ФМ 42 Уз-2536-2018) фармакопея мақолалари тасдиқланди. ЎЗР ССВ 2014 йил 21 июлдаги 262-сон буйруғига биноан Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан “Инебрин” субстанцияси ва таблетка дори шаклига тиббиёт амалиётида қўллаш учун рухсат этилганлиги тўғрисида 02-14-сонли «Шаходатнома» берилди.

Диссертациянинг «Лагохилиннинг ацетил ҳосилаларини ГК ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексларини олиш шароити ҳамда

услублари» деб номланган тўртинчи бобида фойдаланилган асбоб ускуналар, ЮҚХ ва колонкали хроматография учун қўлланилган системалар, *L.inebrians* ўсимлигини маданийлаштириш учун фойдаланилган стимуляторлар ва супрамолекуляр комплексларнинг эритмаларини тайёрлаш, лагохилин ва лагохилин ацетил ҳосилаларининг синтез усуллари, ГК ва ГКМАТни ажратиш, супрамолекуляр комплексларни олиш, *L. inebrians* Bge ўсимлиги куруқ экстракти асосида инебрин субстанцияси ва таблеткасини олиш усуллари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. *Lagochilus inebrians* Bge ўсимлигини маданийлаштиришда ҳосилдорлик қаламчалардан етиштиришда уруғдан кўпайтиришга қараганда 2 ц/га самарали эканлиги, ўсимлик вегетатив органларида лагохилин ва унинг ҳосилалари 28-30 кун давомида тўлиқ синтез бўлиши, ушбу даврда микроэлементлар миқдори камайиб, макроэлементлар миқдори дастлаб ортиши, кейин эса камайиб бориши билан изоҳланади.

2. Лагохилиннинг моно-, ди-, три- ва тетраацетил ҳосилалари ва уларнинг ГК, ГКМАТ билан турли моляр нисбатлардаги супрамолекуляр комплекслари синтез қилинди, комплекслар тузилиши, физик-кимёвий хусусиятлари ИҚ- ва УБ - спектроскопия усуллари асосида исботланди.

3. Илк бор ГКМАТ билан лагохилиннинг ацетил ҳосилалари супрамолекуляр комплекслари сувли эритмалари қовушқоқлигига таъсир этувчи кучлар табиати ва комплекс бирикмаларнинг сувли эритмаларини структураланиши “гидрофоб-гидрофоб” таъсирлашиш ва водород боғлари ҳисобига вужудга келиши билан изоҳланади.

4. ГКМАТ билан лагохилин ацетил ҳосилалари комплексларининг специфик гемостатик фаолликларини ўрганиш натижасида, 2:1 нисбатдаги комплекс нисбатан юқори гемостатик фаолликни намоён қилиши исботланди ва улар асосида гемостатик дори воситаси олиш таклиф этилди.

5. Лагохилус ўсимлиги куруқ экстракти асосида «Инебрин» гемостатик дори воситаси субстанцияси ва дори шакли учун Фармакопоя мақоласи ишлаб чиқилди ва тасдиқланди ҳамда ЎзР ССВ томонидан гемостатик дори воситаси сифатида рўйхатга олинди ва тиббиёт амалиётида қўллаш учун 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

ИСЛОМОВ АКМАЛ ХУШВАКОВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
КУЛЬТИВИРОВАННОГО И ДИКОРАСТУЮЩЕГО LAGOSCHILUS
INEBRIANS И ПОЛУЧЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ КОМПЛЕКСОВ
ПРОИЗВОДНЫХ ЛАГОХИЛИНА**

02.00.10 - Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ(PhD) ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2019 год

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.1.PhD/K16

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

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

Научный руководитель

Далимов Давранбек Нигманович
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты

Абдушукуров Анвар Кабирович
доктор химических наук, профессор
Рамазанов Нурмурод Шералиевич
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. К/В/Т. 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: shsha@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки ___ от _____ 2019 года).

Ш.И.Салихов

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

Ш.А.Шомуротов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, д.х.н.

М.Б.Гафуров

Председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению ученых степеней, д.х.н.

Введение (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мировом масштабе проводятся исследования по выделению лекарственных препаратов из растений, определению их химической структуры и биологической активности, а также внедрению их в практику. Природные соединения, извлеченные из растений, обладают высокой биологической активностью, среди таких соединений терпеноиды и их производные имеют особенное значение. Виды растения *Lagochilus* имеют большое практическое значение благодаря своим целебным свойствам. На Востоке они являются одним из эффективных кровоостанавливающих лекарственных растений и используются, как эффективное лекарственное средство от различных кровотечений. Основным действующим веществом растения *Lagochilus* является четырехатомный спирт – дитерпеноид лагохиллина. Синтез и определение биологической активности Лагохиллина и его производных, а также создание эффективных препаратов с гемостатической активностью на их основе, являются одними из актуальных задач.

В мире выявление новых видов растений, содержащие дитерпеноиды лагохиллина и получение их производных с высокой биологической активностью, а также исследование их химической структуры является актуальной задачей. Выявление новых источников среди растений типа *Lagochilus* с содержанием дитерпеноидов лагохиллина, выделение дитерпеноидов лагохиллина из их состава; доказать строение индивидуальных соединений; путем модификации синтезировать производных с высокой биологической активностью; определение биологической активности путем сравнения извлеченных и синтезированных продуктов; внедрение в практику активных соединений, полученных из существующих источников биологической активности, имеет важное научное и практическое значение.

В нашей республике проводятся широкомасштабные мероприятия по организации научно-исследовательских работ в направлении развития по созданию лекарственных средств на основе местного сырья и обеспечению местного фармацевтического рынка качественными лекарственными средствами. На основе проведенных работ в этом направлении, достигнуты значительные результаты по организации производства конкурентоспособных препаратов из местного растительного сырья. На основе лагохилуса созданы ряд (лагоден, логовин и глилагил) эффективных лекарственных препаратов с кровоостанавливающим свойством. В 4-ом направлении Стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан определены задачи «развития фармацевтической промышленности, обеспечения качественными лекарственными средствами медицинские учреждения и население»¹. В рамках выполнения этих задач, интродукция растения *Lagochilus inebrians*

¹ Указ Президента Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2020 годах

Всего, сравнительное изучение его химического состава, синтез производных ацетил лагохилина, получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов и изучение биологической активности, научно-исследовательские работы по получению новых биологически активных соединений, имеют большое значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2020 годах» и №УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отрасли», в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», № ПП-3729 от 18 мая 2018 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению гриппа и других острых респираторных инфекций в Республике Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Научные исследования, направленные на изучение растений рода Лагохилус проводились во многих ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира. Известный ботаник Леман приехал в Среднюю Азию и отобрал несколько образцов растений рода Лагохилус. Эти образцы были исследованы А.Бунге в после смерти Лемана, он описал новый вид растения *Lagochilus inebrians* Bunge. В Рупхерт участвовал в экспедиции Тянь-Шань и открыл новые типы растения *Lagochilus platyacanthus* Rupr и *L.kaschgaricus* Rupr. Датский ботаник Паульсен в горах Памира подготовил большой гербарий растений. Брике анализируя этот гербарий определил новый тип Лагохилуса и назвал его *Lagochilus Paulsenii* Briq. О.Э.Кнорринг открыл 10 типов лагохилуса, растущих в Средней Азии (*L. subhispidus* Knorr, *L.zeravschanicus* Knorr., *L.macrodontus* Knorr., *L.Androsovii* Knor, *L.turkestanicus* Knorr. *L.schugnanicus* Knorr., *L.usunachmaticus* Knorr., *L.longidentatus* Knorr., *L.Nevskii* Knorr., *L.kschtutensis* Knorr.)

В нашей республике в этом направлении большой вклад внесли такие ученые как Г.В.Лазурьевский, О.С.Садыков, И.Э.Акопов, М.М. Абрамов, Т.П.Пулатова, М.И.Икрамов, И.И.Ибрагимов, Т.Р.Абдурахманов, С.А.Ауелбеков, У.Н.Зайнутдинов, Д.Н.Далимов, которые изучали химический состав растения *Lagohilus*. И.Ф.Проскурина и Л.М.Уткин из растения Лагохилус выделили алкалоид стахидрин. По данным Р.Л.Хазановича в период ветения и осеменения *L. Inebrians* содержит 0,217% эфирных масел.

М.И.Икрамов и М.И.Чижов изучили динамику образования эфирных масел растения *L.inebrians*. В научных литературах основным активным веществом растения *Lagohilus* указаны лагохилин и его ацетил производные. Из растения *Lagohilus* выделены ряд, но все они в воде нерастворяются. Целью изучения этих растений, является выделения водорастворимых веществ с кровоостанавливающими свойствами и внедрять в медицинскую практику. Под руководством Г.А.Толстикова на основе глицирризиновой кислоты и её солей получены многочисленные комплексные соединения, изучены их физико-химические свойства и обнаружена высокая физиологическая активность. Также Д.Н.Далимов и О.Д.Матчанов синтезировали супрамолекулярные комплексы лагохилина с глицирризиновой кислотой и ее солями изучены мицелляров в водной среде на стойкость и другие термодинамические свойства и установили, эти свойства зависят от соотношений компонентов и их химической природы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высших учебных и научно-исследовательских заведений. Диссертационное исследование выполнены в рамках прикладных и инновационных проектов, плана научно-исследовательской работы Института биоорганической химии и Национального университета Узбекистана ИД-5.5. «Создание технологии производства кровоостанавливающего и противоаллергенного препарата «Инебрин» и производство опытной партии» (2007-2008), ИФА-2012-6-4 «Проведение клинических исследований внутривенного гемостатического лекарственного препарата Лаговин, освоение технологии лекарственной формы и производство опытной партии» (2012-2013), ФА-И11-ТО11 «Освоение технологии производства гемостатического препарата Глилагин и разработка технических условий получения лагохилина» (2015-2016).

Целью исследования является размножение растения *Lagochilus inebrians Bge*, получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов на основе ацетил производных лагохилина и определение их гемостатической активности, на основе сухого экстракта растения разработка гемостатического лекарственного средства.

Задачи исследования:

определение оптимальных условий размножения растения *Lagochilus inebrians Bge*:

качественное определение дитерпеноидного состава вегетативных органов растения *Lagochilus inebrians Bge* в процессе роста и определение количества макро и микроэлементов в их составе;

выделение дитерпеноида лагохилин из растения *L.inebrians Bge*, синтез их ацетил производных, определение их физико-химических величин;

получение и очистка из жидкого экстракта корня солодки глицирризиновой кислоты (ГК) и её моноаммониевой (МАСГК) соли по известному способу;

синтез супрамолекулярных комплексов ацетиловых производных лагохилина с ГК и МАСГК в различных соотношениях и изучение их спектральных особенностей;

изучение процесса молекулярного структурирования и природы сил, действующих на этот процесс посредством изучения вязкости водных растворов супрамолекулярных комплексов;

изучение гемостатической активности супрамолекулярных комплексных соединений и определение их оптимального состава;

на основе сухого экстракта растения *Lagochilus inebrians* Bge получение субстанции и таблеток лекарственного препарата Инебрин, проведение клинических испытаний.

Объектами исследования являются растения *Lagochilus inebrians* Bge и *Glycyrrhiza glabra* L., лагохилин и его ацетилпроизводные, ГК, МАСГК, супрамолекулярные комплексные соединения, ацетиловых производных лагохилина.

Предметом исследования являются размножение растения *Lagochilus inebrians* Bge, качественное определение образования производных ацетил лагохилина, в период роста растения, синтез ацетилпроизводных лагохилина, получение их супрамолекулярных комплексов, определение физико-химических и спектральных особенностей и их гемостатической активности.

Методы исследования. В диссертационной работе для определения химического состава новых синтезированных веществ были использованы физико-химические методы: тонкослойная хроматография (ТСХ), колончатая хроматография, ультрафиолетовая (УФ) и инфракрасная спектроскопия (ИК), оптико-эмиссионная спектроскопия, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и биологические методы.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в следующем:

впервые созданы оптимальные условия размножения растения *L. inebrians* Bge;

впервые определена динамика синтеза дитерпеноидов и количество микро и макроэлементов в вегетативный период растения *L. inebrians* Bge;

впервые синтезированы моно-, ди-, три-, тетраацетил производные лагохилина и получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы с ГК и МАСГК в разных молярных соотношениях, доказаны их строение, физико-химическими и спектральными методами;

определены процессы структурирования и природа сил, действующих на вязкость водных растворов супрамолекулярных комплексов МАСГК и ТетАЛ;

выявлена гемостатическая активность полученных супрамолекулярных комплексов, установлена самая высокая активность у комплекса МАСГК:ТетАЛ (2:1);

на основе сухого экстракта растения *L. inebrians* Bge получены субстанции и таблетки гемостатического препарата “Инебрин”.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

синтезированы водорастворимые супрамолекулярные комплексы моно-, ди-, три-, тетраацетил производных лагохилина с ГК и МАСГК в различных молярных соотношениях;

установлена высокая гемостатическая активность комплекса ГКМАТ:ТетАЛ (2:1).

Достоверность полученных результатов анализированы современными физико-исследовательскими методами: ультрафиолетовой, инфракрасной, оптической эмиссионной спектроскопией, полученные результаты одобрены в нескольких Республиканских и международных конференциях и рецензируемых журналах.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования состоит в том, что интродукцией растения *Lagochilus inebrians* Bge в Республике создана превичная сырьевая база для производства гемостатических лекарственных препаратов. На основе дитерпеноида лагохилина, выделенного из растения *Lagochilus inebrians* Bge синтезированы моно-, -ди-, -три-, тетраацетил производные лагохилина и на основе ГК и МАСГК, выделенной из корней *Glycyrrhiza glabra* получены супрамолекулярные комплексы; особенности их химического строения подтверждены современными физико-химическими и спектральными методами.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основе сухого экстракта растения *Lagochilus inebrians* Bge разработаны субстанция и лекарственная форма гемостатического препарата «Инебрина», который обладает эффективным кровоостанавливающим свойствами; успешно проведены клинические испытания в Ташкентской Медицинской Академии, получено разрешение на производство. Изучение строения и гемостатической активности синтезированного супрамолекулярного комплекса служит основанием для создания нового гемостатического лекарственного средства.

Внедрение результатов исследования. На основании сравнительного химического исследования культивируемого и дикого растения *Lagochilus inebrians*, на основании научных выводов по изучению синтеза, строения и использования водорастворимых комплексов производных лагохилина:

Внедрение результатов исследования. На основании сравнительного химического исследования культивируемого и дикого растения *Lagochilus inebrians*, на основании научных выводов по изучению синтеза, строения и использования водорастворимых комплексов производных лагохилина:

Главным Управлением по Контролю Качества Лекарственных средств и Медицинской техники Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан утверждена Фармакопейная статья на субстанцию лекарственного средства «Инебрин», полученного на основе сухого экстракта растения *L. inebrians*» (ФС 42 Уз-2535-2018). В результате на основе субстанции «Инебрин» в республике появилась возможность производить эффективный кровоостанавливающий препарат.

Главным Управлением по Контролю Качества Лекарственных средств и Медицинской техники Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан утверждена Фармакопейная статья на лекарственную форму «Инебрин» (ФС 42 Уз-2536-2018). Это дало возможность производить эффективный кровоостанавливающий лекарственный препарат «Инебрин» в виде таблеток, и тем самым импортозамещать лекарственные средства данного типа.

Получено разрешение Главного Управления по Контролю Качества Лекарственных средств и Медицинской техники Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан на применение лекарственную форму «Инебрин» в медицинской практике (№ 02-14 “Шаходатнома”, 21 июля, 2014 г.)). В результате это позволило разработать новый эффективный кровоостанавливающий препарат «Инебрин».

Апробация результатов исследования. Результаты этого исследования апробированы на 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 30 научных работ. Из них 5 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 3 в зарубежных научных журналах, рекомендованные Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан. Подана одна заявка на получение патента.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, вывода, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации состоит из 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и необходимость выполненных научных работ, цели и задачи, объекты и предметы исследования, обосновано соответствие исследования направлениям развития науки и технологии республики, приведены научная новизна исследования и практические результаты, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты теоретическое и парктическое значение, приведены данные по внедрению в практику результатов исследования, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации **“Виды, химический состав растений *Lagochilusa*. Химическое строение, биологическая активность глицирризиновой кислоты и её производных”** приведены данные о растениях *Lagochilus*, об их химическом составе, распространении в природен. Приведены данные о лагохилине, методах выделения, химической модификации, биологической активности. Также приводятся сведения растении *Glycyrrhiza glabra*, об активном веществе содержащихся в корне корня глицирризиновой кислоте, свойства солей, биологической активности, коллоидно-химических особенностях и об основных понятиях

супрамолекулярной химии, о влиянии ди-, тритерпеноидных соединений на рост и развитие растений.

Во второй главе диссертации под названием “**Культивирование растения *Lagochilus inebrians* Bge. Синтез ацетиллагохилинов, получение супрамолекулярных комплексных и изучение влияния на процесс свёртывания крови**” описаны выращивание растения *Lagochilus inebrians* Bge с помощью стимуляторов и супрамолекулярных комплексов в лабораторных условиях, и в полевых условиях из саженцев, приводятся данные сбора растений, условиях хранения. Детально описан синтез ацетиллагохилинов, получение супрамолекулярных комплексов с ГК и МАСГК процесс структурирования в молекулах комплексов и природы сил влияющих на вязкость растворов и определение гемостатической активности комплексов.

Для культивирования растения *Lagochilus inebrians* изучены влияние гиббереллин А₃ и ГК, МАСГК и супрамолекулярных комплексов лагохилина и глицирризиновой кислоты в соотношениях (1:2. 1:4) их растворов при концентрациях 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸ М, 10⁻⁴, 10⁻⁵ М является оптимальными концентрациями для роста растения *L. inebrians*, а супрамолекулярные комплексы в соотношении 1:4 является активнее чем 1:2. Выращивание растения *Lagochilus inebrians* Bge из черенков проводились в течение 4 лет.

Выращенная урожайность количество собранного материала за два года составляет 11,15 ц/га. Для определения количества лагохилина в культивированном и диком растении *Lagochilus inebrians* использовали метод экстракции. Для этого высушенное растение измельчили и обработали раствором щелочи, экстрагировали раствором дихлорэтана.

Таблица 1

Количество лагохилина выделенного из культивированного и дикого растений

Число опытов	Количество растений, гр	Количество лагохилина в диком растении, %	Количество лагохилина в культивированном растении, %
1	100	1.59	1.75
2	100	1.61	1.78
3	100	1.63	1.80
4	100	1.60	1.76
5	100	1.65	1.82
В среднем		1.616	1.782

Раствор дихлорэтана отфильтровали и охлаждали в холодильнике и выделили кристаллы лагохилина. В диком растении количество лагохилина составляет в среднем 1,616%, в культивированном растении количество лагохилина больше и составляет в среднем 1,782%, результаты приведены в таблице 1.

Определены время образования лагохилина и его ацетилпроизводных в процессе роста растения *L. inebrians* Bge и количество макро- и микроэлементов в его составе. Для идентификации лагохилина и его ацетил производных в составе вегетативных органов в процессе роста растения *Lagochilus inebrians*

Bge использовали тонкослойную хроматографию. В процессе роста растения *Lagochilus inebrians* в начале образуется лагохилин, затем постепенно моно-, -ди-, -три, тетраацетил производные. (Таблица 2).

Таблица 2

Образование лагохилина и его ацетил производных в процессе роста растения *Lagochilus inebrians* Bge

№	День роста растения	Лагохилин Rf	МоАЛ Rf	ДиАЛ Rf	ТрАЛ Rf	ТетАЛ Rf
1	7	0,15	-	-	-	-
2	14	0,15	0,36	0,58	-	-
3	21	0,15	0,36	0,58	0,82	-
4	28	0,15	0,36	0,58	0,82	0,91

система: тетрахлорметан-ацетон 7:5

Для определения количества микро- и макроэлементов в составе вегетативных органов роста растения *Lagochilus inebrians* Bge использовали метод оптической эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной плазмой. Полученные результаты показали что с ростом растения количества микроэлементов уменьшается, а Li, Si, Al, Br, Co количество макроэлементов Na, K, Mg, Fe, Mn, Ca в начале повышалось, а затем уменьшалось.

Для выделения лагохилина из растения *Lagochilus inebrians* использовали методы, приведённые в литературах и были синтезированы ацетиловые производные лагохилина в присутствии уксусного ангидрида.

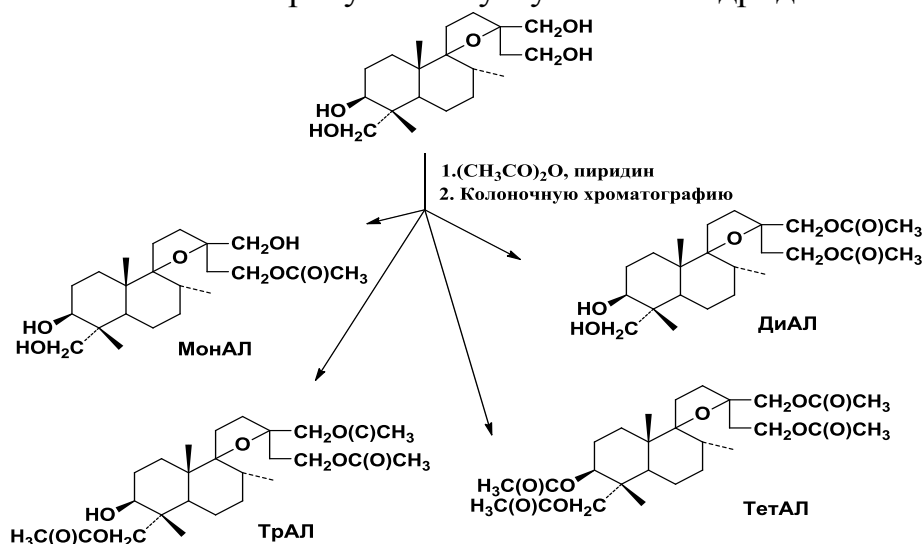


Схема 1. Общая схема синтеза и выделения ацетилпроизводных лагохилина

Для этого чистый перекристаллизованный лагохилин растворяли в обезвоженном пиридине, при перемешивании добавляли уксусный ангидрид при комнатной температуре выдержали в течение 48 часов. Растворитель перегнали и получили смесь ацетиловых производных лагохилина (схема 1).

Разделения полученных сумму ацетил производных лагохилина проводили методом колончатой хроматографии. С помощью системы

тетрахлорметан:ацетон (20:1), фракционировали ацетилпроизводные R_f и некоторые физико-химические показатели (табл. 3).

Таблица 3

Физико-химические значения моно, -ди, -три, тетраацетиловых производных лагохилина

№	Вещества	Брутто формула, М.м.	R_f^*	Выход %	ИК-спектр, см^{-1}
1	МоАЛ	$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_6$; 398	0,36	19,6	1738(CO), 2937(CH_3), 3453(OH)
2	ДиАЛ	$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_7$; 440	0,58	22,1	1739(CO), 2923(CH_3), 3510(OH)
3	ТрАЛ	$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_8$; 482	0,82	24,3	1740(CO), 2934(CH_3)
4	ТетАЛ	$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_9$; 524	0,91	26,5	1245(COC), 1739(CO), 2963(CH_3)

Система: *тетрахлорметан-ацетон 7:5

Ацетиловые производные лагохилина бесцветные, маслообразные жидкости, хорошо растворяются в этаноле, ацетоне, хлороформе, бензоле, эфире. Сравнение ИК-спектров лагохилина и моно, ди-, три- и тетра ацетильных производных лагохилина показывает, что интенсивность частот колебания OH групп при $3100\text{--}3600\text{ см}^{-1}$ намного снижена (рис.1).

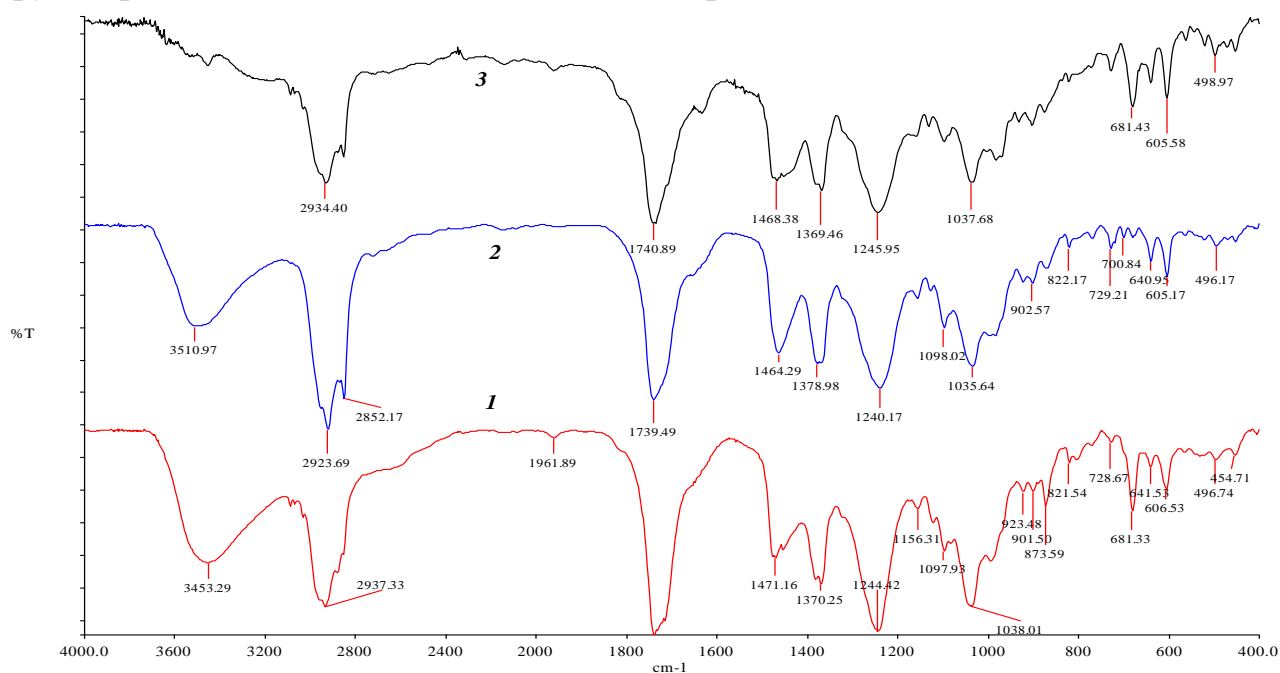


Рисунок 1. ИК-спектры: **МоАЛ (1), ДиАЛ(2), ТетАЛ(3)**

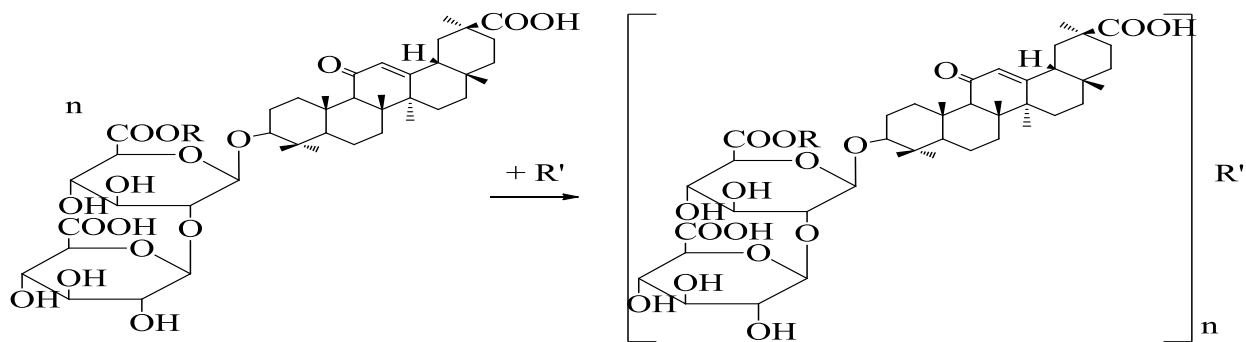
В ИК-спектре МоАЛ полосы колебаний OH групп наблюдаются при 3453 см^{-1} , у ДиАЛ при 3510 см^{-1} . В ряду моно, -ди, -три и тетраацетил производных лагохилина появляются полосы валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ группы, при 1738 см^{-1} .

В масс-спектрах моно, -ди, -три, тетраацетиловых производных лагохилина с помощью электросперия в условиях положительной ионизации в виде молекулярных ионов $[\text{M}^+\text{H}]$ молекулярный вес составил: m/z 399 МоАЛ, m/z 441 ДиАЛ, m/z 483 ТрАЛ и m/z 525 ТетАЛ. Полученный практическим путем результат совпадает с теоретически рассчитанным значением молекулярной массы.

Как видно из литературных данных, лагохилин и его ацетилпроизводные практически нерастворяются в воде, поэтому их гемостатическая активность ограничена. Для получения водорастворимых супрамолекулярных комплексных соединений была выбрана глицирризиновая кислота и её моноаммониевая соль полученного из сухого экстракта корня солодки *Glycyrrhiza glabra* по приведённым в литературах методом и изучены их физико-химические особенности.

Для получения супрамолекулярных комплексов использовали ГК и МАСГК 80-82% чистоты. Водорастворимые супрамолекулярные комплексы ацетилных производных лагохилина и ГК, МАСК (схема 2).

Полученные супрамолекулярные комплексы моно-, -ди-, -три-, тетраацетилных производных лагохилина с ГК являются аморфными порошками белого цвета, комплексы с МАСГК светложёлтые аморфные порошки 0,2%ные их водные растворы образуют гели.



Здесь: R = H, NH₄, n = 2, 4
R' = МонАЛ, ДиАЛ, ТрАЛ, ТетАЛ

Схема 2. Общая схема получения супрамолекулярных комплексов ацетилных производных лагохилина с ГК и её моноаммониевой соли

Физико-химические и спектральные параметры супрамолекулярных комплексных соединений приведены в таблице 4. Все комплексные соединения хорошо растворяются в воде и не растворяются в органических растворителях.

В области 1730-1725 см⁻¹ ИК-спектра комплексных соединений валентные колебания карбонильной группы ацетила лагохилина и валентные колебания водородных связей обнаружены при 3525-3220 см⁻¹, деформационные колебания метиловых групп при 2950-2940 см⁻¹ наблюдаются в виде широкого плеча. Можно наблюдать несколько изменений при сравнении спектров начальных веществ со спектрами комплексных соединений и это свидетельствует об образовании супрамолекулярного комплексного соединения в виде “гость-хозяин”.

В УФ-спектрах ГК и её моноаммониевой соли у π электронов конюгированной двойной связи С=О π-π* переходы в системе вода:этанол (1:1) проявляют полосу поглощения при длине волны 250-253 нм. Изучением вязкости водных растворов супрамолекулярных комплексных соединений была изучена природа сил, обеспечивающих их устойчивость.

**Некоторые физико-химические параметры супрамолекулярных комплексов
ацетиловых производных лагохилина с ГК и МАСГК**

№	Вещества	T _{пл.} , °C с разложе нием	R _f	[α] _D , 0, 5% 50% EtOH	ИК, см ⁻¹	выход %
1.	МонАЛ-ГК 1:2	190-191	0,68 (I)	+16	1045(COC), 1731(CO) 2947(CH ₃), 3522(OH)	87.0
2.	МонАЛ-ГК 1:4	192-193	0.77 (II).	+14	1045(COC), 1732(CO) 2949(CH ₃), 3523(OH)	89.9
3.	МонАЛ-МАСГК 1:2	198-199	0.23 (III)	+14	1043(COC), 1728(CO) 2943(CH ₃), 3223(OH)	87.7
4.	МонАЛ- МАСГК 1:4	200-201	0.22 (III)	+16	1043(COC), 1729(CO) 2946(CH ₃), 3226(OH)	89.5
5.	ДиАЛ-ГК 1:2	185-186	0.72 (I)	+14	1041 (COC), 1732 (CO) 2863 (CH ₃), 3524(OH)	88.5
6.	ДиАЛ-ГК 1:4	187-188	0.71 (I)	+14	1041 (COC), 1733 (CO) 2865 (CH ₃), 3526(OH)	89.4
7.	ДиАЛ- МАСГК 1:2	201-202	0.20 (III)	+16	1040 (COC), 1739(CO) 2944(CH ₃), 3410(OH)	91.0
8.	ДиАЛ- МАСГК 1:4	204-205	0.20 (III)	+18	1040 (COC), 1743(CO) 2946(CH ₃), 3412(OH)	91.6
9.	ТрАЛ-ГК 1:2	205-206	0.70 (I)	+20	1041(COC), 1736(CO) 2969(CH ₃), 3383(OH)	84.7
10.	ТрАЛ-ГК 1:4	207-208	0.70 (I)	+20	1041(COC), 1737(CO) 2971(CH ₃), 3385(OH)	88.6
11.	ТрАЛ- МАСГК 1:2	218-219	0.17 (III)	+22	1041(COC), 1735(CO) 2948(CH ₃), 3451(OH)	84.5
12.	ТрАЛ- МАСГК 1:4	220-221	0.17 (II)	+20	1041(COC), 1736(CO) 2950(CH ₃), 3452(OH)	87.0
13.	ТетАЛ-ГК 1:2	178-180	0.81 (I)	+20	1041, (COC), 1735 (CO) 2948, (CH ₃), 3451 (OH)	90,2
14.	ТетАЛ-ГК 1:4	181-183	0.80 (I)	+18	1041, (COC), 1736 (CO) 2950, (CH ₃), 3452 (OH)	93,3
15.	ТетАЛ- МАСГК 1:2	199-201	0.26 (III)	+16	1041 (COC), 1736 (CO) 2969, (CH ₃), 3383 (OH)	82,6
16.	ТетАЛ- МАСГК 1:4	205-207	0.25 (II)	+18	1041, (COC), 1737 (CO) 2970, (CH ₃), 3384 (OH)	88,3

I. – этилацетат:этанол 6:2; II. хлороформ:ацетон 5:1; III. этилацетат:ацетон 5:1

Гидродинамические особенности растворов комплексов МАСГК:ТетАЛ (2:1). Изучение природы сил, которые обеспечивают устойчивость мицелл и мицеллярных структур, образованных в водных растворах МАСГК, даёт возможность узнать, в каких условиях образуются комплексы. Как известно, на мицеллярные структуры в растворах поверхностно активных веществ оказывают влияние температура растворителя и системы, существование электролита, природа ПАВ и их

концентрация. В результате этого в растворе могут существовать мицеллы различной формы и в выбранных условиях самая термодинамическая устойчивая форма будет главной. По имеющимся литературным данным критическая концентрация образования мицеллы в растворе МАСГК начинается при 0,2% равняется $(2,125 \cdot 10^{-3}$ моль/л).

Для определения природы сил, которые обеспечивают устойчивость мицеллярных структур мицелл, образующихся в растворе комплекса МАСГК:ТетАЛ (2:1), изучены действия различных агентов на вязкость растворов: мочевины (разрывает межмолекулярные водородные связи), ксилоза (экранирует гидрофобное действие), KCl (электролит). В графике (рис. 2) зависимости приведённой вязкости от концентрации при концентрации 0,2% наблюдается изгиб линии, при этой концентрации в растворе происходит изменение структуры, поэтому гидродинамические особенности растворов комплексов были изучены при концентрации 0,2% и меньше.

Молекулярные комплексы МАСГК, лагохилина с ацетилпроизводными отличаются друг от друга гидрофобно-гидрофильным балансом и по разному влияют на гидродинамические свойства раствора МАСГК в 0,1М растворе мочевины (рисунок 2, а) с повышением концентрации комплекса вязкость уменьшается, это указывает на то, что причиной повышения текучести могут быть не водородные связи, которые отвечают за систематизацию устойчивости раствора, а гидрофобные и гидрофильные действия. При действии гидрофобно действующего агента -0,01М раствора ксилозы кривая зависимость вязкость растворов комплексов от концентрации не изменилась (рисунок 2,б), значит из-за устойчивости супрамолекулярного комплекса, на гидрофобное воздействие в комплексе ниже, чем в МАСГК, поэтому вязкость комплекса может быть не повышена.

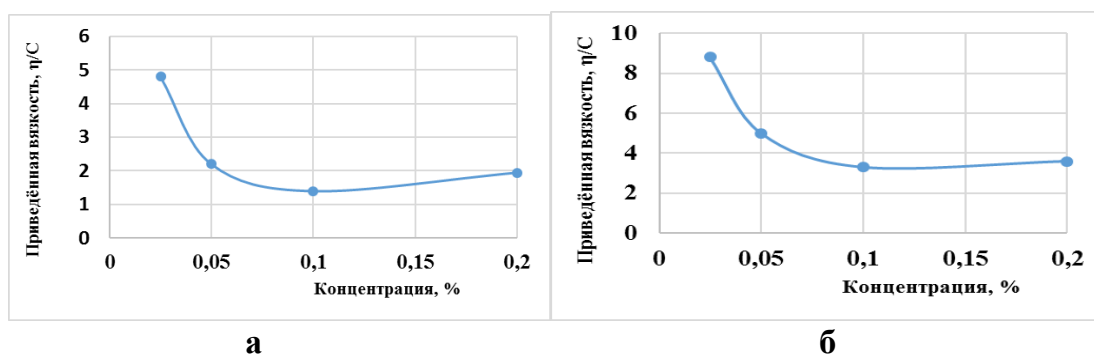


Рисунок 2. График зависимости приведённой вязкости водного раствора комплекса МАСГК: ТетАЛ от концентрации в среде растворов 0,1М мочевины (а) и 0,01М ксилозы (б)

В среде 0,1н KCl с повышением концентрации комплекса приведённая вязкость уменьшается, текучесть раствора повышается (рисунок 3). Из-за сильной связи между МАСГК и ТетАЛ, ионы K^+ не воздействуют на структурирование МАСГК, наоборот он может воздействовать на уничтожение мицелл.

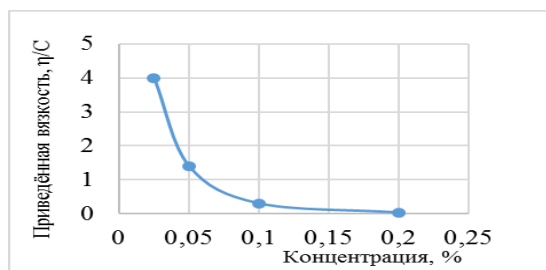
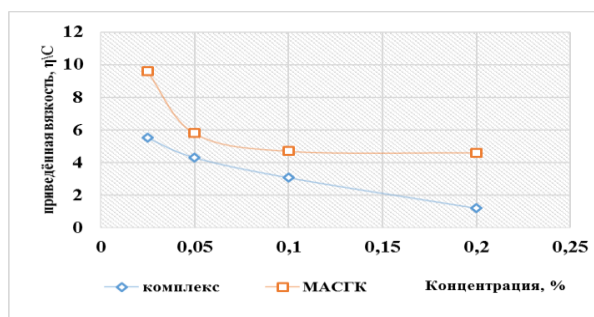
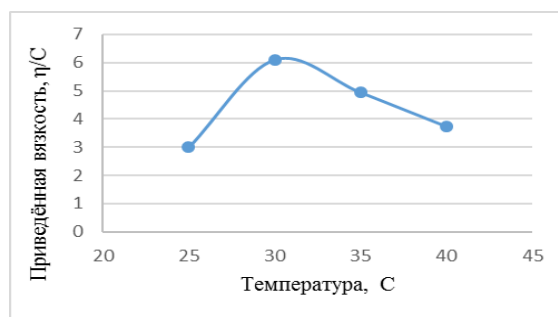


Рисунок 3. График зависимости приведённой вязкости водного раствора комплекса МАСГК:ТетАЛ в среде 0,1н КСl от концентрации.

При сравнении гидродинамических свойств водных растворов супрамолекулярного комплекса МАСГК:ТетАЛ и МАСГК (рисунок 4,а), можно увидеть что значения приведённой вязкости раствора комплекса на много ниже вязкости МАСГК. Это объясняется появлением структуры с компактным объёмом “гость-хозяин”.



а



б

Рисунок 4. График зависимости приведённой вязкости от концентрации (а) и вязкости 0,1% водного раствора комплекса от температуры (б).

При изучении зависимости вязкости 0,1%ного водного раствора МАСГК:ТетАЛ от температуры, наблюдалось повышение приведённой вязкости комплекса до максимума, затем его снижение (риунок 4,б). Это указывает на то, что кроме обычных существуют и другие воздействия, они проявляются в известном интервале температуры, затем снова снижаются. Это можно сравнить с “ориентационным воздействием” между молекулами. При тепловом воздействии заряды полярных частей молекул повышается, в итоге из-за отталкивания одинаково заряженных частиц, объем мицелл повышается, а это приводит к снижению текучести и повышению вязкости раствора. При выше 30°C из-за разрыва “силы ориентационного воздействия” снижается вязкость. Гемостатическая активность супрамолекулярных комплексов Воздействие полученного супрамолекулярного комплекса на свёртываемость крови было изучено к.б.н. Н.Л. Выповой в фармакологической лаборатории института Биоорганической химии АН РУз. Воздействие супрамолекулярных комплексных соединений на свёртываемость крови определяли в соответствии тестов времени потери крови и количество потери крови. Этот тест представляет собой сосудо-тромбоцитарный механизм

гемостаза и определяется количеством и состоянием тромбоцитов (адгезией и агрегацией). Полученные результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5

Время остановки крови при введении ацетиловых производных лагохилина и полученных комплексов у крыс, спустя 60 минут, ($M \pm m$; $n=5$)

№	Наименовани е препарата	Доза препарата, тест, ед.измерения		№	Наименование препарата	Доза препарата, тест, ед.измерения	
		10 мг/кг				10 мг/кг	
		Время остановки крови				Время остановки крови	
		сек	%			сек	%
1	Контрол (вода)	260±28,5	100	9	МонАЛ: МАСГК 1:2	130±10,8	50
2	ГК	235 ±5,5	90	10	ДиАЛ: МАСГК 1:2	120±18,3	46
3	МАСГК	240 ±5,8	92	11	ТрАЛ: МАСГК 1:2	110±18,3	42
4	Лагохилин	103±15,8	39	12	ТетАЛ: МАСГК 1:2	10±0,8	3,8
5	МонАЛ	105±28	40	13	МонАЛ:ГК 1:2	105±8,1	40
6	ДиАЛ	131±16	50	14	ДиАЛ:ГК 1:2	98±7,3	37
7	ТрАЛ	160±28	61	15	ТрАЛ:ГК 1:2	57±5,8	21
8	ТетАЛ	185±16	71	16	ТетАЛ:ГК 1:2	45±3,5	17

Среди супрамолекулярных комплексов соединение ТетАЛ:МАСГК (1:2) имеет самую высокую гемостатическую активность. По нашему мнению, высокая гемостатическая активность может быть связана со свободными карбоксильными группами, связанными с ионами Ca^{2+} , ускоряет работу каскада гемостаза и ускоряет трансформацию протромбина в тромбин во время свертывания крови.

Третья глава диссертации **“Создание субстанции и лекарственной формы эффективного лекарственного препарата “Инебрин” на основе сухого экстракта растения *Lagochilus inebrians* Vge”** посвящена созданию субстанции и лекарственной формы на основе сухого экстракта растения *L. inebrians* Vge. Разработана технологическая схема выделения сухого экстракта и промышленная технология выделения субстанции “Инебрина” из растения. Согласно этой технологии из растения выделен сухой экстракт с выходом 17-18%. Количество лагохилина и его ацетиловых производных в его составе составляет 1,5-2,0%.

Разработка и стандартизация субстанции “Инебрин” и их таблеток на основе сухого экстракта растения Лагохилус проводились в сотрудничестве с учеными Института химии растений Республики Узбекистан и Ташкентского фармацевтического института «Лаборатория готовых лекарственных форм». Физико-химические и технологические свойства субстанции и спрессованной массы вещества, а также качество таблеток были изучены в сотрудничестве с Ташкентским фармацевтическим институтом, были разработаны несколько различных составов для таблеток инебрина следующий состав был определен как оптимальный: состав одной таблетки: “Инебрин” (субс.) 0,2г; МКЦ - 0,145

г; картофельный крахмал - 0,15 г; стеарат кальция - 0,005 г, Масса таблетки составляет -0,5 г. Совместно с учёными ИХРВ АН РУз разработан метод определения содержания лагохилина в субстанции таблеточной формы с помощью метода ПМР спектроскопии. Количественный анализ проводился в дейтереопиридиновом растворителе. Проведены количественные измерения амплитуды и интегральной интенсивности сигналов метильной группы в атоме С-4 в молекуле лагохиллина. При использовании метода ПМР-спектроскопии количество лагохиллина в “Инебрине” составило $1,9 \pm 0,1\%$, а в таблетках - $0,95 \pm 0,05\%$. Стандартизация субстанции и таблетки “Инебрина” была проведена в соответствии с требованиями ДФ XI.

Гемостатическая активность препарата “Инебрин”, изучалась сравнительно с таблетками дицинона. При введении “Инебрина” в дозе 50 мг / кг время кровотечения уменьшилось в 2,4 раза, количество потерянной крови уменьшилось в 5,7 раза. Через 60 минут дицинон сократил время кровотечения в 1,4 раза. Количество потерянной крови уменьшилось в 2,5 раза. Таким образом, было показано, что таблетки “Инебрин” эффективнее действуют, чем таблетки дицинона. Разработаны фармакопейные статьи для субстанции и лекарственной формы “Инебрина” и успешно проведены клинические испытания таблеток “Инебрина” на кафедре ЛОР 3-й клиники Ташкентской медицинской академии в соответствии с решением Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №1 от 13 января 2011 года.

Фармакопейная статья была утверждена для субстанции (ФС 42 Uz-2535-2018) и таблетированной лекарственной формы (ФС 42 Uz-2536-2018) “Инебрина”. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 21 июля 2014 года № 262 Главное управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники было выдано “Удостоверение” № 02-14 для применения субстанции и лекарственной формы “Инебрина” в медицинской практике.

В четвертой части диссертации под названием **«Условия и методы получения супрамолекулярных комплексов ацетилпроизводных лагохилина с ГК, МАСГК»** приведены использованные аппараты и оборудования, системы для ТСХ и колончатой хроматографии, способы приготовления растворов стимуляторов и супрамолекулярных комплексов, используемых для культивирования растения *L.inebrians*, способы синтеза ацетиловых производных лагохилина, способы выделения ГК и МАСГК, получение супрамолекулярного комплекса, способы получения субстанции и таблетированной формы инебрина на основе сухого экстракта растения *L. inebrians* Bge.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Доказана эффективность культивирования растения *Lagochilus inebrians* Bge из черенков, по сравнению с семенами на 2 ц/га. Установлено, что полный синтез в вегетативных органах лагохилина и его производных происходит на 28-30 дни развития. Показано, что в этот период количество

микроэлементов уменьшается, а количество макроэлементов сначала увеличивается, затем снижается.

2. Синтезированы моно-, ди-, три- и тетраацетилпроизводные лагохилина и получены их супрамолекулярные комплексы с ГК и МАСГК в различных молярных соотношениях, изучены их физико-химические свойства. Строение комплексов установлено методами ИК и УФ спектроскопии.

3. Впервые изучена природа сил, влияющих на вязкость водных растворов супрамолекулярных комплексов ацетилпроизводных лагохилина с МАСГК и установлено, что структурирование водных растворов комплексных соединений происходит за счёт “гидрофобно-гидрофобных” взаимодействий и водородных связей.

4. В результате изучения специфической гемостатической активности комплексов ацетилпроизводных лагохилина с МАСГК установлено, что комплекс с соотношением 1:2 проявляет наиболее высокую гемостатическую активность и на этой основе рекомендуется разработка гемостатического лекарственного средства.

5. На основе сухого экстракта растения *Lagoxilus* была разработана и утверждена Фармакопейная статья для субстанции и лекарственной формы гемостатического лекарственного средства «Инебрин» а также был зарегистрирован МЗ РУз и рекомендован для применения медицинской практики.

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

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

Islomov Akmal Khushvakovich

**Comparative chemical study of the cultivated and wild *Lagochilus*
inebrience plants and synthesis of water-soluble complexes of lagochillin
derivatives**

02.00.10 –BIOORGANIC CHEMISTRY

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

Tashkent - 2019

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/K16

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 Council (www.biochem.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Dalimov Davranbek Nigmanovich

doctor of chemical sciences, professor

Official opponents:

Abdushukurov Anvar Kabirovich

doctor of sciences in chemistry, professor

Ramazanov Nurmurod Sheralievich

doctor of sciences in chemistry, professor

Leading organisation

Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense will take place on _____ 2019 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: shsha@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «____» _____ 2019.

(protocol at the register No _____ dated ____ 2019).

Sh.I.Salikhov

chairman of scientific council on award of
scientific degrees, D.B.Sc., academician

Sh.A.Shomurotov

scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, D.Ch.Sc.

M.B.Gafurov

chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is reproduction (introduction) of the plant *Lagochilus inebrians* Bge, a comparative study of the chemical composition and synthesis of acetyl derivatives of lagochillin, the preparation of a water-soluble supramolecular complex and the determining hemostatic activity, based on a dry extract of the plant, the production of a hemostatic drug.

The objects of the research work are *Lagochilus inebrians* Bge and *Glycyrrhiza glabra* L. plants, lagochillin and its acetyl derivatives, glycyrrizinic acid (GK), monoammonium salt of glycyrrizinic acid (GKMAT), supramolecular complexes of acetyl derivatives of lagochillin.

Scientific novelty of the research work:

optimal reproduction conditions for the plant *Lagochilus inebrians* Bge were determined for the first time;

the dynamics of the synthesis of diterpenoids and the quantity of macro- and microelements in the vegetative organs of the *Lagochilus inebrians* Bge plant were studied for the first time;

for the first time mono-, di-, three- and tetraacetyl derivatives of lagochillin (TetAL) were synthesized towards obtain water-soluble supramolecular complexes with the GK and GKMAT in different molar ratios and their structures, physicochemical and spectral characteristics were proven;

the processes of structuring and the nature of the forces acting on the viscosity of aqueous solutions of molecules of the supramolecular complexes GKMAT and TetAL were studied;

the hemostatic activity of the obtained supramolecular complex compounds was determined, gemostatic activity of supramolecular complex compounds revealed, and GKMAT: TetAL (2: 1) complex demonstrated high activity;

on the basis of a dry extract of the *L. inebrians* Bge plant, substances and tablets forms of the drug Inebrin were obtained.

Implementation of the research results. Based on a comparative chemical study of cultivated and wild plants *Lagochilus inebrians*, scientific findings on the synthesis, structure, and using water-soluble complexes of lagochillin derivatives:

the substance "Inebrin" has been obtained based on the dry extract of the plant *L. inebrians* Bge, and a pharmacological article was approved by the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (FS 42 Uz-2535-2018) approved. As a result, this made it possible to produce an effective hemostatic preparation based on the "Inebrin" substance;

the pill drug form for "Inebrin" has been developed, and its pharmacological article was approved by the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (FS 42 Uz-2536-2018). This made it possible to produce an effective hemostatic drug "Inebrin" in the form of tablets and to import substitute of the drugs of these type;

the permission of the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan received for use in medical practice the "Inebrin" preparation (No. 02-14 "Shakhodatnoma" dated July 21, 2014). As a result, this allowed the developing a new effective hemostatic drug "Inebrin";

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, 4 chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation consists of 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATION WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Бобокулов Х.М., Левкович М.Г., Исломов А.Х., Зайнутдинов У.Н., Абдуллаев Н.Д. Количественное определение содержания лагохилина в субстанции и таблетках лекарственного средства Инебрин методом спектроскопии ПМР. // Химия природных соединений. 2007 г. №2. С.124-126. (02.00.00; №1).

2. Выпова Н.Л., Исломов А.Х., Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д. Изучение механизма гемостатического действия препарата инебрин на экспериментальной модели гипокоагуляции, вызванной гепарином. // УзМУ хабарлари Т. №4 2010 й. Б.158-163.(02.00.00; №12);

3. Далимов Д.Н., Исломов А.Х., Хамдамов Ў.И., Пулатова М.П. Лагохилиннинг ацетил ҳосилаларини синтез қилиш ва лагохилус ўсимлигини ўсиш даврида уларнинг қайси вақтда синтез бўлишини аниқлаш.// ЎзМУ хабарлари Т. № 3/2. 2017. Б. 403-407.(02.00.00; №12);

4. Matchanov A. D., Dalimov D.N., Zainutdinov U.N., Vypova N.L., Islomov A.Kh., Bekpolatova B.N. Preparaton and physicochemical and biological properties of molecular associates of Lagochilin and Lagochirsine with Glycyrrhizic Acid and its monoammonium salt. // Chemistry of Natural Compounds. Vol. 53. No 4. July 2017. P.665-669. (02.00.00; №1).

5. Matchanov A.D., Zainutdinov U.N., Islomov A.Kh., Vypova N.L., Tashpulatov F.N., Esanov., R.S, Matchanov U. D., Sobirova F.A., Khakberdiyev Sh.M. Synthesis and hemostatic activity of supramolecular complexes lagochilin» //International Journal of Development Research. Vol. 08. Issue. 04. pp.19812-19814. April. 2018. RG Journal Impact IF 0.18

II бўлим (II часть; II part)

6. ФС 42 Уз-2535-2018 “Инебрин”(сухой экстракт) получаемый из цветков лагохилуса опьяняющего *Lagochilus inebrians*, применяемый в качестве лекарственного средства. Салихов Ш.И., Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Выпова Н.Л., Исломов А.Х., Алиев У.Х., Абдуллаев Н.Д., Бобакулов М.Х., Муратова С.Ф. // Утв. Агентство ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз –Т.:2018. -7 с.

7. ФС 42 Уз-2536-2018. “Инебрин”таблетки 200 мг, применяемые в качестве лекарственного средства. Салихов Ш.И., Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Выпова Н.Л. Исломов А.Х., Алиев У.Х., Усуббаев М., Усуббаев А.М., Абдуллаев Н.Д., Бобакулов М.Х., Муратова С.Ф. // Утв. Агентство ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз –Т.:2018. -7 с.

8. Алиева М.Ж., Зайнутдинов У.Н., Алиев Х.У., Далимов Д.Н., Исломов А.Х. Инебрин препаратининг специфик фаоллигини ўрганиш. // Ўзбекистон фармацевтика хабарномаси. 2008 г. №1. С.61-64.

9. Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Исломов А.Х., Тлегенов Р.Т., Бозорова Н.Х., Собирова Ф.А. Сравнительное изучение дикорастущей и культурной форм *Lagochilus inebrians*. // Химия растительного сырья. - Россия, 2011. №2. С.189-190.
10. Islomov A. Kh., Zaynutdinov U. N., Dalimov D. N. On the introduction of *Lagohilus Inebrians* // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, Uzbekistan. October 16-18, 2007. С. 315.
11. Выпова Н.Л., Зайнутдинов У.Н., Исломов А.Х., Матчанов А.Д., Далимов Д.Н. Влияние препарата инебрин и дицинона на гемостаз кроликов с гипокоагуляцией, вызванной гепарином // Материалы конф. «Актуальные проблемы химии природных соединений» Т, 18-19 марта. 2009.г. С.191.
12. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Зайнутдинов У.Н., Матчанов А.Д., Исломов А.Х., Холмуродова Л.Э. Доклиническое исследование фармакологической активности таблеток Инебрин. // Биоорганик химии ривож. долзарб муаммолари. Т, 20-21 сентябр. 2010 Б. 50.
13. Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Исломов А.Х., Матчанов У.Д. Гемостатики на основе растительного сырья. Сборник материалов конференции «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в республике Каракалпакстан». 16-17 марта 2011. г. Нукус. С.6.
14. Зайнутдинов У.Н., Матчанов А.Д., Далимов Д.Н., Исломов А.Х. Физиологически активные соединения растения рода *Lagochilus*. Сборник материалов конференции «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в республике Каракалпакстан». 16-17 марта 2011. г. Нукус. С.7.
15. Рахмонбердиев Г.Р., Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Исломов А.Х., Выпова Н.Л., Холмуродова Л.Х., Собирова Ф.А., Бозорова Н.Х. Биологически активные дитерпеноиды ряда лабдана растений рода *Lagochilus* // Сборник трудов международной научно-практической конференции «Развитие в образовании инновационных и информационных технологий - основа качества подготовки специалистов». Казахстанский университет. 13-14 мая, 2011. С.265-267.
16. Dalimov D.N., Matchanov A.D., Vypova N.L., Islomov A.Kh., Dolimov Sh.I., Sobirova F.A. Water-Soluble Complexes of Lagohilin and Lagohirzin. - Abstracts 9th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. - October 16-19.- 2011.- Urumchi Xinjiang, China. P.51.
17. Matchanov A.D., Dalimov. D.N., Vipova N.L., Erkabaev A.R., Islomov A.Kh. Development of hemostatic preparations on the basis of phytoresources. International Conference Renewable Wood and Plant Resources; -Chemistry. Medicine RR. - June.- 21-24.-2011. Russia Saint-Petersburg State Forest Technical Academy. P.289-290
18. Исломов А.Х., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Зайнутдинов У.Н. К окультуриванию эндемичного растения *Lagochilus inebrians*. // Материалы 1-Республиканской конференции с международным участием «Зеленая химия». Самарканд.- 26-28- март. 2012. С.62-63.

19. Исломов А.Х., Собирова Ф.А., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д. Синтез и гемостатическая активность супрамолекулярных комплексов производных лагохилина с ГК и её солями. // Матер. конф. молодых ученых «Актуальные. Проблемы химий природных соединений.» посвященной памяти С.Ю. Юнусова. Т., 19 марта 2012. С.22

20. Ҳамдамов Ў.И., Исломов А.Х., Далимов Д.Н. Лагохилус ўсимлигини маданийлаштириш. // Табиий бирикмалардан киш-лок хўжалигида фойдаланиш истиқболлари» Респ. илмий амалий анжумани материаллари тўплами ГулДУ 2013 й. 4-5 май Б.162.

21. Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Матчанов А.Д., Саидханов Б.А., Алимов М.М., Гафуров М.Б., Исломов А.Х. Кровостанавливающие средства на основе низкомолекулярных природных соединений. // Сборник трудов международной конференции «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». Ташкент. 15-16 ноября 2013 г. С. 369-384 (Обзорная статья).

22. Матчанов А.Д., Далимов Д.Н., Мухамедиев М.Г., Исломов А.Х., Собирова Ф.А. Супрамолекулярные комплексы на основе растительного сырья. // Тезисы докладов Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013». Санкт-Петербург (пос. Репино). - 17-21 июня 2013 г. С.413-414.

23. Зайнутдинов У.Н., Исломов А.Х., Айменова Ж.Е. Инебрин препаратининг аналитик тадқиқотлари. // Термиз Давлат Университети «Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари» IV-Республика илмий-амалий анжумани илмий мақолалари тўплами I қисм. 1-3 май 2014 й Б. 366-367

24. Ешибаев А.А., Айменова Ж.Е., Матчанов А.Д., Исломов А.Х. Результаты сравнительного исследования макро-и микроэлементного состава *Lagochilus inebrians* и *Lagochilus setulosus*. // Вестник КазНУ. № 2/1. (6). 2015. С.13-19. IF-0,037

25. Matchanov A.D., Usubbaev A.M., Islomov A.Kh., Tashpulatov F.N., Matchanov U.D., Esonov R.C. Development of HPLC method for the quantitative determination of glilagin tablets. Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference "Methodology of Modern Research". March 29, 2017. Dubai, UEA. - P.34-37.

26. Исломов А.Х., Зайнутдинов У.Н., Матчанов А.Д., Эсонов Р.С., Тошпулатов Ф.Н., Артикова Г. Маданийлаштирилган *Lagochilus inebrians* ўсимлиги ўсиш даврида лагохилин ацетил ҳосилаларининг тарқалиши. // Материалы VI. Научно практической конференции "Рациональное использование природных ресурсов южного приаралья" 2017. Нукус. С.174-176.

27. Исломов А.Х., Зайнутдинов У.Н., Матчанов А.Д., Эсонов Р.С., Тошпулатов Ф., Алланиязова М.К. *lagochilus inebrians* ўсимлиги вегетатив органлари дитерпеноидлари. // Академик Амин Бахиевнинг 80- йил-лик юбилейига бағишланган «Умри ўрнатқан олим» номли илмий амалий конференция. ЎзРФА Қарақалпоғистон булими. 28 апрель 2017 йил. Б. 67-69.

28. Исломов А.Х., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н. Лагохилин ацетил ҳосилаларининг глицирризин кислота ва унинг

моноаммонийли тузи билан супрамолекуляр комплекслари. //«Табиий бирикмалардан қишлоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари» Респ. илмий амалий анжумани материаллари тўплами. ГулДУ. 2018 й. 25-26 май Б.91-93.

29. Гафуров М.Б., Матчанов А.Д., Юлдашев Х.А., Выпова Н.Л., Ислотов А.Х., Эсонов Р.С., Алланиёзова М.К., Хашимова Н.Р., Ахунов А.А., Далимов Д.Н. Глицирризин кислота ва унинг қуйимолекуляр бирикмалар билан супрамолекуляр комплекслари.» //Табиий бирикмалардан қишлоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари» Респ. илмий амалий анжумани материаллари тўплами ГулДУ 2018 й. 25-26 май Б.73-74.

30.Ислотов А.Х., Эсонов Р.С., Собирова Ф.А., Раимова К.В., Якубова Н.Х., Мухамедов М.Г. Глицирризин кислотаси моноаммонийли тузи билан тетрацетиллагохиллиннинг комплекси эритмаларининг гидродинамик хоссалари. // ЎзМУ Киме факультети ХХІ-аср аналитик кимёси муоммолари ва ривожланиш истиқболлари илмий-амалий анжумани материаллари тўплами 10 декабрь 2018 йил Б.128-129.

Автореферат «Ўзбекистон биология журнали» таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (13.06.2019)

Босишга рухсат этилди: 18.06.2019 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда ракамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 20-06

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